



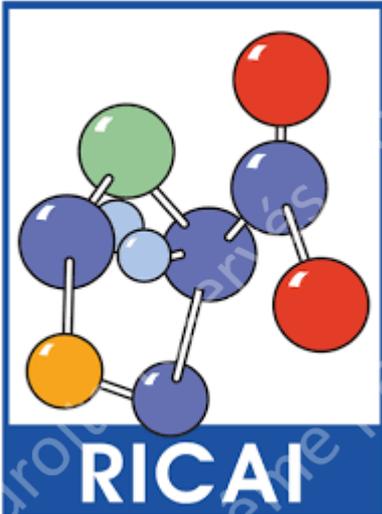
Groupe hospitalier
Paris Saint-Joseph
Soigner, accompagner, innover, former



Contribution des laboratoires de microbiologie

Alban LE MONNIER

Service de Microbiologie Clinique et de dosages des anti-infectieux
Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph



Conflits d'intérêt

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002)



Conférences : invitations en qualité de conférencier

➔ Cepheid, bioMérieux, Astellas

Conférences : invitations en qualité d'auditeur (prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations)

➔ Novartis, Astellas, MSD, Sanofi-Pasteur, bioMérieux, Cepheid

Soutiens financiers à la Recherche (investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique) :

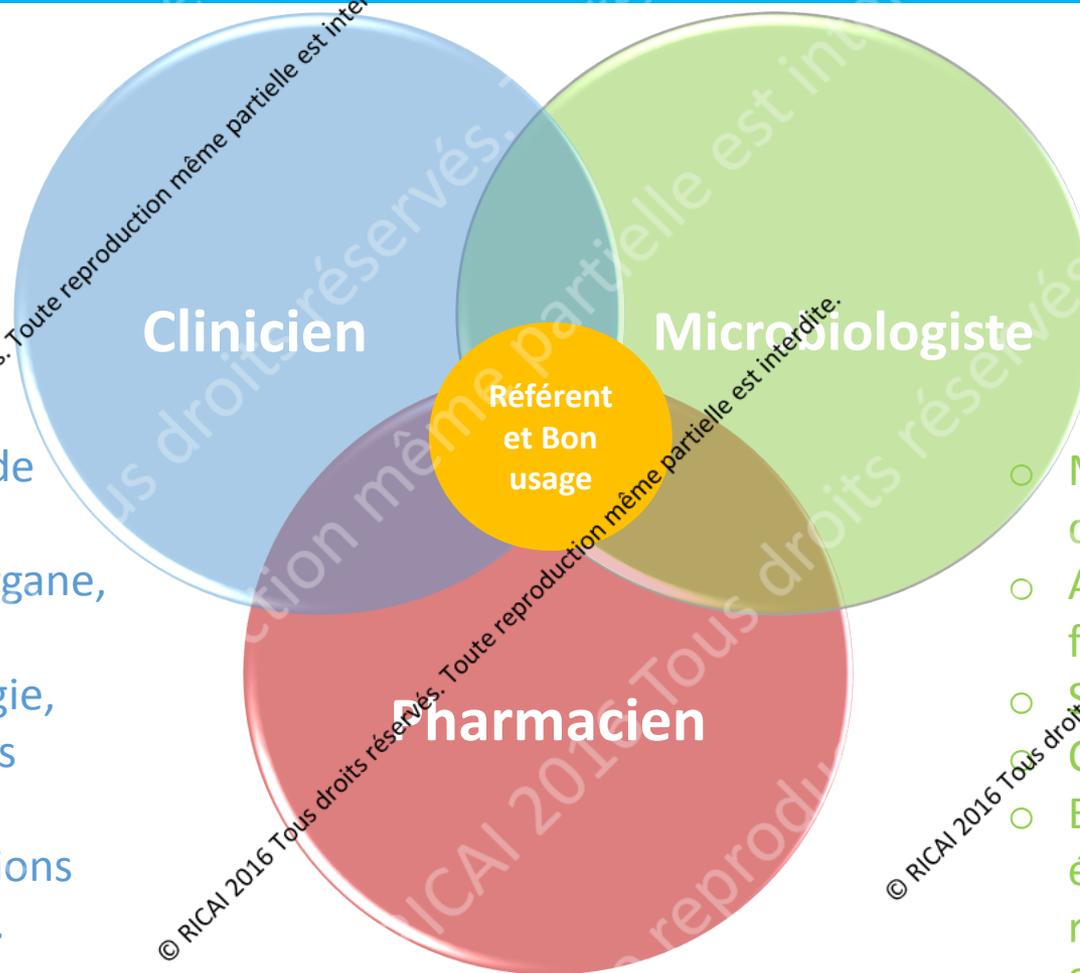
➔ Sanofi-Pasteur, Astellas

Critères de choix d'un antibiotique

- Critères **cliniques et épidémiologiques** : présomption de la bactérie responsable et traitement probabiliste selon type d'infection, porte d'entrée, terrain des patients et recommandations;
- Critères **bactériologiques** : identification de la bactérie et évaluation de la sensibilité par l'antibiogramme (CMI) ;
- Critères **pharmacocinétiques** : l'antibiotique doit être présent au site infecté sous forme active et à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) ;
- Critère de **tolérance** : toxicité et effets indésirables ;
- Critère de **risque écologique** : risques écologiques collectifs (sélection de populations résistantes) et individuels (modification de la flore) ;
- Critère de **confort** ;
- Critère **médico-économique** ...

Prise en charge multidisciplinaires des infections

Place du microbiologiste



- Prescriptions,
- Connaissance de son patient,
- Spécialiste d'organe,
- Sémiologie et physiopathologie,
- Infection versus colonisation,
- Recommandations et consensus ...

- Incompatibilités physico-chimiques,
- Effets indésirables,
- Contre-indications et interactions médicamenteuses,
- Observance et éducation thérapeutique, ...

- Modalités de réalisation des prélèvements,
- Agents pathogènes et flores commensales,
- Sensibilité aux ATB,
- CMI, CMB, CPM,
- Ecologie et épidémiologie de la résistance,
- Surveillance et première ligne d'alerte, ...

