

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Utilisation réelle des tests de diagnostic rapide dans le diagnostic et le management des infections à bacilles à Gram négatif multirésistants aux antibiotiques

Olivier Barraud, Marie-Cécile PLOY
Microbiologiste
CHU Limoges
UMR Inserm 1092 RESINFIT

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Liens d'intérêt

- 2015-2019 : Biomérieux : frais repas et logement
- 2019-2020 : Pfizer vaccins, MSD vaccins, bioMérieux et Sanofi : subvention des Observatoires Régionaux du Pneumocoque

Quelles questions pour une utilisation réelle?

Pourquoi ?

Comment ?

Quand ?

Cibles ?

Coût ?

Impact de la résistance sur la santé publique
Bon usage des antibiotiques
Prévention de la transmission croisée

Rapide : < 4h

Au laboratoire : labo standard, Point of Care, faisable par tous

Au lit du patient

Intégration dans le workflow du labo, de la prise en charge du patient

Sur prélèvements : Patients graves? Hémocultures?

Sur souches : tous BGN?

Prescription par le clinicien? le biologiste? dialogue interspécialités?

Hôpital et communauté ?

Bactérie : espèce, ESKAPE ?

Résistances : génotypiques, phénotypiques

Détection large ? Ciblée ?

Coût-efficacité

Peu d'études

Actuellement coût impliqué au laboratoire et peu de prise en compte du parcours patient

Valorisation de ces tests ? NABM?

Quelles questions pour une utilisation réelle?

Pourquoi ?

Comment ?

Quand ?

Cibles ?

Coût ?

Impact de la résistance sur la santé publique
Bon usage des antibiotiques
Prévention de la transmission croisée

Rapide : 3-4h

Au laboratoire : labo standard, Point of Care, faisable par tous

Au lit du patient

Intégration dans le workflow du labo, de la prise en charge du patient

Sur prélèvements : Patients graves? Hémocultures?

Sur souches : tous BGN?

Prescription par le clinicien? le biologiste? dialogue interspécialités?

Hôpital et communauté ?

Bactérie : espèce, ESKAPE ?

Résistances : génotypiques, phénotypiques

Détection large ? Ciblée ?

Coût-efficacité

Peu d'études

Actuellement coût imputé au laboratoire et peu de prise en compte du parcours patient

Valorisation de ces tests ? NABM?

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Impact des infections à BGN multi-résistants

