

Recherche :

Un infectiologue chez les Microbiologistes

- Mercredi 6 octobre 2021 -

David Lebeaux (david.lebeaux@aphp.fr)



**AP-HP. Centre
Université
de Paris**

Unité Mobile
d'Infectiologie
Hôpital Européen
Georges Pompidou



**Université
de Paris**

INSERM
UMRS 1138



D'où ça vient ?

Clinical Microbiology and Infection 26 (2020) 1261–1263



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Obituary

Jacques F. Acar (1931–2020)

E. Cambau^{1,*}, L. Gutmann², J.-L. Mainardi^{2,3}, F. Goldstein⁴, A. Buu-Hoi², E. Collatz²,
M. Poljak⁵, G. Kahlmeter⁶, I. Phillips⁷, F. Baquero⁸

- Formation d'infectiologue clinicien (Claude Bernard)
- Microbiologie expérimentale (à Pasteur puis Harvard)
- Importe le concept de « Microbiologie clinique, au lit du malade » à St-Joseph et Broussais

Un Infectiologue chez les Microbiologistes (à l'HEGP)

Activité clinique : Infectiologie transversale

- > 5000 avis/an
- 2/3 d'avis au lit du patient → examen physique des patients
- Visites quotidiennes dans les réanimations avec discussion collégiale
- Suivi longitudinal (endocardite, infection sur prothèse vasculaire, ostéites)
- Visites hebdomadaires cliniques en orthopédie septique, en CCV et réadaptation vasculaire (ostéites/pieds diabétiques/IPV)
- Consultation initiale ou de suivi post-hospitalisation

Echanges avec les Microbiologistes

- Staff quotidiens de discussion de dossiers avec les Microbio (hémoc positives, patients de réa, per-op d'orthopédie ou de CCV)
- Formation à la paillasse de microbiologie
- Staff didactiques et de bibliographie 1/mois (SIROP)
- Projet de recherche clinique/microbiologique...

Quel intérêt tirer en recherche ?

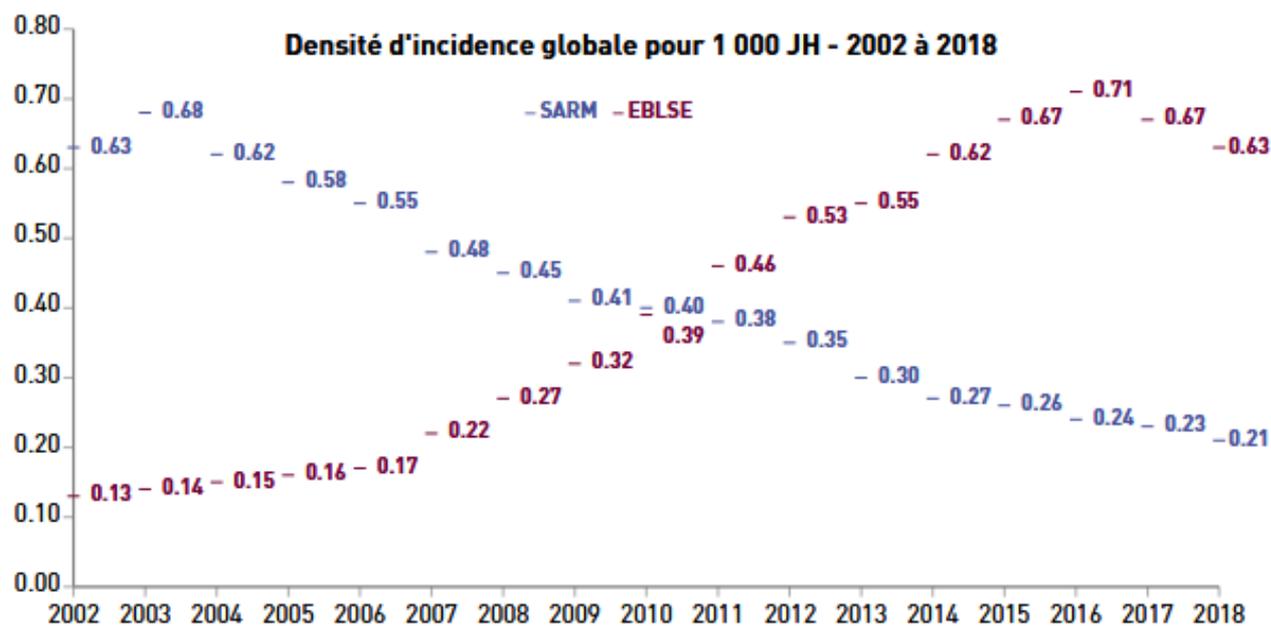
- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

Emergence des BLSE

FIGURE 4 | Densité d'incidence globale des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH.
Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), (source BMR-Raisin
2018, analyse Spares)



En partie du fait d'une diffusion communautaire

Emergence des BLSE

- ❖ La diffusion des BLSE communautaires a-t-elle changé les prescriptions d'antibiothérapie aux urgences pour la prise en charge des patients bactériémiques à entérobactéries ?
- ❖ La diffusion des BLSE a-t-elle conduit à plus d'inadaptation thérapeutique ?

