

Breakpoints (concentrations critiques) de l'EUCAST: ce que vous avez voulu savoir sans oser le demander...

Paul M. Tulkens

Représentant de l'*International Society of Chemotherapy* (ISC)
auprès de l'EUCAST (2007-)

Membre de l'EUCAST *Steering Committee* (2008-2010)

Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire
Louvain Drug Research Institute
Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique



Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

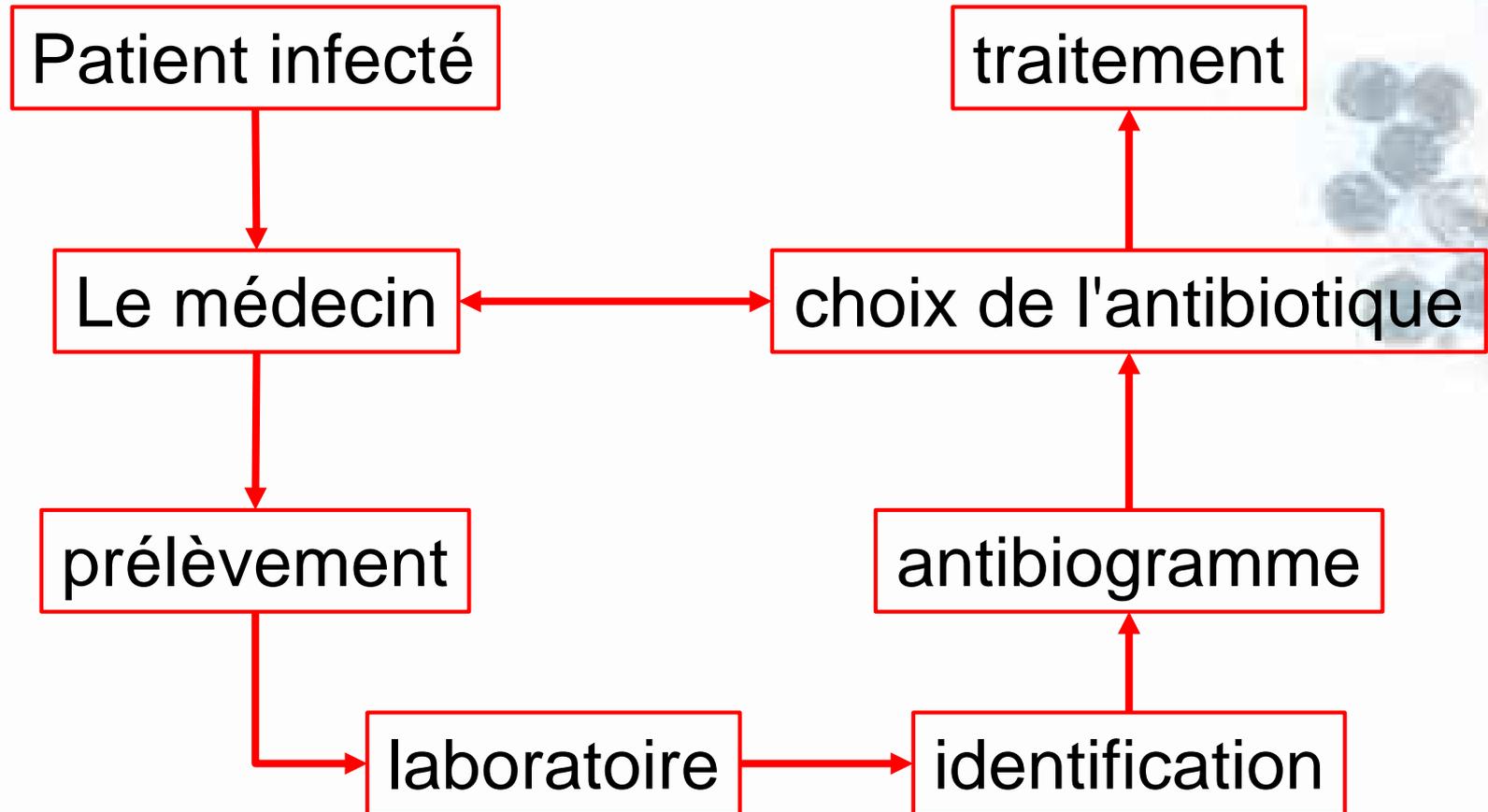
Un hôpital
pour la Vie

**Séminaire du Service
de Microbiologie
23 Mars 2018**

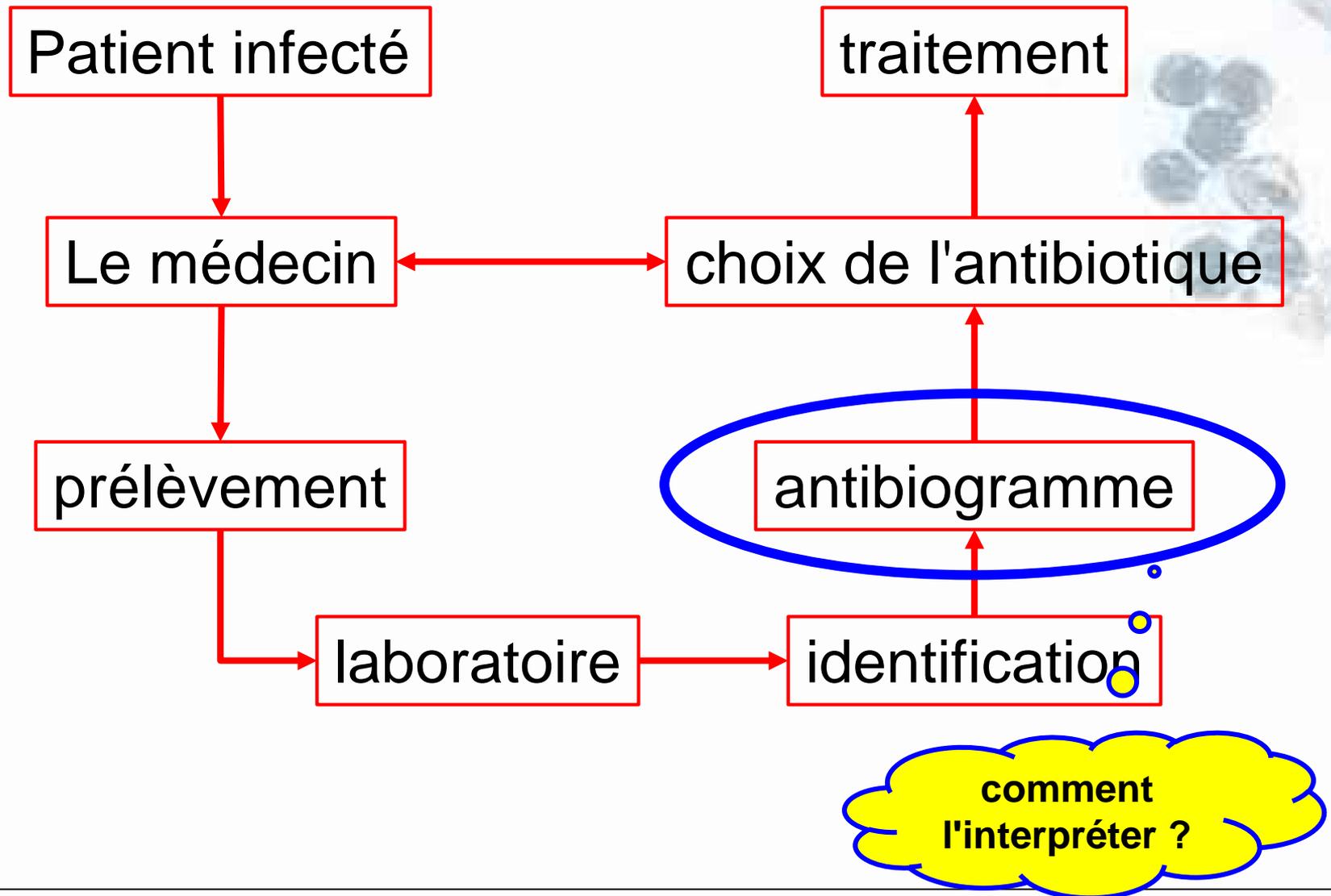
Contenu de la présentation

- Pourquoi des "valeurs (concentrations) critiques" et LES problèmes...
- Le PK/PD (un rappel)
- Pourquoi et comment l'EUCAST
(European Committee for Antibiotic Susceptibility Testing)
- Du côté de l'Oncle Sam... (CLSI / FDA)
- En guise de conclusion ...

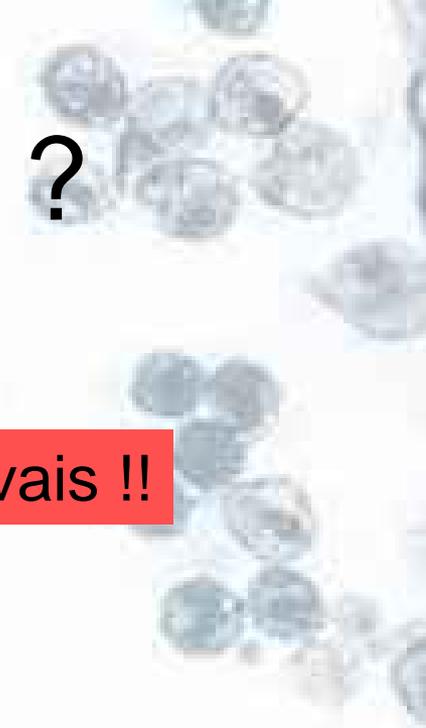
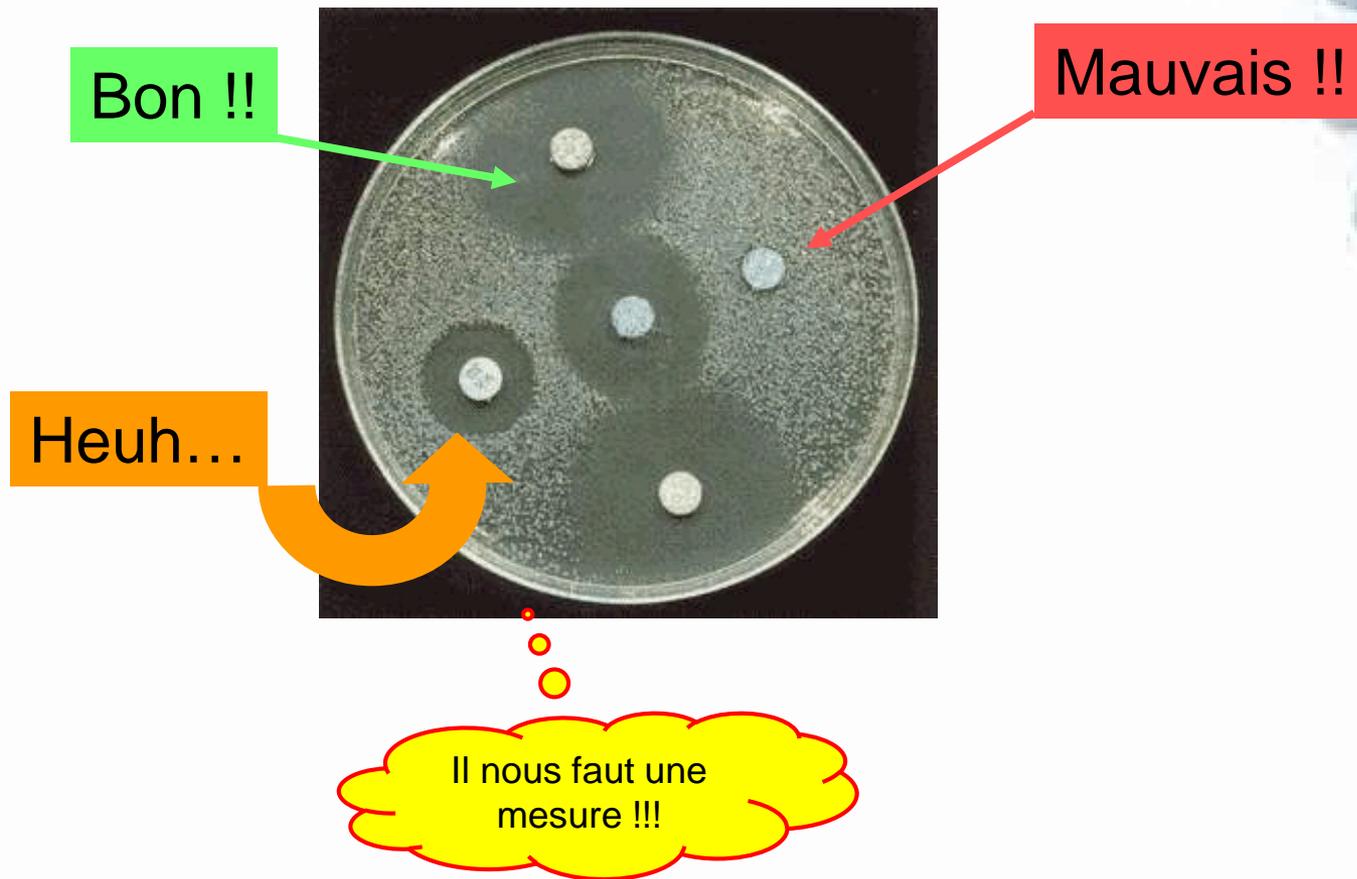
Le parcours (idéal) de l'information



Le parcours (idéal) de l'information



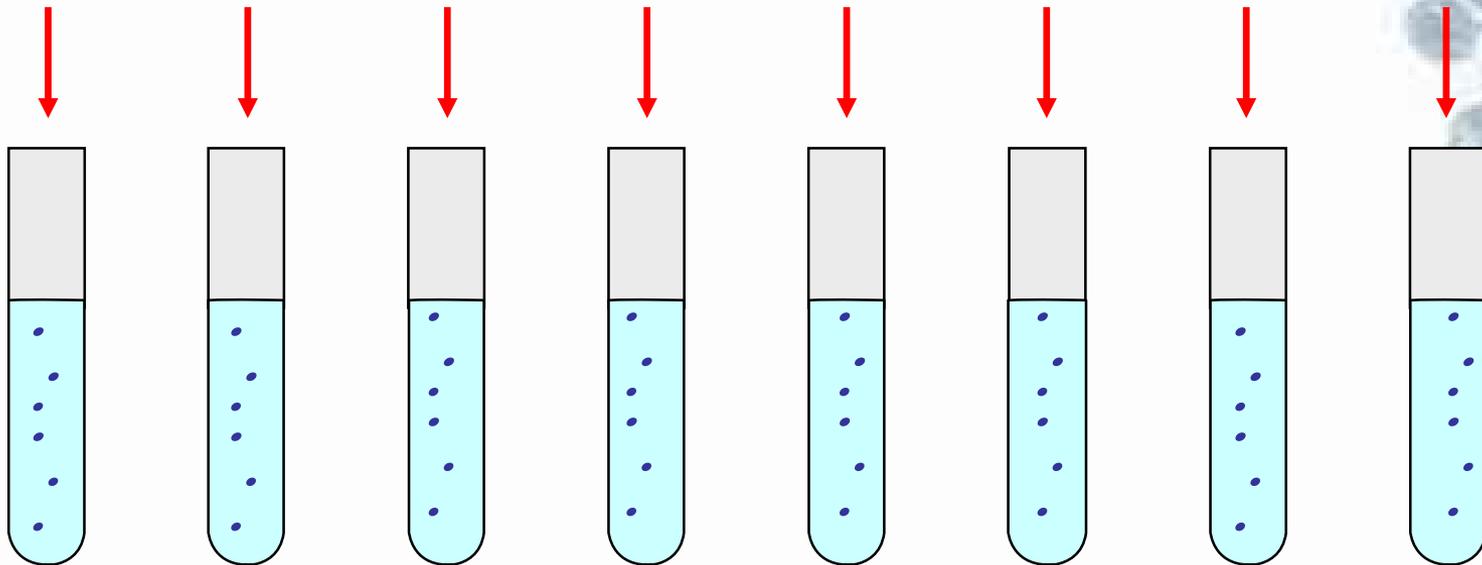
Des réponses simples ?



La mesure de base: la **Concentration Minimale Inhibitrice** * ...

La cible est la bactérie

inoculation d'une quantité identique et connue de bactéries ($\sim 10^5$ CFU/mL) dans chaque tube

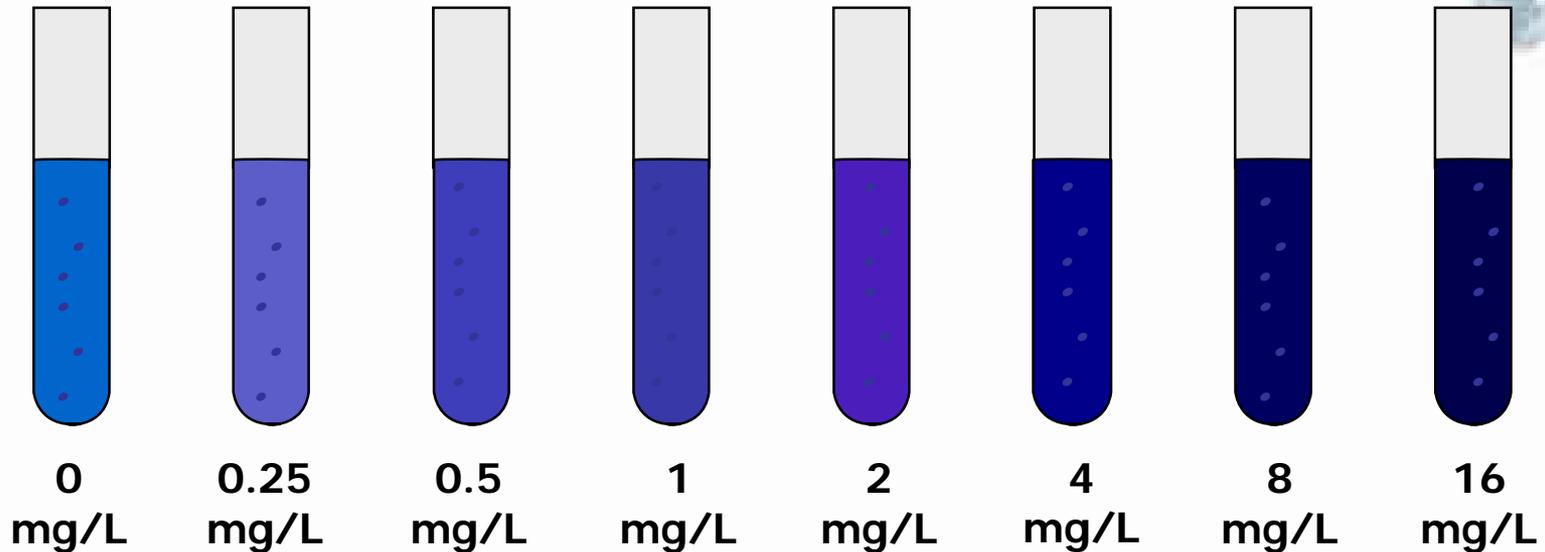


* MIC en anglais (Minimal Inhibitory Concentration)

La mesure de base: la **Concentration Minimale Inhibitrice** * ...