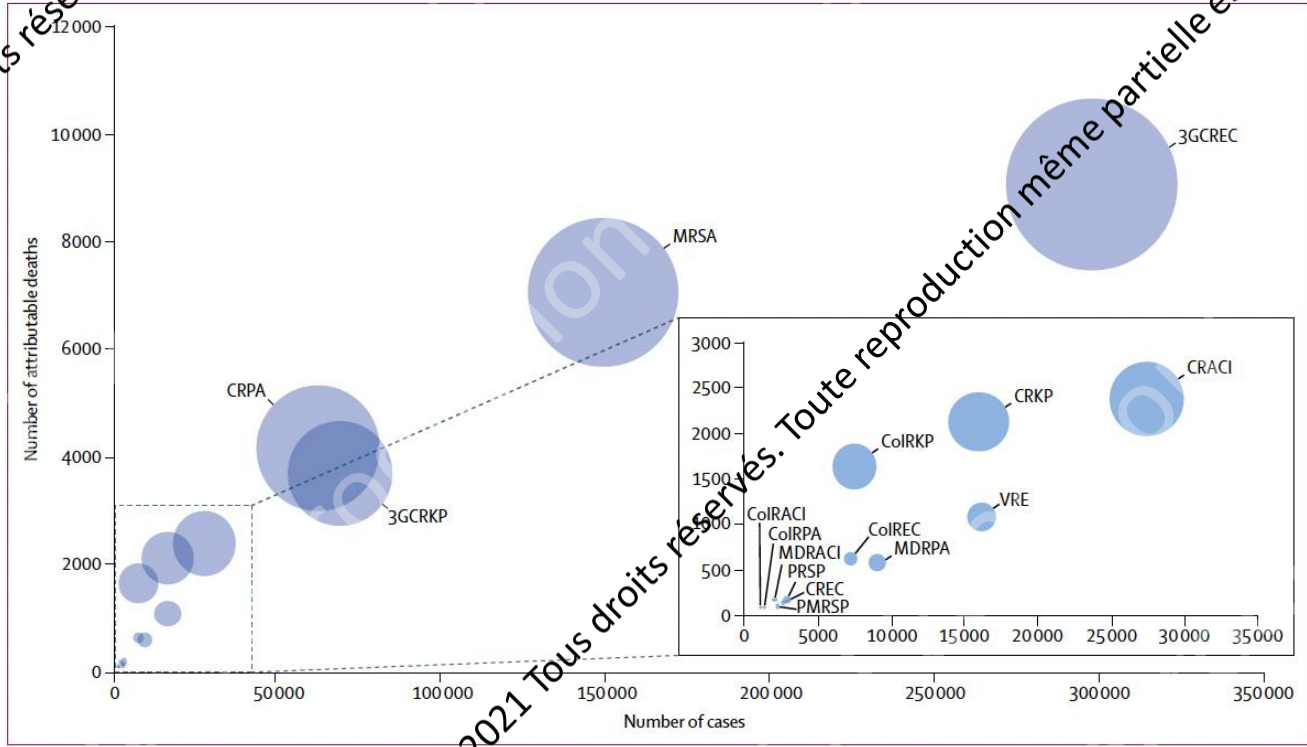


Figure 1: Infections with antibiotic-resistant bacteria in EU and European Economic Area, 2015

Cassini et al., Lancet, 2019
Colomb-Cotinat, ARIC, 2016

Impact des infections à BGN multi-résistants

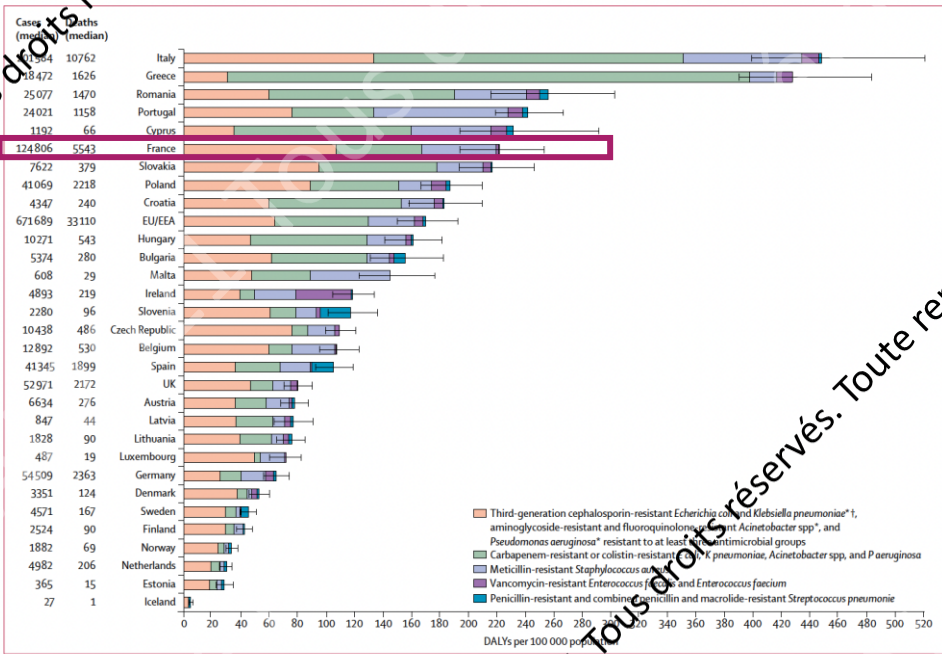


Figure 3: Burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in DALYs, EU and European Economic Area, 2015