Faut-il réaliser des prélèvements microbiologiques ?

Non

- **Juste prescription :**

- parce que nos patients sont en général trop prélevés (ex. des hémocultures),
- les examens complémentaires ont un coût important,
- les résultats d'un prélèvement non adapté peuvent être contre-productifs conduisant à des ATB inutiles,

- **Recommandations** lorsque le diagnostic clinique est simple (scarlatine, impétigo, érysipèle, cystite simple...),

- **A savoir :** l'antibiothérapie restera probabiliste (80%) ...

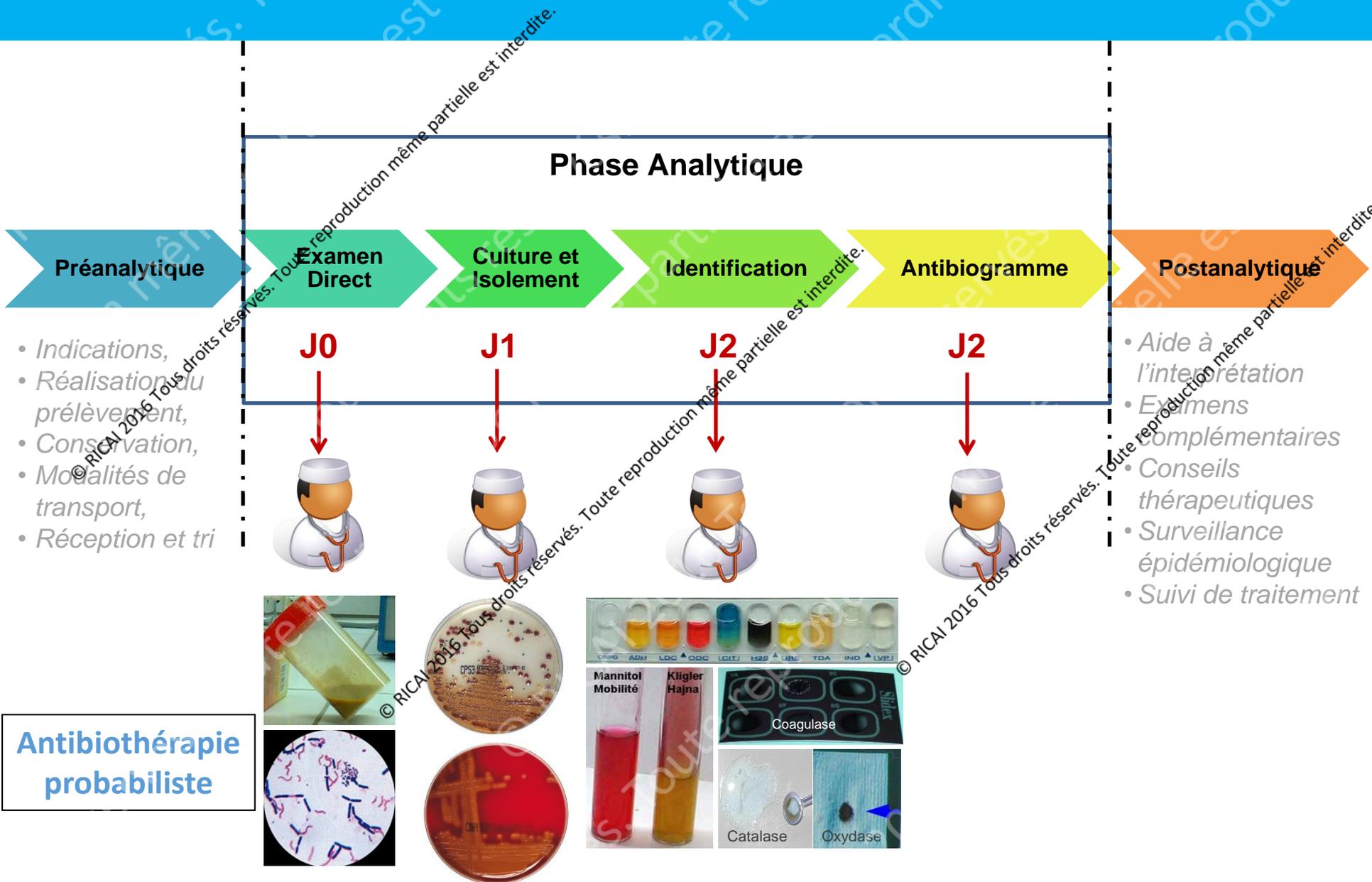


Faut-il réaliser des prélèvements microbiologiques ?