La cible est la bactérie

concentration
croissante
d'antibiotiques



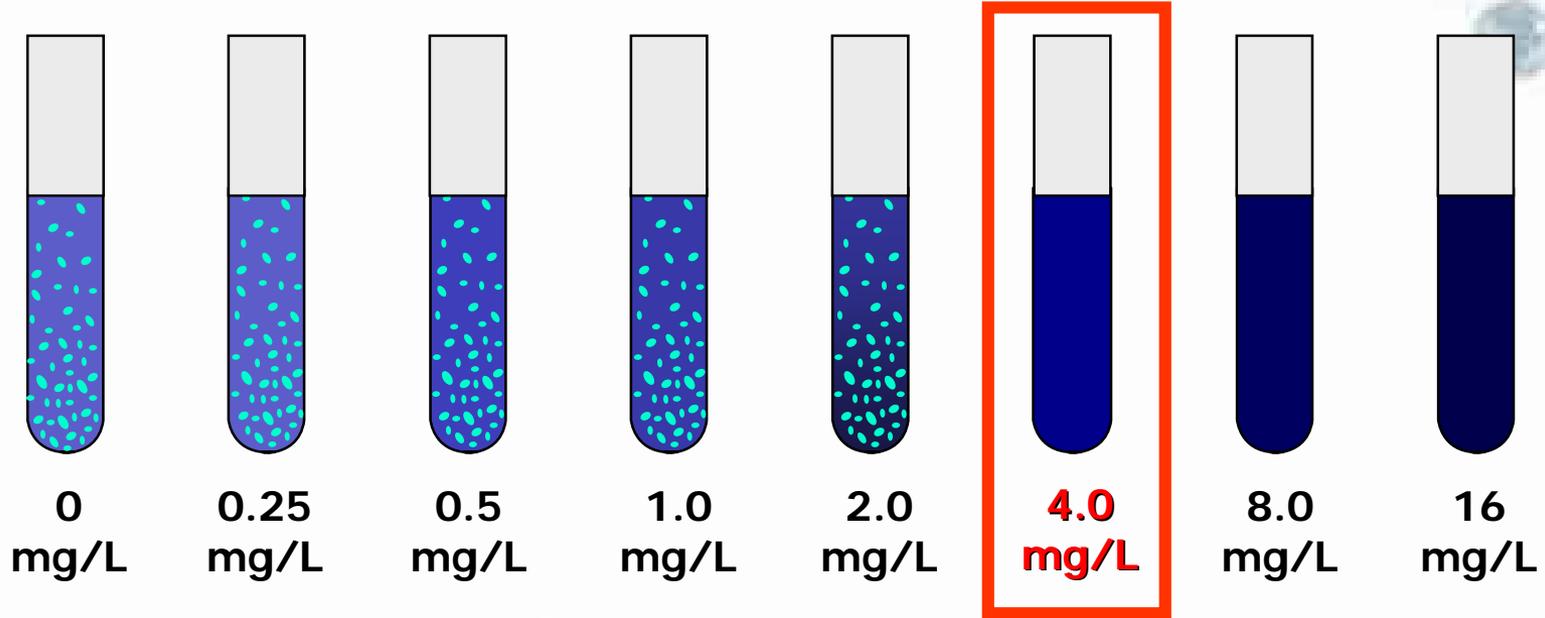
!! progression
géométrique

La mesure de base: la **Concentration Minimale Inhibitrice** * ...

La cible est la bactérie

24h plus tard ...

CMI = Concentration la plus faible pour laquelle il y a inhibition de la croissance bactérienne



La mesure de base: la **Concentration Minimale Inhibitrice** * ...

La cible est la bactérie

24h plus tard ...

CMI = Concentration la plus faible pour laquelle il y a inhibition de la croissance bactérienne

Il y a beaucoup de méthodes pour mesurer de façon directe ou indirecte la CMI d'un antibiotique...

- diffusion en plaque (diamètres)
- automates (inhibition de croissance)
- analyses morphologiques...

Mais la (micro)dilution est la **méthode de référence**...

Comment juger de cette CMI?

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters

Version 8.0, valid from 2018-01-01

This document should be cited as "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>."

Enterobacteriaceae (new taxonomy: Enterobacterales*)

Carbapenems ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	2	10	24	21
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem ²	2	8	10	22	16
Meropenem	2	8	10	22	16

Vous avez dit "valeur critique" ?

- Un chiffre 'magique' obtenu par le microbiologiste sur base d'un examen *in vitro* et qui a pour but de prédire si l'antibiotique sera ou non efficace *in vivo*.
- Les résultats microbiologiques sont obtenus sous forme de variable continue¹, mais ces données sont traduites pour le clinicien en
 - sensible ... (S)
 - intermédiaire... (I)
 - résistant ... (R)



qui est ce que **clinicien** recevra !

¹ diamètres, vitesse de croissance, ... convertis en CMI [progression géométrique]

Mais à quoi peuvent (bien) servir des valeurs (concentrations) critiques?

Franchement, je me le suis souvent demandé ...



Pourquoi donc des concentrations critiques?

Peut-être parce que...

1. les médecins aiment savoir si la bactérie est **bonne** ou **mauvaise** ...
2. les Autorités aiment pouvoir dire "**Faites ceci**" et "**Ne faites pas cela**" ...
3. l'Industrie aime pouvoir dire "**Je peux**" et "**Je ne peux pas**"
4. les avocats aiment pouvoir vous déclarer **coupable** of **innocent** ...
5. les microbiologistes voudraient donner à tous des **réponses simples** ...

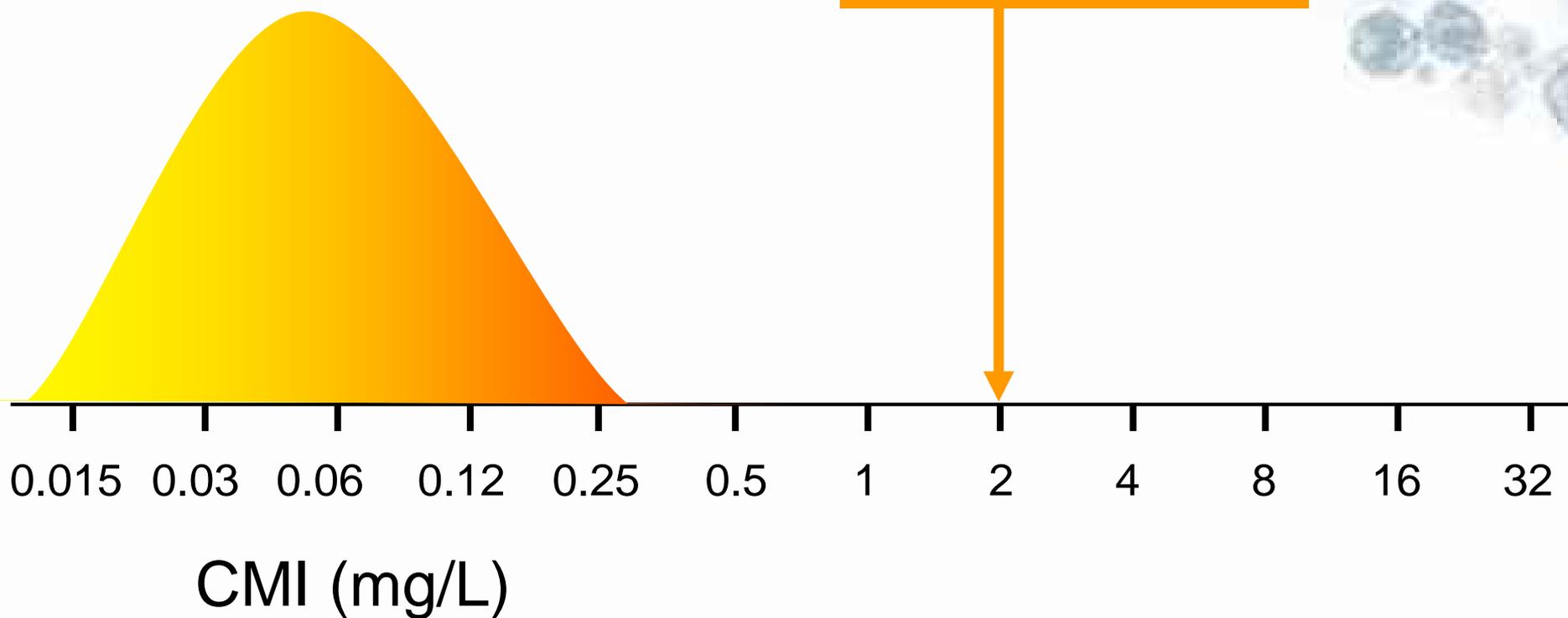
Mais que veut dire "bon" ?



C'est facile !

Bon !!

concentration sérique



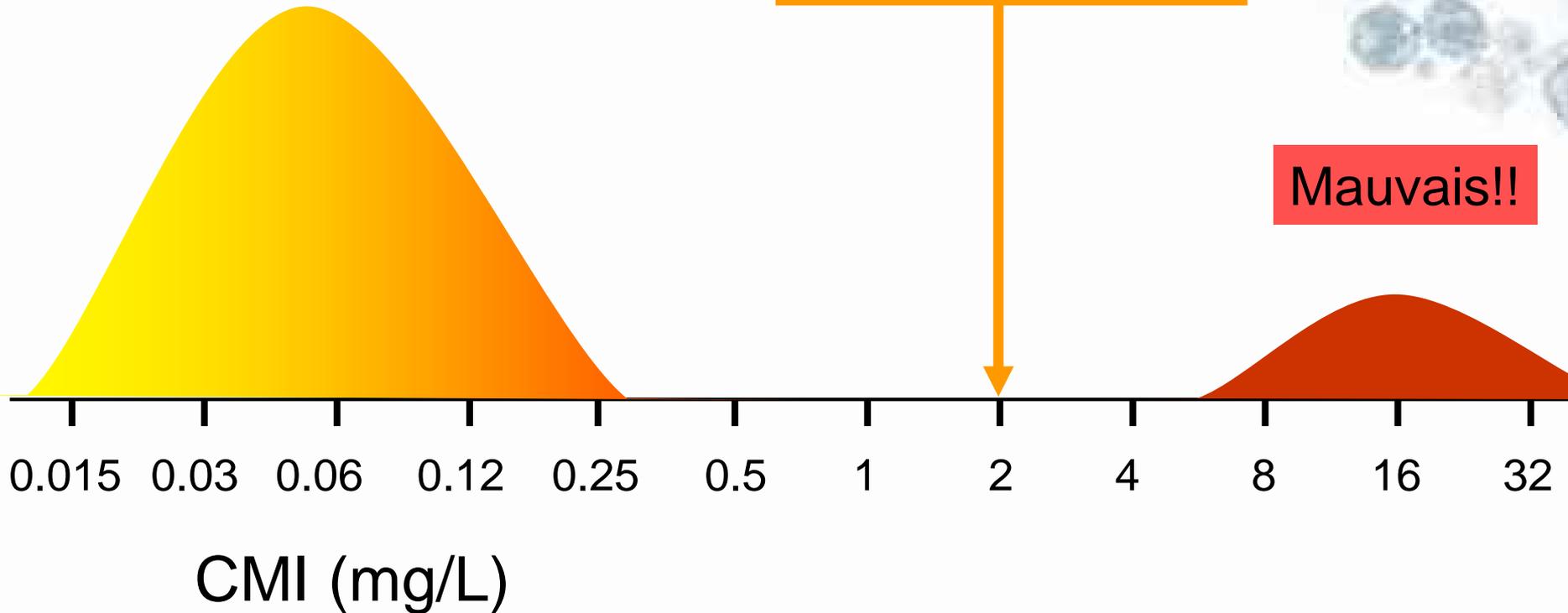
Le bon et le mauvais

C'est encore facile!

Bon !!

concentration sérique

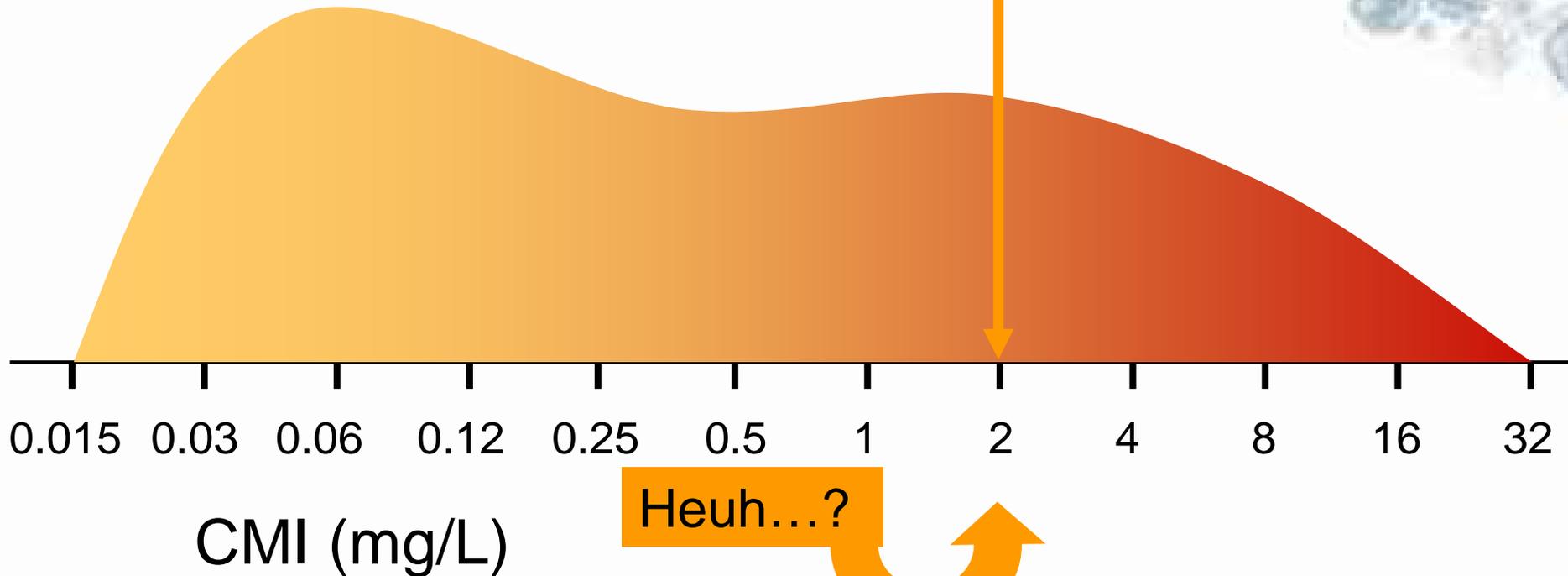
Mauvais!!



Et maintenant ?

Moins facile ...

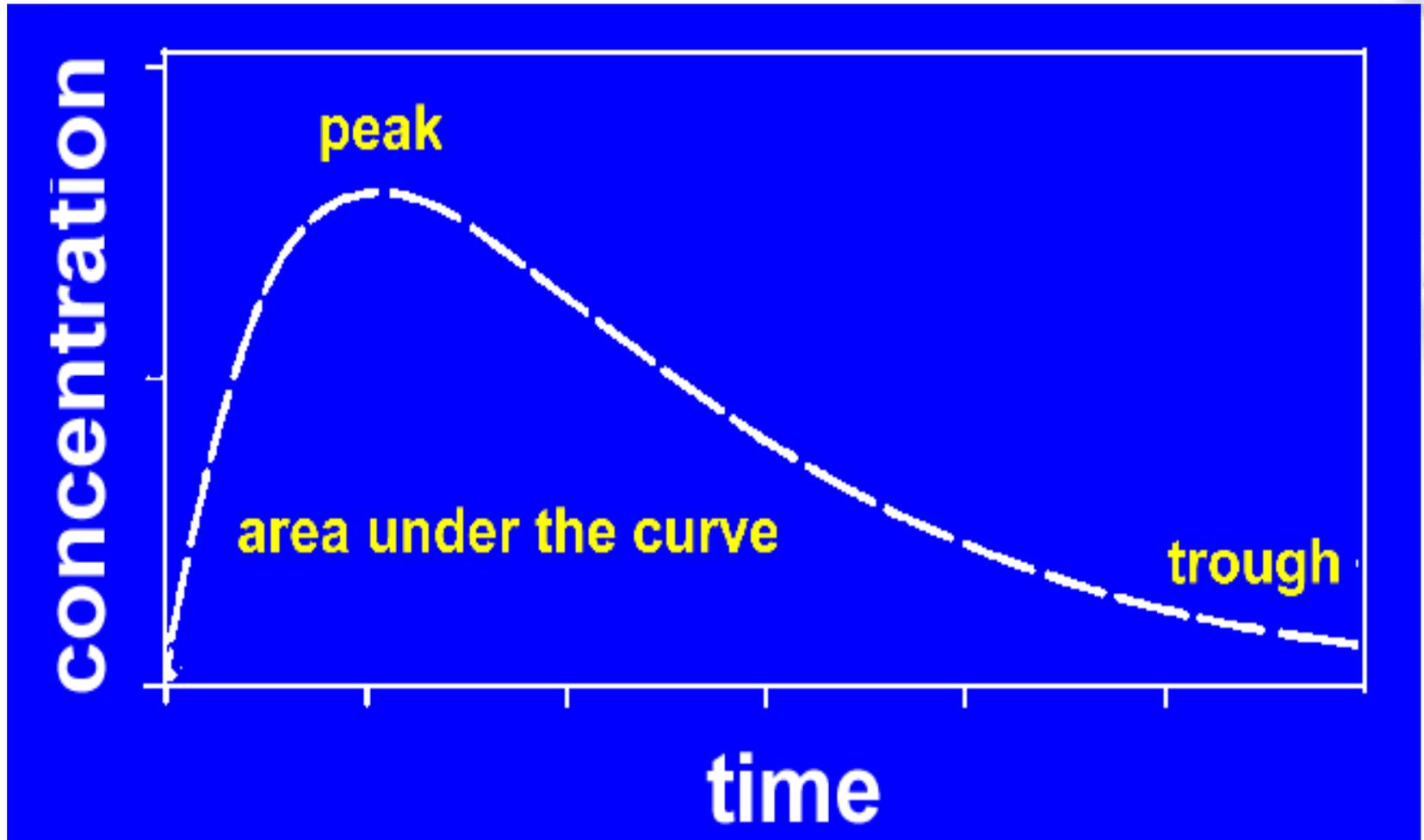
concentration sérique



Mais nous devons traiter un patient...