Emergence des BLSE et traitement « adapté »



Analyse rétrospective
sur la période 2006-2018

Toute hémoculture positive à
entérobactérie éligible dans l'étude



Données cliniques :

- Antibiothérapie initiée aux urgences
- Porte d'entrée des bactériémies
- Antécédents d'hospitalisation (présence à l'HEGP <3 mois)

Ecologie microbienne :

- Distribution des hémocultures par espèce
- Antibiogrammes

Traitement adapté = bactéries sensibles à au moins
un des antibiotiques prescrit au SAU.

CER-MIT n° 2021-0101, RGPD n° 20210430112615

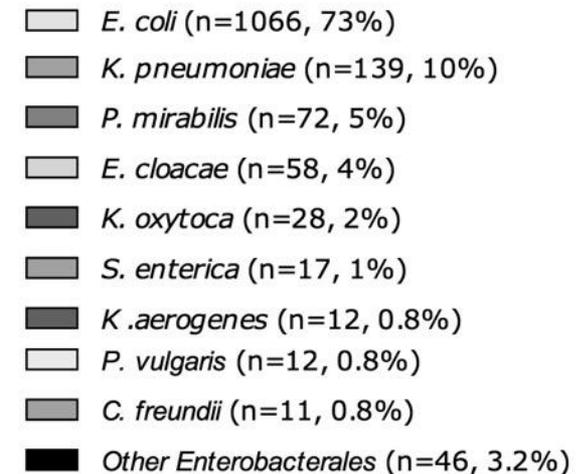
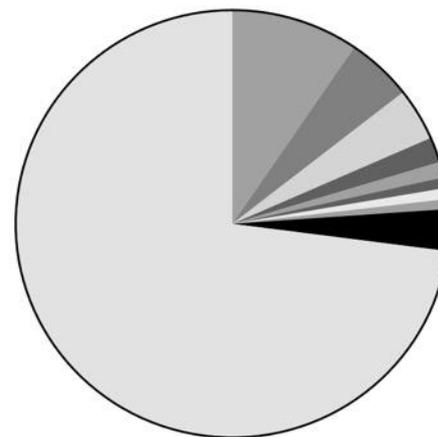
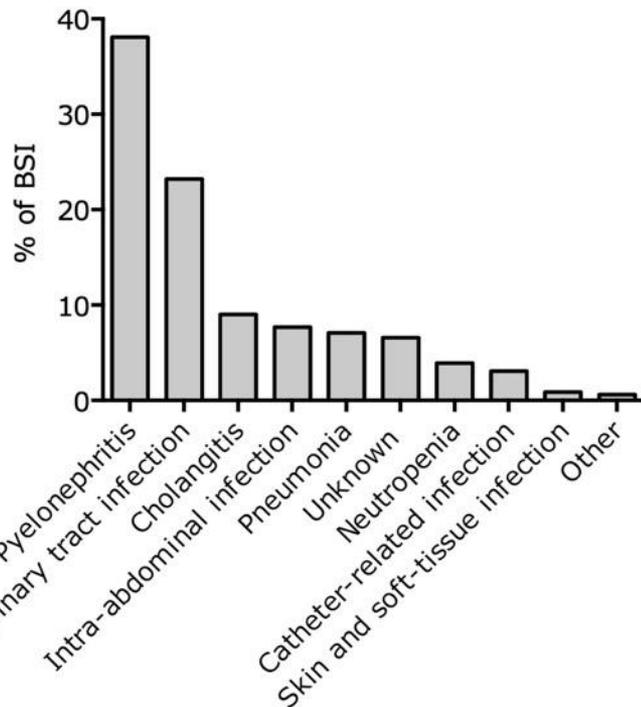
Emergence des BLSE et traitement « adapté »

1369 épisodes bactériémies
(1321 patients)