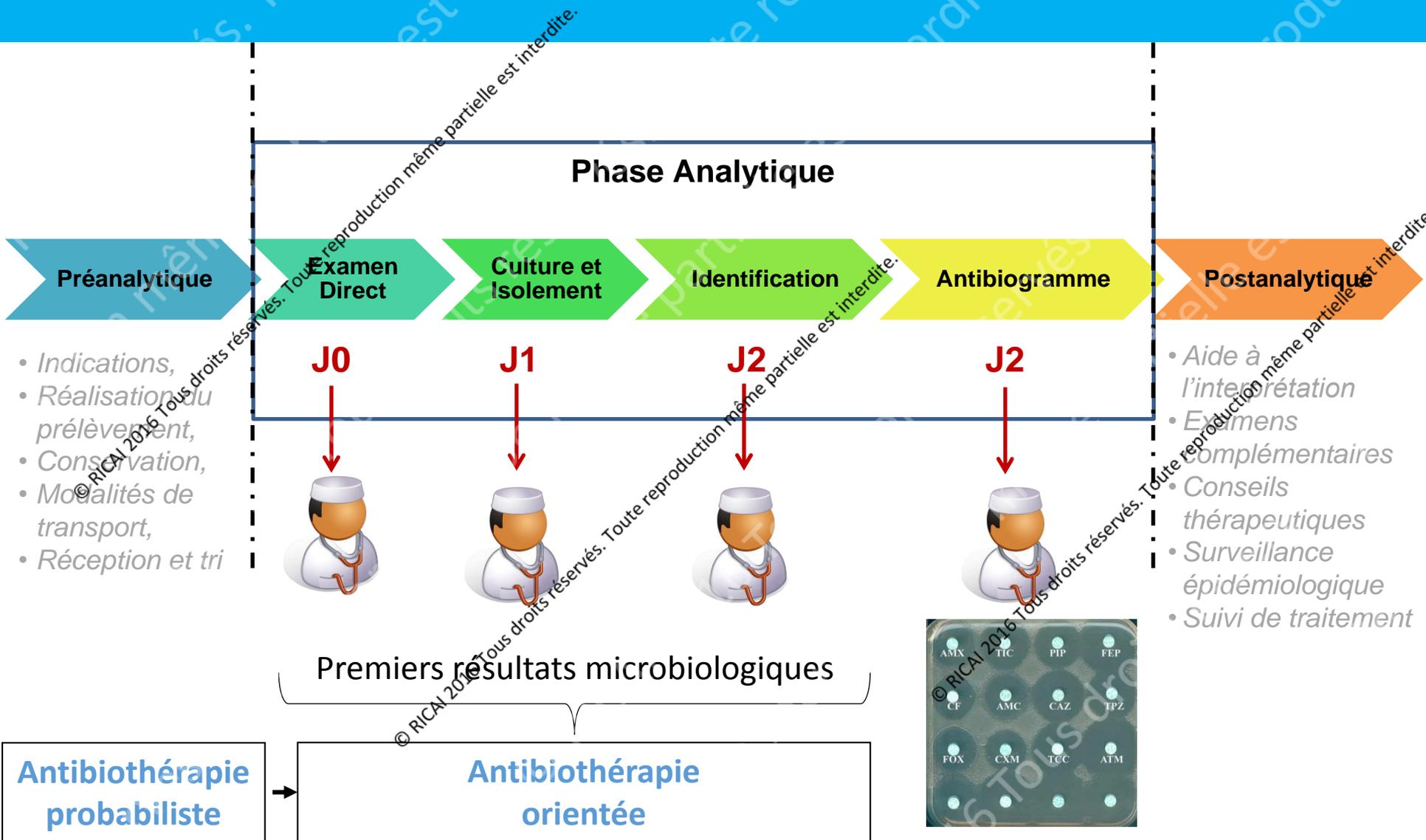
Oui

- Garantie d'une antibiothérapie documentée ou adaptée ou ciblée,
- Si les bactéries habituellement impliquées peuvent être nombreuses ou de sensibilité inconstante
- Urgences et infections sévères (sepsis sévère, méningite, endocardite, ...)
=> antibiothérapie sans retard et à large spectre,
- Aide à la décision médicale mais avant
=> à quelle(s) question(s) souhaitez-vous répondre ?
- Les modalités de prélèvement sont critiques : notamment en cas de prélèvement précieux et pour l'interprétation des résultats :
=> dialogue au quotidien avec votre microbiologiste,
- L'interprétation est souvent impossible sans un minimum d'information clinique (syndrome, contexte, animaux, voyage, recherche particulière, ...)
=> on ne trouve que ce qu'on cherche !