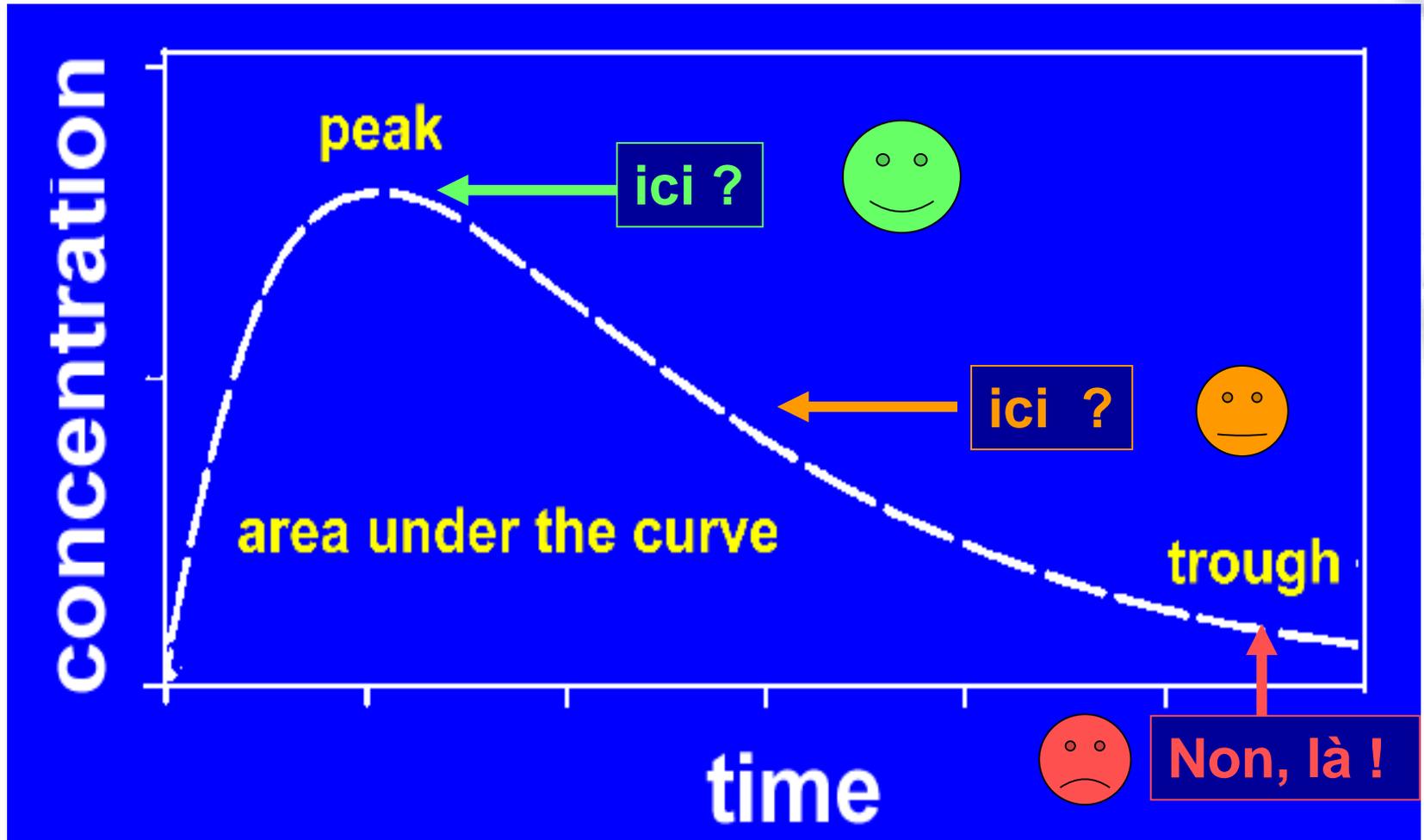


Ce qui veut dire que la concentration va varier au cours du temps... *

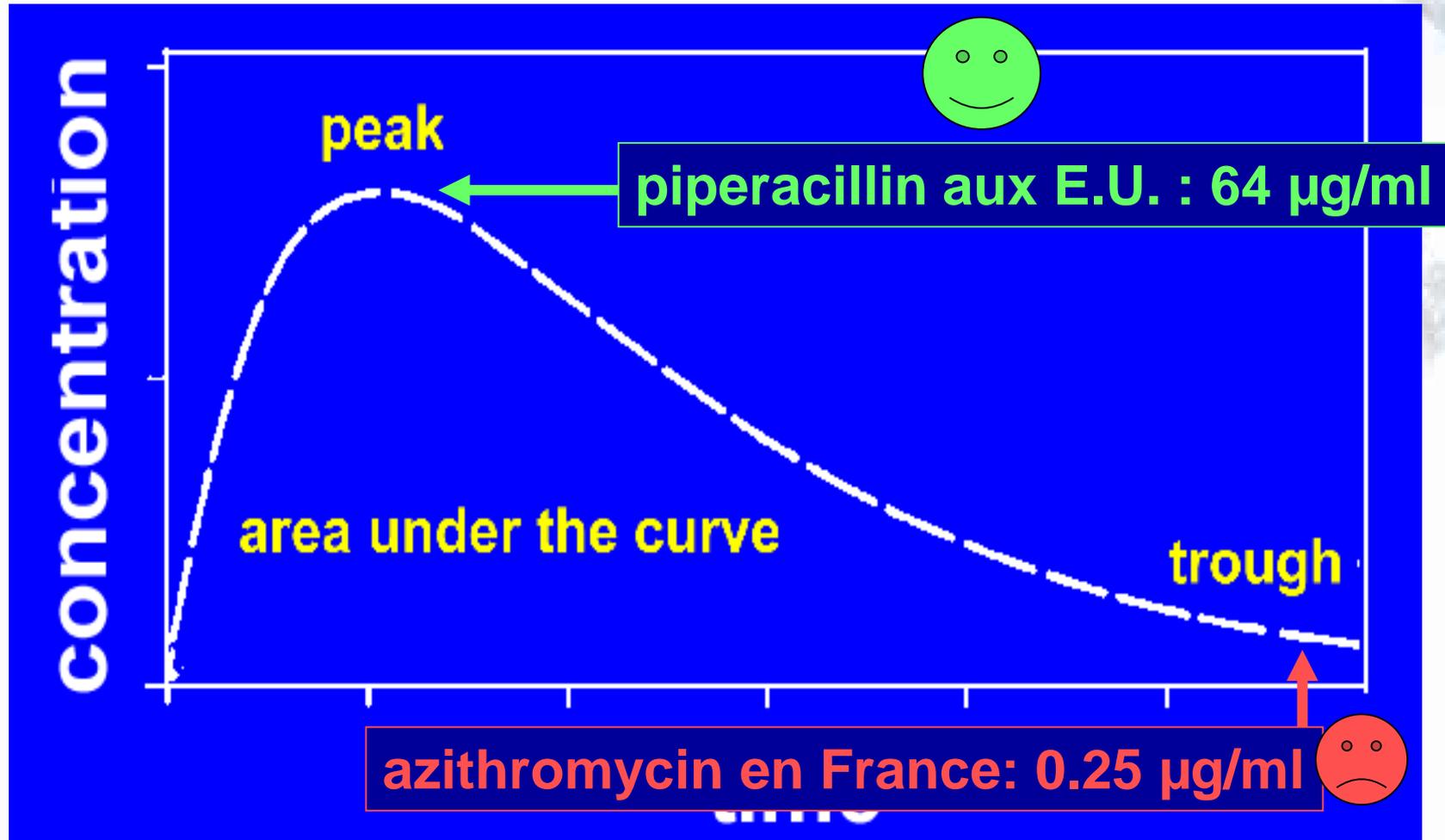


* sauf administration par infusion continue

Où devrait se trouver la concentration critique par rapport au taux sérique ?



Pic ou vallée ? Un exemple de différence entre Français et Américains ...



Tout cela a mené à de longues bagarres



From Mouton, 8th ISAP symposium, Nijmegen, 2001

Quelle était donc la situation ?

- L'Europe avait différentes commissions pour établir les concentrations critiques ... et, dès lors, des valeurs différentes pour le même antibiotique... *



* En l'absence de commission nationale, un grand nombre de pays européens utilisaient les points critiques américains (NCCLS) ...
(National (US) Committee for Clinical Laboratory Standards)

Un exemple simple en Europe

cefotaxime vs. <i>E.coli</i>		S_{\leq} / R
BSAC	Royaume-Uni	2 / ≥ 4
CA-SFM	France	4 / > 32
CRG	Pays-Bas	4 / > 16
DIN	Allemagne	2 / ≥ 16
NWGA	Norvège	1 / ≥ 32
SRGA	Suède	0.5 / ≥ 2

Néanmoins, ces concentrations critiques étaient utilisées quotidiennement par les microbiologistes pour éclairer les cliniciens à propos de la sensibilité des bactéries qu'ils devaient combattre.



L'Amérique était-elle mieux?

cefotaxime vs. <i>E.coli</i>		S_{\leq} / R
BSAC	Royaume-Uni	2 / ≥ 4
CA-SFM	France	4 / > 32
CRG	Pays-Bas	4 / > 16
DIN	Allemagne	2 / ≥ 16
NWGA	Norvège	1 / ≥ 32
SRGA	Suède	0.5 / ≥ 2
NCCLS	Etats-Unis	8 / ≥ 64



Yes, you can !



the US doctor can treat all patients !

NCCLS

Etats-Unis

8 / ≥ 64

Est-ce que **VOUS** voulez-faire ?

Les bases du PK/PD



Comment cela a-t-il commencé ?



Un groupe d'amis s'est réuni à Stockholm en 1989

PK/PD depuis 1989 ...

- 1990 ... : organisation de sessions sur la pharmacodynamie dans les grands congrès internationaux (ICAAC, ECCMID, etc...)**
- 1995 ... : Introduction de considérations PK/PD dans le développement et l'enregistrement (FDA/EMA)**
- 2005 ... : Considérations PK/PD introduites dans les études cliniques et la pratique journalière ...**
- 2010 : PK/PD utilisé pour définir des politiques de remboursement qui visent à l'optimisation d'usage des antibiotiques ...**



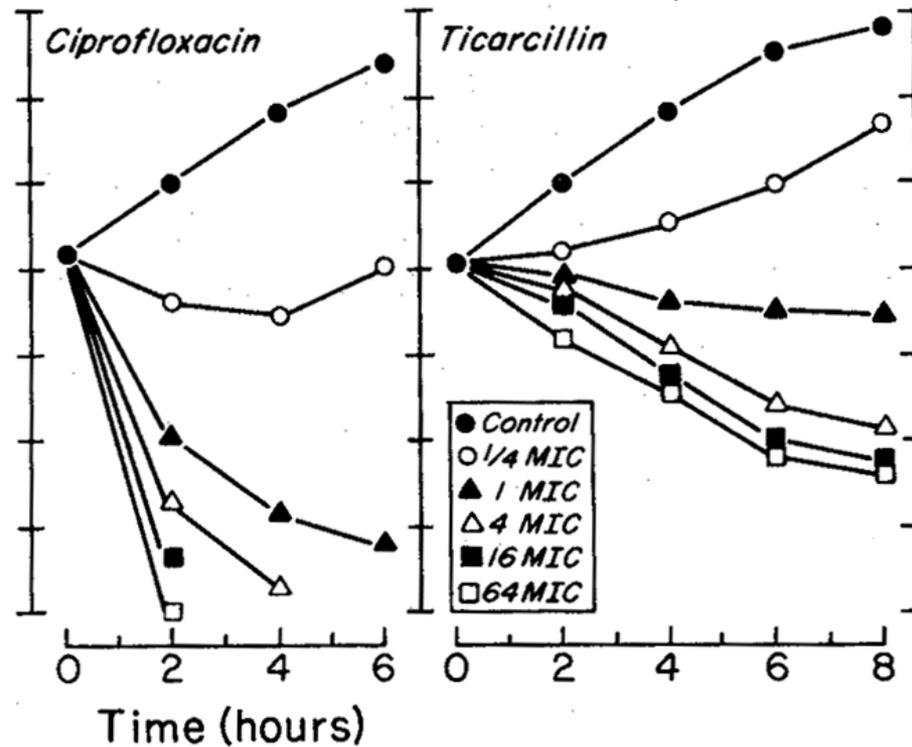
Une simple comparaison *in vitro*

- bactéries en bouillon
- concentrations croissantes
- (multiples de la CMI)
- mesure de la variation du nombre de colonies au cours du temps

Craig et al., 1998

quinolone ...

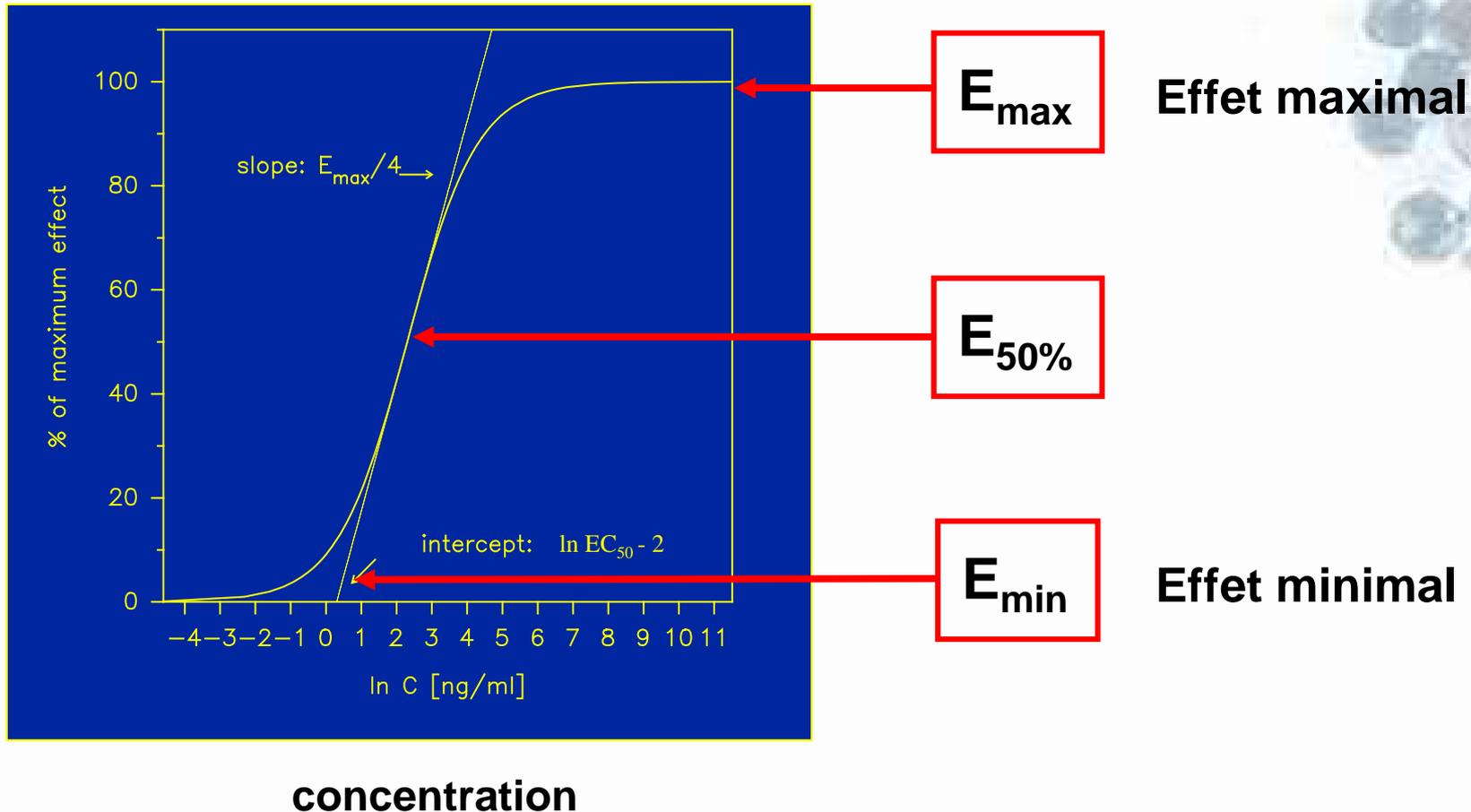
β -lactame ...



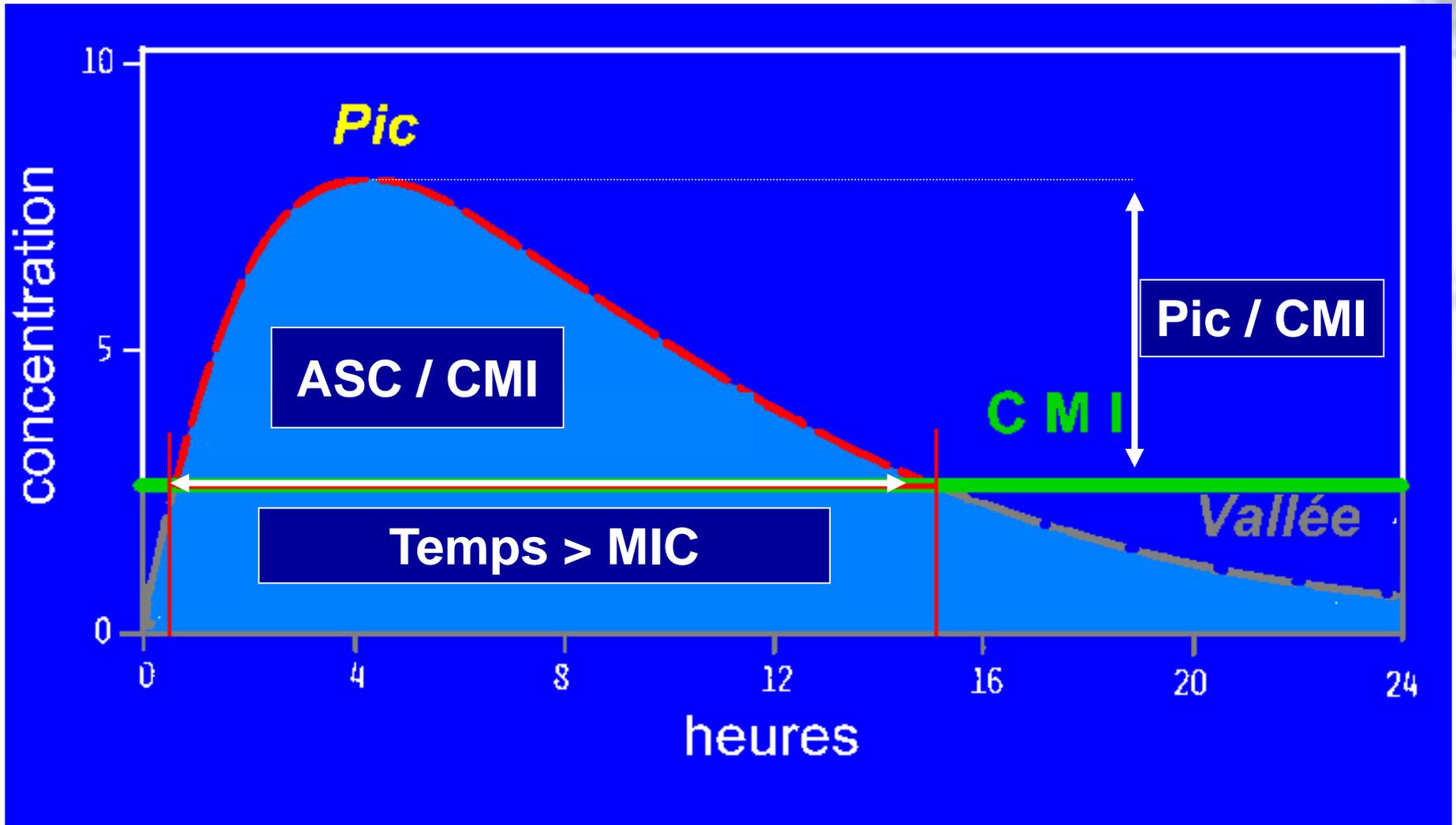
Rapide et
concentration-
dépendant

Lent et temps
dépendant

Un antibiotique, comme tout médicament, suit la d'action des masses



Les paramètres PK/PD



Les 3 grands groupes d'antibiotiques

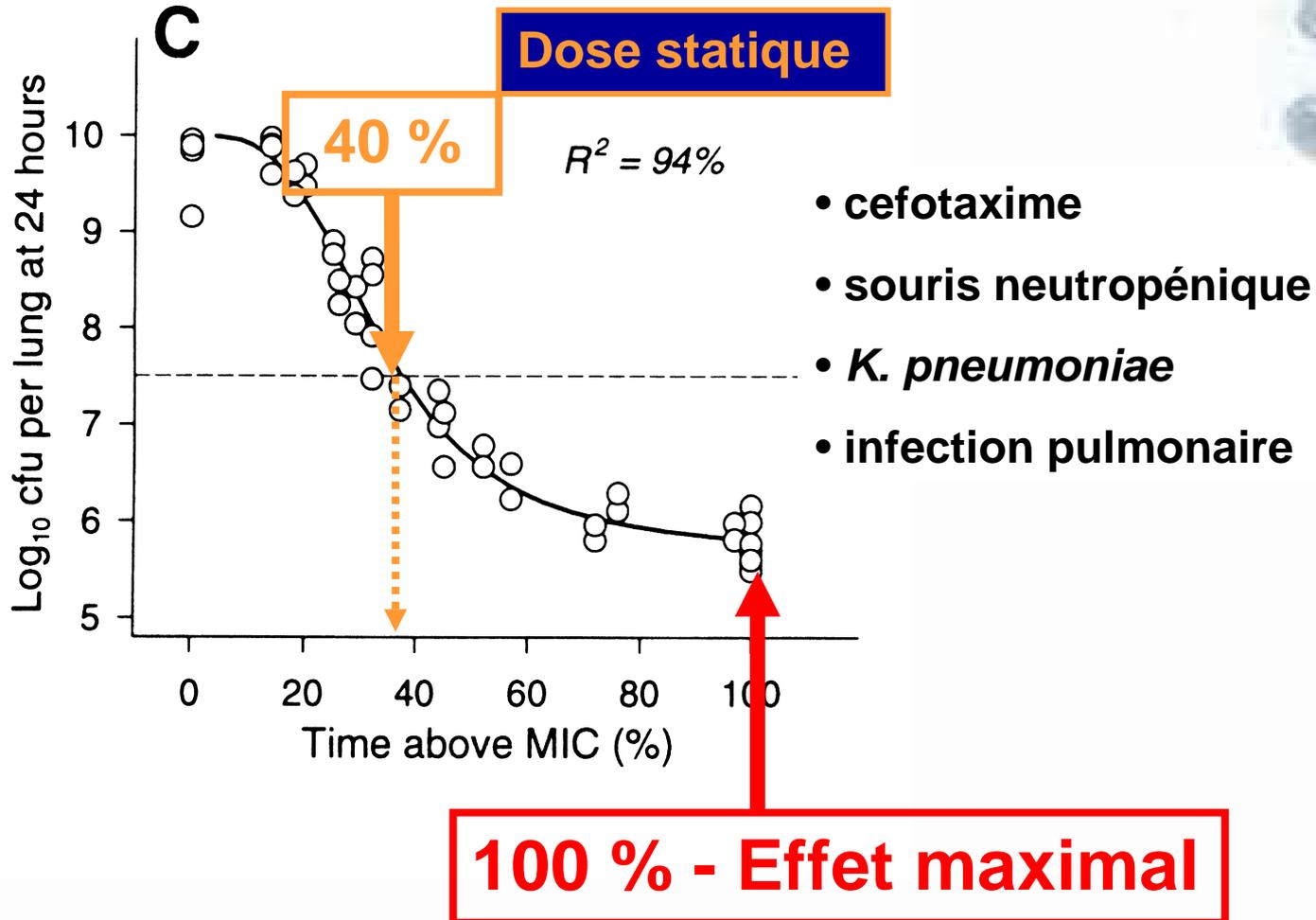
suivant W.A. Craig, 2000; révisé en 2003)

AB	paramètre PK/PD	Que faire ?
β -lactames	temps > CMI	rester > CMI le temps nécessaire
macrolides, tétracyclines vancomycine...	ASC / CMI	donner une dose journalière suffisante
quinolones aminoglycosides	pic / CMI et ASC / CMI	obtenir un pic ET donner une dose journalière suffisante

* 2d ISAP Educational Workshop, Stockholm, Sweden, 2000;
revised accord. to Craig, Infect. Dis. Clin. N. Amer., 17:479-502, 2003

Dès lors, si vous voulez être efficace (exemples) ...

