



Les nouvelles catégorisations cliniques et leurs conséquences

The new susceptibility testing categories and their consequences

F. Schramm*, C. Ménard*, F. Jehl*

Après plusieurs années de consultation, l'EUCAST a modifié la définition des différentes catégories cliniques. Aujourd'hui, la catégorisation clinique revient à déterminer si une bactérie est :

- sensible à dose standard de l'antibiotique;
- sensible à forte exposition à l'antibiotique (forte exposition signifiant le plus souvent sensible à forte posologie);
- résistante à l'antibiotique.

On assiste donc à la disparition de l'ancienne catégorie intermédiaire qui, en fait, matérialisait surtout le constat d'une difficulté technique dans l'évaluation de l'antibiotique, couplé à une incertitude quant à son activité supposée, et assorti souvent d'une nécessité – déjà, mais empirique – d'utiliser de fortes posologies. En conséquence de quoi, il en résultait un rejet quasi systématique de la catégorie intermédiaire au profit d'antibiotiques catégorisés comme sensibles.

Bien que les nouvelles définitions figurent dans le communiqué du Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie (CASFM) depuis 2019, certains laboratoires n'ont pas encore "franchi le pas" et intégré ces changements, et s'interrogent encore sur la façon de les mettre en œuvre en routine. L'objectif de cet article est de présenter le rationnel qui sous-tend ces changements, d'en cerner l'impact au niveau du rendu des résultats et des conséquences sur le bon usage des antibiotiques, et de proposer des solutions quant aux méthodes d'implémentation de ces nouvelles données dans les systèmes d'exploitation des laboratoires, à travers un retour d'expérience sur la façon dont ces recommandations ont été mises en œuvre au CHU de Strasbourg.

Antibiogramme et concentrations critiques

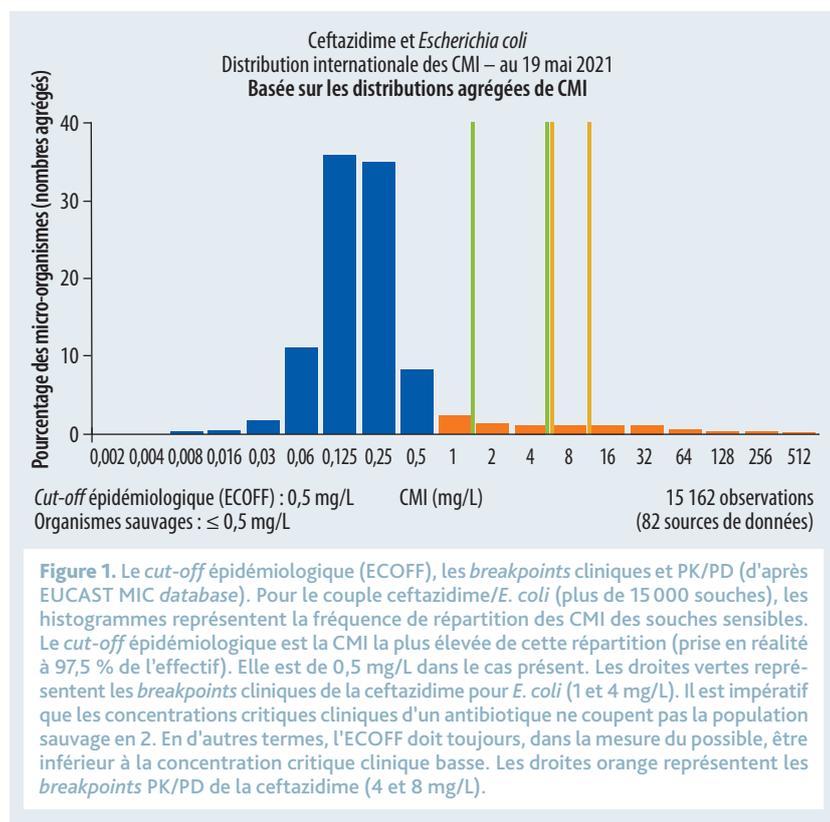
Faire un antibiogramme consiste à positionner des concentrations minimales inhibitrices (CMI), quels qu'en soient les modes de détermination (macro-dilution, microdilution, bandelettes à gradient), ou des diamètres (diffusion en milieu gélosé), en regard de concentrations ou diamètres dits critiques [1]. La ou les concentrations critiques des antibiotiques sont donc des éléments pivots dans l'évaluation de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. On comprend dès lors l'importance du mode de détermination des concentrations critiques, qu'il s'agisse de concentrations critiques pharmacodynamiques (PK/PD) ou cliniques (celles utilisées au quotidien dans la majorité des cas), ou encore des *cut-off* épidémiologiques (ECOFF). Les concentrations critiques sont établies à partir de 3 approches complémentaires.

Approche bactériologique

Cette approche passe par l'utilisation des ECOFF, définie comme la plus haute CMI que peut prendre un antibiotique vis-à-vis de bactéries appartenant au phénotype sauvage. Dans l'exemple de la *figure 1*, l'ECOFF

© La Lettre de l'Infectiologie
2021;36(4):162-73.

* Laboratoire de bactériologie,
CHU de Strasbourg.



Points forts⁺⁺

- » La pharmacodynamie a profondément modifié la catégorisation clinique des antibiotiques.
- » La nouvelle catégorie "sensible à forte posologie" ou "sensible à forte exposition", qui remplace l'ancienne catégorie "intermédiaire", doit être une incitation forte à l'utilisation des antibiotiques concernés.
- » Le succès du projet de mise en œuvre des nouvelles recommandations tient tout autant – sinon plus – dans les efforts consacrés aux actions pédagogiques menées auprès des cliniciens (et des étudiants), qu'à la qualité des actions entreprises pour modifier et améliorer la présentation des résultats.

Mots-clés

Antibiogramme
 Concentration critique
 Catégories cliniques
 Forte exposition
 Zone d'incertitude technique

de la ceftazidime est égal à 0,5 mg/L. En général, les sensibilités à l'intérieur d'une population sauvage ne se répartissent que sur quelques CMI. L'ECOFF est important dans la mesure où les *breakpoints* cliniques ne doivent jamais lui être inférieurs. Autrement dit, les concentrations critiques cliniques ne devraient jamais couper la distribution des CMI "sauvages", au moins pour les espèces cliniquement importantes. Les ECOFF de la majorité des couples antibiotique/bactérie sont consultables sur le site de l'EUCAST (<https://mic.eucast.org/search/>).

Approche pharmacodynamique

◆ La logique "PK/PD"

Le développement de nouveaux antibiotiques passe obligatoirement par une phase d'évaluation pharmacodynamique en plusieurs étapes qui se succèdent dans un ordre bien défini (figure 2) [2].

La première étape consiste à déterminer le type de bactéricidie dynamique caractérisant l'antibiotique: les antibiotiques se répartissent en 2 groupes selon leur modalité de bactéricidie dynamique, temps-dépendants (bêta-lactamines, glycopeptides), et concentration-dépendants (aminosides) [3].