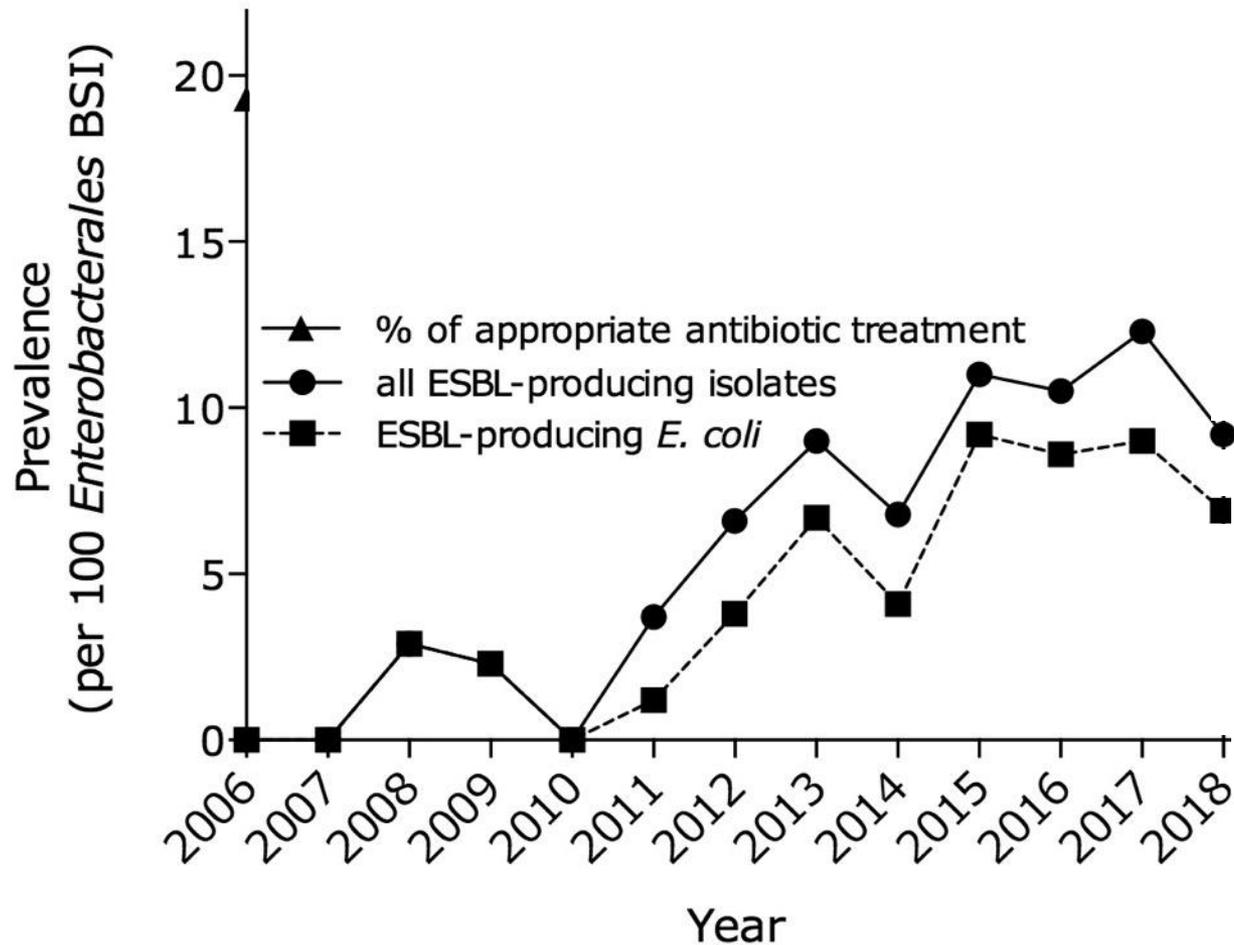
1272 épisodes avec dossier patient
renseigné (1228 patients)

1461 isolats bactériens

1287 épisodes : 1 isolat
72 épisodes : 2 isolats
10 épisodes : 3 isolats



Emergence des BLSE et traitement « adapté »



Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
 - Travaux rétrospectifs en binôme interne de clinique/interne de microbiologie
 - Impose d'anticiper = rédaction du projet en amont et soumission au comité d'éthique local ou CER-MIT
 - Objectif = projet prêt à démarrer à l'arrivée des nouveaux internes

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

Contexte : ISO après chirurgie du rachis

- 2-5 % après chirurgie du rachis
- Facteurs de risque : diabète, tabagisme, obésité, infection urinaire, HTA, transfusion et brèche durale (fuite de LCR)
- ISO du rachis :
 - Cicatrice proche du périnée
 - Décubitus dorsal en post-opératoire
- Série prospective de l'HEGP : parmi 84 patients opérés pour ISO du rachis, 4 « superinfections » : 4/4 présence d'anaérobies

→ Importance des anaérobies dans les ISO du rachis ?