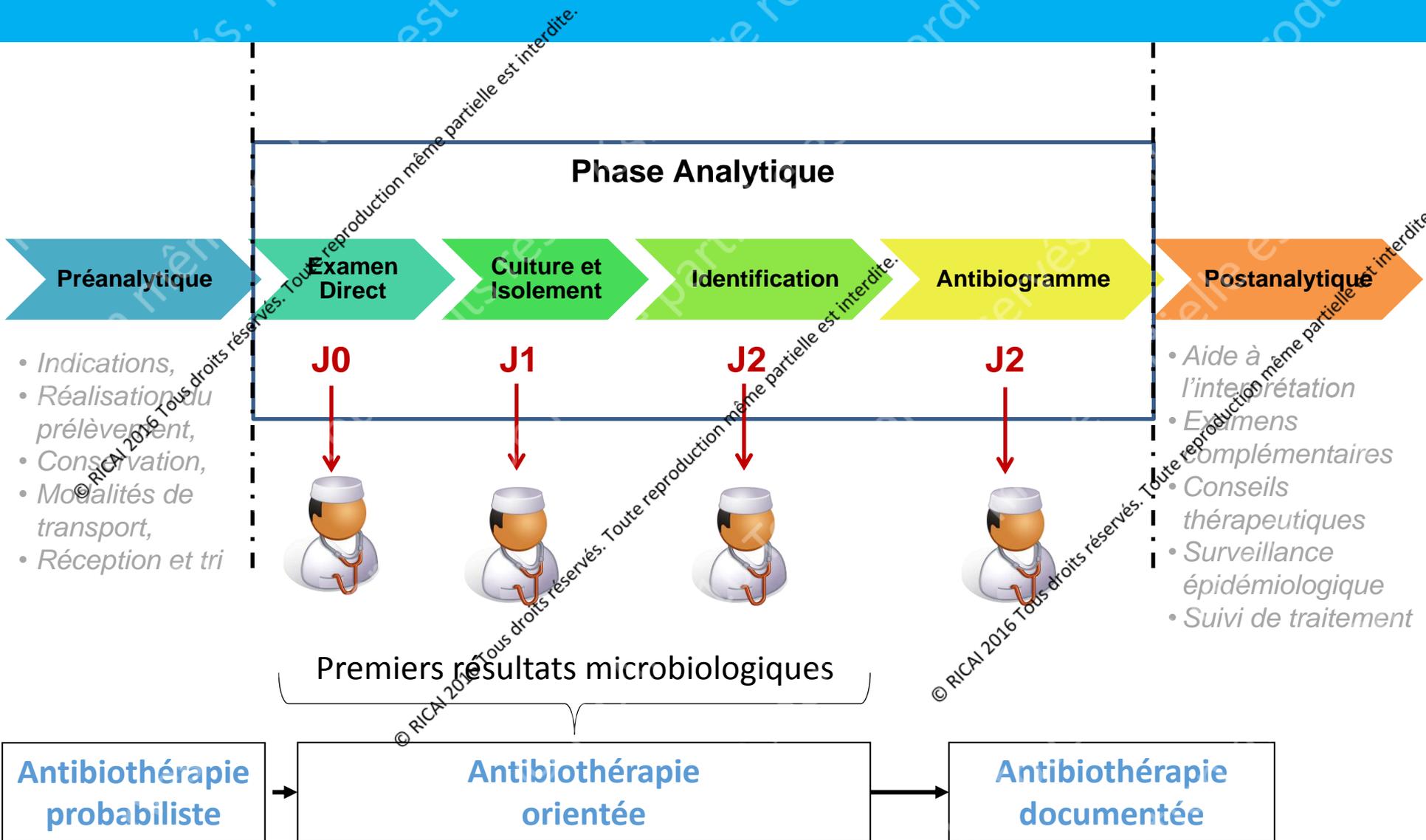
Démarche du diagnostic microbiologique



Démarche du diagnostic microbiologique

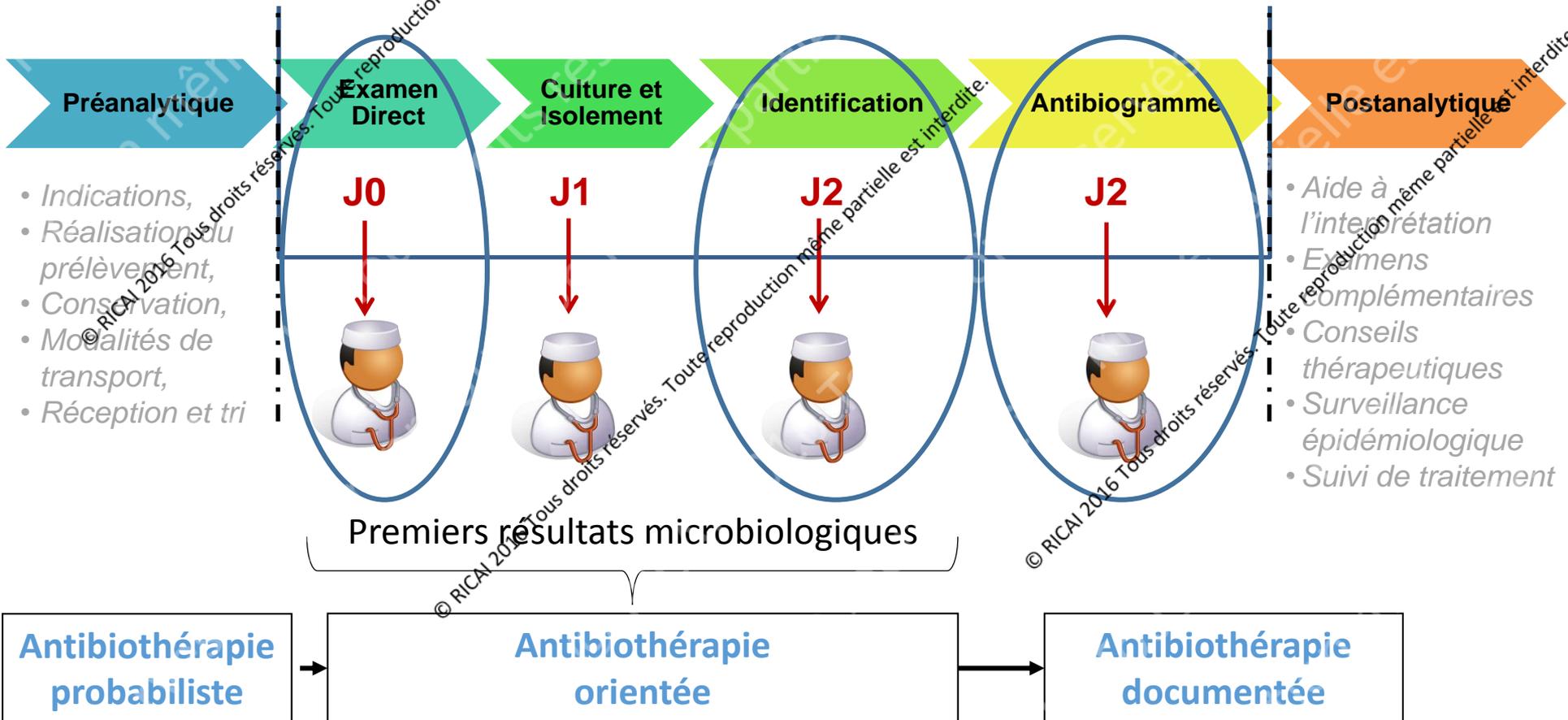


Démarche du diagnostic microbiologique



Comment faire plus vite ...

Contexte : très nombreuses innovations technologiques de diagnostic rapide, faciles d'utilisation voire éligibles à la biologie délocalisée
=> mutation importante de notre profession à la fois technologique et organisationnelle



Comment faire plus vite aujourd'hui ...

- **Détecter ou exclure rapidement un pathogène directement à partir des prélèvements (JO)**
 - **TROD** (GDH, Ag solubles urinaires, ...)
 - **Biologie moléculaire** : PCR ciblée en temps réel (délai de rendu court)
 - PCR virale : Enterovirus, HSV, VZV, grippe, VRS, ...
 - PCR bactérienne à visée diagnostique (BK, Ct/Ng, *C. difficile*, ...) et de dépistage (EPC, ERV, SGB, ...)
- **Identification rapide des pathogènes isolés :**
 - **MALDI-TOF-MS** sur colonies bactériennes isolées ou dans certains prélèvements (Hémoculture)
 - **Biologie moléculaire** (PCR ciblée en temps réel, PCR universelle, séquençage haut débit, ...)
- **Détection rapide de la résistance :**
 - **Tests rapides** sur colonies isolées : PLP2A, beta-lacta test, ...
 - **Biologie moléculaire** (détection gènes de résistance : *mecA*, betalactamases, *vanA et B*, *rpoB* et *Kat* pour BK, ...),
 - Antibiogramme automatisée en milieu liquide, milieu MH rapide, ...
- **Typage :**
 - PCR temps réel pour le sérotypage rapide (ex: méningocoque et gestion des cas contact)
 - Emergence de nouvelles techniques dans les CNR (MLST, MLVA, core genome sequencing, WGS ...)