Pour la deuxième étape, il convient de déterminer quels sont les paramètres dits "pharmacodynamiques" (certains parlent d'indices pharmacodynamiques) les plus fidèlement prédictifs de l'efficacité bactérioclinique et/ou de la capacité à prévenir l'émergence de résistance des antibiotiques en question. Cette étape, souvent longue et complexe, fait appel à des modèles d'infections expérimentales in vivo chez l'animal [4]. Ces modèles sont destinés à étudier l'influence de différents facteurs sur la bactéricidie de l'antibiotique: sa posologie unitaire, le mode de fractionnement de la posologie totale journalière, différentes voies d'administration, la nature de l'espèce bactérienne

Highlights

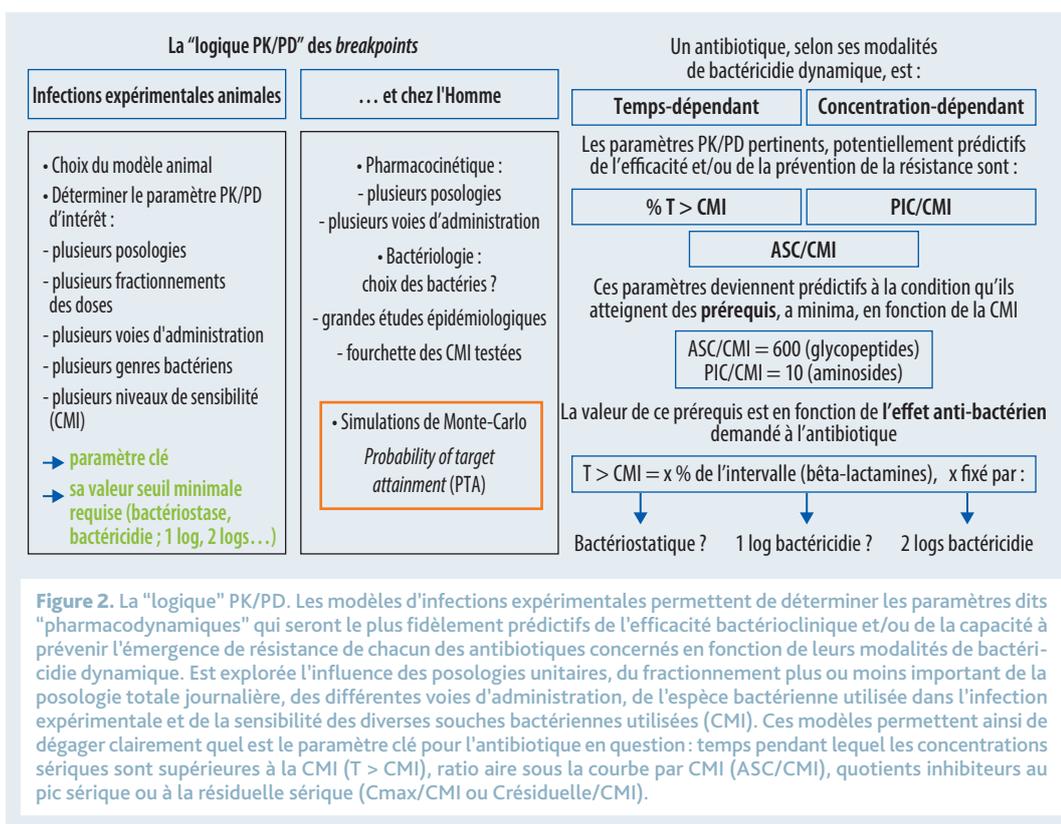
» *The pharmacodynamic approach of breakpoints has led to a deep modification of the susceptibility testing categories.*

» *The new category "susceptible increased exposure", replacing the old category "intermediate", should be a strong encouragement to the use of the concerned antimicrobials.*

» *To be successful, the implementation of these new recommendations is equally related to the pedagogical efforts toward physicians (and students), and to the attempts devoted to improve the reporting of the results.*

Keywords

Antibiogram
 Breakpoint
 Clinical categorization
 High exposure
 Area of technical uncertainty



utilisée dans l'infection expérimentale et l'influence de la sensibilité de diverses souches bactériennes utilisées. Ils permettent ainsi d'identifier le paramètre clé de l'antibiotique en question : temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI ($T > CMI$), ratio aire sous la courbe par CMI (ASC/CMI), quotients inhibiteurs au pic sérique ou à la résiduelle sérique (C_{max}/CMI ou $C_{résiduelle}/CMI$), concentration de prévention des mutants résistants (CPM), qui est la CMI de la sous-population minoritaire résistante dans une population majoritairement sensible (figure 3).

Puis il convient, lors d'une troisième étape, de définir précisément quelles sont les valeurs seuils de ces paramètres pour qu'ils soient prédictifs de l'efficacité bactérioclinique, ainsi que la capacité à prévenir l'émergence de résistance. Ces valeurs seuils, souvent qualifiées de "prérequis pharmacodynamiques" ou de "cibles" (*target* des Anglophones), sont variables selon l'amplitude de la bactéricidie recherchée au site infectieux (1 à 2 logs de décroissance bactérienne, voire uniquement une bactériostase). Ce prérequis peut varier en fonction de l'espèce bactérienne, ce qui justifie que l'on ait, depuis 2019, des *breakpoints* variables pour un antibiotique donné en fonction de la nature de la bactérie à éradiquer. Avec l'exemple du ceftobiprole (figure 4), le paramètre le mieux corrélé à l'activité bactéricide est le $T > CMI$ [5], et le prérequis minimal nécessaire est défini en fonction de l'espèce bactérienne visée. Ce constat est identique, quelle que soit la nature du paramètre clé : QI_{max} , $ASIC$, etc. Le tableau indique quelques prérequis pour les principaux paramètres PK/PD prédictifs de l'efficacité bactérioclinique.

◆ Le calcul des concentrations critiques PK/PD [2, 6-8]

La figure 5, p. 54 décrit la logique d'établissement des concentrations critiques, l'une pour un antibiotique temps-dépendant, une bêta-lactamine, dont le paramètre clé est le $T > CMI$, et l'autre pour un antibiotique dont le paramètre clé est le ratio ASC/CMI . Il en ressort que les concentrations critiques PK/PD ne sont pas uniquement spécifiques à l'espèce, mais aussi, et surtout, à la posologie utilisée [9]. Le corollaire a été une redéfinition radicale de la catégorie clinique intermédiaire (cf. infra).

Avec les couples antibiotique/bactérie pour lesquels il n'existe pas de concentrations critiques cliniques, les *breakpoints* PK/PD peuvent être utilisés comme concentrations critiques "cliniques".

Chez l'homme, les études de pharmacocinétique sont possibles à différentes posologies et selon diverses modalités de fractionnement de la dose, mais la confrontation avec les diverses espèces bactériennes entrant dans le spectre de l'antibiotique ne peut se faire que par des modélisations mathématiques. Il s'agit des simulations de Monte-Carlo. Elles permettent d'extrapoler, à des effectifs très nombreux, des résultats obtenus lors des études de pharmacocinétique, effectuées avec des populations de plus faibles effectifs sur la base de modélisations statistiques (figure 6, p. 54). Celles-ci permettent de calculer, pour chaque CMI prise par l'antibiotique et pour une posologie utilisable donnée, la probabilité d'être en adéquation avec les prérequis PK/PD de cet antibiotique, c'est-à-dire d'évaluer la chance d'atteindre la valeur du prérequis correspondant au paramètre PK/PD utile : c'est la PTA (*probability*

