



HAL
open science

Évaluation de l'impact sur l'adaptation précoce de l'antibiothérapie de la technique d'antibiogramme rapide sur milieu solide gélosé Mueller-Hinton Rapide (MHR)

Julien Diep

► To cite this version:

Julien Diep. Évaluation de l'impact sur l'adaptation précoce de l'antibiothérapie de la technique d'antibiogramme rapide sur milieu solide gélosé Mueller-Hinton Rapide (MHR). Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03144222

HAL Id: dumas-03144222

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03144222>

Submitted on 17 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 112

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Évaluation de l'impact sur l'adaptation précoce de
l'antibiothérapie de la technique d'antibiogramme rapide
sur milieu solide gélosé Mueller-Hinton Rapide (MHR)

Présentée et soutenue publiquement
le 4 septembre 2019

Par

Julien DIEP

Né le 11 octobre 1986 à La Garenne-Colombes (92)

Dirigée par M. Le Docteur Benoît Pilmis, PH

Jury :

Mme Le Professeur Fanny Lanternier, PU-PH..... Présidente

M. Le Professeur Alban Lemonnier, PU-PH

Mme Le Docteur Solen Kernéis, MCU-PH

Remerciements

Au Professeur Fanny LANTERNIER, qui me fait l'honneur de présider ma thèse.

Au Professeur Alban LEMONNIER, qui me fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse et qui m'a ouvert les portes du laboratoire de Saint-Joseph. Merci sincèrement Alban.

Au Docteur Solen KERNEIS qui me fait l'honneur d'accepter de participer à ce jury.

A mon directeur de thèse, le Docteur Benoît PILMIS. Merci pour ta patience, ta disponibilité, ta gentillesse et tes encouragements. Je ne t'ai jamais vu perdre ton sang-froid depuis tout ce temps. C'était très inspirant de t'avoir eu à mes côtés... Et désolé encore pour ton livre (*Kamigami no itadaki*), c'était moi qui l'avais.

Au Docteur Jean Claude NGUYEN, pour son aide et ses discours qui ont su m'éveiller et me motiver.

A toute l'équipe du laboratoire de microbiologie de Saint Joseph et notamment à Claire Dubois qui par son travail rigoureux, a rendu possible cette thèse et qui m'a appris à tartiner (correctement !) les géluses.

A tous mes anciens co-internes, qui ont tous été de près ou de loin des soutiens, pendant ce long périple qu'est l'internat. Petite dédicace à la Triad (Souny et Young Wouk). A Karyne, merci pour tous tes encouragements.

A François (aka Frank the Tank). Merci à toi pour ce soutien sans relâche, cette amitié indéfectible que tu m'offres depuis si longtemps et ce malgré la distance qui nous sépare. Tu es et restera un modèle pour moi. Force et honneur.

A Sébastien (aka S.A.K). Tu es une de mes grandes sources d'inspiration. On a beau s'opposer sur beaucoup de choses, on finit souvent par se retrouver. Merci pour toutes ces années d'amitié et celles encore à venir.

A Cyril (aka l'anguille). Un autre modèle pour moi que tu le veuilles ou non.

A tous mes potes de Nice et de Cannes, notamment à Julien. Pensée à toi malgré la distance et le fait que l'on ne se voit plus beaucoup.

A Jérôme (aka JBT). Voilà enfin terminé, je sais que t'y croyais au fond de toi.

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait évidemment pas été possible. Merci Moumouth, tu ne mesures pas à quel point tu es importante pour moi. Merci d'avoir su gérer toutes les absurdités de ton fils et de continuer malgré tout, à me donner autant d'amour.

A Gribouille, pour notre relation si particulière (enfin en tout cas de mon côté...).

A la team JDH, toujours présente. J'espère qu'il y aura plein de « productions » encore à venir.

A tous les membres de ma famille, et mes amis d'enfance que je considère comme ma famille (Choumo, Neids, Meimei, et les autres).

Et enfin à Chachalove. Merci mon amour. Faut du courage pour supporter le puits de silence que je suis, et clairement tu en as. Merci pour ton amour. Merci de me faire avancer. Merci pour ta patience. Et enfin merci, d'avoir aussi contribué directement à la réussite de cette thèse.

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
INTRODUCTION.....	7
MATERIELS ET METHODES	19
1. DESIGN DE L'ETUDE	19
2. PROTOCOLE D'ANTIBIOGRAMME CLASSIQUE MUELLER-HINTON.....	20
3. PRESENTATION DE LA TECHNIQUE D'ANTIBIOGRAMME RAPIDE SUR MILIEU GELOSE MULLER-HINTON RAPIDE..	20
4. CRITERES DE SELECTION DES PRELEVEMENTS.	21
5. ÉQUIPE MOBILE DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE	21
6. CARACTERISATION DU CHANGEMENT D'ANTIBIOTIQUE	22
7. ANALYSES STATISTIQUES	23
RESULTATS.....	24
1. VALIDATION DE LA TECHNIQUE MHR.....	24
2. IMPACT CLINIQUE DE LA TECHNIQUE MHR SUR LES PATIENTS BACTERIEMIQUES.....	25
2.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	25
2.2. CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS.....	26
2.3. IMPACT CLINIQUE DE LA TECHNIQUE.....	27
3. IMPACT CLINIQUE DE LA TECHNIQUE MHR SUR LES PATIENTS SUSPECTS MICROBIOLOGIQUEMENT D'INFECTIONS URINAIRES	28
3.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	28
3.2. IMPACT CLINIQUE DE LA TECHNIQUE.....	29
DISCUSSION	30
1. INTERETS	30
1.1. INTERETS D'UNE ADAPTATION PRECOCE	30
1.2. INTERETS DE LA TECHNIQUE EN COMPARAISON DES AUTRES TECHNIQUES RAPIDES.....	30
1.3. COUTS	33
2. LIMITES	34
2.1. LIMITES DE LA TECHNIQUE	34
2.2. LIMITE DE L'ÉTUDE	35
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAPHIE	39
ANNEXE	43

Table des illustrations

Figure 1 : Proportion de souches invasives d'Escherichia coli isolées résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération dans les pays participants, de l'union européenne en 2013. EARS 2014.....	8
Figure 2 : Proportion de souches invasives de Klebsiella pneumoniae isolées résistantes aux céphalosporines de 3 ^{ème} génération dans les pays participants, de l'union européenne en 2013. EARS 2014.....	8
Figure 3 : Proportion de souches invasives de Staphylococcus aureus isolées résistantes à la méticilline dans les pays participants, de l'union européenne en 2016. EARS 2017.....	9
Figure 4 : Évolution entre 2011 et 2015 de la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) (BMR-Raisin 2015).....	10
Figure 5 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ entre 2000 et 2015 en France. ANSM 2016.....	11
Figure 6 : Liste des germes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques. OMS 2017.....	14
Figure 7 : Réalisation du β -LACTA® test (Bio-Rad).....	15
Figure 8 : Accelerate Pheno™ System (Accelerate Diagnostics, Inc.).....	17
Figure 9 : Incubateur SIRscan 2000 (i2a)	18
Tableau 1 : Comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1 000 Habitants et par Jour. ANSM 2016	11
Tableau 2 : Classement consensuel des bêtalactamines selon leur spectre et le potentiel de résistance (28)	23
Tableau 3 : Caractéristiques des patients bactériémiques durant les deux périodes	25
Tableau 4 : Caractéristiques des infections à l'origine des bactériémies	26
Tableau 5 : Délai de changement thérapeutique et changement antibiotique entre la période pré MHR et MHR pour les patients bactériémiques	27
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec un ECBU positifs durant la période MHR.....	28
Tableau 7 : Délai thérapeutique et changement antibiotique pour la période MHR pour les patients avec une infection urinaire.....	29
Tableau 8 : Coûts des tests rapides utilisés en routine	33
Tableau 9 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à Staphylococcus aureus	43
Tableau 10 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à entérobactéries.....	44
Tableau 11 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à entérobactéries.....	45

Liste des abréviations

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

BLSE : Bêta-lactamase à spectre étendue

BMR : Bactérie multi-résistante

BSCA : British Society for Antimicrobial Chemotherapy

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CGP : Cocci à Gram positif

DDJ : Doses Définies Journalières

dm : différence mineure

DM : Différence Majeure

DTM : Différence Très Majeure

EARS : European Antimicrobial Resistance Surveillance

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

ECDC : European Centre for Disease and Control

EMMC : Équipe Mobile de Microbiologie Clinique

EPC : entérobactérie productrice de carbapénémase

FDA : Food and Drug Administration

GHPSJ : Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph

JH : Journée d'Hospitalisation

MALDI-TOF : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight

MH : Mueller-Hinton

MHR : Mueller-Hinton Rapide

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Introduction

Résistance bactérienne

Les résistances bactériennes aux antibiotiques ne cessent d'augmenter et sont devenues un enjeu primordial de santé publique depuis plus d'une quinzaine d'années, à l'échelle nationale et internationale. L'horizon d'impasses thérapeutiques se profile, faisant craindre une inflation d'infections liées à des bactéries dites toto-résistantes, avec de graves conséquences médicales, économiques et sociales. De plus, le phénomène ne touche pas seulement l'homme mais également le règne animal, complexifiant de par leurs influences réciproques, la problématique actuelle. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimerait à 10 millions le nombre de décès par an causées par les résistances antibiotiques d'ici 2050 si aucune politique de lutte n'est menée (1).

Les entérobactéries sont parmi les causes les plus fréquentes d'infections communautaires et nosocomiales. Si les phénomènes de résistances touchent plusieurs types de bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), celles liées aux entérobactéries connaissent de nos jours une très forte croissance, avec notamment des résistances devenues multiples (2). Plus concrètement, les données européennes les plus récentes montrent qu'actuellement plus de 10% des souches d'*Escherichia coli* et 30% des souches de *Klebsiella pneumoniae*, issues de prélèvements biologiques (hémocultures, examens cyto bactériologiques urinaires, lavages broncho-alvéolaires...) sont résistants aux céphalosporines de 3^{ème} génération (dans plus de 85% des cas, cette résistance est liée à la production de bêta-lactamase à spectre étendue (BLSE)) comme le montrent les figures 1 et 2. Pour comparaison, en 2002, les taux de résistances pour les souches d'*Escherichia coli* aux céphalosporines de 3^{ème} génération n'était que de 5%. De plus, l'émergence de ces bactéries multi-résistantes (BMR) entraîne une augmentation de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre notamment les carbapénèmes (Étude Spa 3 ou Spa Carb) (3). Si le taux d'entérobactéries productrices de carbapénémase (EPC) paraît encore relativement marginale en France (moins de 1%), sa propagation dans les pays du Sud de l'Europe apparaît déjà très problématique. En effet, dans certains services de réanimation grecs, la proportion de souches de *Klebsiella pneumoniae* résistantes aux carbapénèmes dépasse les 50% (4).