Quelle place pour ces tests dans notre stratégie diagnostique ?

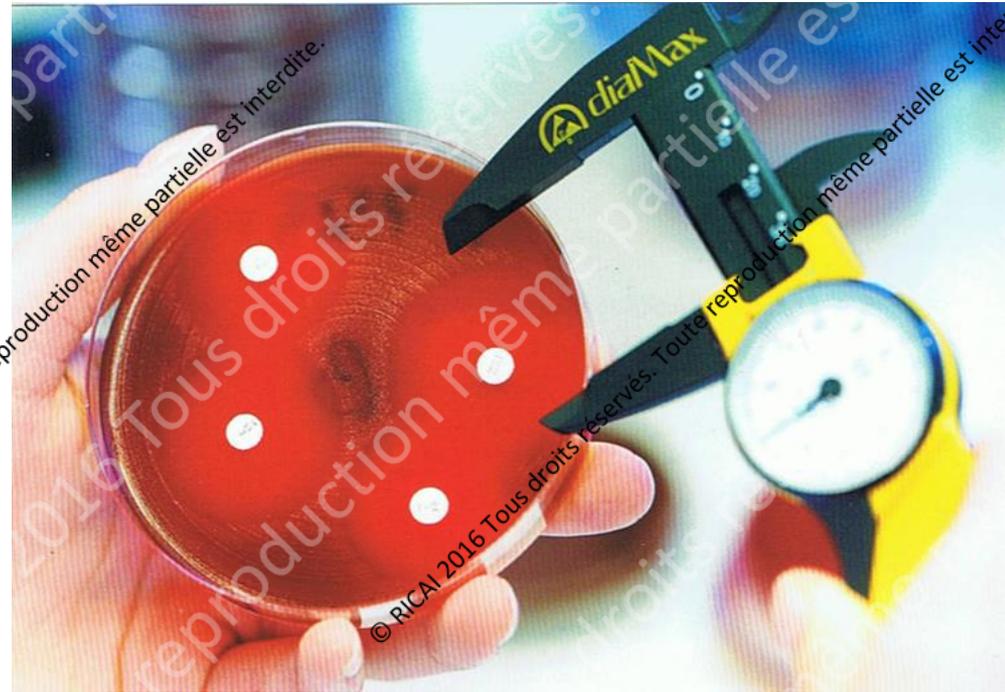
- Quelles indications :
 - en systématique pour tous ou au cas par cas,
 - pour le dépistage et/ou le diagnostic ;
- Maîtrise de leur prescription par la séniorisation ;
- Disponibilité : 7/7j 24/24h ;
- Emergence plus rapide que la mise à jour de nos recommandations ;
- Peu accessible à la ville (non remboursement par la CPAM) ;
- Actes hors nomenclature (nouveau référentiel RIHN) ;
- Quel financement pour ces tests (très) coûteux dans les établissements de santé dans un contexte de T2A et de contraintes budgétaires, ...

L'antibiogramme (J2)

le bon outil pour le bon usage ?

Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'espèce ou de genre par la mise en évidence des résistances naturelles attendues,
- Mettre en évidence les résistances acquises par la bactérie,
- Mise en évidence de mécanismes de plus en plus complexes,
- Résultats s'intégrant pleinement dans la décision médicale ...