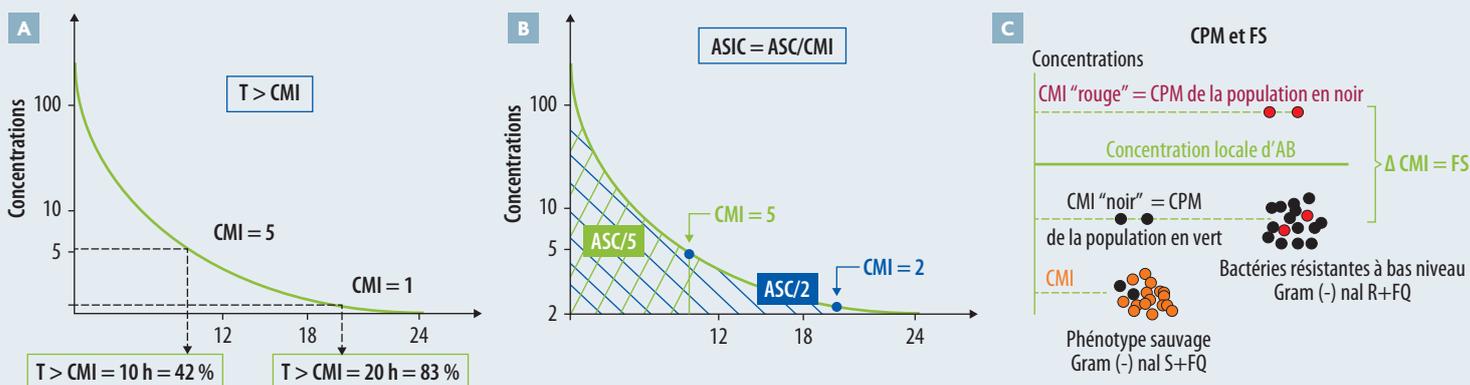
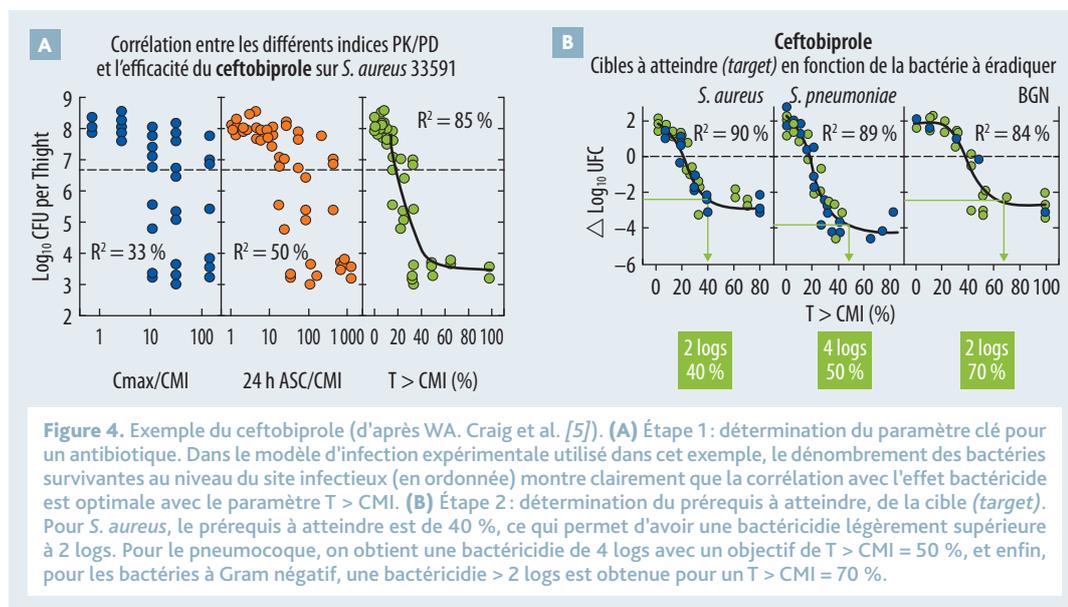


Figure 3. Les paramètres PK/PD. (A) $T > CMI$: il s'agit du temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI de l'antibiotique. Dans le cas présent, celui d'une administration intraveineuse directe et d'une CMI égale à 5 mg/L, les concentrations sont supérieures à cette valeur pendant 10 h, soit 42 % de l'intervalle entre 2 administrations. Si la CMI est égale à 1 mg/L, le $T > CMI$ augmente naturellement à 83 %. (B) $ASIC$: ASC/CMI . La surface sous la courbe à considérer pour le calcul est celle obtenue par les concentrations supérieures à la CMI. Dans le cas exposé, il s'agit d'une seule administration par 24 h. Le principe du calcul reste le même pour 2, 3, ou plus d'administrations par 24 h. (C) Concentration de prévention des mutants résistants (CPM) et fenêtre de sélection (FS). La population bactérienne (en vert), avec sa propre CMI (en vert), possède des mutants résistants préexistants (en noir), avec leurs propres CMI (en noir) plus élevées. Si la population de départ, comme dans le cas présent, est très sensible, la CPM (CMI en noir) reste relativement basse. Si le niveau de "départ" se situe plus haut, comme c'est le cas de la population principale – en noir dans cet exemple –, les mutants préexistants auront donc des CMI (en rouge) situées à un niveau plus élevé : c'est la CPM de la population en noir.



of *target attainment*, soit la probabilité d'atteindre le prérequis [10]. Cette probabilité doit toujours être ≥ 90 %. En deçà de cette valeur, le risque pris de traiter peut être considéré comme trop important. Une PTA < 90 %, qui ferait rejeter la CMI correspondante comme non atteignable, peut donc être optimisée par augmentation de la posologie (dans la limite du profil de sécurité, bien sûr), ou amélioration des modalités d'administration ; la PTA ainsi augmentée rendrait la CMI "atteignable" par l'antibiotique. La [figure 7, p. 55](#) illustre une des façons de représenter l'ensemble des PTA de chaque CMI prise par un antibiotique en fonction du prérequis exigé [10]. Ces exigences imposées aux concentrations critiques cliniques et PK/PD garantissent leur fiabilité.

Au reproche – légitime – initialement fait aux simulations de Monte-Carlo réalisées chez des patients "sains", les autorités ont rapidement répondu par l'obligation de les mener sur la base d'études pharmacocinétiques de populations réalisées dans de très nombreux types de situations pathologiques: divers degrés d'insuffisances rénales ou hépatiques, d'hyperclairance, patients de réanimation, sous ventilation mécanique, patients mucoviscidosiques ou obèses, ainsi que sur la base de concentrations tissulaires diverses (film alvéolaire, par exemple). Ainsi, les *breakpoints* qui en résultent sont spécifiques d'une posologie donnée, d'une voie d'administration, de modalités d'administration strictement déterminées (durée, etc.), d'un objectif PK/PD fixé pour une espèce ou un genre bactérien donné. Les résultats en termes de fiabilité ne sont valables que si ces conditions sont respectées [11].

Tableau. Les prérequis des principaux paramètres PK/PD.