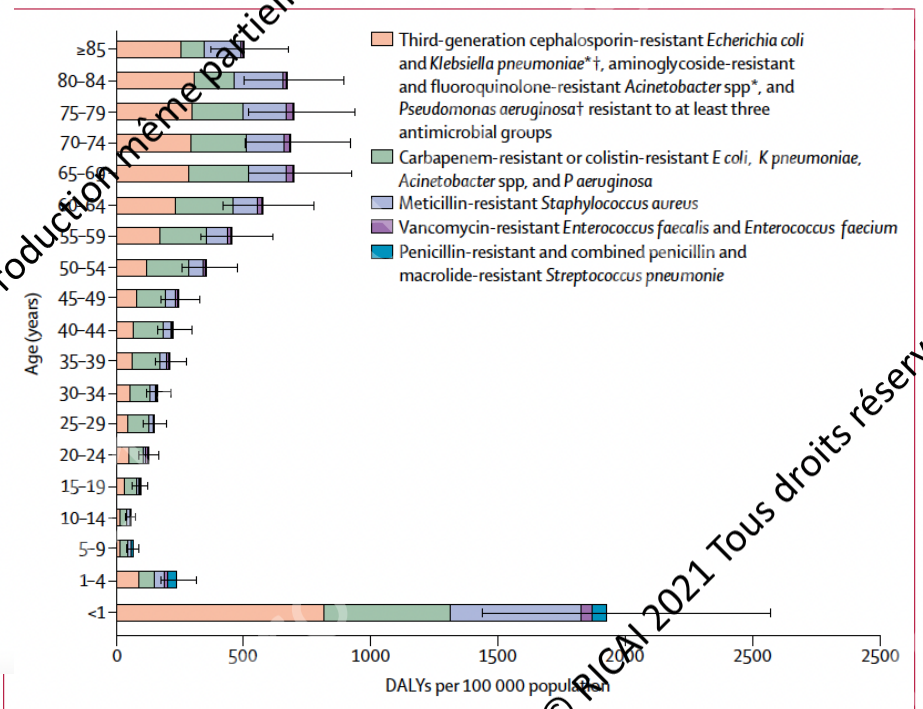


Figure 2: Model estimates of the burden of infections with antibiotic-resistant bacteria of public health importance in DALYs, by age group, EU and European Economic Area, 2015

Test rapides intégrés dans la stratégie nationale de lutte contre l'antibiorésistance



MESURE 3 - Apporter une aide à la juste prescription des professionnels de santé humaine et animale

- Action n°7 : Encourager le recours aux tests de diagnostic rapide contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville et à l'hôpital. En milieu vétérinaire, développer et donner accès à des kits de diagnostic ainsi qu'à des tests rapides pour déterminer la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

MESURE 6 - Améliorer l'adoption par les professionnels et le public des mesures de prévention efficaces en santé humaine et animale

Action n°14 : En médecine vétérinaire, promouvoir les mesures de biosécurité en élevage en renforçant et développant les programmes d'amélioration des conditions d'élevage.

Action n°15 : En médecine humaine, s'assurer à travers le suivi par l'instance de coordination du plan intersectoriel interministériel (cf. action n°36), de l'observance des recommandations et de l'atteinte des objectifs prévus par l'axe 2 du programme de prévention des infections associées aux soins (Propias 2015), concernant notamment la promotion des précautions standard d'hygiène, les moyens de diagnostic rapide des résistances, et les objectifs de bon usage des antibiotiques et de vaccination des patients et résidents.

COUNCIL

Council conclusions on the next steps towards making the EU a best practice region in combatting antimicrobial resistance

(2019/C 214/01)



21. NOTES WITH GREAT CONCERN the market failure in antibiotic development and UNDERLINES the need for urgent action to stimulate the development of new antimicrobials, alternative therapies and rapid and modern diagnostics, including methods for antimicrobial susceptibility testing. EU and global coordination and cooperation on research programmes and incentives are needed, and the Council RECOGNISES, inter alia, the proposals and activities of the Antimicrobial Resistance Review team ⁽³⁹⁾, the 'Breaking Through the Wall' report ⁽⁴⁰⁾ and the Joint Programming Initiative on Antimicrobial Resistance ⁽⁴¹⁾.
28. Strengthen IPC measures, both in the human and the animal health sectors, in particular in healthcare settings, by investing in hygiene practices and prevention actions, including vaccinations, biosecurity and ensuring of access to standard and rapid diagnostic methods to be used to confirm the type of infection prior to the use of antibiotics, thereby helping to reduce the inappropriate use of antibiotics and the associated risk of developing AMR;
46. Implement and expand research agendas in line with the One Health approach, with the aim to develop new antimicrobials, vaccines, alternatives to antimicrobials, improved rapid diagnostics and renewed and better use of old antibiotics, guided by the principles of accessibility, efficiency and affordability;

Innovative and rapid antimicrobial susceptibility testing systems

Alex van Belkum¹✉, Carey-Ann D. Burnham², John W. A. Rossen^{3,7},
Frederic Mallard⁴, Olivier Rochas⁵ and William Michael Dunne Jr.^{2,6}

- The development of new AST methods is slow, costly, logistically complex and riddled with regulatory issues.
- Current key issues include the needs for **improved speed**, **cost control** and platforms that cover as **many microorganism–drug combinations as possible**.
- In addition, to enable routine use in **clinical microbiology laboratories**, the **system platform should have a small footprint** — since **laboratory space is very costly** — **have low maintenance needs and provide high throughput**.