Si vous choisissez une β -lactame ...



Vous avez dit "EUCAST" ?

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing



- **créé en 1997**
- **avec le soutien de**
 - **European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)**
 - **Les commissions nationales de détermination des points critiques en Europe (GB, F, D, NL, N, S)**
- **financé par**
 - **ESCMID**
 - **Les commissions nationales**
 - **DG-SANCO de l'Union Européenne (E-CDC vanaf 2008)**

Buts de l'EUCAST

- **En Europe**
 - **détermination au niveau européen** de critères nécessaires pour mener les études de surveillance de la résistance (épidémiologie)
 - détermination **de points critiques cliniques** pour les antibiotiques disponibles et pour les nouvelles molécules de façon **harmonisée**
 - **standardisation des méthodes**
 - **coopération** avec les groupes et sociétés scientifiques s'occupant de l'évaluation de la sensibilité des bactéries au niveau épidémiologique
 - **conseiller l'Union Européenne** en tout ce qui concerne l'interprétation des données provenant des études citées ci-dessus
- **Dans le monde**
 - collaborer avec les autres institutions et groupes (par ex. le CLSI [nouveau nom du NCCLS]) afin de tenter d'arriver à des consensus internationaux sur les méthodes, et si possible, sur les points critiques.

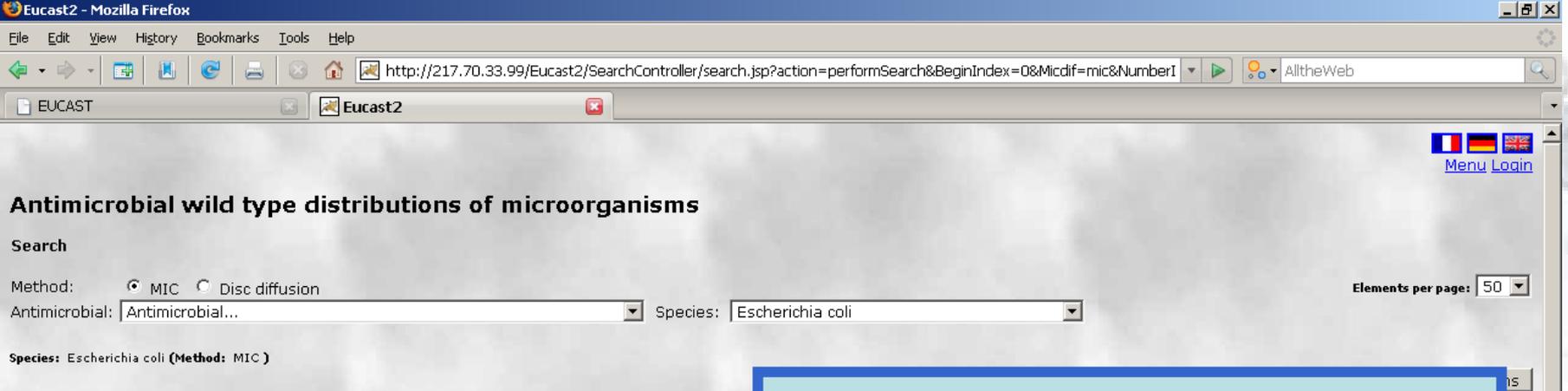


EUCAST 1ère étape: definition d'un "cut off" épidémiologique

(Souches sauvages)

- Un micro-organisme est considéré comme "wild type" en l'absence de mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) vis-à-vis de l'antibiotique considéré
- La distribution des CMI des souches sauvages est établie sur base des données provenant de tous les laboratoires qui acceptent de les confier à l'EUCAST (tous les laboratoires peuvent collaborer; cette collaboration n'enlève aucun droit de publication ou autre au laboratoire)
- Ceci permet de déterminer la distribution de fréquence des souches sauvages et de définir ainsi la valeur du "cut-off" épidémiologique
- Un isolat clinique sera catalogué "sauvage" ou "non-sauvage" en fonction de sa place dans (ou hors) de la distribution des souches sauvages

Les "cut-off" épidémiologiques sont des constantes pour l'espèce considérée ...



<http://www.eucast.org>

- **Choisissez un antibiotique ou un micro-organisme... et quelques secondes plus tard, apparait une Table avec la distribution des CMI ...**

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method: MIC Disc diffusion

Elements per page: 50

Antimicrobial: Species:

Species: Escherichia coli (Method: MIC)

[Show All Graphs](#)

	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512
Amikacin	0	0	0	1	0	0	0	16	129	1338	4008	1825	426	0	0	0	0	0	0
Aztreonam	0	0	0	0	0	60	17	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefepime	0	0	10	68	282	823	129	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefotaxime	0	5	20	133	732	1857	1111	146	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefoxitin	0	0	0	0	0	0	2	74	1420	4546	22698	24499	8360	2488	0	0	0	0	0
Cefpodoxime	0	0	0	0	0	0	12	28	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftazidime	0	0	5	26	172	1051	2672	2354	475	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftibuten	0	0	0	0	0	367	756	1107	225	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftibuten	0	0	0	0	0	268	224	84	19	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftiofur	0	0	0	0	0	0	5	568	1920	236	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ceftriaxone	0	0	5	23	51	49	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cefuroxime	0	0	1	1	1	5	88	206	1926	6448	26389	58851	18523	0	0	0	0	0	0
Chloramphenicol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	239	3962	3857	307	0	0	0	0	0
Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colistin	0	0	0	0	0	242	35	493	1794	430	82	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.002	0.004	0.008	0.016	0.032	0.064	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				
Enrofloxacin	0	0	0	0	798	1689	105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ertapenem	0	124	882	417	184	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Florfenicol	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	335	4503	4260	319	0	0	0	0	0
Flumequine	0	0	0	0	0	0	1	37	1651	446	31	0	0	0	0	0	0	0	0
Fosfomycin	0	0	0	0	0	0	0	0	348	611	576	346	200	0	0	0	0	0	0
Gentamicin	0	0	4	3	18	40	386	5857	16128	9077	1774	0	0	0	0	0	0	0	0
Imipenem	0	0	3	15	64	6202	41814	10539	12263	575	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	0	0	0	0	0	0	0	126	332	365	562	465	166	0	0	0	0	0	0

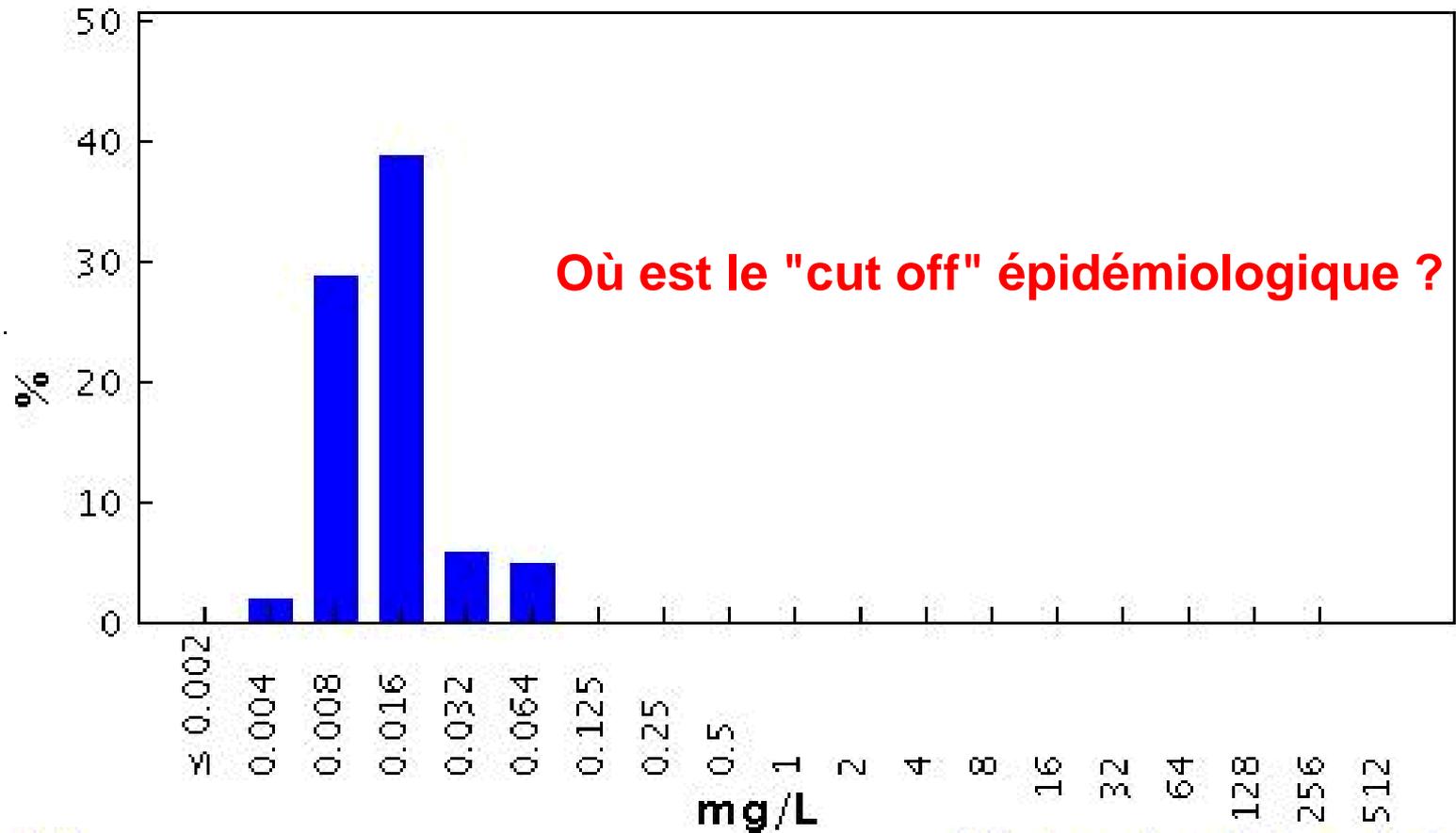
Les blocs bleus correspondent aux valeurs des souches sauvages

- Pour chaque antibiotique, vous obtenez la distribution des CMI sous forme d'histogramme

Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

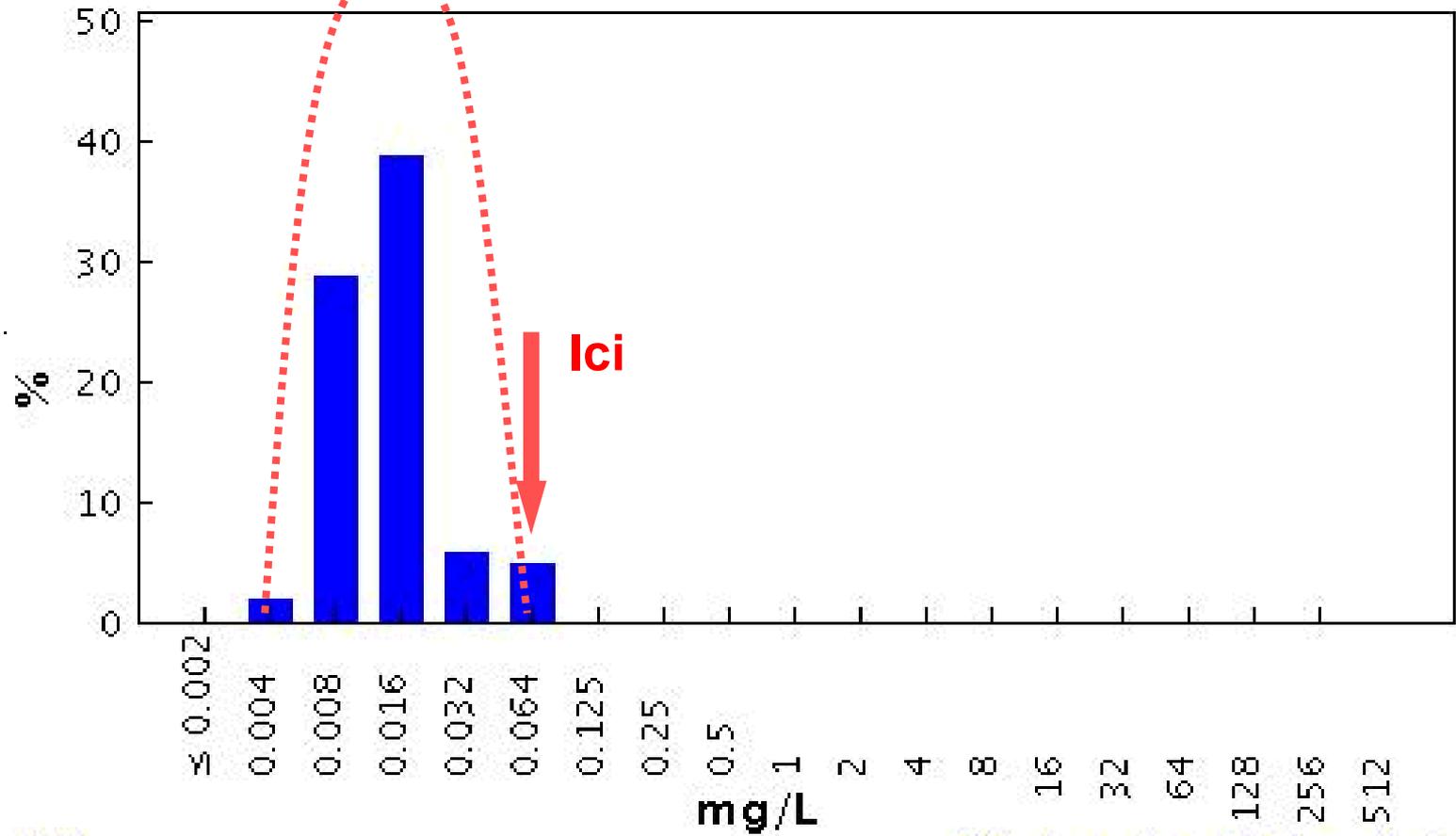
EUCAST



Ciprofloxacin / Escherichia coli

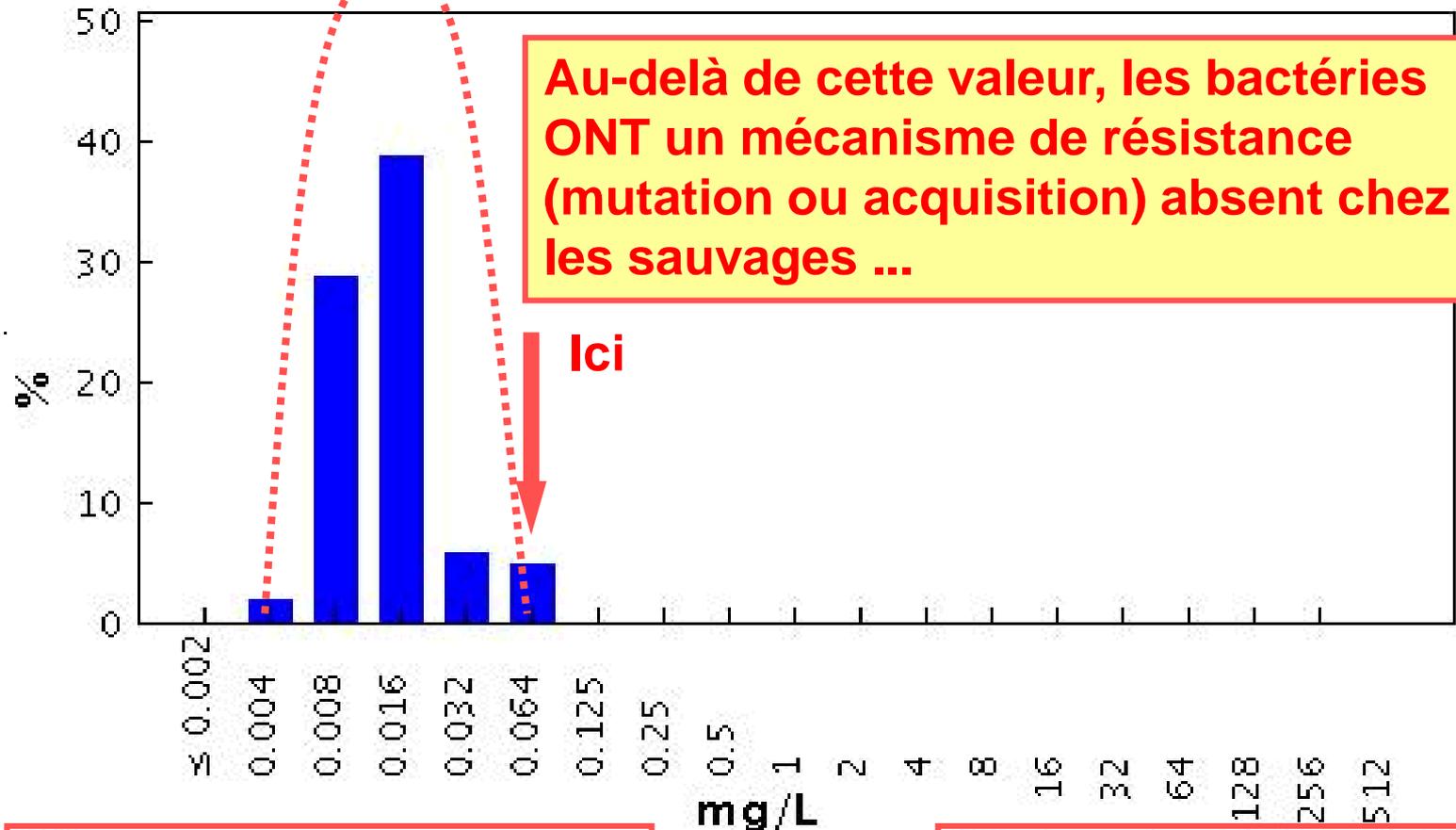
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAST



Au-delà de cette valeur, les bactéries ONT un mécanisme de résistance (mutation ou acquisition) absent chez les sauvages ...