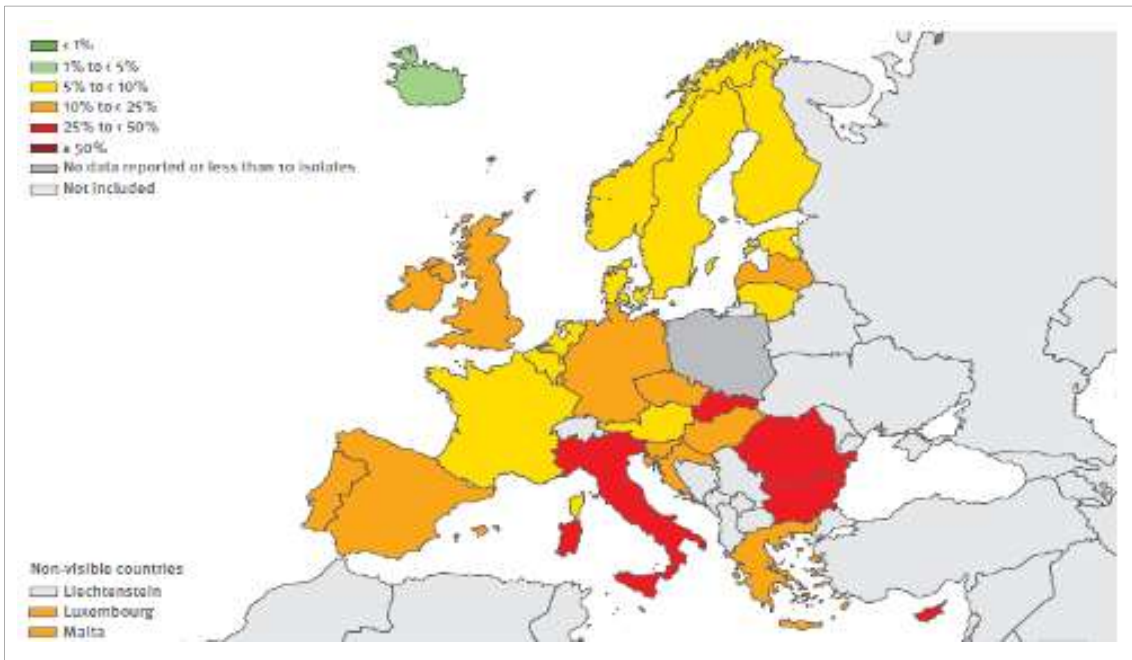


Figure 1 : Proportion de souches invasives d'*Escherichia coli* isolées résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération dans les pays participants, de l'union européenne en 2013. EARS 2014

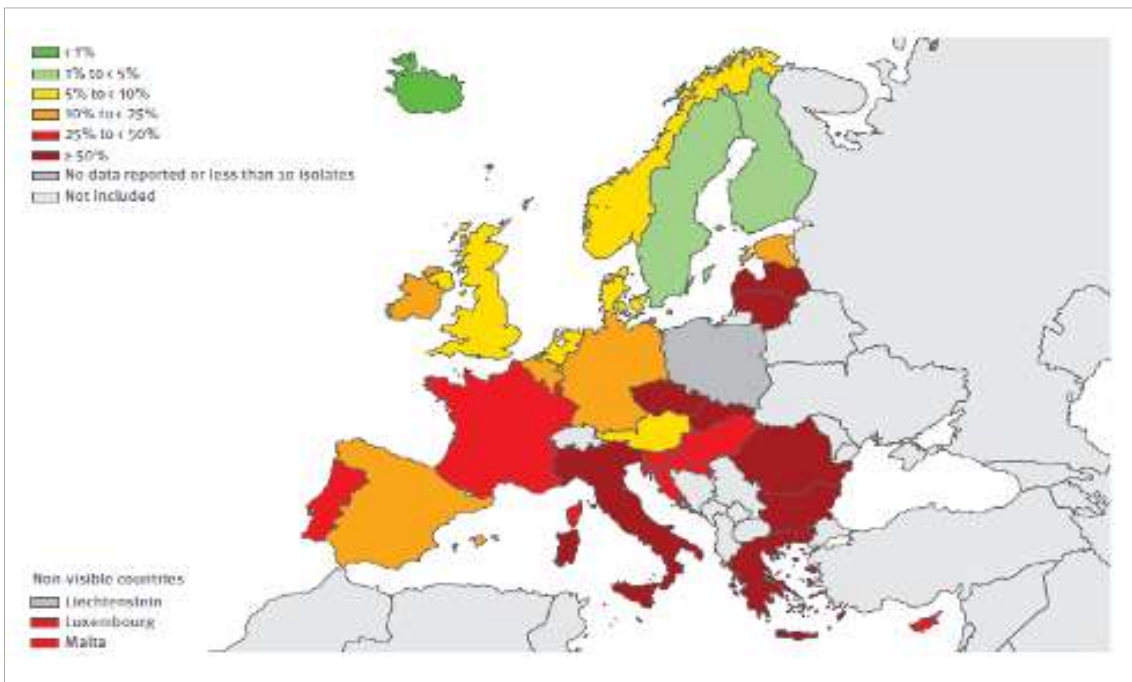


Figure 2 : Proportion de souches invasives de *Klebsiella pneumoniae* isolées résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération dans les pays participants, de l'union européenne en 2013. EARS 2014

La proportion de souches invasives de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) est également élevée en Europe puisqu'en 2016, celle-ci était de 13,7% en moyenne (cf. figure 3). Cependant la dynamique n'est pas identique à celle des entérobactéries. En 2002, ce même taux s'élevait à plus de 30% en moyenne dans les pays européen, un taux se situant à 32,95% rien que pour la France, pays parmi les plus consommateurs d'antibiotiques sur le continent (4).



Figure 3 : Proportion de souches invasives de *Staphylococcus aureus* isolées résistantes à la méticilline dans les pays participants, de l'union européenne en 2016. EARS 2017

En France, ces tendances se confirment. L'EARS (European Antimicrobial Resistance Surveillance) et les rapports annuels BMR-RAISIN montrent également une augmentation flagrante des taux d'entérobactéries multi-résistantes pendant que les souches de SARM diminuent grandement (3, 4). En 2002, la densité d'incidence des SARM était de 0,71 incidence/1000 JH contre moins de 0,3 incidence/1000 JH pour les entérobactéries produisant une BLSE (EBLSE) (figure 4).

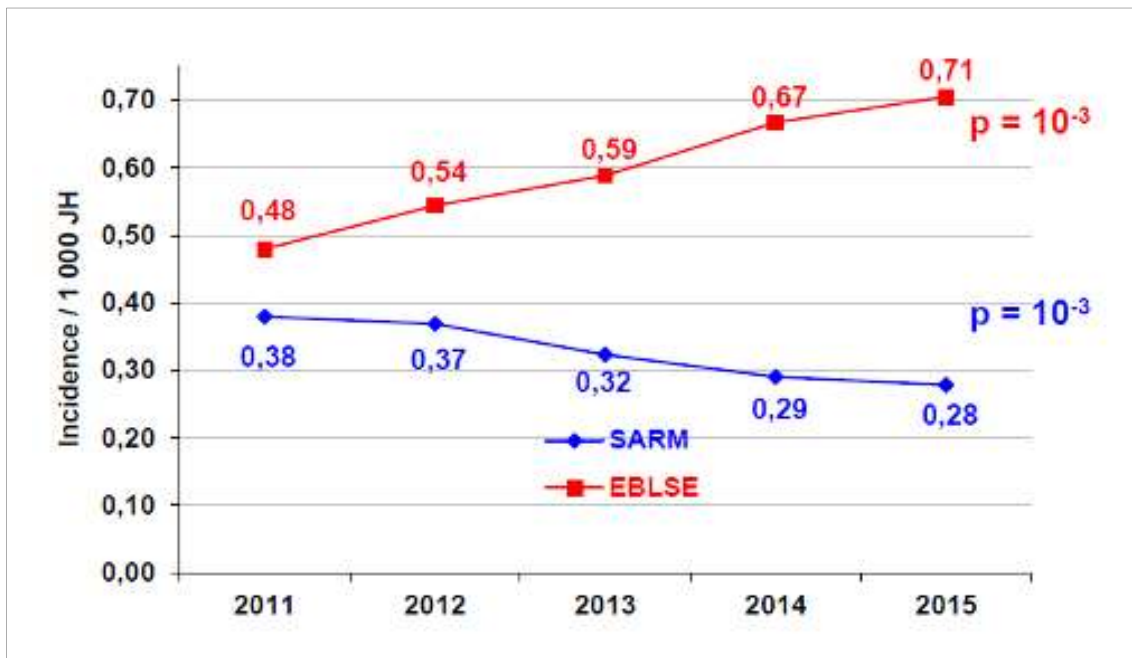


Figure 4 : Évolution entre 2011 et 2015 de la densité d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 journées d'hospitalisation (JH) (BMR-Raisin 2015)

Consommation d'antibiotique

Le lien entre résistance et consommation d'antibiotiques est bien connu (6). En France, la consommation d'antibiotiques est élevée depuis de nombreuses années plaçant le pays en quatrième position des plus grands consommateurs d'antibiotiques en Europe derrière la Grèce, la Roumanie et Chypre. Elle était de 33,4 DDJ/1000H/J en 2000 (DDJ pour Doses Définies Journalières) selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) comme le montre le tableau 1. Néanmoins, on note une diminution globale de 11,4% de la consommation d'antibiotiques en ville entre 2000 et 2015 selon ces mêmes études, masquant cependant une rehausse de 5,4% entre 2010 et 2015 (figure 5). Cette consommation en volume provient à 93%, de prescriptions de secteur de ville et 7% d'établissements hospitaliers. Dans ces deux secteurs, la pénicilline est la molécule la plus utilisée (7).

Au niveau international, entre 2000 et 2010, la consommation d'antibiotiques a également augmenté de 35%, surtout pour les pays de la BRIC (Brésil, Russie, Inde, Chine) et Afrique du Sud pays dont la croissance économique a très nettement progressé durant cette période (8).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Allemagne	13,6	12,8	12,7	13,9	13,0	14,6	13,6	14,5	14,5	14,9	14,9	14,5	14,9	15,6	14,6	14,3
Belgique	25,3	23,7	23,8	23,8	22,7	24,3	24,2	25,4	27,7	27,5	28,4	29,0	29,8	29,6	28,4	29,2
Bulgarie	20,2	22,7	17,3	15,5	16,4	18,0	18,1	19,8	20,6	18,6	18,2	19,5	18,5	19,9	21,2	21,4
Espagne	19,0	18,0	18,0	18,9	18,5	19,3	18,7	19,9	19,7	19,7	20,3	20,9	20,9	20,3	21,6	22,2
France	33,4	33,0	32,0	28,9	27,1	28,9	27,9	28,6	28,0	29,6	28,2	28,7	29,7	30,1	29,0	29,9
Grèce	31,7	31,8	32,8	33,6	33,0	34,7	41,1	43,2	45,2	38,6	39,4	35,1	31,9	32,2	34,0	36,1
Italie	24,0	25,5	24,3	25,6	24,8	26,2	26,7	27,6	28,5	28,7	27,4	27,6	27,6	28,6	27,8	27,5
Pays-Bas	9,8	9,9	9,8	9,8	9,7	10,5	10,8	11,0	11,2	11,4	11,2	11,4	11,3	10,8	10,6	10,7
Pologne	22,6	24,8	21,4	nd.	19,1	19,6	nd.	22,2	20,7	23,6	21,0	21,9	19,8	23,6	22,8	26,2
République tchèque	nd.	nd.	13,9	16,7	15,8	17,3	15,9	16,8	17,4	18,4	17,9	18,5	17,5	19,0	19,2	19,6
Royaume-Uni	14,3	14,8	14,8	15,1	15,0	15,4	15,3	16,5	17,0	17,3	18,6	18,8	20,1	20,6	20,9	20,1
Suède	15,5	15,8	15,2	14,7	14,5	14,9	15,3	15,5	14,6	13,9	14,2	14,3	14,1	13,0	13,0	12,3

Tableau 1 : Comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1 000 Habitants et par Jour. ANSM 2016