Difficulté d'analyser la sensibilité/spécificité des innovations de diagnostic rapide sans un « gold standard » bien défini (culture pas idéale pour comparaison avec tech moléculaires → confronter à la clinique

Messacar et al. JCM, 2017

Quelles questions pour une utilisation réelle?

Pourquoi ?

Comment ?

Quand ?

Cibles ?

Coût ?



Rapide : < 4h

Au laboratoire : labo standard, Point of Care, faisable par tous



Au lit du patient **Biologie délocalisée**



Intégration dans le workflow du labo, de la prise en charge du patient



Sur prélèvements : Patients graves? Hémocultures?

Sur souches : tous BGN?

Prescription par le clinicien? le biologiste? dialogue interspécialités?

Hôpital et communauté ?



Bactérie : espèce, ESCAPE ?

Résistances : génotypiques, phénotypiques

Détection large ? Ciblée ?

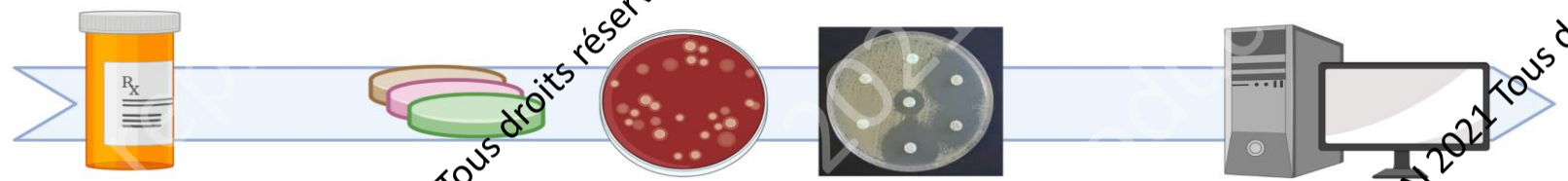


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Besoin de temps de rendu de résultats court



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

48-72h

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Collaboration clinicien-microbiologiste

Table 1
Main collaborative efforts between the AS team and the microbiology laboratory at WFBH

Efforts/Tasks	Comments
Selecting antimicrobial susceptibility testing panel for routine testing	At least once a year the current panels are reviewed to assess where changes are needed
Review of the reporting cascade	To ensure that the agents reported are included in our formulary and are the preferred agents for treatment
Preparation of cumulative susceptibility reports (antibiogram)	Annual reports are prepared for the different services within the main hospital and for the hospitals in our health care system
Standardization of agents in formulary and reporting of antibiotics throughout the health care system	Because the results are entered in the same electronic system, it is important to have the same rules and recommendation for reporting
Assessment of rapid diagnosis tests	Selection of tests is done to maximize clinical usefulness
Deciding what new agents can be available to testing and when to use them	Provide recommendations for testing of newer agents not included in panels, but that can be tested by other methods
Providing interpretation of microbiology tests and cultures	Adding comments to reports to facilitate interpretation
Diagnostic stewardship	Identify areas that need clarification for ordering, collection, or change in methodology to avoid misuse of antibiotics
Education to providers	Multiple options for education including laboratory rounds

« Overuse of unnecessary testing increases the likelihood of false-positive test results that may lead to erroneous diagnoses and inappropriate antibiotic usage ».

BLSE, carbapénamase, Résistance à la colistine.

- Pour revues sur tests BLSE et carbapénémase
 - Noster et al., Antibiotics, 2021
 - Dortet et al., La lettre de l'infectiologie décembre 2021



Review

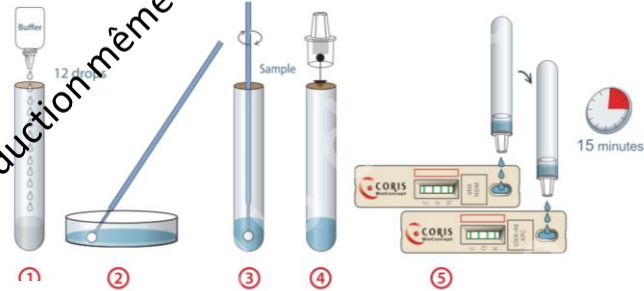
Detection of Multidrug-Resistant Enterobacterales—From ESBLs to Carbapenemases