Ici

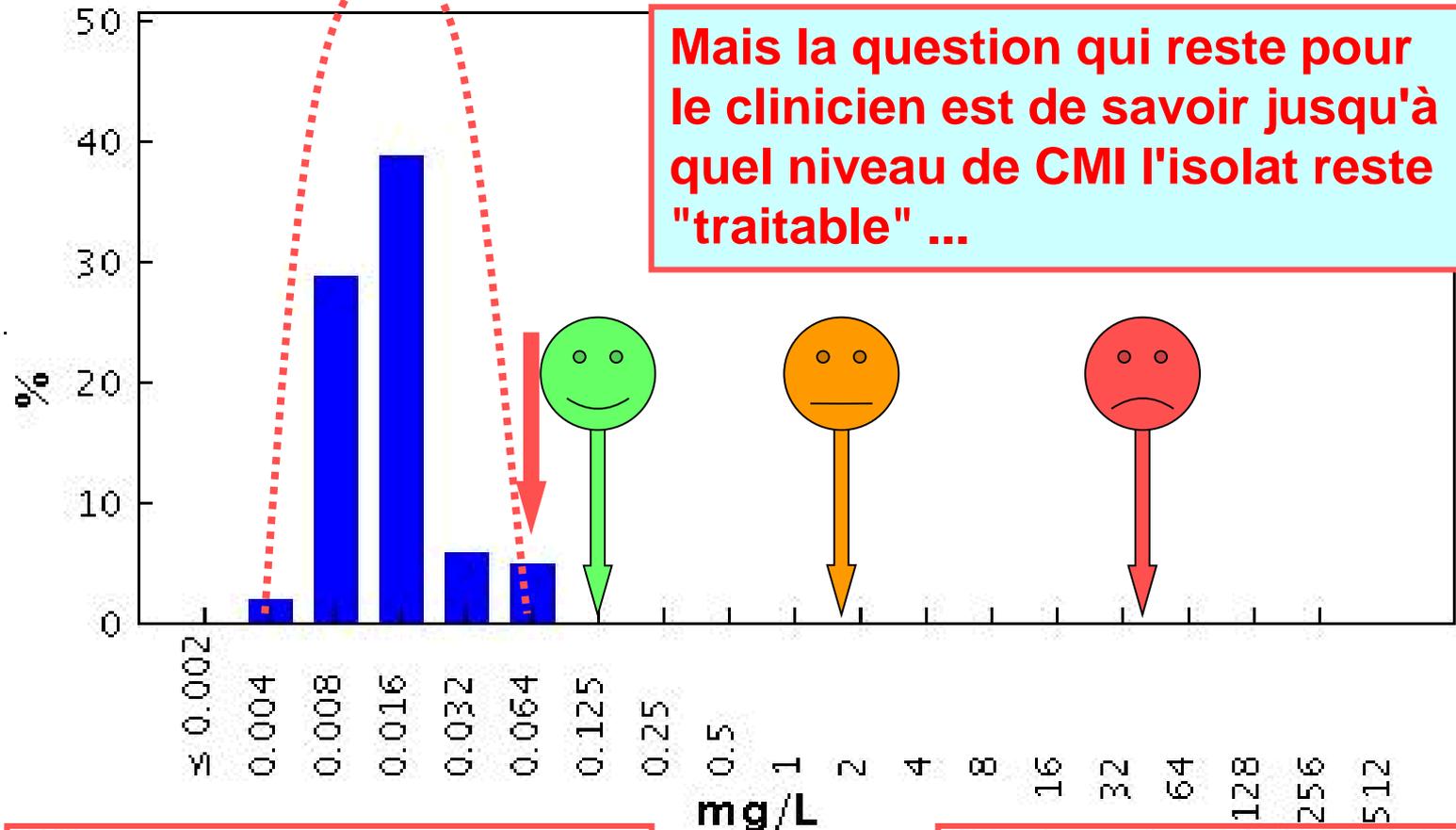
MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

Ciprofloxacin / Escherichia coli

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database

EUCAST



MIC
Epidemiological cut-off: WT ≤ 0.064 mg/L

6423 observations (9 data sources)

Définition par l'EUCAST des points critiques cliniques

Cliniquement sensible (S)

- CMI associée avec une probabilité de succès thérapeutique forte dans le cas d'un traitement par voie générale ou orale selon les recommandations

Cliniquement résistant (R)

- CMI associée à une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée

Cliniquement intermédiaire (R)

- CMI associée à une probabilité de succès thérapeutique forte uniquement dans le cas d'un traitement par voie systémique avec une posologie forte, ou lorsque l'antibiotique se concentre au site de l'infection

adapté de http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFM%20V1_0%20FEVRIER%202018.pdf
(traduction française des documents de l'EUCAST)

Les points critiques cliniques peuvent être adaptés en fonction des circonstances (par exemple, un changement de dose)

Comment l'EUCAST définit-il les points critiques cliniques d'un antibiotique donné ?

- 1. Les données concernant le dosage, la formulation, les indications cliniques, et les organismes-cibles sont évalués et la pertinence des divers points critiques disponibles analysés de façon approfondie**
- 2. Un nombre élevé de distributions de CMI sont rassemblées de façon à déterminer le cut-off épidémiologique des souches sauvages ($WT \leq X \text{ mg/L}$)**

3. Les points critiques nationaux sont comparés

4. Les données **pharmacocinétiques** sont rassemblées et évaluées

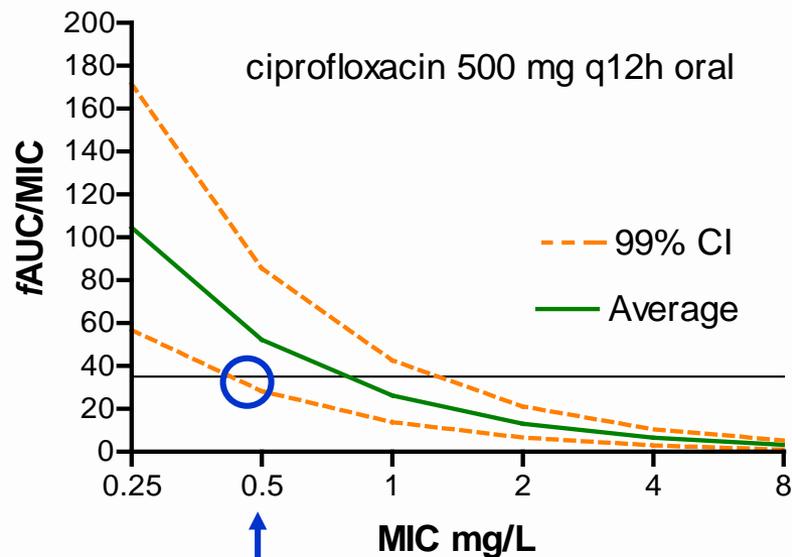
- à partir de valeurs de patients réels;
- et en utilisant des modèles de pharmacocinétique de population si nécessaire (ex.: trop peu de valeurs individuelles)

5. Les données **pharmacodynamiques** sont évaluées

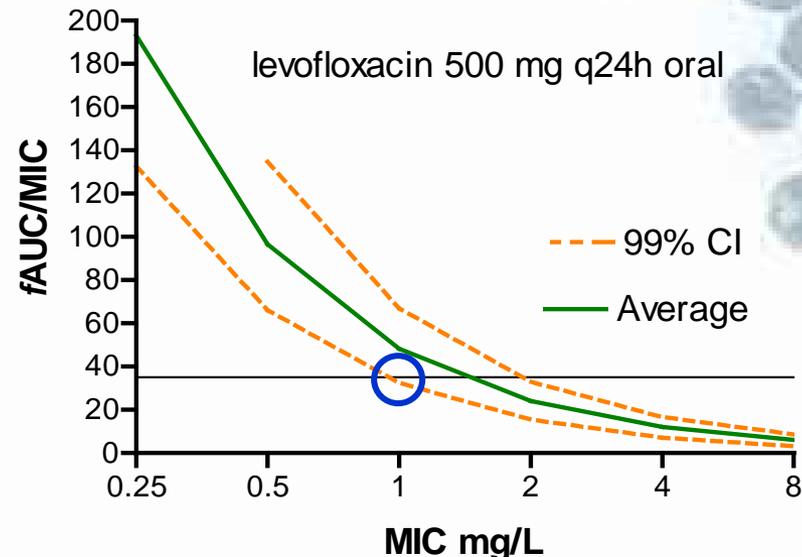
les paramètres PK/PD (temps > CMI, AUC_{24u}/CMI , C_{max}/CMI) permettant de lier le dosage à l'efficacité sont évalués sur base:

- d'études *in vitro*
- d'études animales *in vivo*
- des études cliniques pertinentes
- Le lien entre profil pharmacocinétique et le risque d'émergence de résistance est examiné

Des simulations de Monte Carlo sont réalisées pour fixer un seuil " PK/PD" d'activité correspondant aux schémas d'administration les plus courants



S = 0.5 mg/L



S = 1 mg/L

PK/PD

5. Les données cliniques sont examinées en fonction des données correspondantes de CMI en fonction du ou des concentrations critiques proposées

L'exigence minimale pour la catégorie "S" est que la plus haute valeur de CMI de la distribution des "souches sauvages" soit égale ou inférieure à la CMI maximale proposée par l'analyse PK/PD

Si la possibilité existe, une analyse catégorielle (*CART analysis*) des résultats cliniques (*success vs failure*) est réalisée en fonction des CMI des isolats réels pour déterminer/confirmer un point de rupture (*sensible vs résistant*)

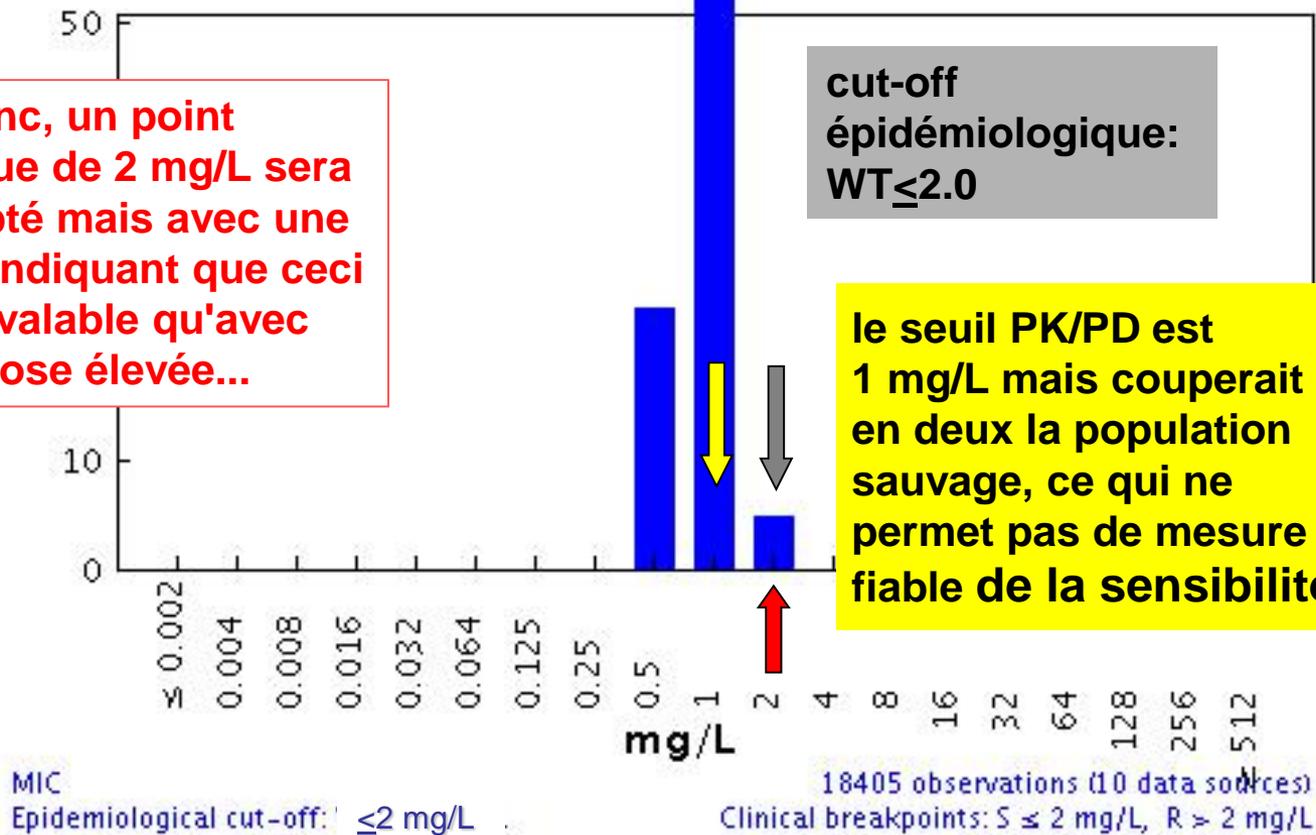
Valable uniquement si les patients sont comparables pour tous les autres paramètres (y compris PK)

6. Le seuils PK/PD sont revus si nécessaire pour éviter de couper en deux la population sauvage...

Exemple: levofloxacin

Levofloxacin / *Streptococcus pneumoniae*
Antimicrobial wild type distributions of microorganisms - reference database
EUCAS

... donc, un point critique de 2 mg/L sera accepté mais avec une note indiquant que ceci n'est valable qu'avec une dose élevée...



7. Les points critiques provisoires sont soumis aux commissions nationales (GB, F, NL, N, N, S) et leurs équivalents d'autres pays de l'UE pour commentaires

8. Consultation

- **EUCAST General Committee**
- **commission d'experts si nécessaire (*Neisseria*, anaérobies, ...)**
- **Industrie pharmaceutique**
- **Fabricants de machines de diagnostic**
- **via le site WEB de l'EUCAST**

9 . Publication d'un "Rational Document" sur le site WEB de l'EUCAST

Où trouver les documents EUCAST ?



Home

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

Expert rules and intrinsic resistance

Resistance mechanisms

Guidance documents

Consultations

MIC and zone distributions and ECOFFs

AST of bacteria

AST of mycobacteria

AST of fungi

AST of veterinary pathogens

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

Presentations and statistics

Warnings!

Documents

Videos from EUCAST

Translations

Information for industry

Links and Contacts

20 October 2017

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST was formed in 1997. It has been chaired by Ian Phillips (1997 - 2001), Gunnar Kahlmeter (2001 - 2012), Rafael Canton (2012 - 2016) and Christian Giske (2016 -). Its scientific secretary is Derek Brown (1997 - 2016) and John Turnidge (2016 -). Its webmaster is Gunnar Kahlmeter (2001 -). From 2016, Rafael Canton is the Clinical Data Co-ordinator and Gunnar Kahlmeter the Technical Data Co-ordinator.

EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

EUCAST has several subcommittees - → [see page Subcommittees](#).

Antimicrobial MIC breakpoints in Europe have been harmonised by EUCAST and since a few years all European countries now follow EUCAST guidelines. Many countries outside Europe have also decided to follow EUCAST guidance.

Breakpoints for new agents are set as part of the licensing process for new agents through EMA. EUCAST breakpoints are available in devices for automated susceptibility testing but with some limitations, depending on the system. EUCAST develops a disk diffusion susceptibility test method, submitted to EUCAST MIC breakpoints. New agents

<http://www.eucast.org>

Clinical breakpoints

Organization

EUCAST News

Clinical breakpoints

- About "Clinical breakpoints".
- Splitting MIC wild type distributions
- When there are no breakpoints?
- Where clinical data is lacking!
- EUCAST setting breakpoints.

Expert rules and intrinsic resistance

Resistance mechanisms

Guidance documents

Consultations

MIC and zone distributions and ECOFFs

AST of bacteria

AST of mycobacteria

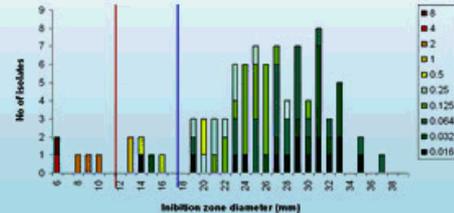
AST of fungi

AST of veterinary pathogens

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

Alpha haemolytic streptococci and benzylpenicillin 1 unit 89 clinical isolates



Clinical breakpoints

Breakpoint tables for bacteria

- [Clinical breakpoints - bacteria \(v 8.0\) - pdf file for printing \(1 Jan, 2018\)](#)
- [Clinical breakpoints - bacteria \(v 8.0\) - excel file for screen \(1 Jan, 2018\)](#)
- [What to do when there are no clinical breakpoints! Guidance from EUCAST 2016.](#)

EUCAST instruction video on how to use the breakpoint table - [download here!](#)

The most important changes between [EUCAST Breakpoint Tables v 7.1](#) and v 8.0 are marked in pale yellow (or as underlined text in footnotes) in the tables.

- EUCAST recommendations for MIC determination added.- Enterobacteriaceae breakpoints validated for *Plesiomonas shigelloides* (except for aminoglycosides)- Clarification that broth microdilution is the only approved method for colistin MIC determination.- Breakpoints for *Aeromonas* spp. added (tab *Aeromonas*) - Cefaroline breakpoints for *S. aureus* revised.- Macrolide breakpoints for *H. influenzae* removed following consultation.- Fluoroquinolone breakpoints for *M. catarrhalis* revised following consultation.- Clarification on the use of PK-PD breakpoints added.- Dosages table revised and information on special situations (indications and/or species) added.
- Changes are listed in detail in tab "Changes" in breakpoint tables.

Les
concentrations
critiques de
l'EUCAST sont
en accès libre

<http://www.eucast.org>

Et voici les résultats ... (2018)

Guidance on reading EUCAST Breakpoint Tables

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)

Medium:
Inoculum:
Incubation:
Reading:
Quality control:

EUCAST methodology and quality control for MIC determination

Disk diffusion (EUCAST standardised disk diffusion method)

Medium:
Inoculum:
Incubation:
Reading:
Quality control:

EUCAST methodology and quality control for disk diffusion

The intermediate category is not listed but is interpreted as the values between the S and the R breakpoints. If the S and R breakpoints are the same value there is no intermediate category.

Agent A: No intermediate category
Agent B: Intermediate category: 4 mg/L, 23-25 mm
Agent G: Intermediate category: 1-2 mg/L, 24-29 mm

Breakpoints with a species name apply only to that particular species (in this example *S. aureus*)

Antimicrobial agent	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)		Notes
	S ≤	R >		S ≥	R <	
Antimicrobial agent A	1 ¹	1 ¹	X	20 ^A	20 ^A	1. Notes that are general comments and/or relating to MIC breakpoints.
Antimicrobial agent B, <i>S. aureus</i>	2 ²	4	Y	28	23	2. New comment Removed comment
Antimicrobial agent C	IE	IE		IE	IE	A. Comment on disk diffusion
Antimicrobial agent D	-	-		-	-	
Antimicrobial agent E	IP	IP		IP	IP	
Antimicrobial agent F (screen)	NA	NA	Y	25	25	
Antimicrobial agent G	0.5	2	Z	30	24	

Screening breakpoint to differentiate between isolates without and with resistance mechanisms

Not Applicable

In Preparation

Changes from previous version highlighted in yellow

No breakpoints. Susceptibility testing is not recommended

Zone diameter breakpoints in blue are linked to zone diameter distributions

MIC breakpoints in blue are linked to MIC distributions

Insufficient evidence that the organism or group is a good target for therapy with the agent

Antimicrobial agents in blue are linked to EUCAST rationale documents

Points critiques PK/PD et EUCAST des fluoroquinolones

Drug	Typical daily dosage ^a	Typical PK values		Proposed PK/PD upper limit of sensitivity (µg/ml) for	
		C _{max} in mg/L total/free (dose)	AUC _{24 h} (mg × h/L) total/free	Efficacy ¹	
Norfloxacin	800 mg	1.4/1.1 (400 mg PO)	14/11	0.1–0.4	0.5-1
Ciprofloxacin	1000 mg	2.5/1.75 (500 mg PO)	24/18	0.2–0.8	0.5-1
Ofloxacin	400 mg	4/3 (400 mg PO)	40/30	0.3–0.9	0.5-1
Levofloxacin	500 mg	4/2.8 (500 mg PO)	40/28	0.3–0.9	1-2
Moxifloxacin	400 mg	3.1/1.8 (400 mg PO)	35/21	0.2–0.7	0.5-1

**EUCAST
breakpoints**

Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM.
Quinolones in 2005: an update. Clin Microbiol Infect. 2005 Apr;11(4):256-80. PMID: 15760423

Streptococcus pneumoniae

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)

Medium: Mueller-Hinton broth + 5% lysed horse blood and 20 mg/L β-NAD (MH-F broth)

Inoculum: 5x10⁵ CFU/mL

Incubation: Sealed panels, air, 35±1°C, 18±2h

Reading: Unless otherwise stated, read MICs at the lowest concentration of the agent that completely inhibits visible growth.

Quality control: *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619. For agents not covered by this strain, see EUCAST QC Tables.

Penicillins ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Benzylopenicillin (indications other than meningitis) ²	0.08 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A
Benzylopenicillin (meningitis)	0.08 ¹	0.08 ¹		Note ^A	Note ^A
Ampicillin	0.5 ^{1,3}	2 ^{1,3}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Ampicillin-sulbactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Amoxicillin	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Amoxicillin-clavulanic acid	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Piperacillin	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Piperacillin-tazobactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}



EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae

MIC determination (broth microdilution according to ISO standard 20776-1)

Medium: Mueller-Hinton II
Inoculum: 5×10^5 CFU
Incubation: Shake flask, 5% CO₂, 35°C, 18h
Reading: Unless visible growth.
Quality control: ATCC 49619
EUCAST QC Tab 1

Notes

Numbered notes relate to general comments and/or MIC breakpoints.
Lettered notes relate to the disk diffusion method.

1. Breakpoints for penicillins other than benzylpenicillin relate only to non-meningitis isolates. Isolates fully susceptible to benzylpenicillin (MIC ≤ 0.08 mg/L and/or susceptible by oxacillin disk screen, see note C) can be reported susceptible to beta-lactam agents for which clinical breakpoints are listed (including those with "Note").
2. For breakpoints and dosing in pneumonia, see table of dosages.
3. For isolates categorised as intermediate to ampicillin avoid oral treatment with ampicillin, amoxicillin or amoxicillin-clavulanic acid.