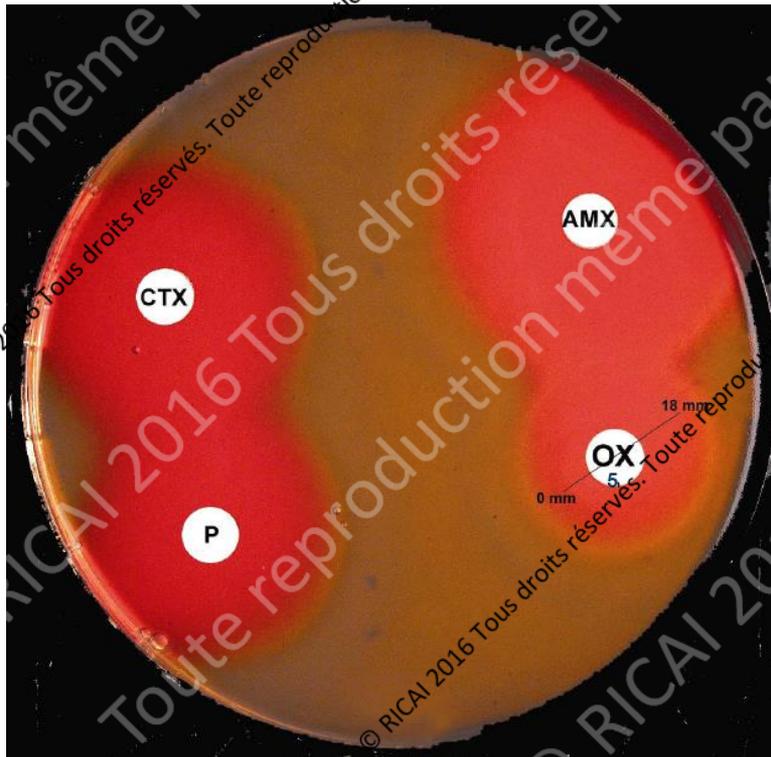


Antibiogramme par diffusion en milieu gélosé

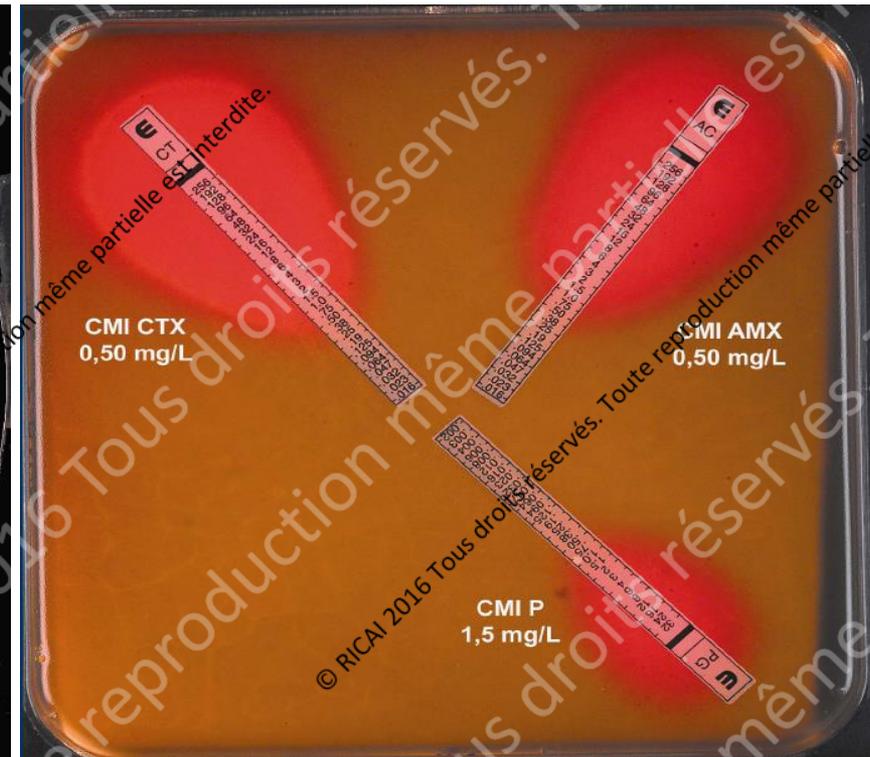
L'antibiogramme

importance de la lecture interprétative

Souche de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline



Antibiogramme standard par diffusion en milieu gélosé

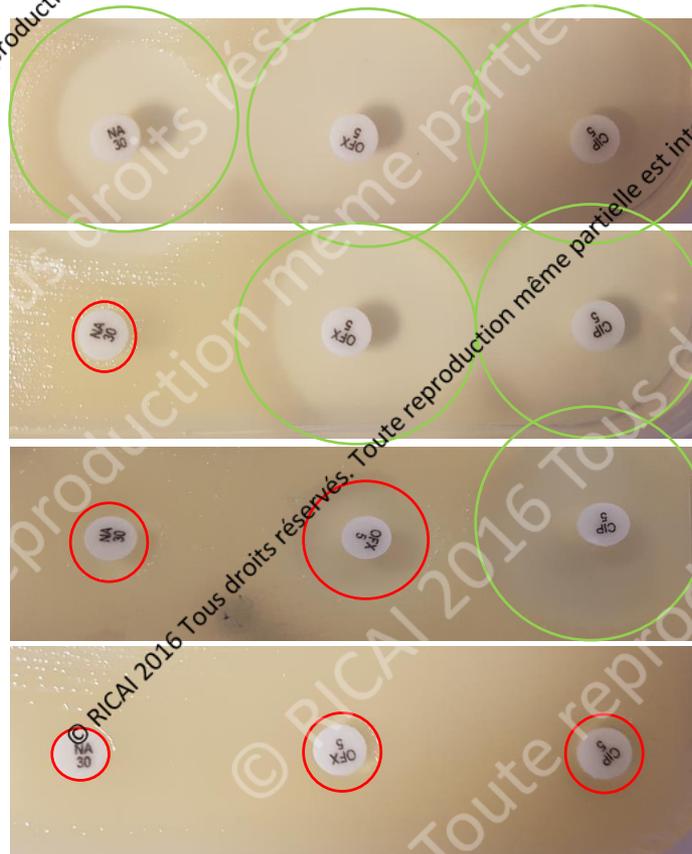


Détermination des CMI par méthode E-test

L'antibiogramme

importance de la lecture interprétative

Interprétation de la résistance aux fluoroquinolones pour les entérobactéries



Phénotype sauvage

Commentaire indispensable

Il existe un risque important de sélection de mutant résistant *in vivo* en utilisant l'ofloxacine / la ciprofloxacine

Phénotype résistant

NA: acide nalidixique ; OFX: ofloxacine ; CIP: ciprofloxacine

L'antibiogramme

Hétérogénéité des connaissances

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE

Nature du prélèvement : Urines (milieu de jet)

ANTIBIOGRAMME (lu au SIRSCAN 2000)

1 - Escherichia coli	
102	
Interprétation	Dit
Amoxicilline	Résistant
Amoxicilline + acide clavulanique	SENSIBLE
Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline-tazobactam	SENSIBLE
Céfotaxime	SENSIBLE
Céfotaxime	SENSIBLE
Ceftriaxone	SENSIBLE
Ceftazidime	SENSIBLE
Céfépime	SENSIBLE
Céfélexine	SENSIBLE
Céfixime	SENSIBLE
RÉSISTANT	
Gentamicine	SENSIBLE
Amikacine	SENSIBLE
Triméthoprime + Sulfamides	Résistant
Acide nalidixique	Résistant
Ofloxacine	SENSIBLE
Ciprofloxacine	SENSIBLE
Fosfomycine	Résistant
Furanes	SENSIBLE
Mecillinam	SENSIBLE

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE DES URINES (suite)

Nature du prélèvement : Urines (milieu de jet)

ANTIBIOGRAMME (lu au SIRSCAN 2000)