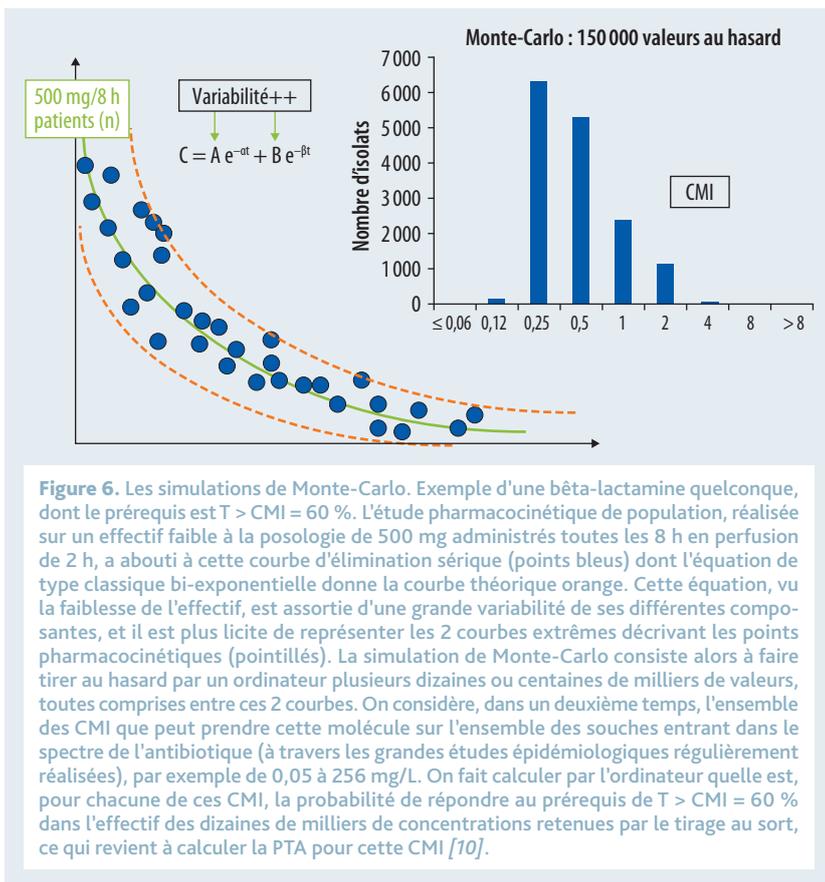
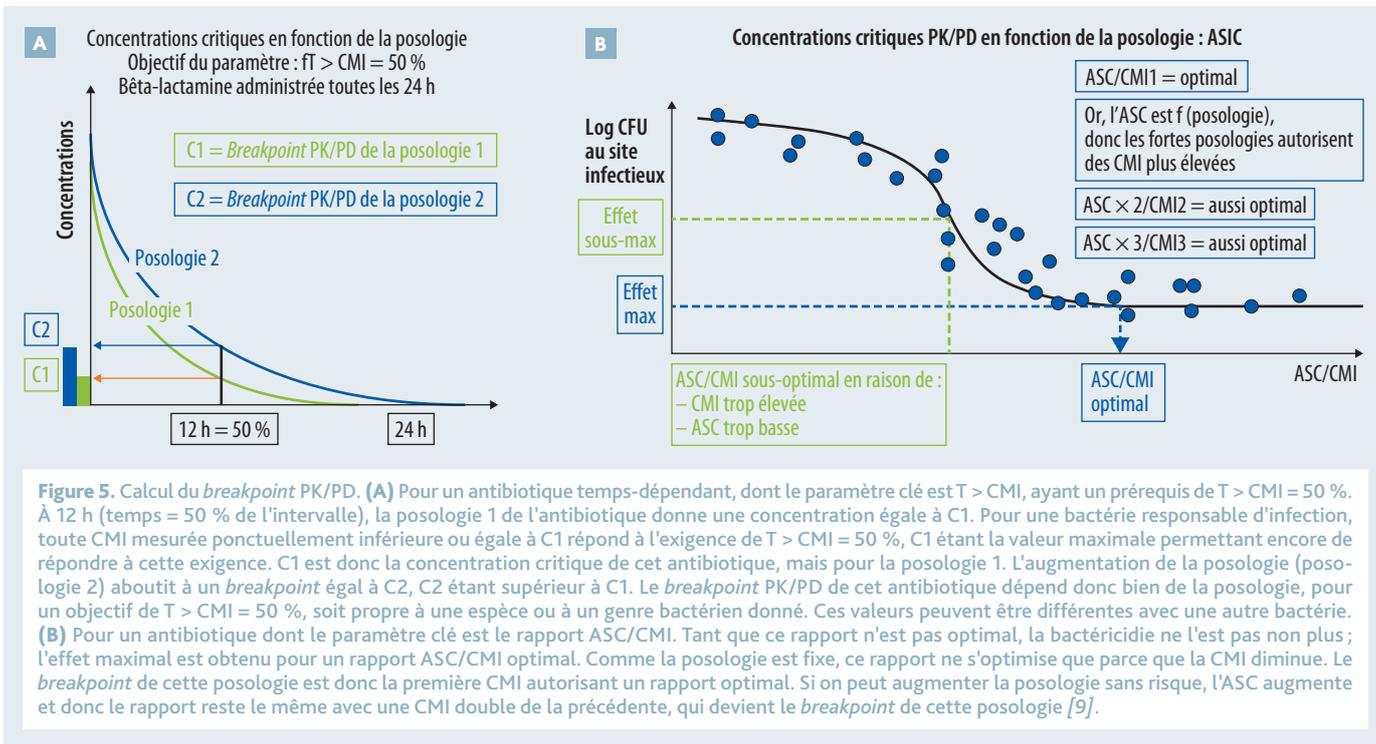
Antibiotiques	QI résiduel	QI pic	ASC/CMI	T > CMI
Bêta-lactamines	4-8 (infections sévères)		250 (prévention résistance)	40-80 % (selon le couple antibiotique/bactérie)
Aminosides		10		
Fluoroquinolones		12 (prévention résistance)	250 (efficacité)	
Glycopeptides	8-10		400 (efficacité) 600 (prévention résistance)	

Approche clinique

Conceptuellement, la concentration critique clinique d'un antibiotique est la CMI la plus élevée dotée d'une PTA de 90 à 100 % dans le respect strict des conditions d'administration.

Toutes les molécules récentes ont bénéficié de cette approche: ceftaroline, ceftobiprole, ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, tédizolide, etc. Au fil de l'utilisation des antibiotiques en clinique humaine, les *breakpoints* établis peuvent être revus, soit confortés soit infirmés, selon les résultats thérapeutiques.

En effet, les *breakpoints* cliniques peuvent être d'emblée volontairement abaissés par rapport aux *breakpoints* PK/PD si le positionnement des ECOFF le permet, autrement dit si les populations sauvages sont très sensibles et qu'il n'est, dès lors, pas "utile" d'avoir des *breakpoints* cliniques aussi élevés que les *breakpoints* PK/PD ([figure 1, p. 50](#)). Mais, dans certains cas, on donne aux *breakpoints* cliniques les



valeurs des breakpoints PK/PD. Dans ces situations, les résultats des études cliniques peuvent imposer une diminution de ces breakpoints, à la suite des échecs thérapeutiques trop fréquents liés à des CMI trop élevées, pourtant inférieures aux breakpoints initialement fixés. Dans ces études cliniques, l'analyse des échecs et des succès permet de dégager des valeurs seuils de CMI au-delà desquelles l'échec est probable. Ces valeurs seuils de CMI permettent d'affiner les concentrations critiques cliniques établies par les approches précédentes. Les exemples sont nombreux ; citons celui du traitement des bactériémies monomicrobiennes à bactéries productrices de BLSE par le céfépime, dont, ont constaté les auteurs, tous les échecs thérapeutiques étaient dus à des bactéries présentant une CMI du céfépime > 1 mg/L, alors que le breakpoint clinique de cet antibiotique (Clinical and Laboratory Standards Institute : normes américaines) était à 8 mg/L. Il s'ensuit, bien entendu, une diminution de ce breakpoint clinique [12].

Nouvelles catégories cliniques et zone d'incertitude technique

Pour bien comprendre les changements récents promus par l'EUCAST pour le rendu des antibio-

grammes, il est important de se rappeler comment était structuré l'ancien système. Pour la signification de l'ancienne catégorie "I" (intermédiaire), l'EUCAST regroupait 4 possibilités différentes :

- efficacité à condition d'utiliser l'antibiotique à forte dose ;
- efficacité (à dose standard) si l'antibiotique est physiquement concentré sur le site infectieux ;
- zone "grise" ou zone "tampon" destinée – pour de courtes plages bien précises de CMI ou de diamètres – à prévenir le risque de catégorisation clinique erronée (incertitude liée à la technique) ;
- incertitude sur l'efficacité thérapeutique intrinsèque de l'antibiotique.