Penicillins¹

	S \leq	R >		S \geq	R <
Benzylpenicillin (indications other than meningitis)²	0.08 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A
Benzylpenicillin (meningitis)	0.08 ¹	0.08 ¹		Note ^A	Note ^A
Ampicillin	0.5 ^{1,3}	2 ^{1,3}		Note ^{AB}	Note ^{AB}
Ampicillin-sulbactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{AB}	Note ^{AB}
Amoxicillin	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{AB}	Note ^{AB}
Amoxicillin-clavulanic acid	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{AB}	Note ^{AB}
Piperacillin	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{AB}	Note ^{AB}
Piperacillin-tazobactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{AB}	Note ^{AB}

EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Streptococcus pneumoniae

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents).

Penicillins	Standard dose	High dose	Special situations
Benzylicillin	0.6 g x 4 iv	1.2 g x 4-6 iv	Meningitis: For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 4 iv or 1.2 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	1 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	2 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	3 g x 3 iv	3 g x 4 iv	
Amoxicillin	0.5 g x 3 iv Oral dosage under discussion	2 g x 6 iv Oral dosage under discussion	Meningitis: 2 g x 6 iv

	S ≤	R >		S ≥	R <
Benzylicillin (indications other than meningitis)²	0.06 ¹	2 ¹		Note ^A	Note ^A
Benzylicillin (meningitis)	0.06 ¹	0.06 ¹		Note ^A	Note ^A
Ampicillin	0.5 ^{1,3}	2 ^{1,3}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Ampicillin-sulbactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Amoxicillin	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Amoxicillin-clavulanic acid	Note ^{1,3,4}	Note ^{1,3,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Piperacillin	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}
Piperacillin-tazobactam	Note ^{1,4}	Note ^{1,4}		Note ^{A,B}	Note ^{A,B}

EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents).

Penicillins	Standard dose	High dose	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g x 4 iv	1.2 g x 4-6 iv	Meningitis: For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 4 iv or 1.2 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	1 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	2 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	3 g x 3 iv	3 g x 4 iv	
Amoxicillin	0.5 g x 3 iv Oral dosage under discussion	2 g x 6 iv Oral dosage under discussion	Meningitis: 2 g x 6 iv

5. Pharmacodynamics

	Enterobacteriaceae	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>		
%fT>MIC for stasis : exp	30 – 35	25 – 35	25 – 35		
%fT>MIC for 2 log drop : exp		35 – 45	35 - 45		
%fT>MIC from clinical data		40	40		
Comments	<ul style="list-style-type: none"> Cells are left empty when data are not readily available. 				
References	<ul style="list-style-type: none"> Gerber AU et al. <i>J Infect Disease</i> 1986; 153: 90-97 Craig WA et al. 33rd ICAAC 1993; Abstract 86 Craig WA. In <i>Antimicrobial Pharmacodynamics Theory and Clinical Practice</i> 2002. Eds. C Nightingale, TT Murakawa, PG Ambrose. Marcel Dekker Inc, Basel: 1-22 MacGowan AP. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2004; 52: 6-11 				

EUCAST, pénicillines et *S. pneumoniae*

Dosages

EUCAST Clinical Breakpoint Tables v. 8.0, valid from 2018-01-01

EUCAST breakpoints are based on the following dosages (see section 8 in Rationale Documents).

Penicillins	Standard dose	High dose	Special situations
Benzylpenicillin	0.6 g x 4 iv	1.2 g x 4-6 iv	Meningitis: For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 0.06 mg/L are susceptible. Pneumonia caused by <i>S. pneumoniae</i>: breakpoints are related to dosage: For a dose of 1.2 g x 4 iv, isolates with MIC ≤ 0.5 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 4 iv or 1.2 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 1 mg/L are susceptible. For a dose of 2.4 g x 6 iv, isolates with MIC ≤ 2 mg/L are susceptible.
Ampicillin	1 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	2 g x 3-4 iv depending on species and/or infection type	Meningitis: 2 g x 6 iv
Ampicillin-sulbactam	3 g x 3 iv	3 g x 4 iv	
Amoxicillin	0.5 g x 3 iv Oral dosage under discussion	2 g x 6 iv Oral dosage under discussion	Meningitis: 2 g x 6 iv

6. Monte Carlo simulations and PK/PD Breakpoints

Dose	Target Attainment Rate (%)												
	500 mg x 3		750 mg x 3		750 mg x 4		1g x 3		1g x 4		2g x 4		
T>MIC(%)	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	30	40	
MIC(mg/L)													
0.5	100	100	100	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	100	100	100	100	100	100	100	100	-	-	-	-	-
2	100	90	100	99	100	100	100	100	100	100	-	-	-
4	75	20	98	63	100	99	100	90	100	100	100	100	100
8	8	1	39	6	86	39	75	20	99	75	100	100	100
16	0	0	2	0	11	2	8	0	34	8	99	75	75
32	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	34	8	8

Amoxicillin: Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0

Enterobacteriaceae

Carbapenems ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doripenem	1	4	10	24	18
Ertapenem	0.5	1	10	25	22
Imipenem ²	2	8	10	21	15
Meropenem	2	8	10	22	16

- The carbapenem breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including the majority of carbapenemases).
- Some strains that produce carbapenemase are categorized as susceptible with these breakpoints and should be reported as tested, i.e. the presence or absence of a carbapenemase does not in itself influence the categorization of susceptibility.
- In many areas, carbapenemase detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

EUCAST et céphalosporines: le cas des ESBL ...

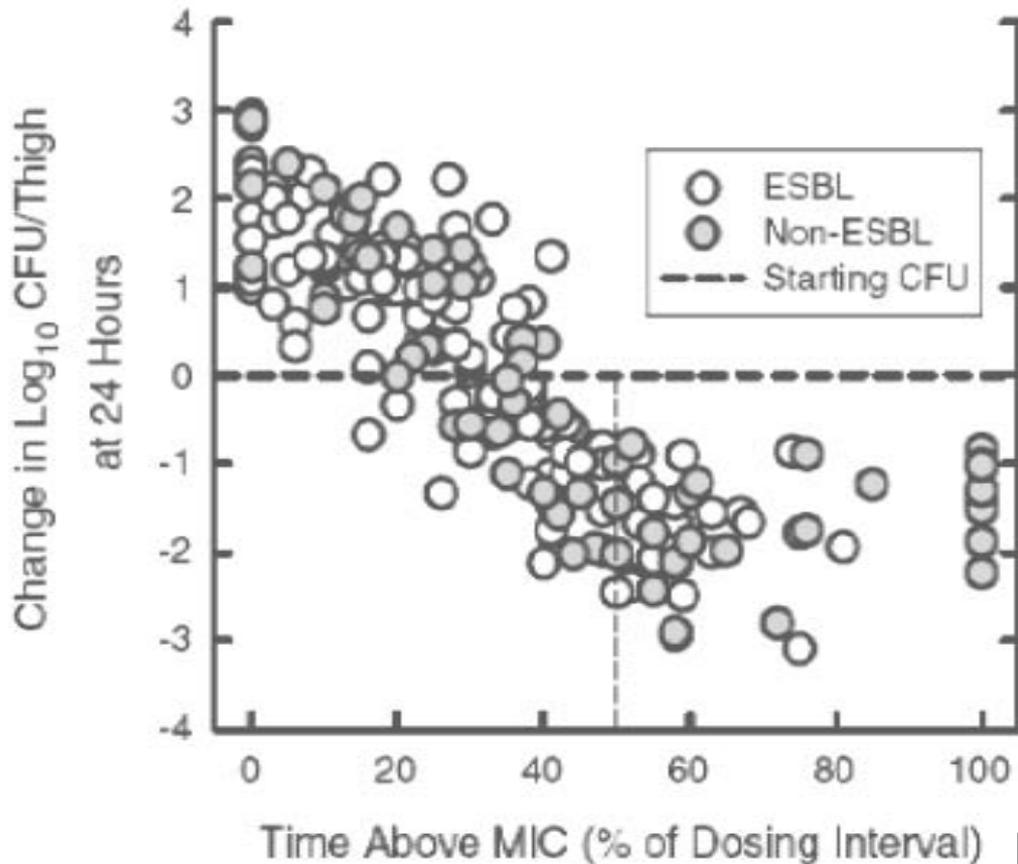
Cephalosporins ¹	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Cefepime	1	4	30	24	21
Ceftazidime	1	4	10	21	18
Ceftriaxone	1	2	30	23	20

Pourquoi si bas ?

1. The cephalosporin breakpoints for Enterobacteriaceae will detect all clinically important resistance mechanisms (including ESBL, plasmid mediated AmpC). Some strains that produce beta-lactamases are susceptible or intermediate to 3rd or 4th generation cephalosporins with these breakpoints and should be reported as found, i.e. the presence or absence of an ESBL does not in itself influence the categorization of susceptibility. In many areas, ESBL detection and characterization is recommended or mandatory for infection control purposes.

Pour exclure les ESBL ..

Le PK/PD montre que c'est la CMI qui guide la réponse



Andes & Craig. Clin Microbiol. Infect 2005; 11 (Supp. 6): 10-7

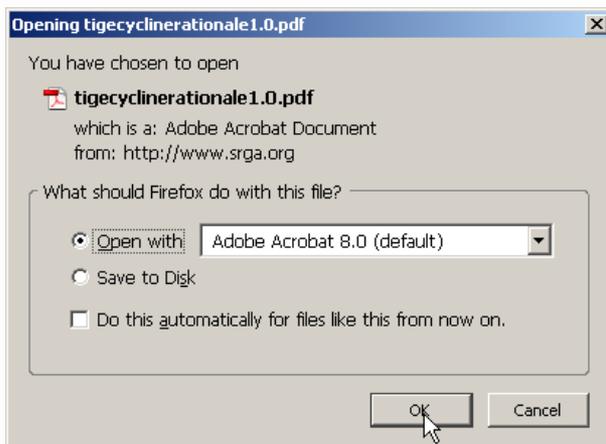


Pouvons nous avoir accès au "rationnel" ?

Enterobacteriaceae

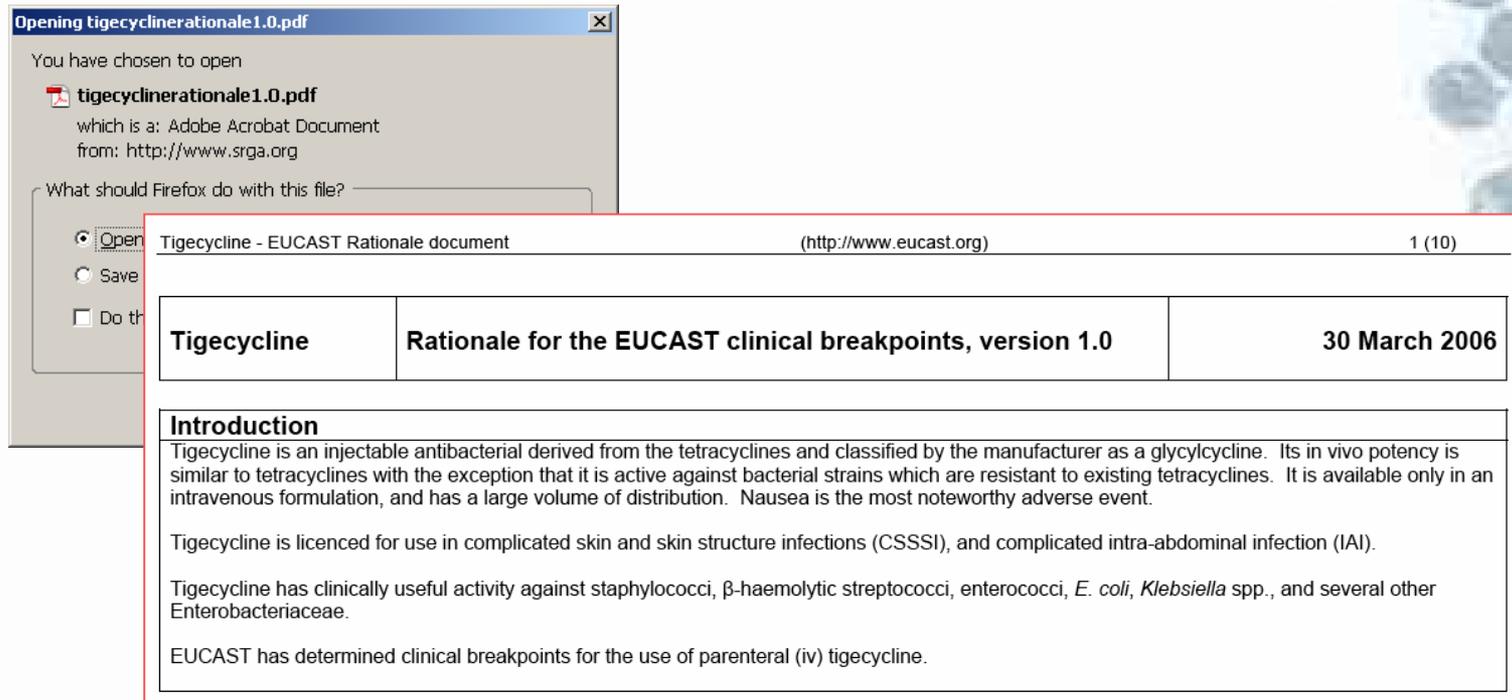
Tetracyclines	MIC breakpoint (mg/L)		Disk content (µg)	Zone diameter breakpoint (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Doxycycline	-	-		-	-
Minocycline	-	-		-	-
Tetracycline	-	-		-	-
Tigecycline ¹	1	2	15	18 ^A	15 ^A

<http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/RD/tigecyclinerationale1.0.pdf>



Il suffit de cliquer

Et vous obtenez le "Rational Document" ...



The screenshot shows a Firefox browser window with a PDF document titled "Tigecycline - EUCAST Rationale document" (http://www.eucast.org) open. The document content is as follows:

Tigecycline	Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.0	30 March 2006
--------------------	-------------------------------------------------------------------	----------------------

Introduction

Tigecycline is an injectable antibacterial derived from the tetracyclines and classified by the manufacturer as a glycylycylcline. Its in vivo potency is similar to tetracyclines with the exception that it is active against bacterial strains which are resistant to existing tetracyclines. It is available only in an intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci, β -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

Et voilà la simulation de réponse PK/PD en fonction de la CMI pour le dosage clinique proposé

6. Monte Carlo simulations and Pk/Pd breakpoints

Figure 3 shows the probability of target attainment for *E. coli*. The target is taken from the clinical study on and complicated intra-abdominal infection. The use of this target in the Monte Carlo simulations suggests a Pk/Pd breakpoint of $\leq 0.25\text{-}0.5\text{mg/L}$. Similarly, for Gram-positives simulations suggest a Pk/Pd breakpoint of $\leq 0.25\text{ mg/L}$ using the target of 12.5 obtained from the clinical cSSSI study (data not shown).

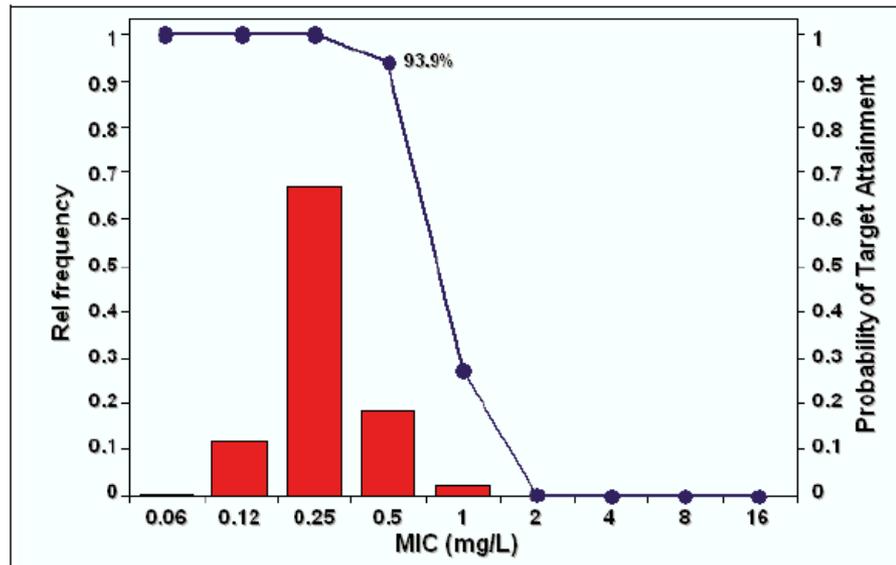


Figure 3. Probabilities of target attainment for tigecycline. Probability of Target Attainment Against *E. coli* at the CART-Identified Serum AUC/MIC Ratio of 6.96. Data on file, Wyeth Inc.

intravenous formulation, and has a large volume of distribution. Nausea is the most noteworthy adverse event.

Tigecycline is licenced for use in complicated skin and skin structure infections (CSSSI), and complicated intra-abdominal infection (IAI).

Tigecycline has clinically useful activity against staphylococci, β -haemolytic streptococci, enterococci, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and several other Enterobacteriaceae.

EUCAST has determined clinical breakpoints for the use of parenteral (iv) tigecycline.

Les règles expertes de l'EUCAST...

- Description des actions à prendre en fonction des évidences cliniques et microbiologiques
- Aide au microbiologiste pour l'interprétation des résultats des test de sensibilité
- Contribution à l'assurance de qualité en mettant en évidence des résultats anormaux ou peu crédibles

Expert rules and intrinsic resistance

EUCAST expert rules are a tabulated collection of expert knowledge on intrinsic resistances, exceptional resistance phenotypes and interpretive rules that may be applied to antimicrobial susceptibility testing in order to reduce errors and make appropriate recommendations for reporting particular resistances.

EUCAST Expert rules, intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.1 (Sept 27, 2016)

There are parts of the original document which is not yet covered by the revision. For these the original document ( **EUCAST Expert rules v 2.0**) is valid until the review has been completed.

http://www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance/

Les règles expertes de l'EUCAST...

REVIEW

BACTERIOLOGY

EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing

R. Leclercq^{1,2}, R. Cantón^{2,3,4}, D. F. J. Brown⁴, C. G. Giske^{2,4,5}, P. Heisig^{2,6}, A. P. MacGowan^{4,7}, J. W. Mouton^{4,8}, P. Nordmann^{2,9}, A. C. Rodloff^{4,10}, G. M. Rossolini^{2,11}, C.-J. Soussy^{4,12}, M. Steinbakk^{4,13}, T. G. Winstanley^{2,14} and G. Kahlmeter^{4,15}

Article published online: 25 November 2011

Clin Microbiol Infect 2013; 19: 141–160

10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x



EUCAST

EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUCAST Expert Rules Version 3.1

Intrinsic Resistance and Exceptional Phenotypes Tables

EUCAST Expert Rules version 2.0 was published on 29 October 2011 (http://www.eucast.org/expert_rules). The expert rules have been under review over the past year and changes to the intrinsic resistance and exceptional phenotypes tables have been agreed following wide consultation (October–December 2015) and further discussion in the EUCAST Steering Committee. The revised intrinsic resistance and exceptional phenotypes tables 1–7 (version 3.0), together with a summary of changes from version 2.0, were published on 9 September 2016. Version 3.1 includes corrections to typographical errors in version 3.0.

Les règles expertes de l'EUCAST: Un exemple...



TABLE 8. Interpretive rules for β -lactam agents and Gram-positive cocci

Rule no.	Organisms	Agents tested	Agents affected	Rule	Exceptions, scientific basis, and comments
8.1	<i>Staphylococcus</i> spp.	Oxacillin, ceftioxin (disk diffusion), or detection of <i>mecA</i> gene or PBP2a	All β -lactams	IF resistant to isoxazolyl-penicillins (as determined with oxacillin, ceftioxin, or by detection of <i>mecA</i> -gene or of PBP2a), THEN report as resistant to all β -lactams except those specifically licensed to treat infections caused by methicillin-resistant staphylococci owing to low affinity for PBP2a	Production of PBP2a (encoded by <i>mecA</i>) leads to cross-resistance to β -lactams except ceftobiprole and ceftaroline
8.2	<i>Staphylococcus</i> spp.	Benzylpenicillin (and β -lactamase detection)	Penicillins apart from isoxazolyl-penicillins and combinations with β -lactamase inhibitors	IF resistant to benzylpenicillin or IF β -lactamase is detected, THEN report as resistant to all penicillins, regardless of MIC, except the isoxazolyl-penicillins and combinations with β -lactamase inhibitors	Testing for β -lactamase production is discouraged; in most countries, the prevalence of β -lactamase producers is >90%, and testing for β -lactamase production has technical problems. In this case, it may be considered appropriate to report all isolates as resistant to benzylpenicillin, ampicillin, and amoxycillin

La méthodologie est-elle disponible ?