Janina Noster^{1,†}, Philipp Thelen^{1,2,†} and Axel Hamprecht^{1,2,3,4,*}

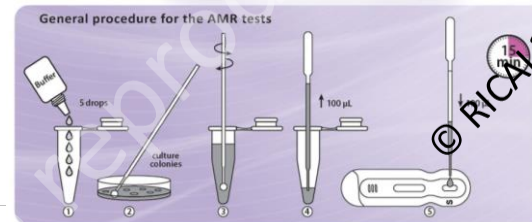


■ Recherche d'une protéine par immunochromatographie

- recherche de **carbapénémases** (OXA-48, KPC, NDM, VIM ± IMP)
- recherche de **BLSE** (CTX-M), de résistance à la colistine (MCR-1)
- à partir de colonies ou hémocultures positives
- Ne détectent que les enzymes recherchées (les plus prévalentes)



⇒ Résultats en 15 min



CTX-M groupes 1, 2, 9, 25

⇒ Se et Sp proches de 100%

■ Recherche de l'activité enzymatique d'une protéine

- recherche de **carbapénémases** (OXA-48, KPC, NDM, VIM ± IMP)
- recherche de **BLSE** (CTX-M)
- à partir de colonies ou de liquides biologiques (hémocultures positives, urines)
- sensibilité variable selon le type d'enzyme et nature de l'enzyme non identifiée mais détection possible enzymes rares ou nouvelles

• Neo-Rapid CARB kit , Rapid BLUE CARB Kit, Rapid ESBL Screen kit



eu**robio**
SCIENTIFIC

⇒ Résultats en 15 min à 1h

• β -CARBA™ test (Se : 85,1% ; Sp : 92,4%), β LACTA™ test (Se : 88% ; Sp : 71%)

Poirel L, JCM, 2016

Gallah et al., JCM, 2014

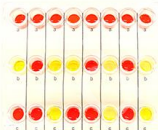


⇒ Résultats en 15 à 30 min

• Rapid ESBL NP® test (Se : 95% ; Sp : 100%)

Poirel L, JCM, 2016

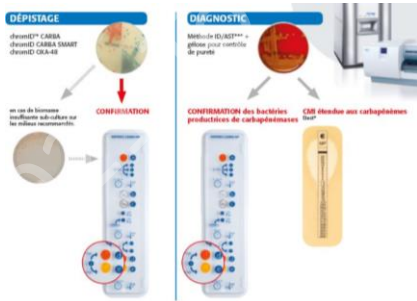
⇒ Résultats en 20 min



Rapid ESBL NP®
Sample _____
Date _____

■ Recherche de l'activité enzymatique d'une protéine

- Recherche de **carbapénémases** (OXA-48, KPC, NDM, VIM ± IMP)



• Rapidec® CARBA NP

⇒ Résultats en 30 min à 2 h

- entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
- BGN, Imipenem + Zinc
- Si carbapénémase +, changement de pH → Jaune
- Se : 97,8% ; Sp : 97,8%

• MAST Carba PACe

⇒ Résultats en 10 à 30 min

- entérobactéries, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
- Se: 79.8% (difficultés de lecture, douteux) ; Spe 98.9%



■ Recherche de l'activité enzymatique d'une protéine

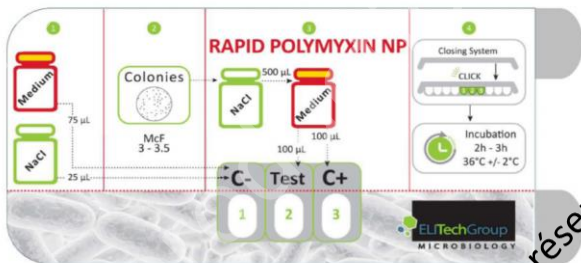
recherche de résistance à la colistine

- à partir de colonies

• Rapid Polymyxin NP test

Nordmann, EID, 2016

- Entérobactéries



ELITechGroup
MICROBIOLOGY

⇒ Résultats en 2-3h

⇒ Se 99,3% ; Sp 94,9%

• RapidResa Polymyxin Acinetobacter NP® test



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Spectrométrie de masse : détection de métabolites des ATB ou de protéines



MBT STAR®-Cepha-IVD et Carba IVD Kit



→ entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*

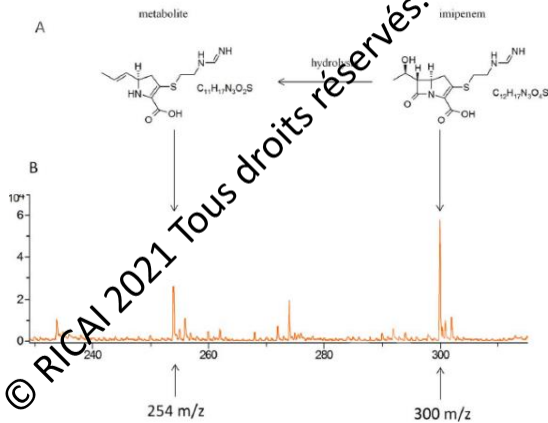
Applicable à partir de flacons de hémocultures