Même si, dans les faits, la plupart des catégorisations "intermédiaires" dans l'ancien système correspondaient très majoritairement à la notion de forte dose (administrée ou disponible sur le site infectieux), le regroupement de plusieurs définitions sous un seul et même terme "intermédiaire", et l'impossibilité pour le clinicien de savoir précisément à laquelle de ces possibilités correspondait un résultat "intermédiaire", sont responsables d'une incompréhension majeure de cette catégorie. En effet, la signification d'un résultat "intermédiaire" utilisé pour désigner l'"incertitude sur la catégorisation clinique du résultat liée à la technique utilisée" est radicalement différente de celle utilisée pour signifier au clinicien une "probabilité de succès thérapeutique élevée sous condition d'utiliser l'antibiotique en question à forte posologie". En pratique, la catégorie "intermédiaire" était devenue une catégorie "ignorée", car généralement interprétée par les cliniciens comme signifiant que l'antibiotique serait résistant. Pour des souches multirésistantes, dont l'antibiogramme affiche une résistance à la plupart des molécules testées, ne laissant que quelques molécules avec une catégorisation "intermédiaire" et un nombre équivalent, voire plus faible, de molécules avec une catégorisation "sensible", la non-considération des molécules "intermédiaires" lors du choix thérapeutique conduisait inévitablement à l'utilisation systématique des antibiotiques présentant le spectre antibactérien le plus large.

Les nouvelles catégories cliniques

L'EUCAST a modifié la définition des catégories cliniques en 2019. Les définitions ont été modifiées pour les 3 catégories, avec un changement majeur pour l'ancienne catégorie "intermédiaire". La clé de voûte de ce système consiste en ce que les concen-

% T > CMI	0,5	1	2	4	8	16	32
30	100	100	100	100	96,7	17,6	1,10
40	100	100	100	99,5	90,1	8,24	0,824
50	100	100	100	98,9	75,0	5,22	0,824
60	100	100	99,5	96,7	63,5	4,67	0,824
70	100	99,7	98,9	92,0	50,8	4,12	0,824
80	100	99,5	98,1	90,0	33,8	2,47	0,824
90	99,7	99,2	96,4	75,0	26,6	2,20	0,549
100	99,5	98,4	93,7	61,5	18,4	2,20	0,549

Breakpoints :

entérobactéries :
0,25

S. aureus : 2

Figure 7. Représentation des résultats d'une simulation de Monte-Carlo réalisée sur le ceftobiprole (d'après AE. Muller et al. [10]). Pourcentage de patients atteignant une valeur donnée de T > CMI pour différentes CMI. Il s'agit donc de la PTA pour ces différentes CMI. On constate que pour un objectif de T > CMI = 40 % (staphylocoque), on dispose d'une PTA de 90,1 % jusqu'à une CMI de 8 mg/L. Or, le breakpoint clinique officiel du ceftobiprole pour *S. aureus* est de 2 mg/L. Cela confère ainsi à la molécule une grande marge de sécurité d'utilisation. En effet, une mesure de CMI est régulièrement entachée d'une erreur de 1, voire 2 dilutions. Dans un tel cas, mesurer comme étant à 2 (donc sensible) une CMI, qui en réalité est à 4 mg/L, ne fait courir aucun risque quant à la garantie d'atteindre malgré tout le prérequis PK/PD. Dans l'exemple présent, le même constat est fait pour les entérobactéries : PTA de 92 % pour un prérequis de T > CMI = 70 % jusqu'à une CMI = 4 mg/L, alors que le breakpoint est à 0,25 mg/L.

trations critiques permettent d'affecter l'une ou l'autre catégorie clinique au résultat brut de l'antibiogramme (diamètre d'inhibition ou CMI) sont dose-dépendantes : les résultats sont désormais indissociables de la dose d'antibiotique utilisée ou, plus précisément, de l'"exposition" de la bactérie que l'on cherche à traiter à l'antibiotique utilisé. L'ancienne catégorie "S" (sensible) devient "sensible à dose standard" (forte probabilité de succès thérapeutique avec l'utilisation d'un schéma thérapeutique standard de l'antibiotique), l'ancienne catégorie "I" devient "sensible à forte exposition" (forte probabilité de succès thérapeutique si l'exposition de la bactérie à l'antibiotique utilisé est augmentée), et la catégorie "R" (résistant) est précisée par le fait que le risque d'échec est élevé, quelle que soit l'exposition de la bactérie à l'antibiotique utilisé.

La notion de "forte exposition" regroupe désormais les 2 premières parties de l'ancienne définition : forte dose, ou forte concentration sur le site infectieux. La dose peut être augmentée en administrant des doses individuelles plus importantes de la molécule à chaque prise et/ou en raccourcissant l'intervalle entre les prises. L'exposition à l'antibiotique peut être optimisée en accroissant la dose, en modifiant le mode d'administration (administration intraveineuse à la place d'une administration orale, perfusion prolongée à la place d'une perfusion courte, voire perfusion continue), ou en raison des propriétés

pharmacocinétiques intrinsèques de l'antibiotique (concentration spécifique de l'antibiotique sur le site infectieux). Dans un souci de simplification et de compréhension, les termes "sensible à forte dose" ou "sensible à forte posologie" peuvent être utilisés en lieu et place de celui de "sensible à forte exposition", dès lors que des commentaires appropriés accompagnent le résultat – notamment pour les antibiogrammes effectués dans le cadre des infections urinaires, afin de préciser la notion que, tout en étant catégorisé "sensible à forte dose" ou "sensible à forte posologie", un traitement à dose standard peut être efficace si l'antibiotique, par ses propriétés pharmacocinétiques intrinsèques, est fortement concentré sur le site infectieux.

Pour résumer, on peut dire schématiquement que les nouvelles définitions permettent de passer d'un système comportant 2 catégories cliniques résistantes et 1 catégorie sensible, à un nouveau système comprenant 1 seule catégorie résistante et 2 catégories cliniques sensibles (sensible à dose standard et sensible à forte exposition).

Les utilisateurs qui ignorent les nouvelles définitions ou qui continuent de considérer la catégorie "I" comme une catégorie "incertaine", équivalente à la catégorie "R", ne verront pas de réels changements, et pour eux le nouveau système n'aura pas l'impact escompté. Cependant, les nouvelles définitions, bien plus claires et plus précises que les anciennes, devraient encourager l'utilisation plus fréquente des molécules catégorisées "I" sensibles à forte exposition, et éviter la prescription systématique des seules molécules catégorisées "S" sensibles à dose standard (celles ayant le spectre le plus large, carbapénèmes notamment) pour les antibiogrammes des souches multirésistantes.

Les 2 autres parties de l'ancienne définition de la catégorie clinique "intermédiaire" n'ont pas disparu. Au contraire, l'EUCAST a dû mettre en place une stratégie permettant d'en organiser la gestion. La notion de zone "grise" ou zone "tampon" est devenue l'*area of technical uncertainty* (ATU) ou zone d'incertitude technique (ZIT); quant à la quatrième et dernière partie de l'ancienne définition, les rares couples antibiotique/bactérie dont la zone "intermédiaire" caractérisait l'incertitude sur l'efficacité intrinsèque de la molécule ont fait l'objet de modifications de leurs concentrations critiques ou d'ajouts de notes, afin de "coller" à la nouvelle définition (exemple du triméthoprime-sulfaméthoxazole pour les entérocoques, avec un *breakpoint* désormais basé sur l'ECOFF en lieu et place d'une "vraie concentration critique clinique").