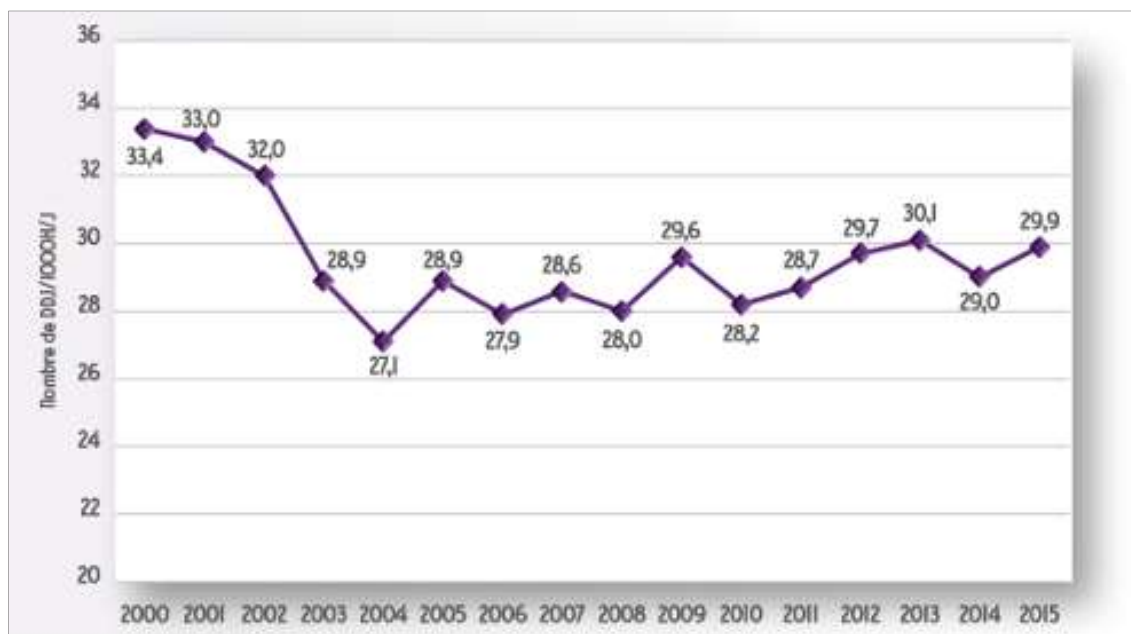


Figure 5 : Évolution de la consommation d'antibiotiques en ville mesurée en nombre de DDJ entre 2000 et 2015 en France. ANSM 2016

Conséquences de la multi-résistance

Les conséquences de la multi-résistance sont à plusieurs niveaux. Au niveau médical, elles sont lourdes puisque selon Santé Publique France, le nombre d'infections à BMR survenant chaque année en France est estimé à environ 158 000 (127 000 à 245 000), et près de 16 000 infections invasives qui figurent parmi les plus graves. Le nombre de décès par ces infections selon la même étude s'élèverait à 12 500 (11 500 à 17 500), dont 2 700 liés aux infections invasives selon l'étude Burden BMR en 2012 (9). De plus, dans le contexte de l'augmentation de la résistance bactérienne et des difficultés importantes à identifier les patients les plus à risque, le choix des antibiothérapies probabilistes peut s'avérer de plus en plus compliqué (10). Ces difficultés peuvent être à l'origine d'inadéquation thérapeutique et donc d'échec thérapeutique probabiliste. Ces derniers ne sont pas sans conséquence, notamment sur la morbi-mortalité. Comme le montre l'étude rétrospective de Tumbarello *et al*, un traitement initial antibiotique inadéquat augmente d'un facteur trois le risque de mortalité d'un patient bactériémique à entérobactérie productrice de BLSE. (11). D'autres études vont dans ce sens. Le retard de prise en charge antibiotique adaptée étant le principal facteur de risque, aussi bien de mortalité globale que de mortalité précoce chez les patients bactériémiques (12, 13). Ces constats poussent à l'utilisation d'antibiotiques à large spectre pour limiter le risque d'inadéquation, au prix malheureusement de toujours plus de résistance bactérienne. Et le risque d'émergence de bactérie toto-résistantes pourraient à terme forcer des thérapeutiques plus invasives (chirurgie, immunothérapie, ... ?).

Les conséquences économiques pourraient être également lourdes. La consommation antibiotiques en France est importante et représente une charge économique non négligeable par rapport à ses voisins européens. Plus précisément, le pays dépense entre 71 millions par rapport à la moyenne européenne et 441 millions d'euros (par rapport à la moyenne des pays les moins consommateurs) de plus que ses voisins en antibiothérapie de ville (14). Une tentative d'évaluation du coût de l'antibiorésistance au travers d'une revue de la littérature a été réalisée par des économistes anglais en 2013 (15). Celle-ci a déterminé un coût entre 5 à 55 000 dollars pour chaque infection à BMR aux Etats-Unis tout en déclarant que chacun des articles avaient tendance à sous-estimer le coût de l'antibiorésistance. Le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC, acronyme anglais) a estimé à 1,5 milliards d'euros par an en Europe les coûts globaux de l'antibiorésistance, prenant en compte des facteurs extra médicaux, dans son rapport de 2009 (16). Plus récemment, une étude américaine traitant de l'impact

économique de l'antibiorésistance comparant les différences de coûts d'une infection liée à une BMR ou le même germe sauvage a mis en évidence une augmentation nette des coûts de prise en charge des infections liées à une BMR, ce surcoût pouvant dépasser les 100 000 dollars (17).

Plans d'action

Devant ce constat, la lutte contre l'antibiorésistance a évolué en France depuis les années 2000. Différents plans ministériels sur les antibiotiques (« Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2001 », « Plan national pour préserver l'efficacité des antibiotiques 2007-2010 », « Plan national 2011-2016 d'alerte sur les antibiotiques ») se sont succédé visant toujours plus à maîtriser l'utilisation des antibiotiques et à promouvoir le développement de nouveaux outils diagnostiques. Des pistes de progrès et d'innovation figurent également dans le rapport réalisé par la Task Force mandatée par la ministre de la Santé dans le rapport rédigé en 2015 et intitulé *Tous ensemble sauvons les antibiotiques* (14). En découle, en 2016, la 1^{ère} réunion du comité interministériel créé en 2014, succédant aux différents plans nationaux sus-cités. Cette lutte se coordonne avec des initiatives internationales au travers notamment de celles de l'OMS. Ainsi, en mai 2016, l'Organisation adopte un plan pour combattre la résistance globale aux antimicrobiens incluant la résistance aux antibiotiques en santé humaine (18). En février 2017, elle publie une liste des bactéries résistantes aux antibiotiques « prioritaires » (Critique, Élevée, Moyenne) afin d'orienter le développement de nouveaux antibiotiques (figure 6) (19).

Tous ces plans de lutte se coordonnent également avec des plans de lutte vétérinaire comme en France avec les plans Ecoantibio (20) calqués sur les plans en santé humaine (promotion et sensibilisation des bonnes pratiques, recherche d'alternatives aux antibiotiques, contrôle et suivi des pratiques et des résistances...). L'ensemble contribue à cristalliser une conception toujours plus globale de l'antibiorésistance, vision désignée par le terme « One Health ».



Figure 6 : Liste des germes prioritaires pour la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques. OMS 2017

Ces différentes politiques rappellent l'un des grands écueils de cette lutte. La recherche dans le domaine de l'antibiothérapie est de plus en plus limitée pour différentes raisons notamment du fait d'un niveau de rentabilité et de retour sur investissement limité (les antibiotiques sont des médicaments dont le prix est peu élevé et dont les politiques tendent à limiter leur utilisation) (10). Aux États Unis, depuis 2009, seulement 2 antibiotiques ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Ceci résulte d'une diminution continue des autorisations annuelles de mise sur le marché des traitements antibiotiques depuis les années 90 (21). Cependant, il existe bien d'autres leviers d'actions dans toutes les étapes de la prise en charge des maladies infectieuses bactériennes, de la recherche et développement, à la prescription antibiotique et leur suivi.

Tests diagnostiques rapides de résistances bactériennes

Parmi les pistes de lutte contre l'antibiorésistance, et devant l'insuffisance de développement de nouveaux antibiotiques, les tests diagnostiques de résistances bactériennes dits rapides ont une place intéressante. Leur stratégie vise à limiter les risques d'inadéquation thérapeutique face à des résistances toujours plus imprévisibles, en apportant une réponse guidée en un temps limité. Ces tests se développent de plus en plus tandis que des études cliniques tentent, depuis plus d'une trentaine d'années, de montrer leur intérêt dans cette lutte. Nous allons résumer ici les différentes techniques rapides existant sur le marché :

- tests chromogéniques :

Le β -LACTA® test (Bio-Rad) est un test colorimétrique qualitatif utilisé pour la détection de souches à sensibilité diminuée aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), à partir d'un substrat de céphalosporine chromogénique. De jaune, ce substrat devient rouge s'il est hydrolysé. Les BLSE et carbapénémases acquises positivent donc ce test contrairement aux pénicillinases. On utilise 1ml de sang à partir d'une culture, et on obtient une réponse en 15min. Ce test ne permet pas de détecter les AmpC plasmidique ou l'hyperproduction d'AmpC chromosomique (figure 7).

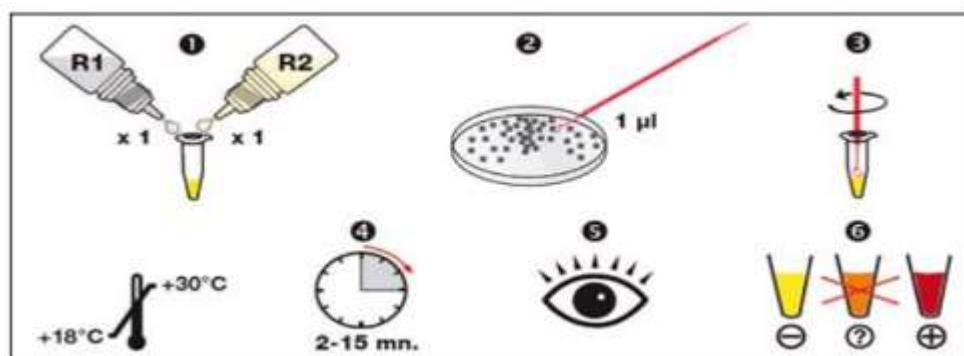


Figure 7 : Réalisation du β -LACTA® test (Bio-Rad)

Il existe également des tests chromogéniques détectant la présence de carbapénémases. En France, on utilise le β CARBA® test (Bio-Rad). Celui-ci est réalisé de la même manière que le β -LACTA® test en utilisant un substrat qui passe du jaune au rouge s'il est hydrolysé. On obtient une réponse en 30min. Il existe également le RAPIDEC® CARBA NP (bioMérieux) qui donne une réponse entre 30 min à 2h.

- Technique biomoléculaire :

Les techniques biomoléculaires par Polymerase Chain Reaction (PCR) permettent de connaître par amplification du gène *mecA* la résistance du germe à la méticilline. Le test est réalisé à partir d'un petit échantillon de sang et le résultat est obtenu en environ 1h. La technique ne permet cependant pas l'obtention d'un antibiogramme (22). Avec ce délai, leur utilisation constitue une réelle option de prise en charge.

- Antibiogramme en milieu liquide :

Les antibiogrammes sur milieux liquides sont déjà largement répandus dans les laboratoires, notamment avec l'automate VITEK2® (bioMérieux). Diverses stratégies ont été proposées pour diminuer les délais d'obtention d'antibiogrammes. Par exemple, l'utilisation d'un culot bactérien par centrifugation sur tube à gel à partir du flacon d'hémoculture positive. Ainsi, une étude montrait une concordance globale de 98,7% par rapport à l'inoculation à partir d'une subculture en milieu solide. Des subcultures de 4 heures à partir d'un flacon d'hémoculture positive au lieu de 24h ont été également testées. (23, 24)

- Fluorescent in situ Hybridization (FISH) :

Le principe est l'hybridation de sondes spécifiques marquées fluorescentes sur l'ARN ribosomal bactérienne. Elle apporte l'avantage de pouvoir être réalisée sans amplification génomique. Le système Accelerate Pheno™ (Accelerate Diagnostics, Inc.) (figure 8) est un système de diagnostic in vitro entièrement intégré composé d'un à quatre modules utilisant cette technique pour l'identification en 1h. L'antibiogramme utilise l'observation microscopique de cellules bactériennes individuelles vivantes en cours de croissance, presque en temps réel (environ toutes les 10 minutes) en présence d'antibiotiques, permettant d'obtenir une réponse en 7h environ.