Sensibilité et spécificité : Cepha-IVD : 86,6% à 100% et de 68,1% à 95,1%

Carba-IVD : 95% à 100% et 98%



MALDI Biotyper®



⇒ Résultats en 30 min à 2h

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

■ Détection de gènes de β -lactamases

KPC, VIM+/- IMP, NDM, et OXA-48 like

• **BD MAX[®] Check-Points CPO**

Écouvillonnages rectaux

Sensibilité 92.8% et Spécificité 97.8%

⇒ Résultats en 2h30 pour 12 prélèvements



• **Xpert-Carba-R[®]**

Écouvillonnages rectaux ou souches

Se : 100%, Spe : 98%

⇒ Résultats en 50 min par prélèvement



• **eazyplex[®] SuperBug CRE**

Souches, écouvillonnages rectaux, hémocultures positives

Se : 100%, Spe : 98%

⇒ Résultats en 15 min



Girlich et al., J Mol Diag, 2020

Traczewski et al., JCM, 2018

Jin Ko et al., ARIC, 2019

■ Détection de gènes de β -lactamases

KPC, VIM+/- IMP, NDM, et OXA-48 like +/- BLSE genes (CTX-M)

• ESBL and CRE ELITE MGB®

Ecouvillonnages rectaux, hémocultures positives

Se : 100%, Spe : 96 à 100%

⇒ Résultats en < 3h

• Revogene Carba C®

Souches

Se : 99%, Spe : 93% *P. aeruginosa*, 100% entérobactérales, 12% *A. baumannii* (OXA-23 pas dans la cible)

⇒ Résultats en 1h30 par prélèvement

• Verigene BC-NG® (Luminex)

Hémocultures positives

Se, Spe : 100%

⇒ Résultats en 2h30



Girlich et al., DMID, 2018

Girlich et al., JCM, 2020

■ Approches syndromiques

Cout élevé

Pathogènes et gènes de résistance Gram + et Gram -

Ne détecte que ce que l'on cherche

Très bonnes Se et Spe

A partir de liquides biologiques



19 RESISTANCE M... THOGENS
The Unyvero HPN I... ge

curetis
unyvero

⇒ Résultats en 3-4 h



GenMark DX

Roche

⇒ Résultats en 1h30



BIOMÉRIEUX

FilmArray
The fastest way to better results.

⇒ Résultats en 1 h

Quelles questions pour une utilisation réelle?

Pourquoi ?

Comment ?

Quand ?

Cibles ?

Coût ?



- Impact de la résistance sur la santé publique
- Usage des antibiotiques
- Prévention de la transmission croisée

Rapide : 3-4h

Au laboratoire : labo standard, Point of Care, faisable par tous

Au lit du patient

Intégration dans le workflow du labo, de la prise en charge du patient

Sur prélèvements : Patients graves? Hémo-cultures?

Sur souches : tous BGN?

Prescription par le clinicien? le biologiste? dialogue interspécialités?

Hôpital et communauté ?

Bactérie : espèce, ESKAPE ?

Résistances : génotypiques, phénotypiques

Détection large ? Ciblée ?

Coût-efficacité

Peu d'études

Actuellement coût impliqué au laboratoire et peu de prise en compte du parcours patient

Valorisation de ces tests ? NABM?

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Rapport coût-bénéfice



- Rapport OCDE 2018

- 2 \$ par personne et par an pour éviter 3 décès sur 4 dus à des infections à BMR
- Mesures : hygiène des mains, bon usage des ATB, campagnes de communication, test de diagnostic rapides...
- Pas de vraie études médico-économiques
- Nécessité de mesurer l'impact clinique et prendre en compte le coût global de la prise en charge du patient

Rapport coût-bénéfice

- Peu d'études d'impact clinique, méthodologies différentes et épidémiologie pas souvent transposables à sa propre situation
- Design complexes de telles études.
- Association avec développement des nouveaux antibiotiques ?
- VALUE-Dx a pour objectifs de produire des données pour montrer l'utilité clinique et le rapport coût-efficacité des tests de diagnostic



Conclusion

- Importance du bon usage de ces tests (diagnostic stewardship)
- Dialogue clinicien-microbiologistes-hygiénistes