1 - Escherichia coli				
102				
Interprétation	Diam(mm)	Diam.limite(mm)	C.critique(mg/L)	
Amoxicilline	Résistant	6	(19-19)	(8-8)
Amoxicilline + acide clavulanique	Résistant	11	(19-19)	(8-8)
Ticarcilline	Résistant par B.L.S.E.	6	(23-23)	(8-16)
Pipéracilline - tazobactam	Résistant	15	(17-20)	(8-16)
Céfotaxime	SENSIBLE	19	(15-19)	(8-16)
Céfotaxime	Résistant	6	(17-20)	(1-2)
Ceftriaxone	Résistant		(20-23)	(1-2)
Ceftazidime	Résistant	18	(19-22)	(1-4)
Céfépime	Résistant	19	(21-24)	(1-4)
Céfélexine	Résistant par B.L.S.E.	6	(14-14)	(16-16)
Céfixime	Résistant	17	(17-17)	(1-1)
Chitapénème	SENSIBLE	26	(22-25)	(0.5-1)
Imipénème	SENSIBLE	23	(16-22)	(2-8)
Témocilline	Résistant	19	(20-20)	(8-8)
Gentamicine	SENSIBLE	17	(14-17)	(2-4)
Amikacine	SENSIBLE	17	(13-16)	(8-16)
Triméthoprime + Sulfamides	Résistant	6	(13-16)	(40-160)
Acide nalidixique	Résistant	6	(14-19)	(16-16)
Ofloxacine	Intermédiaire	19	(19-22)	(0.5-1)
Ciprofloxacine	SENSIBLE	23	(19-22)	(0.5-1)
Fosfomycine	SENSIBLE	21	(13-16)	(64-128)
Furanes	SENSIBLE	16	(11-11)	(64-64)
Mecillinam	SENSIBLE	16	(15-15)	(8-8)

6 BMR S* = En cas d'infection sévère, il est indispensable de déterminer la CMI

L'antibiogramme

Hétérogénéité des connaissances

EXAMEN CYTOBACTERIOLOGIQUE D'UN PUS (suite)

Nature du prélèvement : Pus., main droite

ANTIBIOGRAMME (lu au SIRSCAN 2000)

1 - Staphylococcus aureus				
460				
	Interprétation	Diam(mm)	Diam.limite(mm)	C.critiques(mg/L)
Pénicilline G	RÉSISTANT	11	(26-26)	(0.12-0.12)
Oxacilline	SENSIBLE		(0-0)	(2-2)
Céfoxitine	SENSIBLE	25	(22-25)	(4-4)
Gentamicine	SENSIBLE	23	(18-18)	(1)
Kanamycine	SENSIBLE	20	(14-18)	(6-32)
Tobramycine	SENSIBLE	23	(18-18)	(1-1)
Chloramphénicol	SENSIBLE	27	(18-18)	(8-8)
Tétracycline	SENSIBLE	28	(19-22)	(1-2)
Triméthoprime + Sulfamide	SENSIBLE	26	(14-17)	(40-80)
Erythromycine	SENSIBLE	28	(18-21)	(1-2)
Clindamycine 2	SENSIBLE	26	(19-22)	(0.25-0.5)
Ofloxacine	SENSIBLE	26	(20-20)	(1-1)
Rifampicine	SENSIBLE	30	(23-26)	(0.06-0.5)
Acide fusidique	SENSIBLE	31	(24-24)	(1-1)
Linézolide	SENSIBLE	28	(19-19)	(4-4)

Masqués dans
les infections
urinaires

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

L'antibiogramme

importance de nos supports de résultats dans le travail d'éducation

Commentaires et conseils

- Données de lecture interprétative,
- Bandeau d'alerte sur les BMR et BHRé,
- Panel d'antibiotiques testés sur recommandations et adaptés aux besoins locaux,

Informations complémentaires possibles

- Diamètres inhibition,
- Criticité des antibiotiques,
- Coût traitement journalier,
- Equivalence et extrapolation pour certains ATB (ex : ampicilline)

Examens complémentaires

- Réalisation des CMI (E-test)

Action pour une politique du bon usage (démarche à expliquer en amont)

- Masquer certaines classes à dispensation restrictive (carbapénèmes) ou inutile (macrolides et infections urinaires),
- Faut-il rendre l'antibiogramme d'une BLSE isolée d'un dépistage,
- Antibiogramme ciblés selon le type de patient, de pathologie, le contexte et le prescripteurs ...

Missions d'alerte et de surveillance

Alerte

- Alertes en temps réel : pop-up sur DMP, mail sécurisé informant sur les BMR/BHRe, les ICD, les gripes, les tuberculoses, les hémocultures, ... ,
- Alertes planifiées à un rythme hebdomadaire, mensuel, annuel (EOH, DIM, services, ...),
- Signalements et déclarations (MDO)

Surveillance continue

- Détection des phénomènes anormaux ou épidémiques (intérêt de la transversalité et de la mise en perspective des données de microbiologie environnementale),
- Epidémiologie locale pour l'établissement et pour chaque service (écologie et données de prévalence de la résistance),
- MEP d'outil de surveillance utilisable pour établir des plans d'action ciblée (CONSORES)

Gestion du risque infectieux

De part sa situation de transversalité vis-à-vis de tous les services voire de tous les sites =>

- Interlocuteur privilégié devant participer aux COMAI, au RCP, au CLIN pour intégrer l'analyse des données microbiologiques,
- Acteur de la politique du bon usage, du référencement d'un nouvel ATB, de la rédaction des protocoles locaux de traitement et de prophylaxie, ...

Techniques et organisations innovantes

Bases de réflexion pour l'avenir

Référent antibiotique et équipe mobile

- Rattachement dans les laboratoires de microbiologie (synergie de compétences et échanges d'informations en temps réel),
- RCP quotidienne d'infectiologie pour tout l'hôpital (microbiologistes, infectiologues, pharmaciens et pharmacologues),

Examen de Biologie Médicale Délocalisés (EBMD)

- Contexte particulier avec encadrement réglementaire (norme ISO 22870)
- Exemples d'organisations innovantes :
 - PCR dépistage Streptocoque du groupe B en salle de naissance (*poster 357* : épargne 68% d'ATBP)
 - PCR grippe au urgences (*GO-034* diminution des prescriptions d'exams complémentaires, évite les contaminations croisées et épargne les ATB ...)

PCR multiplex et approches syndromiques

- Diagnostic rapide : évaluation médico-économique en cours
- Filiarisation plus rapide des patients, épargne d'anti-infectieux et d'exams complémentaires souvent coûteux, ...