Le système présente l'avantage d'être entièrement automatisé à partir de kit d'hémoculture fourni avec. Cependant, celui-ci fonctionne par cycle et ne peut recevoir d'autre prélèvement avant la fin d'un cycle.



Figure 8 : Accelerate Pheno™ System (Accelerate Diagnostics, Inc.)

Technique rapide d'antibiogramme sur milieu Mueller-Hinton Rapide (MHR)

Face à ce large panel de nouveaux tests diagnostiques développés, il existe une nouvelle proposition qui est celle des antibiogrammes rapides sur milieu Mueller-Hinton Rapide (MHR, i2a). Ce sont des milieux solides gélosés utilisant des contrastants, similaires aux milieux solides standards d'antibiogramme Mueller-Hinton (MH), utilisés en routine dans les laboratoires de microbiologie. Leur différence essentielle réside dans les délais d'obtention d'antibiogramme puisque les milieux MHR permettent d'obtenir un antibiogramme en 6 à 8h contre des délais d'environ 16h pour les hémocultures et 48h pour les examens cytobactériologiques urinaires (ECBU) sur les milieux MH.

Cependant, les milieux présentent *a priori* d'autres avantages pouvant les distinguer des autres techniques rapides qui ont été présentées, et rendre leur utilisation pertinente. La possibilité d'obtenir un phénotype complet de résistance permet potentiellement une prise en charge antibiotique fine, en limitant les antibiotiques à large spectre contrairement aux tests avec une réponse binaire comme les tests chromogéniques ou les techniques de biologie moléculaire (PCR). De plus, le caractère phénotypique du test permet de visualiser les synergies antibiotiques (comme la présentation « en bouchon de champagne » pour les germes producteurs de BLSE par exemple). Ils sont, de plus, simple d'utilisation, s'intégrant facilement dans les protocoles habituels des laboratoires, en respectant les mêmes procédés que les milieux MH. Ils s'incorporent dans un incubateur avec automate de lecture des résistances

SIRscan 2000 (i2a) (figure 9). Ensuite, comme pour les milieux MH, les panels de disques antibiotiques peuvent varier selon le choix des laboratoires et l'interprétation des résistances va répondre aux mêmes abaques, déjà existants (CA-SFM, EUCAST).

Autre avantage, ces milieux répondent *a priori* l'exigence économique que nos sociétés contemporaines peuvent imposer. En effet, Le prix unitaire est à peine plus cher que les milieux MH dont le prix est peu élevé (autour de 5 euros). Le prix des panels antibiotiques est indépendant de la technique utilisée et donc ne change pas le prix relatif global.

Ainsi, l'ensemble de ces avantages fait de la technique rapide d'antibiogramme sur milieu MHR une technique tout à fait intéressante pouvant de ce fait viser sa démocratisation notamment en laboratoires de ville qui sont aussi concernés dans la lutte contre l'antibiorésistance.



Figure 9 : Incubateur SIRscan 2000 (i2a)

Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact clinique de la réalisation d'un antibiogramme sur milieu MHR pour la prise en charge des patients pour une infection urinaire ou pour une bactériémie. Le but sera principalement d'évaluer son impact clinique en termes de délai et d'adaptation thérapeutique.

Matériels et méthodes

1. Design de l'étude

Pour évaluer l'impact clinique de la technique rapide d'antibiogramme des milieux MHR, on a réalisé une étude de cohorte prospective, sur une période de janvier 2017 à juin 2018 dans le Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph (GHPSJ), hôpital de 643 lits comptant 25 spécialités médico-chirurgico-obstétricales dont un service d'urgence.

Durant cette période (appelée « période MHR »), ont été recueillies les données épidémiologiques, diagnostiques (type d'infection), microbiologiques ainsi que thérapeutiques avec les délais d'adaptation, en caractérisant le changement antibiotique (escalade, désescalade, maintien de l'antibiotique), chez les patients présentant une hémoculture positive à Staphylocoques dont le temps de pousse est compatible avec un *Staphylococcus aureus* ou un bacille à Gram négatif évocateur d'entérobactéries, ou pour les infections urinaires à entérobactérie. Les prélèvements étudiés (hémocultures et ECBU) sont tous envoyés au laboratoire de microbiologie clinique du GHPSJ, où sont réalisés les ensemencements sur les milieux MHR. En cas de résultats positifs, une équipe mobile de microbiologie clinique (EMMC) est avertie et aide les médecins cliniciens à l'adaptation thérapeutique. Les infections liées à d'autres germes n'ont pas été inclus

Ces données ont été comparées à celles d'une cohorte rétrospective, constituée entre juin 2015 et janvier 2016 pour les hémocultures. Cette période sera appelée « période pré MHR », période durant laquelle la stratégie classique (MH) a été utilisée. Pour les ECBU, il n'y avait pas de cohorte comparative.

Les différentes données ont été recueillies à partir des dossiers informatisés des patients. Le logiciel utilisé DxCare était le même durant les deux périodes. Ce logiciel sert également à la prescription informatisée de tous les médicaments et des surveillances nécessaires. Les horaires de prescription y sont notés.

2. Protocole d'antibiogramme classique Mueller-Hinton

Concernant les hémocultures, le protocole classique du laboratoire de microbiologie clinique de GHPSJ repose sur des prélèvements sanguins dans des flacons aérobies et anaérobies BactAlert incubés dans l'automate BacT/ALERT® 3D (bioMérieux, France). En cas de positivité, un examen direct avec coloration au Gram est réalisée avec une identification du germe par spectrométrie de masse MALDI-TOF MS (Andromas, France). L'antibiogramme est ensuite réalisé à partir du flacon positif sur un milieu gélosé MH standard (Biorad, France) par ensemencement direct (inoculum de 0,5 Mac Furland) s'appuyant sur les recommandations de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (25). Un panel de 32 disques d'antibiotiques est utilisé pour les entérobactéries et un panel de 16 disques pour les cocci à Gram positif (CGP).

Concernant les ECBU, les prélèvements urinaires sont rendus positifs après examen cytologique automatisé par cytométrie de flux sur automate Sysmex UF-500i (bioMérieux, France). Un examen direct avec coloration au Gram est réalisé après détection de bactérie par l'automate. On ensemence ensuite une gélose chromID CPS® (bioMérieux) à l'aide de 10 µL d'urine. Une identification par spectrométrie de masse est réalisée le lendemain après analyse de la gélose chromID CPS® et un antibiogramme est réalisé en même temps par ensemencement direct (inoculum de 0,5 Mac Furland) sur un milieu gélosé MH standard (Biorad, France) s'appuyant également sur les recommandations de la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) (25). L'ensemble de ce protocole est effectué en un jour.

L'incubation des géloses MH pour les hémocultures et les ECBU se fait dans un incubateur SIRscan (i2a) à 37°C sous atmosphère ambiante. L'incubation est d'environ 16h. Quant à l'interprétation, elle respectait les recommandations du CASFM-EUCAST 2014-2015.

3. Présentation de la technique d'antibiogramme rapide sur milieu gélosé Muller-Hinton Rapide

Les milieux MHR (i2a, France) sont des milieux solides gélosés avec contrastant. Ces milieux sont composés d'une base MH standardisée ayant été supplémentée afin d'obtenir un antibiogramme en 6 à 8h pour des germes à croissance rapide tels que les staphylocoques ou les entérobactéries. Leur présentation est similaire aux milieux classiques MH (Biorad, France).

Leurs coûts unitaires sont également proches selon le nombre de disques d'antibiotiques choisis. Chaque laboratoire peut utiliser les panels de disques antibiotiques qu'il voudra.

Pour les hémocultures, le protocole utilisé pour les milieux MHR a respecté les mêmes procédures d'ensemencement que les milieux MH, rapportées plus haut. Pour les ECBU, le protocole différait. Il n'y avait pas d'ensemencement sur gélose chromID CPS®. Celui-ci était réalisé directement sur milieux MHR après écouvillonnage du prélèvement urinaire, réalisant ainsi un gain potentiel de 40h. Les mêmes panels de disques antibiotiques étaient utilisés aussi bien pour les hémocultures que pour les ECBU.

Les géloses MHR étaient incubées dans un incubateur SIRscan 2000 (i2a). Une lecture automatique des résistances avait lieu à partir de 6 heures de culture puis toutes les 20 minutes et jusqu'à la huitième heure de culture, afin d'obtenir un résultat interprétable. Après 8 heures d'incubation, si l'interprétation automatique est impossible, le rendu est dit « illisible ». L'examen est de ce fait inutilisable.

Leur concordance dans les profils de résistance avec les milieux MH a été évaluée et publiée durant la période d'août 2016 à avril 2017 (26). La technique MHR est donc actuellement validée uniquement pour les infections urinaires et les bactériémies à *Staphylococcus aureus* et entérobactéries.

4. Critères de sélection des prélèvements.

Les prélèvements sélectionnés étaient les flacons d'hémocultures aérobies ou anaérobies positives à *Staphylococcus aureus* et à entérobactéries après identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF MS ou test à la coagulase si échec de la spectrométrie, ainsi que les ECBU avec une leucocyturie supérieure à 5000/ml et une bactériurie significative aux seules entérobactéries selon les recommandations de la SPILF (27).

5. Équipe mobile de microbiologie clinique

Une équipe mobile de microbiologie clinique (EMMC) est présente au sein de l'hôpital depuis de nombreuses années, en lien direct avec le service de microbiologie. Elle a un rôle consultatif en termes diagnostiques et thérapeutiques mais également de contrôle de la bonne utilisation

des antibiotiques dits « critiques » (en lien avec la Pharmacie hospitalière). Elle intervient de manière systématique dans la prise en charge thérapeutique des bactériémies en termes de validation, d'adaptation des antibiothérapies et d'aide à l'organisation d'un suivi si nécessaire.

Cette équipe est composée de 3 praticiens hospitaliers infectiologues et d'un interne de médecine, et est opérationnelle du lundi au vendredi de 9h à 18h30.

Après examen clinique si nécessaire, l'avis diagnostique et thérapeutique de l'EMMC est transmis oralement au praticien hospitalier ou à l'interne en charge du patient. L'équipe mobile retranscrit ensuite les consignes dans le dossier informatisé de ce dernier. La prescription médicale effective est laissée à la responsabilité du praticien hospitalier ou de l'interne du service.

6. Caractérisation du changement d'antibiotique

La définition d'escalade ou de désescalade thérapeutique reposait sur l'étude de Weiss et coll. pour les bactériémies et les recommandations de la SPILF pour les infections urinaires :

- L'étude de Weiss et coll. réalisée en 2013 et publiée en 2015 (28) a tenté d'élaborer une définition consensuelle de la désescalade thérapeutique au sein des bêta-lactamines, arguant qu'il n'existe à ce jour aucune définition précise. Pour ce faire, une étude reposant sur une méthode Delphi et sur l'envoi de questionnaires à des médecins « experts » a été réalisée. Après quatre tours de questionnaire, 70% ou plus de réponses similaires étaient nécessaires pour être considérées comme consensuelles. La classification qui en découle et qu'on utilisera pour notre étude pour caractériser une désescalade est présentée dans le tableau 2. Les antibiotiques sont classés en 6 groupes. Le premier groupe rassemble le ou les antibiotiques avec un spectre ou un effet sur les résistances bactériennes les plus faibles. L'escalade thérapeutique sera définie comme le mouvement inverse.
- Nous nous sommes également appuyés sur les recommandations datant de 2015 de la SPILF sur les infections urinaires (27). Ces recommandations classent les antibiotiques à utiliser de préférence en 1^{er}, 2^{ème} ou 3^{ème} intention en fonction ou non des résultats de l'antibiogramme.