- Vous pouvez utiliser la méthodologie que vous souhaitez si
 - elle vous permet d'obtenir directement une CMI (la microdilution est la méthode ISO), ou
 - vous avez les tables de corrélation diamètres - CMI
- Les méthodes "SFM" peuvent être utilisées directement (ou d'autres méthodes validées [BSAC, CLSI, ...])
- Mais l'EUCAST a développé une "méthode disque" d'application quasi-universelle...

Méthodes proposées par l'EUCAST

AST of bacteria

[Organization](#)

[EUCAST News](#)

[Clinical breakpoints](#)

[Expert rules and intrinsic resistance](#)

[Resistance mechanisms](#)

[Guidance documents](#)

[Consultations](#)

[MIC and zone distributions and ECOFFs](#)

AST of bacteria

[Media preparation](#)

[MIC determination](#)

[Disk diffusion methodology](#)

[Disk diffusion implementation](#)

[Compliance of manufacturers](#)

[Breakpoint tables](#)

[QC Tables](#)

[Calibration and validation](#)

[Warnings!](#)

[Guidance documents](#)

[Projects and data submission](#)

[MIC testing services from EUCAST](#)

[Previous versions of documents](#)

AST of mycobacteria

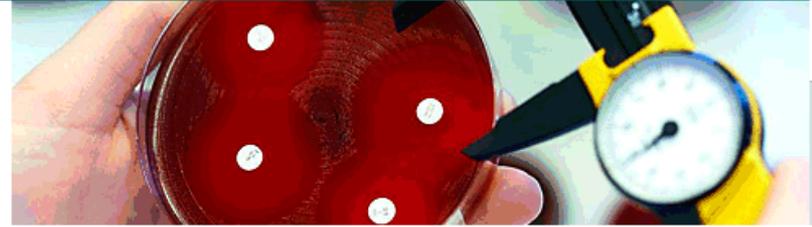
AST of fungi

AST of veterinary pathogens

Frequently Asked Questions (FAQ)

Meetings

Presentations and statistics



Antimicrobial susceptibility testing

Antimicrobial susceptibility testing is performed with phenotypic or genotypic methods. The basis of phenotypic methods is the minimum inhibitory concentration (MIC). Clinical MIC breakpoints determine whether the organism is categorised as susceptible, intermediate or resistant to the agent in question. Other methods should be calibrated to reference MIC methods.

Users of EUCAST breakpoints should use the [EUCAST disk diffusion method](#) or other susceptibility testing systems calibrated to EUCAST breakpoints and terminology in accordance with EUCAST breakpoint tables.

For videos on how to perform disk diffusion testing according to EUCAST - [CLICK here!](#)
For more information - [CLICK here.](#)

- **Media preparation**
On how to prepare media for MIC and disk testing
- **MIC determination** of nonfastidious and fastidious organisms
Broth microdilution methodology according to ISO and EUCAST
- **Disk diffusion methodology**
Detailed description of the EUCAST disk diffusion test
- **Disk diffusion implementation**
Guidance documents on how to implement the disk diffusion test
- **Compliance of manufacturers**
Compliance of manufacturers of susceptibility testing products with EUCAST guidelines
- **Breakpoint tables**
Current MIC and zone diameter breakpoint tables
- **QC tables**
Current tables of MIC and zone diameter ranges for quality control strains
- **Calibration and validation**
Data used in the development and calibration of EUCAST disk diffusion breakpoints
- **Guidance documents**
Guidance notes on specific susceptibility testing issues
- **Projects and data submission**
Invitations to laboratories to participate in projects to develop EUCAST methods
- **Previous breakpoints and QC tables**
Earlier versions of breakpoint and QC tables

Pouvons-nous avoir accès aux "diamètres de zone d'inhibition" ?

ESCMID: Zone diameter distributions | Eucast2

ESCMID: Zone diameter distributions

Menu Login

Antimicrobial wild type distributions of microorganisms

Search

Method: MIC Disk diffusion

Antimicrobial: Ciprofloxacin Species: Species... Disk content: Disk content...

Elements per page: 50

Antimicrobial: Ciprofloxacin (Method: Disk diffusion)

Distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

Show All Graphs

	Disk content	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	S≥	R<	ECOF	
Acinetobacter baumannii	5	16	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	2	7	6	8	6	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21			
Acinetobacter spp	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	2	1	1	3	9	17	18	26	9	17	6	7	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21	21
Aeromonas spp	5	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
Citrobacter freundii	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	3	1	5	5	5	11	12	7	4	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
Citrobacter koseri	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	3	4	8	9	9	5	5	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
Enterobacter aerogenes	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	5	12	2	5	2	3	3	1	2	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
Enterobacter cloacae	5	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	1	2	5	12	19	13	16	22	21	20	10	9	11	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
Escherichia coli	5	222	3	4	1	1	9	6	7	2	2	2	1	4	6	2	15	7	32	35	70	131	172	347	332	332	293	248	182	127	106	72	37	26	6	6	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
Escherichia coli ATCC 25922	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	5	14	22	21	14	9	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
Haemophilus influenzae	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	3	10	17	29	37	53	46	57	40	36	27	15	8	2	1	1	0	0	0	0	23	23
Klebsiella oxytoca	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	3	4	6	16	23	37	39	17	19	8	7	5	3	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19	
Klebsiella pneumoniae	5	6	2	3	5	0	1	2	5	4	0	1	1	1	2	2	4	9	9	16	25	48	65	74	62	48	30	20	9	6	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19
Moraxella catarrhalis	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	8	7	21	25	27	38	54	50	52	23	15	11	11	2	2	1	1	0	0	0	1	0	0	23	23		
Morqanella morqanii	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	1	2	1	0	9	1	3	4	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	19		
Pasteurella multocida	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	9	6	15	17	25	23	21	27	8	17	8	5	2	5	6	6	6	6	0	2	23	23		
	Disk content	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	S≥	R<	ECOF	

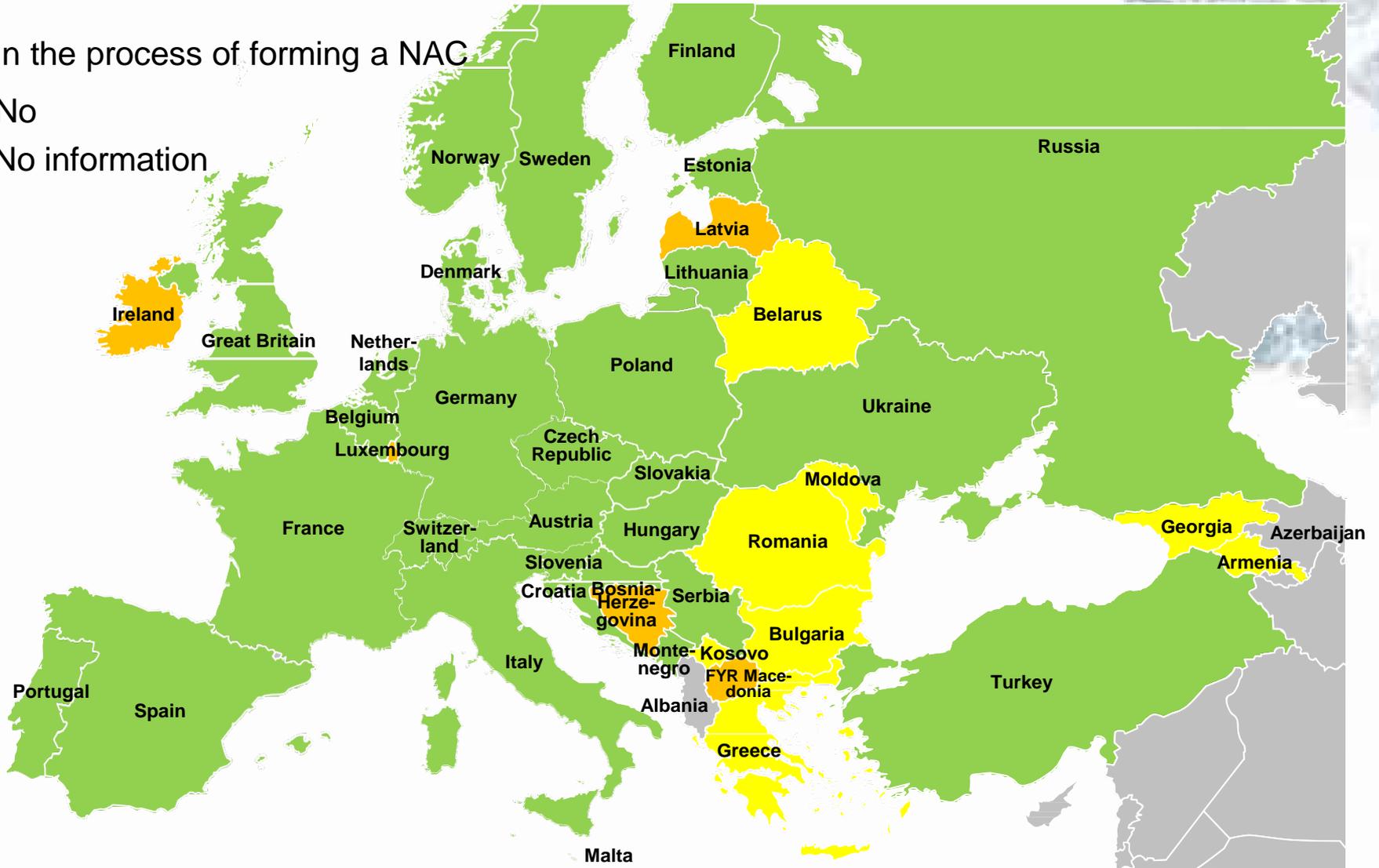
vous trouverez ici les diamètres pour tous les antibiotiques ... étudiés par l'EUCAST

Comment sont implémentés les concentrations de l'EUCAST en pratique ?

- Les points critiques de l'EUCAST peuvent être utilisés dès aujourd'hui par qui veut ...
- Les commissions nationales (GB, F, NL, D, N, S) les ont mises en application depuis 2010 ...
- La plupart des pays européens ont mis en place un "National Antibiotic Committee" (NAC) pour implémenter les concentrations critiques de l'EUCAST
- Un nombre croissant de pays non-européens ont suivi...
- La plupart des systèmes automatiques sont maintenant adaptés

National AST Committees (NACs), April 2017

- Yes
- In the process of forming a NAC
- No
- No information

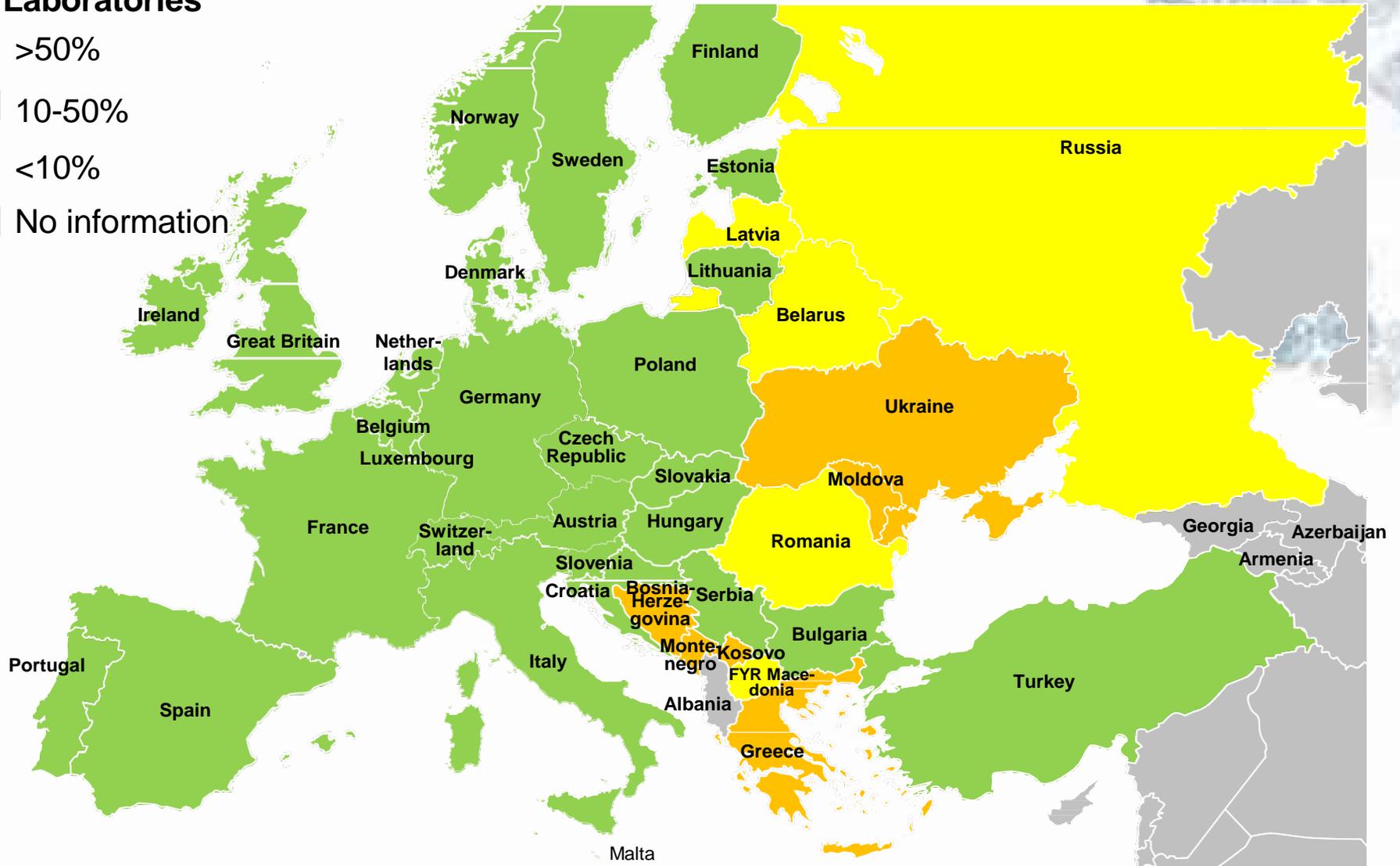


Other countries:

- Australia
- Brazil
- China
- Canada
- Iceland
- Israel
- Morocco
- New Zealand
- South Africa
- USA

Implementation of EUCAST breakpoints, April 2017

% Laboratories



Countries not on this map:



Adoption of the EUCAST disk diffusion method, April 2017



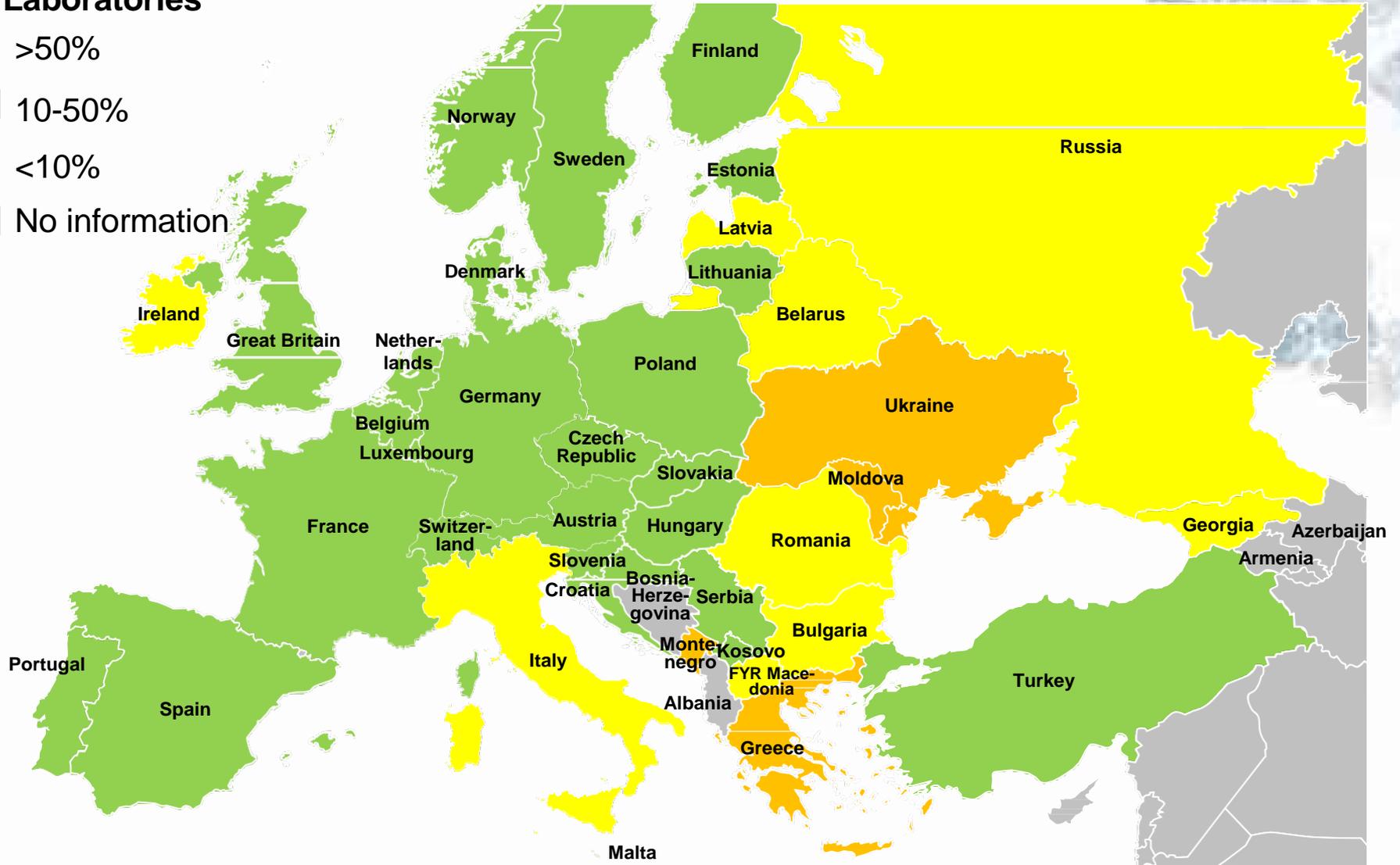
% Laboratories

■ >50%

■ 10-50%

■ <10%

■ No information



Countries not on this map:

- Australia
- Brazil
- Canada
- Iceland
- Israel
- Morocco
- New Zealand
- South Africa
- USA

Comment seront implémentés les concentrations critiques de l'EUCAST en pratique ?

Et les nouvelles molécules ?



European Medicines Agency
Standard Operating Procedure

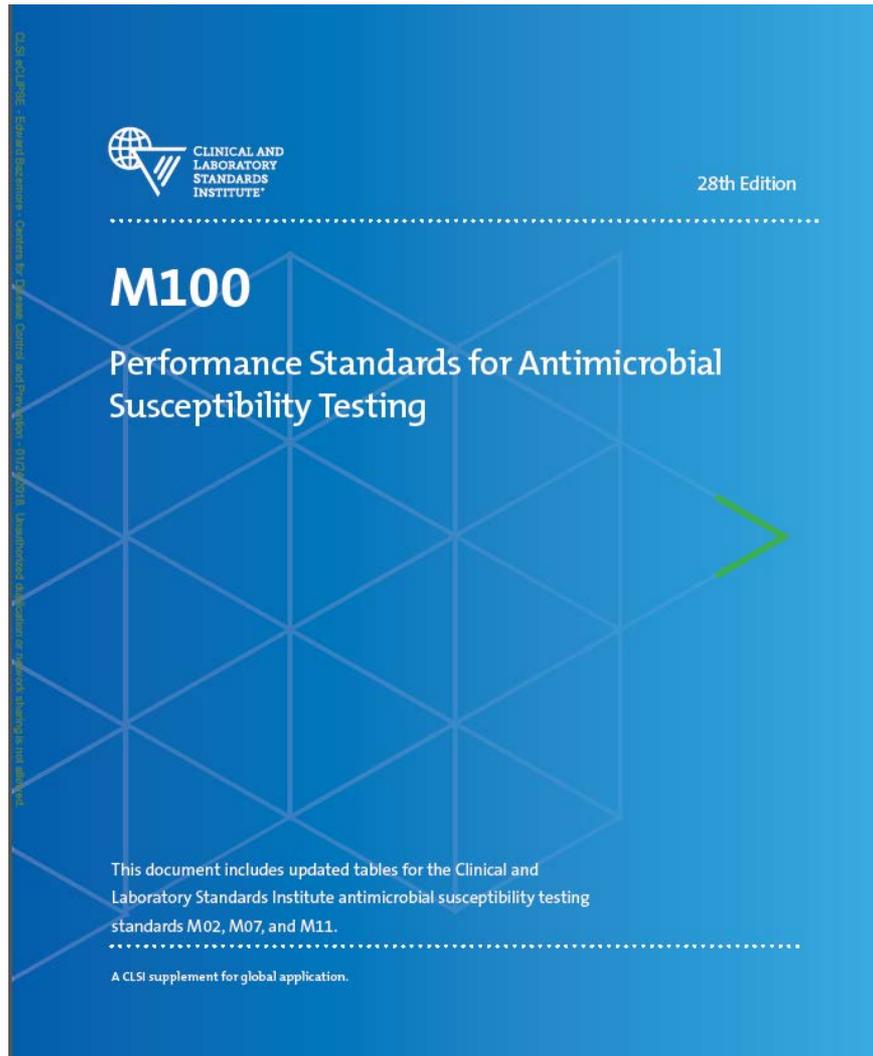
Title: Harmonisation of European Breakpoints set by EMEA/CHMP and EUCAST		Document no.: SOP/H/3043
Applies to: Product Team Leaders in the Human Pre-Authorisation Unit, (Co)Rapporteurs, External Experts, EUCAST		Effective Date: 14 February 2005
PUBLIC		Review Date: 14 February 2007
		Supersedes: N/A
Prepared by	Approved by	Authorised for issue by
Name: Bo Aronsson	Name: Agnès Saint Raymond	Name: Patrick Le Courtois
Signature: On file	Signature: On file	Signature: On file
Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05	Date: 10 Feb 05

1. Purpose

To describe the interaction between EMEA/CHMP and EUCAST in the process of harmonisation of European breakpoints.