La zone d'incertitude technique

La ZIT doit être distinguée de l'incertitude associée à la mesure d'un diamètre ou d'une CMI. Comme toute mesure d'un paramètre biologique, celle d'un diamètre d'inhibition ou d'une CMI est associée à une variabilité intrinsèque aléatoire : on estime que la répétition d'une même mesure de CMI par un opérateur entraîné à la technique d'antibiogramme ne permet d'obtenir la valeur modale cible de CMI que dans 70 à 85 % des cas, avec 15 à 30 % des mesures obtenues à ± 1 dilution de raison 2 au-dessus ou en dessous de la valeur modale cible [13]. Pour la mesure d'un diamètre, on estime que la variation peut concerner une plage de 2 à 3 mm autour de la valeur cible. Pour la majorité des couples antibiotique/bactérie, ces variations ne sont pas à l'origine d'erreurs de catégorisation. En revanche, l'analyse des données recueillies par l'EUCAST au fil des années a permis d'identifier, pour certains couples antibiotique/bactérie bien précis, l'existence de courtes plages de diamètres et/ou CMI, très proches des concentrations critiques cliniques, associées à un manque accru de reproductibilité de la catégorisation clinique obtenue, et donc à un risque de catégorisation clinique erronée (fausse résistance ou fausse sensibilité). Le risque de catégorisation erronée peut être lié à différents facteurs :

- un défaut significatif de reproductibilité de la mesure *in vitro* (de diamètre ou de CMI) lorsque celle-ci est très proche de la concentration critique (par exemple, *Enterobacterales* et pipéracilline-tazobactam avec un diamètre à 19 mm, ou une CMI à 16 mg/L) ;
- un seuil critique qui coupe la population résistante (par exemple, *Enterobacterales* et amoxicilline-acide clavulanique pour les infections non urinaires, sur la plage de diamètre 19-20 mm, avec une possibilité de souches résistantes malgré une catégorisation brute "sensible" avec le diamètre critique à 19 mm) ;
- un seuil critique qui coupe la population sauvage (par exemple, *Pseudomonas* et colistine, avec une CMI à 4 mg/L aboutissant à une catégorisation brute "résistante" en lien avec la concentration critique à 2 mg/L, alors même que l'ECOFF est à 4 mg/L) ;
- un chevauchement global des populations sensibles et résistantes autour des diamètres et concentrations critiques (par exemple, *Staphylococcus aureus* et ceftobiprole).

Pour ces plages particulières de diamètres ou de CMI dénommées ZIT, il est particulièrement important de noter les points suivants :

- le nombre de couples antibiotique/bactérie concernés est très limité ; pour la très grande majorité des couples antibiotique/bactérie testés au laboratoire, la détermination de la catégorisation clinique est sans ambiguïté ;
- les plages de diamètres ou de CMI concernés sont étroites (les souches présentant des valeurs situées dans la ZIT ne représentent qu'une partie des souches analysées) ;
- l'incertitude est intrinsèquement liée à la technique utilisée, et une valeur en ZIT présente le risque d'une catégorisation clinique erronée, même si la technique utilisée est correctement mise en oeuvre par le laboratoire.

En postulant que la technique d'antibiogramme est parfaitement maîtrisée par le laboratoire et que les valeurs de diamètres et de CMI mesurés sont justes, la ZIT constitue ainsi une alerte qui permet au laboratoire d'indiquer au clinicien l'existence d'une incertitude sur la catégorisation de la molécule, voire d'œuvrer d'emblée activement à la résolution de cette incertitude par la réalisation de tests complémentaires. D'ailleurs, le CASFM incite fortement les laboratoires à signaler les résultats en ZIT et, si besoin, à effectuer des tests complémentaires. De manière à informer le clinicien prescripteur de l'incertitude qui peut peser sur la catégorisation clinique d'un couple antibiotique/bactérie concerné par ce type de situation et afin d'éviter au maximum le risque d'utilisation inappropriée d'un antibiotique dont la sensibilité n'est pas certaine, nous avons décidé localement de rendre les résultats bruts (de diamètre ou de CMI) situés en ZIT avec la formulation "non catégorisé". Si la situation clinique le nécessite, le prescripteur est invité à contacter le laboratoire pour discuter avec les biologistes de l'opportunité de procéder à la réalisation de tests complémentaires (par exemple, utilisation de techniques additionnelles, tests d'antibiotiques de seconde intention), si ceux-ci n'ont pas été déjà effectués ou prévus.

La notion d'incertitude technique repose donc maintenant entièrement sur la seule responsabilité du laboratoire et peut faire partie intégrante des résultats mis à disposition des cliniciens. La notion d'incertitude ayant été "retirée" de la définition des catégories cliniques, et sa gestion étant dorénavant totalement indépendante de la catégorisation clinique elle-même, on peut considérer que l'appropriation de la ZIT par les laboratoires constitue un levier important pour convaincre les cliniciens d'utiliser les molécules catégorisées "I" sensibles à forte dose avec le même niveau de confiance que les molécules catégorisées "S" sensibles à dose standard.

Implémentation au laboratoire

Les actions de communication

Pour la mise en place du nouveau système en routine dans notre laboratoire, il nous a semblé important de statuer, en premier lieu, sur la terminologie à employer pour les comptes rendus. Nous avons discuté le choix d'utiliser :

- la formule "forte exposition", assortie d'un commentaire systématique indiquant clairement que la forte exposition regroupe 2 notions différentes (forte dose, ou dose standard si l'antibiotique est fortement concentré sur le site infectieux) ;
- ou la formule "forte dose", assortie d'un commentaire systématique pour les antibiogrammes urinaires indiquant qu'en cas d'infection urinaire non compliquée, une dose standard peut être utilisée pour les molécules à bonne diffusion urinaire catégorisées "I".

En accord avec les infectiologues référents, nous avons décidé d'opter au CHU de Strasbourg pour la seconde solution ("sensible à forte dose" + commentaire pour les antibiogrammes urinaires), qui nous semble plus compréhensible par l'ensemble des cliniciens, y compris les non-spécialistes du domaine.

Une fois ce premier choix effectué, un des aspects les plus importants de cette mise en place a reposé sur la communication auprès des cliniciens de l'établissement. Dans notre expérience, une présentation en Commission des anti-infectieux, suivie d'une communication ciblée basée sur des rencontres avec les principaux services prescripteurs d'antibiotiques (services d'infectiologie et de médecine interne, et les réanimations), puis une communication plus large via une lettre d'information diffusée à l'ensemble du personnel médical du CHU ont permis d'obtenir une bonne compréhension des changements à mettre place.

Le paramétrage informatique

Le fait de conserver ou non les lettres S, I ou R a fait – et continue de faire – l'objet de vives controverses, opposant, d'un côté, les militants de nouvelles lettres (HE pour *high exposure* ou IE pour *increased exposure*, dans les pays anglophones ; F et SFP pour sensible à forte posologie ou SFE pour sensible à forte exposition, en France) et, de l'autre côté, les partisans d'un maintien des lettres actuelles S, I ou R [14]. Le choix retenu par l'EUCAST a été de

maintenir les lettres S, I ou R, et d'en modifier la signification. Ces catégorisations, bien que moins faciles à appréhender lors des actions pédagogiques auprès des utilisateurs francophones ("I" pour *increased exposure* facilitant la compréhension pour les pays anglophones), présentent un certain nombre d'avantages non négligeables. L'utilisation des lettres S, I ou R est profondément ancrée dans les domaines scientifiques et médicaux, les recommandations, les ouvrages de référence, ou encore les programmes de surveillance. Mais l'avantage le plus important réside dans le fait que le maintien de la lettre "I" dans les systèmes informatiques embarqués des automates d'antibiogramme et dans les systèmes informatiques des laboratoires autorise une transition beaucoup plus rapide que si la création de nouvelles lettres avait été rendue obligatoire. Une modification des lettres aurait requis un redéveloppement important des logiciels embarqués des automates et des SIL, avec des délais de mise en application très longs et variables d'un fournisseur à l'autre, et l'utilisation concomitante de 2 systèmes parallèles au sein d'un même pays (de nouvelles lettres utilisées par les utilisateurs les plus avancés, et les anciennes lettres utilisées par d'autres utilisateurs ayant besoin de plus de temps pour mettre en place ces changements), sur une période longue, probablement de quelques années, aurait représenté un facteur important de corruption du système de rendu des antibiogrammes et des réseaux de surveillance.