Rank	Molecule(s)	Similar response rate (%) ^a	Consensus reaching round number ^b
1	Amoxicillin	100	2
2	Amoxicillin + Clavulanic Acid	88	3
3	Third-generation cephalosporin Ureido/carboxy-penicillin	81	3
4	Piperacilin + Tazobactam Ticarcilin + Clavulanic Acid Fourth-generation cephalosporin, Antipseudomonal third-generation cephalosporin	71	4
5	Ertapenem	81	3
6	Imipenem Meropenem Doripenem	85	2

^aIndicates the proportion of the Expert Panel members that agreed with the molecules included in each rank of the classification.
^bIndicates how many rounds of the Delphi process were necessary to reach a consensus.

Tableau 2 : Classement consensuel des bêta-lactamines selon leur spectre et le potentiel de résistance (28)

7. Analyses statistiques

Les données ont été analysées grâce au logiciel EpiInfo 7 software CDC Atlanta. Les résultats ont été présentés en fréquence et pourcentage pour les données qualitatives et en moyenne et écart-type pour les données quantitatives. Une analyse descriptive de ces données comparatives a été réalisée en utilisant le test exact de Fischer ou de Kruskal Wallis. Le risque alpha de première espèce a été défini à 5%.

Résultats

1. Validation de la technique MHR

Une première étape de ce travail a été de réaliser la validation microbiologique de cette technique. La comparaison des deux stratégies (stratégie classique MH et stratégie innovante MHR) a été réalisée à partir d'hémocultures et d'ECBU. Cette validation a été faite par Claire Perillaud Dubois dans sa thèse réalisée au sein du laboratoire de microbiologie du groupe hospitalier Paris St Joseph et soutenue en décembre 2017. Dans ce travail réalisé entre août 2016 et avril 2017, les niveaux de concordances des résultats entre les deux techniques ont été analysés et caractérisés en termes de :

- Différence mineure (dm), si la souche est caractérisé « S » et « I » sur l'une des techniques et respectivement « I » ou « R » pour l'autre.
- Différence majeure (DM), si la souche est caractérisé comme « R » sur la technique MHR et « S » sur la technique MH
- Différence très majeure (DTM), si la souche est caractérisé comme « S » sur la technique MHR et « R » sur la technique MH

Pour la comparaison de deux méthodes diagnostiques, la nouvelle méthode est considérée comme valable si les résultats montrent au moins 90% de concordance, moins de 1,5% de DTM, moins de 3% de DM et si la somme des dm et DTM n'excède pas 7% par rapport à la méthode de référence d'après les critères établis par Jorgensen et la Food and Drug Administration (FDA) (29).

Dans l'ensemble, la comparaison de la technique MHR et MH par cette étude (21) et dont les principaux résultats sont présentés en annexe montre pour les hémocultures à *Staphylococcus aureus* et entérobactérie, et les ECBU à entérobactéries une très bonne concordance, à l'exception de quelques antibiotiques (céfalexine, lamatoxef) qui sont néanmoins pas ou peu utilisés en pratique clinique courante. Ainsi on retrouve une concordance de :

- 96,2% pour les hémocultures positives à *Staphylococcus aureus*,
- 97,5% pour les hémocultures positives à entérobactéries,
- 97,9% pour les ECBU positifs à entérobactéries.

2. Impact clinique de la technique MHR sur les patients bactériémiques

2.1. Caractéristiques de la population

Durant la période MHR, 167 patients ont été inclus : 137 (82%) patients étaient hospitalisés dans un service de médecine, 19 (11,4%) dans un service de chirurgie, et 12 (6,6%) en service de réanimation.

Dans le bras contrôle (stratégie standard), 163 patients ont été inclus : 133 (81,5%) patients provenaient des services de médecine, 15 (9,2%) des services de chirurgie et 15 (9,2%) de réanimation. L'âge moyen était de 72,5 ans pour la période MHR et 72,7 ans pour la période pré MHR, correspondant probablement à l'activité du GHPSJ qui compte de nombreux lit d'hospitalisation gériatrique (30).

Aucune différence significative n'était objectivée entre les deux groupes de patients (cf. tableau 3 ci-dessous).

	Total <i>(n=330)</i>	Période pré MHR <i>(n=163)</i>	Période MHR <i>(n=167)</i>	p
Caractéristiques, [ET]				
Sexe ratio (M/F)	179/151	88/75	91/76	1
Age (année)	72,6 [60,1-81,2]	72,5[59,8-83,2]	72,7 [60,5-82]	1
Service d'admission, n (%)				
Médecine	270 (81,8)	133 (81,6)	137 (82)	1
Chirurgie	34 (10,3)	15 (9,2)	19 (11,4)	0,58
Réanimation	26(7,9)	15 (9,2)	11 (6,6)	0,41
Immunodéficience, n (%)	27 (8,1)	12 (7,4)	15 (8,9)	1

Tableau 3 : Caractéristiques des patients bactériémiques durant les deux périodes

2.2. Caractéristiques des infections

Les caractéristiques des infections sont présentées dans le tableau 4. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les sites des infections. Les principales portes d'entrée infectieuse étaient urinaires dans les 2 bras (33,7% et 44,3%). Du point de vue microbiologique, le principal germe isolé était *Escherichia coli* dans 55% des cas. Parmi les entérobactéries, 15,1% d'entre elles étaient productrices de BLSE. La majorité des patients inclus dans les deux groupes présentaient des infections d'origine communautaire mais celles-ci semblaient surreprésentées dans la période pré MHR (73,6% vs. 60,5% ; p=0,01).

	Total (n=330)	Période pré MHR (n=163)	Période MHR (n=167)	p
Caractéristique de l'infection, n (%)				
Infections communautaires	221 (66,9)	120 (73,6)	101 (60,5)	0,01
Infections nosocomiales	109 (33,1)	43 (26,4)	66 (39,5)	
Origine de l'infection, n (%)				
Infections urinaires	129 (39)	55 (33,7)	74 (44,3)	0,055
Infections intestinales aiguës	68 (20,5)	35 (21,5)	33 (19,8)	0,78
Infections sur cathéter	38 (11,5)	22 (13,5)	15 (9)	0,22
Infections cutanées	21 (6,4)	11 (6,7)	10 (6)	0,82
Infections respiratoires	15 (4,5)	6 (3,7)	9 (5,4)	0,59
Infections ostéo-articulaire	24 (7,2)	13 (8)	11 (6,6)	0,39
Endocardites	21 (6,4)	13 (8)	8 (4,8)	0,26
Bactériémie	15 (4,5)	8 (4,9)	7 (4,1)	0,77
Germe Isolés, n(%)				
<i>Entérobactéries</i>	251 (76)	118 (72,4)	133 (79,6)	0,15
<i>Staphylococcus aureus</i>	79 (24)	45 (27,6)	34 (20,4)	

Tableau 4 : Caractéristiques des infections à l'origine des bactériémies

2.3. Impact clinique de la technique

	Période pré MHR	Période MHR	p
	<i>(n=163)</i>	<i>(n=167)</i>	
Délai de changement thérapeutique, en heure (ET)	18 (±3h40)	7 (±2h30)	<0,001
Antibiothérapie, n (%)			
Adapté	120/163 (76)	140/167 (84)	0,21
Escalade	24/167 (15)	30/167 (18)	0,45
Désescalade	24/163 (17)	44/167 (26)	0,04

Tableau 5 : Délai de changement thérapeutique et changement antibiotique entre la période pré MHR et MHR pour les patients bactériémiques

En considérant le délai d'adaptation thérapeutique, l'étude retrouve une différence significative en faveur de la période MHR (7 heures vs. 18 heures ; $p < 0.001$). En matière d'antibiothérapie empirique dans les infections à entérobactéries, les molécules les plus fréquemment prescrites étaient les céphalosporines de 3^{ème} génération, les bêta-lactamines avec inhibiteurs de bêta-lactamase et les carbapénèmes dans respectivement 65%, 31% et 4% des cas dans les 2 bras. Pour les infections à *Staphylococcus aureus*, les antibiothérapies les plus fréquemment prescrites étaient la céfazoline dans 33% des cas et la vancomycine dans 64%. Une escalade thérapeutique a dû être réalisée dans 15% et 18% durant respectivement la période pré MHR et MHR sans différence significative. En revanche, dans 26% des cas, une désescalade thérapeutique a pu être réalisée dans la période MHR contre 17% dans le période pré-MHR ($p < 0.05$) (tableau 5).

3. Impact clinique de la technique MHR sur les patients suspects microbiologiquement d'infections urinaires

3.1. Caractéristiques de la population

Durant la période MHR, 107 ECBU ont été inclus respectant les critères d'inclusion. Microbiologiquement, les germes les plus fréquemment isolés étaient *Escherichia coli* puis *Klebsiella pneumoniae* dans respectivement 68% et 7% des cas. Au final à partir de ces 107 ECBU, 70 (65,4%) ont été retenus comme associés à une infection urinaire. Près de la moitié des infections urinaires incluses étaient des pyélonéphrites (43%) (tableau 6).

	Période MHR
	<i>(n=107)</i>
Caractéristiques, [ET]	
Sexe ratio (M/F)	72/35
Age (année)	70 [52-80]
Service d'admission, n (%)	
Médecine	91/107 (85)
Chirurgie	11/107 (10,7)
Réanimation	5/107 (4,3)
Origine de l'infection, n (%)	
Pyélonéphrite	30/70 (43)
Cystite	27/70 (39)
Infections masculines	10/70 (14)
Orchi-épididymite	3/70 (4)

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients avec un ECBU positifs durant la période MHR

3.2. Impact clinique de la technique

L'étude retrouve des délais d'adaptation autour de 7h ($\pm 1h30$) contre des délais autour de 48h pour la technique standard. Concernant l'adaptation thérapeutique, dans 59% des cas le traitement était adapté. Une escalade a été nécessaire dans 11%. La technique a permis dans 30% des cas une désescalade précoce (tableau 7). En regard des antibiotiques utilisés, dans 47% des cas une C3G était utilisée. Les fluoroquinolones l'étaient à hauteur de 21,4%. Le reste l'était par inhibiteur de bêta-lactamases, fosfomycine, nitrofurantoïne et sulfaméthoxazole.

	Période MHR
	<i>(n=107)</i>
Délai de changement thérapeutique, en heure (ET)	7,2 ($\pm 1h30$)
Antibiothérapie, n (%)	
Adapté	41/70 (59)
Escalade	8/70 (11)
Désescalade	21/70 (30)

Tableau 7 : Délai thérapeutique et changement antibiotique pour la période MHR pour les patients avec une infection urinaire

Discussion

1. Intérêts

1.1. Intérêts d'une adaptation précoce

L'étude montre une diminution importante des délais d'adaptation thérapeutique dans le bras MHR, permettant une thérapeutique anti-infectieuse ciblée rapidement efficace.

L'intérêt de ce test semble multiple. Tout d'abord du point de vue de la morbi-mortalité, des études montrent qu'un traitement adapté précoce est un facteur protecteur (31), d'autant plus s'il s'appuie sur l'aide d'un infectiologue (32). De plus, l'adaptation thérapeutique précoce permet de raccourcir les durées d'hospitalisation et donc les coûts de prise en charge (33, 34).