- **Les points critiques de TOUTES les nouvelles molécules sont fixés par l'EUCAST...**
- **Ces valeurs seront reprises dans la notice européenne et seront d'application partout dans l'Union Européenne et les pays associés.**

Et les Etats-Unis ? (CLSI; formerly NCCLS)



EUCAST presentation at CLSI (January 2005, Tampa, Fla)



But is CLSI (formerly NCCLS...) still authorized to define breakpoints ?



L'avenir incertain des points critiques du CLSI ...



- Since 2005, FDA has reasserted its legal rights to define official breakpoints (and removed it from NCCLS, hence its change of name)
- CLSI may set breakpoints **after** FDA has defined them, but will NOT publish them if they are different from those of the FDA... (CLSI may petition the FDA for breakpoint revision after 2 years...)
- CLSI will try to become the specialized committee of the FDA for setting breakpoints ... But FDA may not accept this...
- In the meantime, only FDA breakpoints will be legal ... and will be essentially geared to the protection of the American Public

communicated at the General meeting of EUCAST during the 17th ECCMID & 25th ICC (Munich, Germany) by the CLSI representative

A ce jour, et depuis 2005, toutes les décisions concernant les concentrations critiques des nouvelles molécules ont été prises, aux E.U., exclusivement par le FDA via une procédure non-ouverte et sans possibilité d'intervention directe d'Institutions ou de personnes non-américaines. Ce sont ces valeurs qui apparaissent dans les notices officielles (*labelling*) aux E.U. et qui sont les seules légales.

Pourquoi les pays non-Européens suivent-ils de plus en plus l'EUCAST ?

Pros



- La procédure est rationnelle et transparente
- Toutes les propositions sont sujettes à discussion ouverte (via le site web ou par contact direct)
- Toutes les concentrations critiques et la documentation associée ("rational documents") est disponible librement sur le site web de l'EUCAST(<http://www.eucast.org>)
- Sur cette base, il est possible, pour chaque pays, d'adapter, si nécessaire, les valeurs en fonction de ses sa propre situation (posologies, mécanismes de résistance [règles expertes], indications thérapeutiques particulières)

L'EUCAST favorise et soutient la formation de "Comités Nationaux de l'Antibiotique" (CAN – NAC) pour dialoguer avec l'EUCAST et proposer des solutions aux problèmes locaux.

Pourquoi les pays non-Européens pourraient-ils hésiter à "suivre" l'EUCAST ?

Cons



- L'adoption des concentrations critiques EUCAST demande une réflexion sur les niveaux réels de résistance clinique et les politiques antibiotiques *
- La procédure pour demander et implémenter des changements à l'initiative des pays non-Européens n'est pas fixée
- Les demandeurs doivent fournir le matériel de départ à l'analyse de leur demande

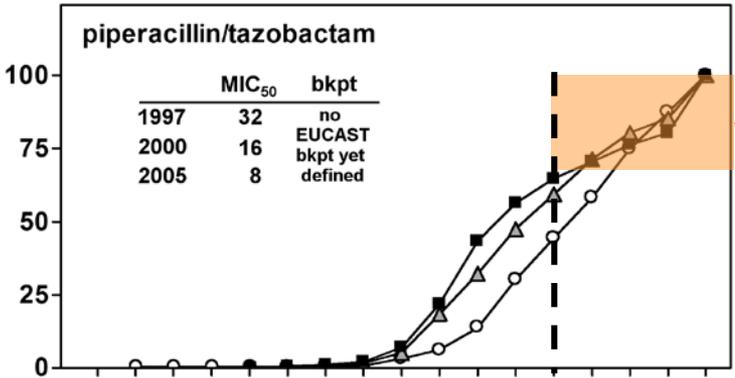
Exemples typiques de différence majeure de seuils de résistance (R):

- pour les pénicillines et *S. pneumoniae* : >2 pour l'EUCAST vs ≥ 8 pour le CLSI [rendant toutes les souches "sensibles ou intermédiaires" aux E.U. ...]
- pour la vancomycine et *S. aureus*: >2 pour l'EUCAST vs ≥ 8 m/L pour le CLSI [ce qui rend les souches "VISA" "sensibles ou intermédiaires" aux E.U. alors qu'elles ne le sont pas]

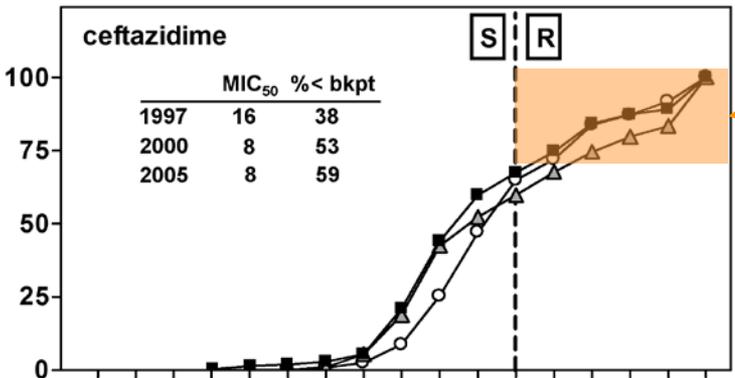
Les points critiques résoudre-t-ils tous les problèmes ?

- Les points critiques ne sont que des "points de guidance" pour un traitement "général"
(quelles sont les chances de succès pour un patient moyen)
- La connaissance des distributions de CMI (locales, régionales, nationales) demeure essentielle pour juger de la sensibilité des germes, ... ajuster les traitements, et ... revoir les points critiques...
- Le traitement des patients "difficiles" devra toujours se faire sur une base individuelle, et, si possible, en fonction des CMI réelles.
- L'usage d'antibiotiques à action "douteuse" devra être remis en question...
- Les points critiques et la situation locale permettront de faire des choix plus rationnels entre molécules...

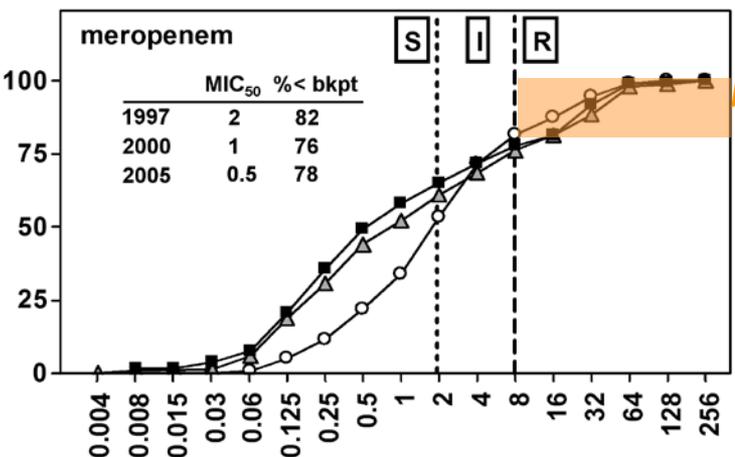
○ 1997 △ 2000 ■ 2005



Exemple pour le *Pseudomonas...*



risque élevé
(population > de la valeur "R")

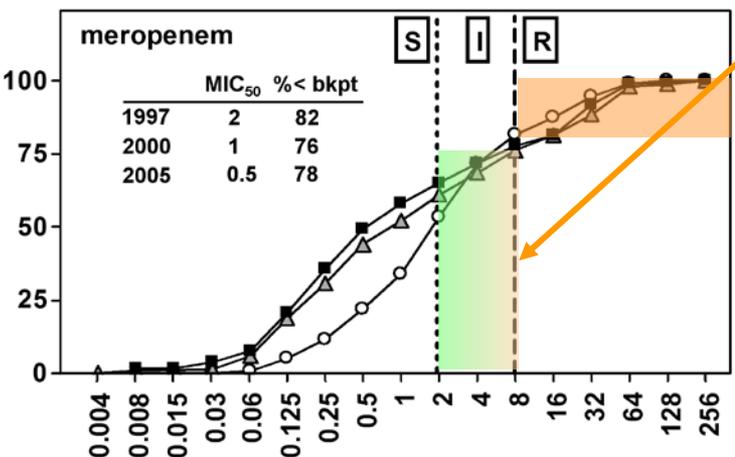
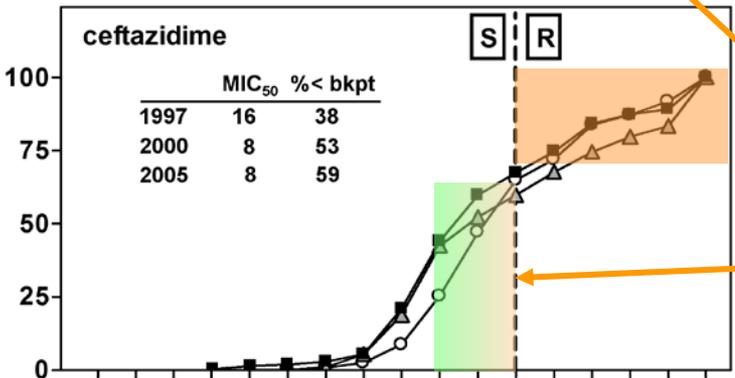
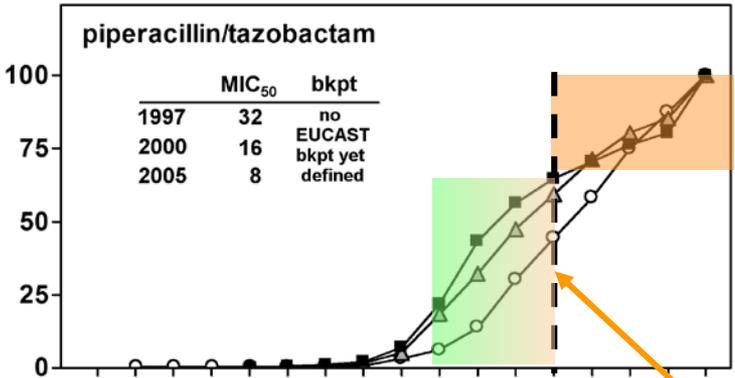


Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

MIC (mg/L)

kpoints (concentrations critiques)

○ 1997 △ 2000 ■ 2005



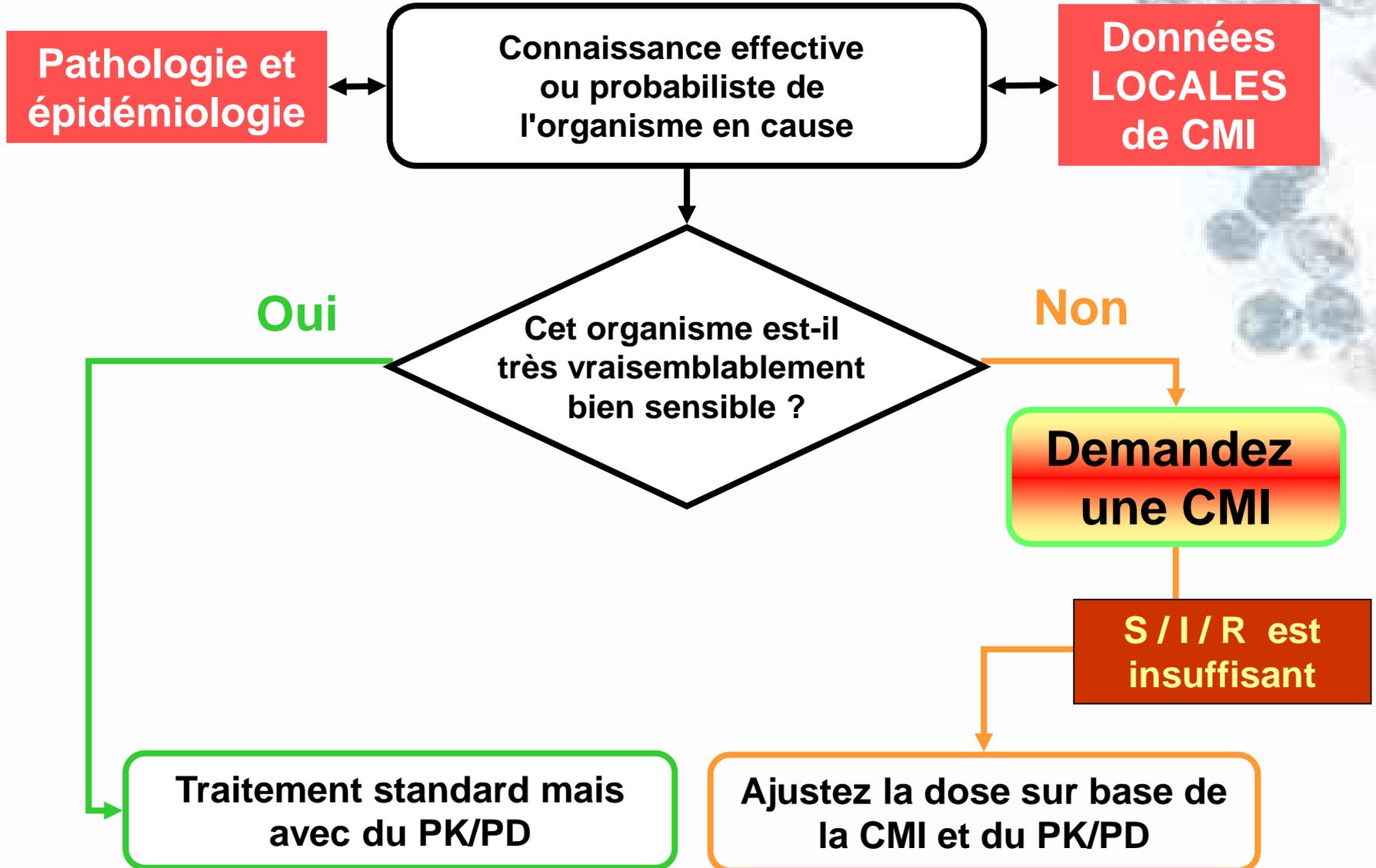
MIC (mg/L)

Application pour le *Pseudomonas*...

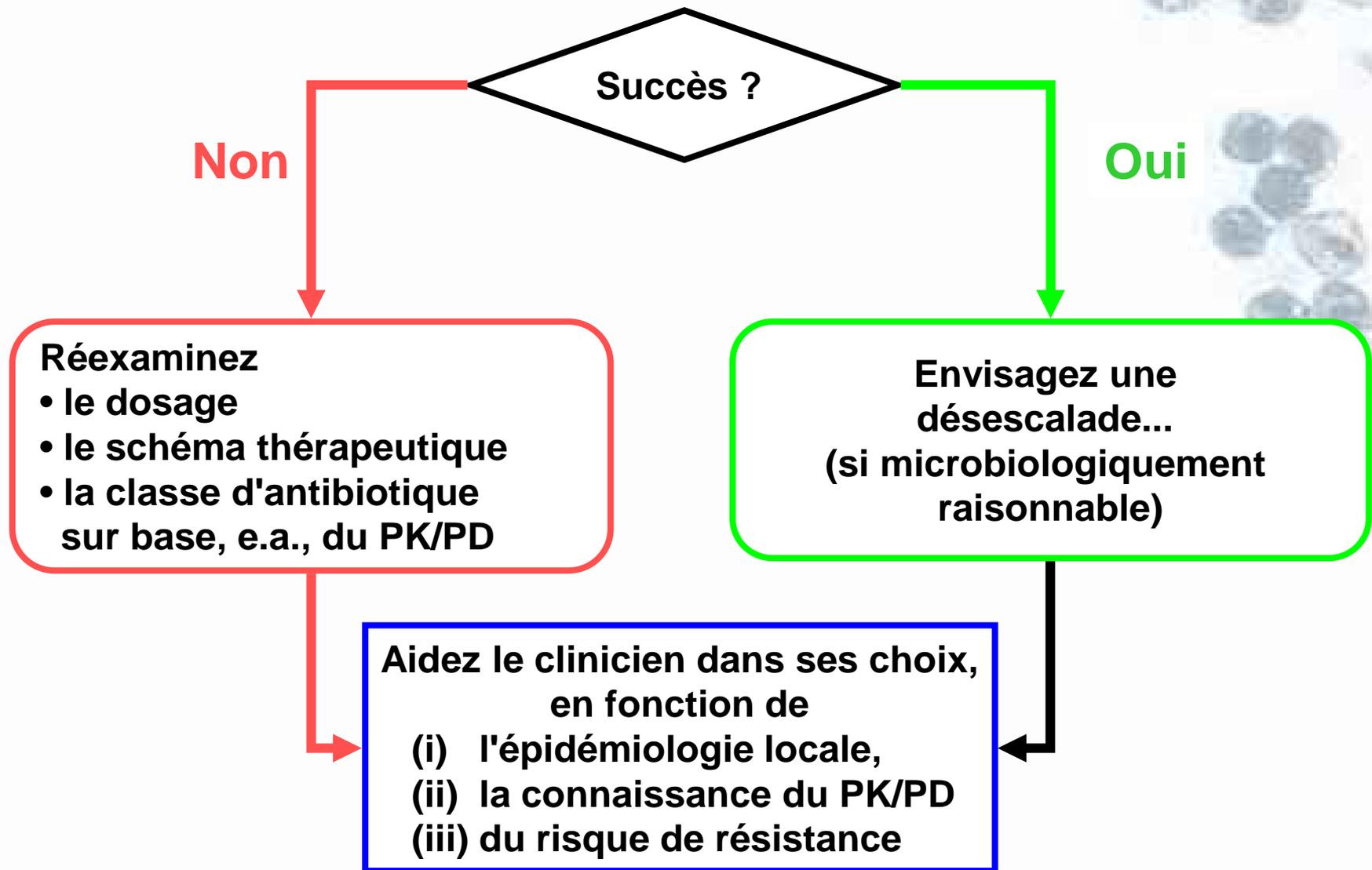
mais ces populations sont également à risque

Mesaros et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. Clin Microbiol Infect. 2007 Jun;13(6):560-78.

Des clés pour le succès...



Des clés pour le succès (suite). ..



Conflits d'intérêt et remerciements...

- Conflits d'intérêt
 - subventions de recherche de Bayer, Pfizer, Wyeth, GSK, ...
 - Honoraires de conférences de AstraZeneca, Aventis, Bayer, ...
 - Jetons de présence de l'INAMI et du SPF "Santé Publique"
- Remerciements
 - Gunnar Kalhlmeter (dias et discussions)
 - ISC (et JC Pechère) pour m'avoir sollicité comme représentant de l'ISC auprès de l'EUCAST
 - Johan Mouton (pour une introduction à la pharmacocinétique de population et diverses dias)

Où trouver l'information ?

- Le site web de l'EUCAST
→ <http://www.eucast.org>
- Le site web de mon laboratoire
→ <http://www.facm.ucl.ac.be>
 - cliquez sur "**Lectures**" puis
 - "**En français**" pour les dias en français
 - mais il y a beaucoup de matériel en **anglais** et en **néerlandais**...
 - cliquez sur "**Advanced courses**" pour une cours PK/PD