Le rationnel fourni par l'EUCAST et notre propre expérience locale nous conduisent à encourager fortement les laboratoires à ne pas changer les lettres S, I ou R actuellement utilisées dans les SIL et les automates d'antibiogramme pour rendre les résultats "sensible à dose standard", "sensible à forte dose (ou forte exposition)" et "résistant". La possibilité d'utiliser les lettres alternatives déjà existantes (ou de demander la création de nouveaux codes) dans le SIL et/ou sur les automates peut, en revanche, être intéressante pour disposer d'une modalité "pratique" additionnelle de gestion de la ZIT par le laboratoire.

Le paramétrage informatique a consisté pour nous à modifier l'algorithme effectuant la traduction des lettres S, I ou R saisies dans le SIL en de nouveaux libellés "sensible à dose standard", "sensible à forte dose" et "résistant". Nous en avons profité pour inclure dans l'algorithme une conversion automatique "sensible à forte dose" pour les résultats "S", qui pourraient être saisis par erreur en lieu et place de "I" pour tous les couples antibiotique/bactérie nécessitant une forte posologie obligatoire. De plus, pour les genres bactériens dont seules certaines molécules présentent

la particularité de disposer d'un *breakpoint* basé sur l'ECOFF (par exemple, aminosides en traitement des infections systémiques à *Enterobacterales*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et staphylocoques, ou triméthoprime-sulfaméthoxazole avec les entérocoques), nous avons paramétré l'algorithme afin que les résultats "S" de ces couples antibiotique/bactérie particuliers soient rendus avec le libellé spécifique "absence de résistance" en lieu et place de "sensible à dose standard", les distinguant ainsi des couples antibiotique/bactérie associés à de "vrais" *breakpoints* cliniques. Enfin, nous avons également intégré dans cet algorithme une formulation spécifique pour les résultats d'antibiogrammes des bactéries ne disposant d'aucune concentration critique clinique. Pour ces antibiogrammes particuliers, des molécules "PK/PD" associées aux concentrations critiques PK/PD mentionnées au chapitre 4 de la version 2021 des recommandations du CASFM [1] ont été créées de manière à convertir en S, I ou R le résultat de la CMI saisie dans le SIL, et à les traduire avec les libellés respectifs suivants: "utilisable avec précaution à dose standard", "utilisable avec précaution à forte dose" et "utilisation déconseillée". Pour les antibiotiques ne disposant pas de concentrations critiques PK/PD, des molécules "ECOFF" ont également été créées. Les ECOFF étant par définition variables d'une espèce bactérienne à l'autre, aucun pivot de conversion automatique n'a été programmé pour ces molécules: le biologiste est amené à insérer manuellement les lettres "S" ou "R" dans le SIL en fonction des CMI mesurées et des valeurs consensuelles d'ECOFF établies dans notre laboratoire pour une liste non exhaustive, mais néanmoins assez complète, de couples antibiotique/bactérie, avec les traductions respectives suivantes: "utilisable avec précaution" et "utilisation déconseillée". Pour la ZIT, nous avons eu la possibilité d'utiliser la lettre "D" dans notre SIL, et nous lui avons attribué le libellé "non catégorisé". Des commentaires automatiques ont également été créés pour accompagner les résultats de chaque antibiogramme: un commentaire général indique le lien intranet vers le tableau des posologies mis à disposition des utilisateurs, un commentaire spécifique aux antibiogrammes urinaires indique que les molécules à bonne diffusion urinaire, qui ne sont pas catégorisées résistantes, peuvent être utilisées à dose standard pour le traitement des infections urinaires non compliquées (permettant ainsi d'intégrer la définition complète de la "forte exposition": efficacité si la molécule est fortement concentrée sur le site infectieux), et un commentaire associé aux molécules en ZIT invite à contacter le laboratoire pour

d'éventuels tests complémentaires à réaliser pour les molécules non catégorisées (incertitude du résultat lié à la technique utilisée). Enfin, un commentaire spécifique aux antibiogrammes des bactéries dépourvues de concentrations critiques cliniques indique l'utilisation des concentrations critiques PK/PD ou basées sur les ECOFF. Des exemples sont donnés dans la **figure 8** et sont également disponibles en annexe 3 du CASFM [1].

Le paramétrage informatique a nécessité un développement complexe pour notre laboratoire, car il avait pour ambition de répondre à l'ensemble des problématiques soulevées par les nouvelles recommandations. Cependant, le paramétrage informatique à réaliser peut se limiter à des modifications du transcodage entre les "lettres" saisies dans le SIL et la formulation "texte" présentée sur le compte-rendu, voire à des solutions plus minimalistes, basées sur l'ajout de commentaires (contextuels ou non) précisant la signification des lettres S, I ou R. Pour les laboratoires dont le SIL ou le serveur de résultats ne

permettent pas l'utilisation d'un texte développé et contraint la présentation des résultats au seul affichage de lettres, il nous semble tout à fait possible de forcer une conversion des lettres S, I ou R saisies dans le SIL en S, SFP ou R ou S, SFE ou R, voire de continuer à faire apparaître S, I ou R, dès lors qu'un commentaire indique clairement la définition des lettres utilisées. Cette solution devrait permettre à tous les laboratoires d'implémenter le nouveau système en routine, avec la conservation des lettres S, I ou R dans le SIL (et donc dans les systèmes de surveillance), tout en adoptant des "traductions" adaptées, compréhensibles par tous les cliniciens, sur les comptes-rendus en version papier ou diffusés sur les serveurs de résultats.

La problématique des posologies

Les nouvelles définitions et leur formulation imposent, bien plus qu'auparavant, la mise à disposition, pour les cliniciens, d'un tableau des posologies.

Informatique du laboratoire (SIL)			Compte-rendu/serveur de résultats			
A	<i>Escherichia coli</i>		Catégorisation clinique			
	Amoxicilline - ac. clavulanique (U)	S	Amoxicilline - ac. clavulanique (infections urinaires non compliquées)	sensible à dose standard		
	Amoxicilline - ac. clavulanique (Non-U)	R	Amoxicilline - ac. clavulanique (autres indications)	résistant		
	Pipéracilline - tazobactam	D	Pipéracilline - tazobactam	non catégorisé		
	Lévofloxacine	I	Lévofloxacine	sensible à forte dose		
	Amikacine (Non-U)	S	Amikacine (infections systémiques)	absence de résistance		
	Commentaire urinaire	En cas d'infection urinaire non compliquée, les molécules à élimination urinaire prédominante catégorisées non résistantes peuvent être utilisées à dose standard Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur l'intranet à la rubrique "Modalités d'administration et posologies des antibiotiques" Pour les molécules non catégorisées (incertitude du résultat liée à la technique utilisée) contacter le laboratoire pour d'éventuels test complémentaires				
	Commentaire général					
	Commentaire ZIT					
B	<i>Eikenella corrodens</i>		CMI	Catégorisation		
	Ceftriaxone (PK/PD)	1	S	Ceftriaxone	1 mg/L	utilisable avec précaution (à dose standard)
	Amoxicilline (PK/PD)	4	I	Amoxicilline	4 mg/L	utilisable avec précaution (à forte dose)
	Ciprofloxacine (PK/PD)	12	R	Ciprofloxacine	12 mg/L	utilisation déconseillée
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole (ECOFF)	0,25	S	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	0,25 mg/L	utilisable avec précaution
		Commentaire général	Les posologies (dose standard et forte dose) sont consultables sur l'intranet à la rubrique "Modalités d'administration et posologies des antibiotiques" Il n'existe pas de concentrations critiques cliniques pour ce micro-organisme. L'interprétation se fait à l'aide des concentrations critiques pharmacodynamiques et/ou des concentrations critiques des souches sauvages			
	Commentaire antibiogrammes PK/PD-ECOFF					

Figure 8. Exemples de formulations utilisées pour les résultats d'antibiogramme. Des exemples de formulations possibles des résultats d'antibiogramme sont donnés pour une bactérie classique (*E. coli*) disposant de *breakpoints* cliniques spécifiques (**A**), et pour une bactérie (*Eikenella corrodens*) dépourvue de concentrations critiques cliniques (**B**). Les résultats saisis dans le SIL sont présentés dans l'encart de gauche, et la présentation des résultats figurant sur le compte-rendu papier ou disponibles sur le serveur de résultats est affichée dans l'encart de droite.