L'ensemble de ces bénéfices met en avant l'importance d'une adaptation précoce, allant bien au-delà de la diminution des résistances bactériennes. Celle-ci nécessite les conditions nécessaires avec notamment la présence d'un référent infectiologue qui paraît primordiale à cette fin. L'étude de Huttner *et al*, met ainsi en lumière les actions menées par différentes équipes d'infectiologues à travers le monde et les succès qui en ont découlé pour montrer l'importance de telles mesures et de leur diffusion dans les secteurs concernés (32).

1.2. Intérêts de la technique en comparaison des autres techniques rapides

Hémocultures

Si la technique MHR pour les patients bactériémiques a montré dans cette étude une diminution intéressante du délai d'adaptation de l'antibiothérapie (18h vs 7h, $p < 0,01$), il existe également d'autres techniques rapides avec les mêmes objectifs. Contrairement aux autres tests chromatographiques (bêta-lacta test, CarbaNP) ou biomoléculaires, la technique MHR ne limite pas l'analyse à un type de résistance (céphalosporines de 3^{ème} génération, carbapénèmes, méticilline) mais permet d'obtenir un antibiogramme complet incluant les fluoroquinolones, la céfazoline, le triméthoprim ou les aminoglycosides par exemple.

Concernant les bactériémies à *Staphylococcus aureus*, il s'agit d'infections potentiellement graves. Un retard d'initiation de traitement d'un choc septique à *Staphylococcus aureus* est un facteur de risque important de morbi-mortalité (35). De plus, il est connu qu'une bactériémie à SARM entraîne également une plus grande mortalité qu'avec un *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) (36). Un traitement ciblé immédiat ne semble donc pas envisageable même avec des résultats d'antibiogramme rapide obtenu entre 6 et 8h, notamment en cas de choc septique. Dans ce contexte, la technique par biologie moléculaire semble plus appropriée puisqu'une réponse est obtenue en 1h, bien qu'il n'y ait pas de phénotype complet de résistance. Avec une sensibilité entre 91 et 100% et une spécificité de 95 à 100% (37), cette technique paraît plus pertinente. Reste son prix, qui peut sembler prohibitif, sujet qui sera détaillé dans la suite de la discussion.

Globalement, la problématique posée par les résistances du *Staphylococcus aureus* est moins critique à l'heure actuelle en comparaison des entérobactéries ou de *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, la vancomycine qui est utilisée en cas de suspicion ou de confirmation de résistance à la méticilline n'est pas un traitement à spectre large (actif sur les bactéries Gram positifs) suggérant un impact écologique moins important et les résistances actuelles pour ce traitement sont de moins de 1% dans le pays en 2014 (3). Les perspectives thérapeutiques sont également moins sombres puisque depuis 2001, plusieurs antibiotiques dit « anti-SARM » ont été développés (linézolide, daptomycine, céftaroline, céftobiprole, tigécycline, tédizolide) avec des indications diverses. On compte aussi un ancien traitement réintroduit dans les pratiques, la céfazoline, qui est une alternative crédible à la méticilline et recommandée (38).

Quant aux sepsis à entérobactéries, ils sont les plus représentés dans cette étude. De manière générale, ces sepsis nécessitent un traitement rapide puisque potentiellement fatals. De plus, les infections à entérobactéries productrices de BLSE sont volontiers associées à une augmentation de la morbi-mortalité à cause d'une antibiothérapie plus fréquemment inadéquate.

Les tests chromogéniques comme le bêta-lacta test y ont une place importante, ils permettent d'obtenir des réponses rapides mais partielles (absence d'antibiogramme) et peuvent être pris en défaut sur les entérobactéries du groupe III par exemple. Ces tests ont néanmoins une bonne sensibilité et une bonne spécificité. Pour le β Lacta Test (Bio-Rad), sa sensibilité est de 87% et sa spécificité de 98%. Ses valeurs prédictives négatives et positives sont respectivement de 99% et 100% (39). Les tests de détection rapide de carbapénémase (RAPIDEC NP Carba, Rapid CARB Screen, β Carba test) ont des sensibilités qui varient entre 89% et 98% et des spécificités

entre 70,9% et 100% (40). En cas de négativité ils donnent la possibilité de préserver les carbapénèmes ou les bêta-lactamines associés à des inhibiteurs de la bêta-lactamase, essentielle dans la lutte contre l'antibiorésistance. Cependant leur positivité entraîne à l'inverse quasi automatiquement l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre (carbapénème, fluoroquinolones). Si on ne peut envisager de tirer profit des milieux MHR en antibiothérapie immédiatement adaptée, son rôle le plus essentiel réside dans les désescalades thérapeutiques rapides. Différentes études ont en effet montré les bénéfices sur la morbi-mortalité globale et à 90 jours, d'une désescalade thérapeutique dans le cadre de sepsis sévères ou de chocs septiques (31). Les alternatives antibiotiques à spectre moins large valables dans les sepsis à entérobactérie existent et pourraient donc être utilisés plus rapidement.

ECBU

Escherichia coli est le germe le plus fréquemment isolé dans les infections urinaires et représente 70% à 80% des infections documentées selon une méta-analyse française épidémiologique (41). Dans notre étude, 68% des infections urinaires étaient causées par ce germe. En France, La prise en charge des infections urinaires est guidée par les recommandations détaillées de la SPILF (27). On y trouve de nombreuses situations nécessitant des prélèvements urinaires (cystites récidivantes, pyélonéphrites aiguës, infections masculines et infections urinaire chez la femme enceinte et l'enfant) avant de pouvoir initier une antibiothérapie probabiliste quand celle-ci ne peut être retardée. Devant les délais longs d'obtention de l'antibiogramme d'un ECBU (48h classiquement), il est probable que dans de nombreux cas, l'antibiothérapie soit débutée immédiatement après les prélèvements. Le gain important de temps avec les milieux MHR est très avantageux en théorie (soit 40h). Aussi, notre étude montre des délais d'adaptation thérapeutique possibles en moyenne en 7,2 heures ($\pm 1,30$), permettant une adaptation des traitements dans la journée et pouvant probablement justifier dans de nombreux cas l'attente de ces résultats avant l'introduction d'une antibiothérapie. Une antibiothérapie immédiatement adaptée est donc envisageable avec un antibiotique à spectre étroit, répondant de manière complète aux enjeux d'antibiorésistance et de diminution de la morbi-mortalité.

Parallèlement, d'autres tests rapides d'aide à la prescription comme le β Lacta Test (Bio-Rad) peuvent être également utilisés dans les urines. La sensibilité et la spécificité du bêta-lacta test utilisé dans les urines sont respectivement de 92% et 100% (42). On sait aussi que ce test, dans

les urines, peut être optimisé en allongeant le temps de lecture à 30 minutes au lieu des 15 minutes recommandées par le fabricant (43). Son utilisation n'est cependant pas intégrée dans les algorithmes thérapeutiques présentés dans les recommandations de la SPILF. La recherche des facteurs de risques de portage d'entérobactéries productrices de BLSE dicte la prise en charge des infections dont ils sont potentiellement responsables. Il existe également des tests de détection rapide de carbapénémases (carbaNP, beta Carba test) dans les urines dont la sensibilité est proche de 98% et la spécificité de 100%. La possibilité d'antibiothérapie différée et l'absence de phénotypage des résistances relativisent leur utilité en comparaison de la technique MHR.

1.3. Coûts

Les réflexions sur les apports des nouvelles technologies doivent inclure nécessairement les caractéristiques économiques, sans quoi elles ne sauraient être suffisantes. Une technique *a priori* intéressante ne pourrait être utilisée si elle ne répond pas à des critères de coûts en faveur de sa démocratisation, *a fortiori* pour des technologies appelées à être utilisées de manière très fréquente. De ce point de vue, les milieux MHR se révèlent être peu coûteux relativement aux autres tests, pour un coût unitaire un peu plus élevé que le milieu MH.

Coûts unitaires (en euros)	
Test de résistance	
Milieux MH	Environ 5
Milieux MHR (i2a)	Environ 7
PCR SARM	Entre 12 et 50
Test chromogénique	Environ 4

Tableau 8 : Coûts des tests rapides utilisés en routine

Les prix indiqués sont des approximations forfaitaires. Ceux-ci peuvent varier selon le volume de commande des laboratoires. Pour les techniques de biologie moléculaire, le prix varie en fonction des techniques (Geneohm, GeneXpert, Genoquick, Nuclisens) expliquant la large fourchette de prix présentées dans le tableau 8.

Si les prix unitaires semblent peu élevés (sauf pour les PCR), ils n'informent pas réellement de leurs impacts économiques globaux. Des études médico-économiques doivent donc être menées afin de déterminer le coût total réel de leur utilisation. En effet, le raccourcissement des délais d'hospitalisation, la diminution de la morbi-mortalité, des durées de traitement, des résistances globales aux antibiotiques sont autant de leviers économiques à prendre en compte dans un calcul global du coût réel et de la rentabilité de ces techniques.

Avec les raccourcissements notables dans l'étude des délais d'adaptation thérapeutique, les relais per os précoces et le raccourcissement des délais d'hospitalisation envisageables (qui n'ont pas été étudiés ici), en plus d'un prix relativement faible, cette technique offre une rentabilité potentiellement élevée.

2. Limites

2.1. Limites de la technique

Bien que la technique MHR ait montré une très bonne concordance (pour rappel, 96,2% pour les hémocultures à *Staphylococcus aureus*, 97,5% pour les hémocultures à entérobactéries, 97,9% pour les ECBU à entérobactéries) avec la technique classique MH (24), il existe des limites à cette technique.

L'ensemencement est réalisé directement à partir des prélèvements sans subculture afin d'optimiser au mieux le temps d'obtention des antibiogrammes en obéissant aux recommandations de la BCSA détaillant entre autre les méthodes d'ensemencement direct à partir des hémocultures à CGP et BGN et des prélèvements urinaires à BGN permettant d'avoir un inoculum suffisant. Ceci est cependant un parti pris. Il n'y a pas de recommandation française équivalente. Il existe de ce point de vue des études qui montrent la validité de tel procédé (44). Mais l'absence de maîtrise de l'inoculum pouvait entraîner une absence de croissance suffisante et donc l'impossibilité d'interpréter l'antibiogramme.

Certains antibiotiques testés n'ont pas montré une bonne concordance en regard des critères de la FDA cités plus haut. Pour les hémocultures à entérobactéries et les ECBU à entérobactéries, la céfalexine n'est pas fiable. Sans impact, puisque cet antibiotique n'est pas utilisé. L'amoxicilline-acide clavulanique peut manquer de précision dans la lecture des diamètres d'inhibition, d'autant que les critères de la CA-SFM ne donnent pas de zone « intermédiaire » de résistance (zone dont l'absence a posé problème pour l'évaluation de la validité de la technique). Pour les hémocultures à *Staphylococcus aureus*, il faudra utiliser les critères de la CA-SFM 2017 pour interpréter la résistance de la souche à la céfoxitine, information utile pour l'interprétation de la résistance à la méthicilline. On ajoutera à toutes ces remarques que les synergies entre un inhibiteur de pénicillinase et une céphalosporine qu'on retrouve pour les BLSE semble peu visible voir illisible pour les milieux MHR.

On notera également que certains BGN retrouvés dans les urines lors de l'étude de concordance ne bénéficient pas toujours d'une bonne croissance en milieux MHR et ne sont donc pas toujours exploitables. Il s'agit notamment du cas des souches de *Pseudomonas aeruginosa* qui ont une croissance plus lente. Ceci peut être lié à la température de la gélose MHR quand celle-ci n'est pas optimale (trop froide, sortie trop tardivement des chambres froides).

Une autre limite est que la technique n'a pas de validité pour les prélèvements plurimicrobiens. Les prélèvements plurimicrobiens n'ont pas été pris en compte dans le but de ne pas interférer sur l'interprétation de la concordance entre les deux techniques.