Whole genome sequencing (WGS) ...

Techniques et organisations innovantes

Bases de réflexion pour l'avenir

Approche PK/PD et suivi thérapeutique pharmacologique personnalisé (STP)

- **Faire du sur mesure** => la bonne molécule, à la bonne dose, au bon patient ;
- Intégrer dans nos pratiques pour les glycopeptides et les aminosides ;
- Parce le **sous-dosage** expose à de l'émergence de résistance
- Parce que le **surdosage** expose à des effets indésirables
- Quelques **indications** du STP :
 - Variabilités interindividuelles fréquentes,
 - Observance,
 - Interactions médicamenteuses et physicochimique à la perfusion,
 - Traitements prolongés (endocardite, IOA, tuberculose, ..),
 - Populations particulières (réanimation, obèse, dénutrition, brûlés, insuffisance rénale, dialyse, ECMO, personnes âgées, ...),
 - Adaptation, dose de charge, voie sous-cutanée, etc.

Conclusions

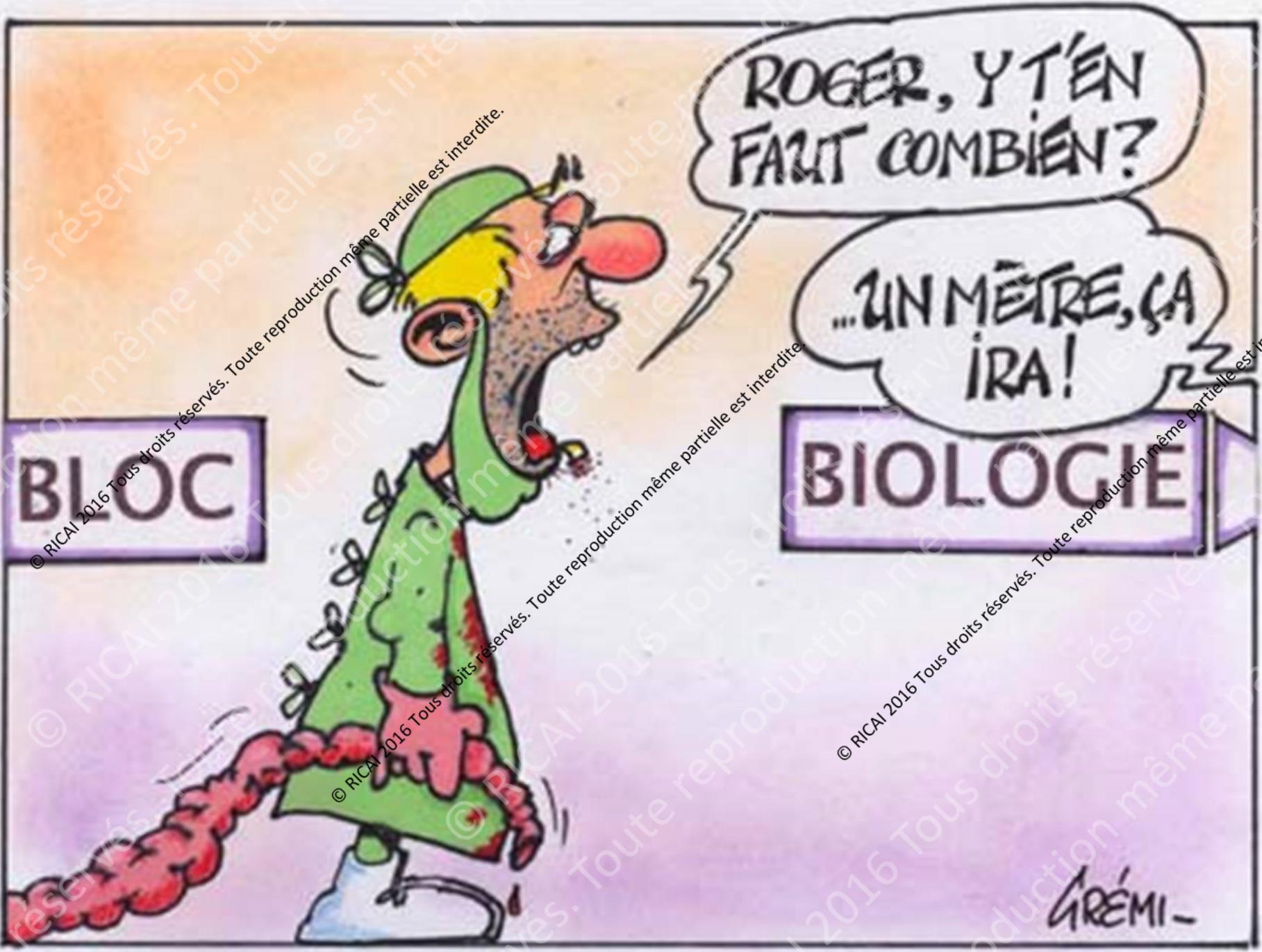
Notre métier change

- Exigences fortes des prescripteurs pour des résultats plus rapides,
- Demandes croissantes d'accompagnement dans l'interprétation des résultats, de conseils diagnostiques et thérapeutiques,
- Volume d'examens incompatibles avec le cas par cas,
- Regroupement : polyvalence et éloignement des équipes médicales,
- Nouvelles contraintes réglementaires très chronophages (accréditation, informatique, ...),
- De plus en plus de missions (surveillance, alerte, veille épidémiologique, RCP, RMM, ...)

Innovations technologiques

- Tests permettant de réduire les temps de rendus des premiers résultats,
- Outils informatiques permettant de nouvelles organisations,
- Accompagnement pour en poser les indications et interpréter les résultats,
- Question de la disponibilité et du financement des innovations diagnostiques pour un accès dans tous les laboratoires ...

**le microbiologiste est plus que jamais un acteur incontournable
du bon usage des antibiotiques**



BLOC

BIOLOGIE

ROGER, Y T'EN FAUT COMBIEN?

...UN MÈTRE, ÇA IRA!

GRÉMI-

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2016 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.