Références bibliographiques

1. Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie, EUCAST. Recommandations V.1.0, avril 2021. <https://www.sfm-microbiologie.org/2021/04/23/casfm-avril-2021-v1-0/>
2. Mouton JW. Setting clinical MIC breakpoints from a PK/PD point of view: it is the dose that matters. In: Vinks AA et al. (eds). *Fundamentals of antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics*. New York: Springer-Verlag, 2014:45-61.
3. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1986;108(5 Pt 2):835-40.
4. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
5. Craig WA, Andes DR. In vivo pharmacodynamics of ceftobiprole against multiple bacterial pathogens in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(10):3492-6.
6. Jehl F et al. Staphylococcus aureus méticillino-résistants : concentrations critiques et pharmacodynamie de la vancomycine et des nouvelles céphalosporines. *Journal des Anti-infectieux* 2017;19(2):48-57.
7. Van Herendaal B et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care* 2012;2(1):22.
8. Mouton JW et al. The role of pharmacokinetics/pharmacodynamics in setting clinical MIC breakpoints: the EUCAST approach. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(3):E37-45.
9. Riccobene TA et al. Population PK modeling and target attainment simulations to support dosing of ceftaroline fosamil in pediatric patients with acute bacterial skin and skin structure infections and community-acquired bacterial pneumonia. *J Clin Pharmacol* 2017;57(3):345-55.

 Retrouvez
l'intégralité
des références
bibliographiques
sur www.edimark.fr

Les concentrations critiques cliniques – et la catégorisation clinique qui en découle – sont dose-dépendantes, et le tableau des posologies proposé par l'EUCAST, qui figure en annexe 7 des dernières versions du CASFM [1], donne les valeurs des posologies auxquelles les concentrations critiques cliniques se rapportent. En aucun cas ce tableau des posologies ne doit être considéré comme un guide thérapeutique : sa fonction est d'indiquer aux utilisateurs quelle est la posologie minimale requise pour que la catégorisation clinique qui découle d'un résultat d'antibiogramme soit valable. Tout schéma thérapeutique qui permet d'obtenir une "exposition" égale ou supérieure à celle qui résulte des valeurs indiquées dans le tableau présente une efficacité thérapeutique équivalente, avec néanmoins le risque que l'utilisation de doses nettement plus fortes que celles proposées expose le patient aux effets toxiques des molécules utilisées. Mais les utilisateurs doivent aussi et surtout être sensibilisés au fait qu'avec des schémas thérapeutiques qui conduisent à une "exposition" plus faible que celle qui résulte des valeurs indiquées dans le tableau, les concentrations critiques utilisées risquent de ne plus être valides : la catégorisation clinique indiquée sur le résultat de l'antibiogramme peut ainsi être erronée (résultat faussement sensible) avec, in fine, un risque d'échec thérapeutique ou, a minima, un risque de sélection de mutants résistants.

Pour certaines molécules, les posologies indiquées dans le tableau des dosages proposée par l'EUCAST peuvent sembler "sous-dosées" par rapport aux schémas thérapeutiques habituellement utilisés en France. Dans l'attente d'une version adaptée du tableau des posologies, que le CASFM ambitionne de proposer prochainement, nous avons décidé avec les infectiologues de notre CHU de mettre à la disposition des cliniciens un tableau spécifique "local", accessible sur l'intranet de l'établissement, dans lequel quelques posologies ont été adaptées pour correspondre aux habitudes de prescription locales, et certaines molécules ont été masquées.

La problématique spécifique des antibiogrammes de *Pseudomonas*

Pour un certain nombre de couples antibiotique/bactérie, l'utilisation de fortes doses d'antibiotiques est obligatoirement requise pour le traitement des souches sauvages. Parallèlement à la mise en place des nouvelles définitions, l'EUCAST a décidé de modifier les concentrations critiques de ces

quelques couples antibiotique/bactérie, avec des valeurs volontairement fixées à un seuil inatteignable de "≥ 50 mm" ou "≤ 0,001 mg/L", de manière à ce que l'ensemble de la population sauvage soit catégorisée a minima "I" sensible à forte dose. Parmi ces couples antibiotique/bactérie, on peut citer par exemple les fluoroquinolones pour les staphylocoques, ou l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole pour *Stenotrophomonas maltophilia*. La particularité pour *Pseudomonas* réside dans le fait que la plupart des antibiotiques testés sont des molécules "à forte dose obligatoire", et que, avec le nouveau système, les antibiogrammes des souches sauvages sont désormais rendus "I" sensibles à forte dose pour la majorité des molécules, à l'exception de quelques-unes, dont le méropénem. Pour un certain nombre d'établissements, la problématique du *Pseudomonas* semble constituer un frein majeur à la mise en place des nouvelles recommandations. En effet, rendre sensibles à forte exposition l'ensemble des antibiotiques, à l'exception du méropénem, peut contribuer à la mise en place de traitements inappropriés, par méropénem, d'infections à souche sauvage de *Pseudomonas*. Néanmoins, il faut aussi noter, en sens inverse, qu'une réponse "S" à tous les antibiotiques testés pour *Pseudomonas* est, elle aussi, inappropriée, si elle n'est pas assortie des éléments permettant de comprendre que, pour la plupart des molécules, la forte dose est obligatoire. À ce titre, la combinaison des nouvelles définitions et des nouvelles concentrations critiques permet aux laboratoires de faire facilement apparaître sur les résultats d'antibiogramme la notion de forte dose, sans en passer par l'artifice de commentaires compliqués et sans modification majeure du paramétrage informatique des SIL.

Il nous semble impératif d'entreprendre un travail de communication en amont des changements à mettre en place, notamment en faisant passer le plus largement possible le message que les chances de succès thérapeutique pour un antibiotique catégorisé "sensible à forte posologie" sont, a minima, aussi importantes, voire plus élevées, que celles liées à un antibiotique catégorisé "sensible à posologie standard" lorsque les diamètres ou CMI sont proches des concentrations critiques. L'utilisation de commentaires spécifiques aux antibiogrammes de *Pseudomonas* – au moins de façon transitoire – peut constituer une solution, de même que le masquage systématique du méropénem (mais aussi de la colistine et des associations ceftolozane-tazobactam et ceftazidime-avibactam, si ces molécules sont testées en première intention) pour les souches sauvages.

Références bibliographiques (suite de la page 60)

10. Muller AE et al. Monte Carlo simulations based on phase 1 studies predict target attainment of ceftobiprole in nosocomial pneumonia patients: a validation study. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(5):2047-53.

11. Torres E et al. Impact of borderline minimum inhibitory concentration on the outcome of invasive infections caused by Enterobacteriaceae treated with β -lactams: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34(9):1751-8.

12. Lee NY et al. Cefepime therapy for monomicrobial bacteremia caused by cefepime-susceptible extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: MIC matters. *Clin Infect Dis* 2013;56(4):488-95.

13. Mouton JW et al. MIC-based dose adjustment: facts and fables. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(3):564-8.

14. EUCAST. EUCAST proposes to retain susceptibility categories "S, I, and R" but to change the definitions to "Susceptible, standard dosing regimen", "Susceptible, increased exposure", and "Resistant". Consultation (3rd) February 23 – April 10, 2018. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Consultation/2018/EUCAST_intermediate_2018_February_23_General_Consultation.pdf