2.2. Limite de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, avec la particularité de présenter une EMMC. Tous les hôpitaux ne disposent pas de la présence d'une EMMC référente, permettant de faire un lien rapide entre le laboratoire de microbiologie et leurs différents services, et de prendre une décision antibiotique cohérente. Un tel fonctionnement pose la question donc de la reproductibilité des résultats retrouvés sans EMMC, aussi bien pour les délais que pour une désescalade thérapeutique, bénéfique on l'a vu en termes de mortalité et de lutte contre l'antibiorésistance. Cette étude pourrait être complétée par une étude multicentrique avec ou sans EMMC. Si pour des infections plutôt bénignes (cystite, pyélonéphrite simple non compliquée), on peut imaginer une appropriation plus aisée de ces techniques, il paraît encore difficile de concevoir une telle tendance pour les infections plus graves.

Cette technique dépend aussi des horaires du laboratoire et de l'horaire initial de prélèvement. En effet, avec des délais compris entre 6 et 8h, il ne sera pas toujours possible d'utiliser avantageusement cette technique, si les résultats venaient à n'être exploitable que la nuit avec l'impossibilité de les analyser ni de les transmettre. *A fortiori* l'avantage serait même nul pour les hémocultures, puisqu'on retomberait sur les mêmes délais que les milieux MH.

Il est donc nécessaire d'avoir des conditions logistiques optimales d'utilisation, ne reposant pas que sur le simple raccourcissement des délais de rendu antibiogramme. La présence d'une équipe de référence d'infectiologue est de ce point de vue un facteur facilitant comme le prouve l'étude de Garcia-Vasquez *et al.* Dans cette étude, malgré un résultat d'antibiogramme rapide, une prescription antibiotique pouvait rester non adaptée si elle était prescrite par un médecin non infectiologue. La présence d'un infectiologue améliorait de 36% les prescriptions d'antibiotiques (45). D'autres études suggèrent indirectement les mêmes conclusions comme l'étude de Frye *et al.* dans laquelle, malgré l'obtention d'une réponse rapide de résistance, il n'y a pas eu d'impact clinique en termes d'antibiothérapie retrouvée (46).

Conclusion

La lutte contre l'antibiorésistance vise à l'heure actuelle à une préservation, ou du moins une limitation de l'utilisation d'antibiotiques à spectre large. Devant ce constat, les techniques visant à réduire sensiblement les délais d'obtention des résultats de sensibilité bactérienne peuvent constituer un levier d'action intéressant.

Notre étude permet de montrer une diminution significative du délai d'adaptation de traitement grâce aux milieux de cultures MHR qui ont une très bonne concordance globale avec les techniques sur milieux de cultures classiques. Ces résultats très intéressants sont probablement expliqués en partie par l'existence dans notre structure, d'une EMMC directement impliquée dans la prescription d'antibiotiques.

Par ailleurs, le regard sur l'intérêt de cette technique doit être affiné à l'égard des autres techniques existantes pour les mêmes infections. On notera ainsi que pour les infections urinaires nécessitant un ECBU, les milieux de cultures MHR sont une alternative sérieuse aux milieux classiques MH ou les tests chromogéniques, pour une antibiothérapie rapidement ou immédiatement adaptée à spectre étroit. On peut aussi émettre l'hypothèse, grâce aux milieux de cultures MHR, d'une désescalade thérapeutique plus rapide dans les sepsis à entérobactérie, devant les bénéfices rapportés par certaines études d'une désescalade rapide grâce aux milieux de cultures classiques. A l'inverse, concernant les sepsis à *Staphylococcus aureus*, les techniques par PCR permettant d'obtenir une réponse en 1h, il paraît encore difficile de penser que les milieux MHR puissent encore modifier les prises en charge classiques. Pour les désescalades thérapeutiques, l'intérêt en termes de réduction spectrale semble limité mais la possibilité de relais oral précoce mérite d'être évaluée.

De plus, la technique présente certaines limites d'utilisation intrinsèques qu'il faudra interroger (croissance lente de *Pseudomonas aeruginosa*, prélèvement polymicrobien, maîtrise aléatoire de l'inoculum liée à l'ensemencement direct) et tenter d'éclaircir, afin de pouvoir affiner ses indications.

L'intérêt de cette technique doit être également relativisé par rapport aux conditions logistiques en place (laboratoire disponible, présence d'une équipe transversale d'infectiologie) pour pouvoir être utilisé pleinement.

L'ensemble de ces limites doivent rendre compte de la place de cette nouvelle technique qui doit procéder d'une prescription rationalisée et non aléatoire.

Parallèlement, on note la possibilité d'un impact économique non négligeable. Au-delà d'un prix unitaire peu élevé, une étude globale des économies envisageables est nécessaire pour compléter l'étude.

Bibliographie

1. O'Neill J. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. Review on antimicrobial resistance—tackling drug-resistant infections globally. UK HM Gov Wellcome Trust. 2014.
2. Pfeifer Y, Cullik A, Witte W. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens. *Int J Med Microbiol*. 1 août 2010;300(6):371 9.
3. Gauzit R, Pean Y, Alfandari S. Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. *Int J Antimicrob Agents*. déc 2015;707 12.
4. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur : <http://ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/ears-net>
5. Jarlier V, Arnaud I. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé. Réseau BMR-Raisin, France. Résultats 2015. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 112 p.
6. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis*. 9 janv 2014;14:13.
7. L'évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM); 2017.
8. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis*. 1 août 2014;14(8):742 50.
9. Colomb-Cotinat M, Lacoste J, Brun-Buisson C. Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012. Étude Burden BMR, rapport - Juin 2015. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2015. 21 p. InVs; 2015.
10. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 1 déc 2013;13(12):1057 98.
11. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of Mortality in Patients with Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Importance of Inadequate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2007;51(6):1987 94.
12. Trecarichi EM, Cauda R, Tumbarello M. Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections. *Future Microbiol*. 1 oct 2012;7(10):1173 89.
13. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, Bellinghan G, Shetty N. Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum β -lactamase-producing

- Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect.* 1 févr 2008;68(2):108 15.
14. Carlet J, Le Coz P, France M des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Rapport du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, éditeur. Juin 2015. 2015;150.
 15. Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance. *BMJ.* 11 mars 2013;346:f1493.
 16. Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten, éditeur. The bacterial challenge, time to react: a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: ECDC; 2009. 42 p. (ECDC/ EMEA joint technical report).
 17. Gandra S, Barter DM, Laxminarayan R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? *Clin Microbiol Infect.* oct 2014;20(10):973 80.
 18. Organisation Mondiale de la Santé. Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens [Internet]. Organisation mondiale de la Santé ; 2016. 32 p. Disponible sur : <https://www.who.int/drugresistance/documents/global-action-plan/fr/>
 19. Tacconelli E. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. *OMS.* 2017;7.
 20. Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire et de la forêt. Le Plan Ecoantibio 2012-2016. Synthèse et principales réalisations [Internet]. Ministère de l'agriculture et de l'agroalimentaire et de la forêt ; 2016. Disponible sur : https://cdn.theconversation.com/static_files/files/330/synthese-ecoantibio-bd.pdf?1539673169
 21. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2013;56(12):1685 94.
 22. Romero-Gómez MP, Muñoz-Velez M, Gómez-Gil R, Mingorance J. Evaluation of combined use of MALDI-TOF and Xpert® MRSA/SA BC assay for the direct detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* from positive blood culture bottles. *J Infect.* 1 juill 2013;67(1):91 2.
 23. Kerremans JJ, Goessens WHF, Verbrugh HA, Vos MC. Accuracy of identification and susceptibility results by direct inoculation of Vitek 2 cards from positive BACTEC cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2004;23(12):892 8.
 24. Mitchell SL, Alby K. Performance of microbial identification by MALDI-TOF MS and susceptibility testing by VITEK 2 from positive blood cultures after minimal incubation on solid media. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 nov 2017;36(11):2201 6.
 25. F J Brown D, Wootton M, A Howe R. Antimicrobial susceptibility testing breakpoints and methods from BSAC to EUCAST. Vol. 71. 2015.

26. Dubois Périllaud C. Etude de l'antibiogramme sur milieu gélosé (Mueller-Hinton Rapide, MHR-SIR) directement à partir des prélèvements d'hémocultures et d'urines au laboratoire de microbiologie clinique. UNIVERSITÉ PARIS-SUD; 2017.
27. Recommandations de la SPILF 2015. Diagnostic et Antibiothérapie des Infections Urinaires Bactériennes Communautaires De l'Adulte. Actualisation des Recommandations 2014.
28. Weiss E, Zahar J-R, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 1 juill 2015;21(7):649.e1-649.e10.
29. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2009;49(11):1749-55.
30. Dossier complet – Département de Paris (75) | Insee [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-75>
31. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1 janv 2014;40(1):32-40.
32. Huttner B, Harbarth S, Nathwani D. Success stories of implementation of antimicrobial stewardship: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 1 oct 2014;20(10):954-62.
33. Murri R, Taccari F, Spanu T, D'Inzeo T, Mastroianni I, Giovannenze F, et al. A 72-h intervention for improvement of the rate of optimal antibiotic therapy in patients with bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 janv 2018;37(1):167-73.
34. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect*. 1 sept 2014;69(3):216-25.
35. Lodise T, Mckinnon P, Swiderski L, Rybak M. Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juin 2003;36:1418-23.
36. Blot SI, Vandewoude KH, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and Attributable Mortality in Critically Ill Patients With Bacteremia Involving Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. *Arch Intern Med*. 28 oct 2002;162(19):2229-35.
37. Geiger K, Brown J. Rapid testing for methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Implications for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm*. 15 févr 2013;70(4):335-42.
38. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 1 févr 2018;24(2):125-32.

39. Renvoisé A, Decré D, Amarsy-Guerle R, Huang T-D, Jost C, Podglajen I, et al. Evaluation of the β Lacta Test, a Rapid Test Detecting Resistance to Third-Generation Cephalosporins in Clinical Strains of Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol.* déc 2013;51(12):4012 7.
40. Dortet L, Agathine A, Naas T, Cuzon G, Poirel L, Nordmann P. Evaluation of the RAPIDEC® CARBA NP, the Rapid CARB Screen® and the Carba NP test for biochemical detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2015;70(11):3014 22.
41. Rossignol L, Vaux S, Maugat S, Blake A, Barlier R, Heym B, et al. Incidence of urinary tract infections and antibiotic resistance in the outpatient setting: a cross-sectional study. *Infection.* 1 févr 2017;45(1):33 40.
42. Gallah S, Decré D, Genel N, Arlet G. The β -Lacta Test for Direct Detection of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Urine. *J Clin Microbiol.* oct 2014;52(10):3792 4.
43. Amzalag J, Mizrahi A, Naouri D, Nguyen J-C, Ganansia O, Le Monnier A. Optimization of the β LACTA test for the detection of extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria directly in urine samples. *Infect Dis Lond Engl.* 26 mai 2016;48:1 4.
44. Coorevits L, Boelens J, Claeys G. Direct susceptibility testing by disk diffusion on clinical samples: a rapid and accurate tool for antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 juin 2015;34(6):1207 12.
45. García-Vázquez E, Moral-Escudero E, Hernández-Torres A, Canteras M, Gómez J, Ruiz J. What is the impact of a rapid diagnostic E-test in the treatment of patients with Gram-negative bacteraemia? *Scand J Infect Dis.* 1 août 2013;45(8):623 8.
46. Frye AM, Baker CA, Rustvold DL, Heath KA, Hunt J, Leggett JE, et al. Clinical Impact of a Real-Time PCR Assay for Rapid Identification of Staphylococcal Bacteremia. *J Clin Microbiol.* janv 2012;50(1):127 33.

Annexe

Résumés des concordances entre la technique MHR et MH.

Les concordances pour les hémocultures à *Staphylococcus aureus* entre les deux techniques sont listées pour chaque antibiotique dans le tableau 9. On note ainsi 354 (96,2%) concordances, 12 (3,2%) dm, 1 (0,3%) DM et 1 (0,3%) DTM, soit une bonne concordance globale. La plupart des antibiotiques ont une concordance de 100%. Les différences se trouvent liées à la céfoxitine utilisée pour déterminer la résistance à l'oxacilline du germe, et la latamoxef dont l'utilisation n'est plus recommandée par le CA-SFM 2015 et qui a été gardée ici seulement pour l'étude de concordance. Les différences liées à la céfoxitine s'expliquent par des limites critiques floues qui sont apparues « intermédiaires » en MHR. En regard des recommandations de la CA-SFM 2017, la concordance est de 100%, les seuils critiques de sensibilité étant défini à 22mm.

	Total	Concordances		dm		DM		DTM	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Pénicilline G	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Céfoxitine	23	18	78,26%	5	21,74%	0	0,00%	0	0,00%
Latamoxef	23	16	69,57%	6	26,09%	1	6,25%	0	0,00%
Kanamycine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tobramycine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Gentamicine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Chloramphénicol	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tétracycline	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Triméthoprime - sulfaméthoxazole	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Erythromycine	23	22	95,65%	1	4,35%	0	0,00%	0	0,00%
Clindamycine	23	22	95,65%	0	0,00%	0	0,00%	1	4,35%
Linézolide	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pristinamycine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ofloxacine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Rifampicine	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Acide fusidique	23	23	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	368	354	96,20%	12	3,26%	1	0,27%	1	0,27%

Tableau 9 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à *Staphylococcus aureus*

Concernant les hémocultures à entérobactéries, 3109 concordances ont été relevées (97,5%), 58 dm (1,8%), 9 DM (0,3%) et 14 DTM (0,4%) entrant dans les critères globaux de concordance (tableau 10). Cependant, la céfalexine avec 4,6% de DTM et la pipéracilline avec 11,1% de dm et 2,0% de DTM ne peuvent être considérées comme fiable pour cette technique. D'autres antibiotiques comme l'amoxicilline-acide clavulanique (2,8% de DTM) et la témocilline (4,4% de DM) se trouvent aussi hors des critères de concordance mais l'absence de zone intermédiaire d'interprétation des sensibilités pour ces derniers doit faire nuancer l'évaluation. Grâce au calcul d'un coefficient de corrélation utilisé durant cette étude, il a été noté une forte corrélation pour l'amoxicilline-acide clavulanique et une corrélation correcte pour la témocilline.

	Total	Concordances		dm		DM		DTM	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Amoxicilline	110	110	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ticarcilline	110	110	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Céfalexine	110	105	95,45%	0	0,00%	0	0,00%	5	4,55%
Ertapénème	110	107	97,27%	3	2,73%	0	0,00%	0	0,00%
Céfotaxime	110	109	99,09%	1	0,91%	0	0,00%	0	0,00%
Amoxicilline - acide clavulanique	108	104	96,30%	0	0,00%	1	0,96%	3	2,78%
Ceftazidime	110	107	97,27%	2	1,82%	1	0,93%	0	0,00%
Imipénème	109	109	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pipéracilline - tazobactam	106	103	97,17%	3	2,83%	0	0,00%	0	0,00%
Céfépime	110	105	95,45%	5	4,55%	0	0,00%	0	0,00%
Triméthoprime - sulfaméthoxazole	110	108	98,18%	1	0,91%	0	0,00%	1	0,91%
Gentamicine	110	110	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Amikacine	109	108	99,08%	1	0,92%	0	0,00%	0	0,00%
Acide nalidixique	110	109	99,09%	1	0,91%	0	0,00%	0	0,00%
Ofloxacine	110	103	93,64%	6	5,45%	1	0,97%	0	0,00%
Ciprofloxacine	109	106	97,25%	2	1,83%	1	0,94%	0	0,00%
Céfixime	64	64	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ceftriaxone	99	98	98,99%	1	1,01%	0	0,00%	0	0,00%
Pipéracilline	99	86	86,87%	11	11,11%	0	0,00%	2	2,02%
Céfuroxime	99	98	98,99%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,01%
Aztréonam	99	96	96,97%	3	3,03%	0	0,00%	0	0,00%
Ticarcilline - acide clavulanique	92	91	98,91%	0	0,00%	1	1,10%	0	0,00%
Céfépime - acide clavulanique	99	98	98,99%	1	1,01%	0	0,00%	0	0,00%
Colistine	98	97	98,98%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,02%
Céfoxitine	97	97	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Céfamandole	100	95	95,96%	4	4,04%	0	0,00%	0	0,00%
Témocilline	97	91	94,79%	0	0,00%	4	4,40%	1	1,04%
Méropénème	101	100	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Fosfomycine	101	98	98,00%	2	2,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tigécycline	100	92	92,93%	7	7,07%	0	0,00%	0	0,00%
Latamoxef	100	95	95,96%	4	4,04%	0	0,00%	0	0,00%
Total	3190	3109	97,46%	58	1,82%	9	0,28%	14	0,44%

Tableau 10 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à entérobactéries

321 ECBU à BGN ont été étudiés avec notamment, 193 (78%) *Escherichia coli*, 20 (8%) *Klebsiella pneumoniae*, 14 (6%) *Proteus mirabilis*, 9 (4%) *Enterobacter cloacae*. 76 urines ont été exclues (discordances entre l'examen direct et la culture, flore plurimicrobienne, ou culture stérile). On retrouve une 97,9% de concordance, 1,5% de dm, 0,3% de DM et 0,3% de DTM (tableau 11). La céfalexine montre une discordance également ici (supérieur à 3% de DM) et l'amoxicilline-acide clavulanique rencontre le même problème que pour les hémocultures. Ici, on retrouvait plus de 3% de DM mais un coefficient de corrélation élevé à 0,89.

	Total	Concordances		dm		DM		DTM	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Amoxicilline	243	243	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ticarcilline	242	242	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Céfalexine	245	236	96,33%	0	0,00%	0	0,00%	9	3,67%
Ertapénème	244	242	99,18%	2	0,82%	0	0,00%	0	0,00%
Céfotaxime	242	239	98,76%	3	1,24%	0	0,00%	0	0,00%
Amoxicilline - acide clavulanique	234	224	95,73%	0	0,00%	8	3,57%	2	0,85%
Ceftazidime	245	239	97,55%	6	2,45%	0	0,00%	0	0,00%
Imipénème	241	240	99,59%	1	0,41%	0	0,00%	0	0,00%
Pipéracilline - tazobactam	230	220	95,65%	10	4,35%	0	0,00%	0	0,00%
Céfépime	244	236	96,72%	8	3,28%	0	0,00%	0	0,00%
Triméthoprime - sulfaméthoxazole	242	232	95,87%	10	4,13%	0	0,00%	0	0,00%
Gentamicine	243	241	99,18%	2	0,82%	0	0,00%	0	0,00%
Amikacine	239	238	99,58%	1	0,42%	0	0,00%	0	0,00%
Acide nalidixique	245	238	97,14%	7	2,86%	0	0,00%	0	0,00%
Ofloxacine	244	228	93,44%	14	5,74%	2	0,88%	0	0,00%
Ciprofloxacine	243	231	95,06%	11	4,53%	1	0,43%	0	0,00%
Céfixime	237	236	99,58%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,42%
Nitrofurantoïne	238	237	99,58%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,42%
Méccillinam	239	239	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Témocilline	230	223	96,96%	0	0,00%	6	2,69%	1	0,43%
Céfoxitine	235	230	97,87%	5	2,13%	0	0,00%	0	0,00%
Fosfomycine	240	238	99,17%	2	0,83%	0	0,00%	0	0,00%
Total	5285	5172	97,86%	82	1,55%	17	0,33%	14	0,26%

Tableau 11 : Nombre et pourcentage de concordances, différences mineures (dm), différences majeures (DM) et différences très majeures (DTM) entre les méthodes MH standard et MHR pour les hémocultures à entérobactéries

Evaluation de l'impact sur l'adaptation précoce de l'antibiothérapie de la technique d'antibiogramme rapide sur milieu solide gélosé Mueller-Hinton Rapide (MHR)

Les résistances bactériennes aux antibiotiques ne cessent d'augmenter dans le monde. Celles-ci, de plus en plus complexes et imprévisibles, majorent le risque d'inadéquation thérapeutique, et la morbi-mortalité. Dans ce contexte, la technique d'antibiogramme rapide sur milieu gélosé Mueller-Hinton Rapide (MHR, i2a) permet d'obtenir un antibiogramme à partir d'hémocultures ou d'ECBU en 6 à 8h et vise à une optimisation thérapeutique précoce.

L'objectif de cette étude était d'évaluer leur impact en termes d'adaptation antibiotique précoce pour la prise en charge de patients dans un contexte de bactériémies et/ou d'infections urinaires.

Une étude prospective monocentrique a été réalisée. Les antibiogrammes des prélèvements urinaires et des hémocultures positives à entérobactéries et *S.aureus* ont été ensemencés sur milieu MHR. Les résultats des antibiogrammes, une fois interprétés, étaient transmis à l'équipe mobile de microbiologie clinique (EMMC). Les données microbiologiques et les délais d'adaptation thérapeutique ont été recueillis et rétrospectivement comparés. Pour les hémocultures, 163 patients ont été inclus et comparés à 167 patients. Le délai moyen d'adaptation thérapeutique était de 7h (+/- 2h30) contre 18h (+/-3h40) ($p<0,001$). Pour les ECBU, 107 patients ont été inclus et le délai d'adaptation thérapeutique était de 7h (+/-1h30).

En conclusion, la technique MHR permet une adaptation précoce de l'antibiothérapie. Cette technique est peu onéreuse et pourrait être utilisée en routine. Elle nécessite cependant d'être couplée à l'action d'une EMMC pour être totalement efficace.

Mots Clés : Résistance antibiotique, Antibiothérapie adaptée, Test de diagnostic rapide, Mueller-Hinton Rapide, Entérobactérie, Staphylococcus aureus

Evaluation of the impact on early adjustment of antibiotic therapy from the quick antibiogram on solid culture medium Mueller-Hinton Rapid (MHR)

Antimicrobial resistance continues to rise in the world. They are more and more complex and unpredictable, increase the risk of therapeutic mismatch and the mortality of patients. In this context, the culture agar Mueller Hinton Rapid (MHR, i2a) provides a quick antibiotic susceptibility results from blood culture or urinalysis in 6 to 8 hours in order to optimize the antibiotic therapy.

The object of this study was to evaluate their impact on the early antibiotic therapy adaptation for patients treated for bloodstream infection or urinary tract infections. A prospective study has been realized. The antibiotic susceptibility tests from urinary samples and positive blood cultures with Enterobacteriaceae and *S. aureus* have been seed in MHR agar. The antibiotic susceptibility results were transmitted to the antimicrobial stewardship team. The antibiotic susceptibility results and the antibiotic therapy adaptation's delay were collected and retrospectively compared. For bloodstream infections, 163 patients were included and compared with 167 patients. The average therapy adjustment time was 7h (+/-2h30) versus 18h (+/-3h40) ($p<0,001$). For urinalysis, 107 patients were included and the average therapeutic adjustment time was 7h (+/-1h30).

In conclusion, the culture agar MHR allowed an early antibiotic therapy adaptation. The technic is not expensive and could be routinely used. In order to be efficient, It would need to be paired with an antimicrobial stewardship team.

Keywords : Antibiotic resistance, Adapted antibiotic therapy, Rapid sensitivity test, Mueller-Hinton Rapid, Enterobacteria, Staphylococcus aureus

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**