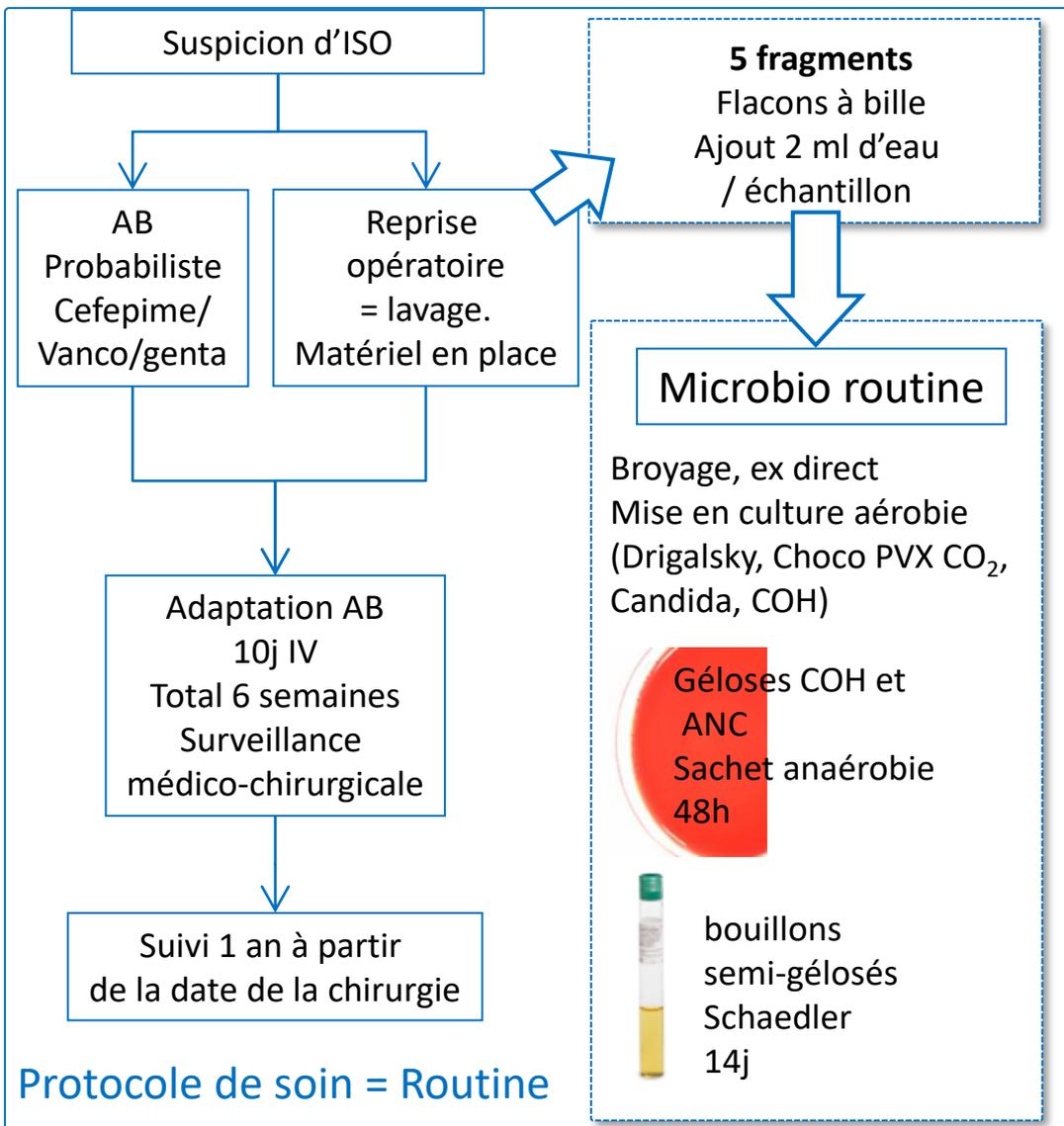
Objectifs

- Evaluation de l'apport diagnostique d'une procédure additionnelle pour détecter les bactéries anaérobies au cours des ISO du rachis en orthopédie
- Evaluation de l'impact de la détection de bactéries anaérobies sur l'évolution clinique.

Méthode

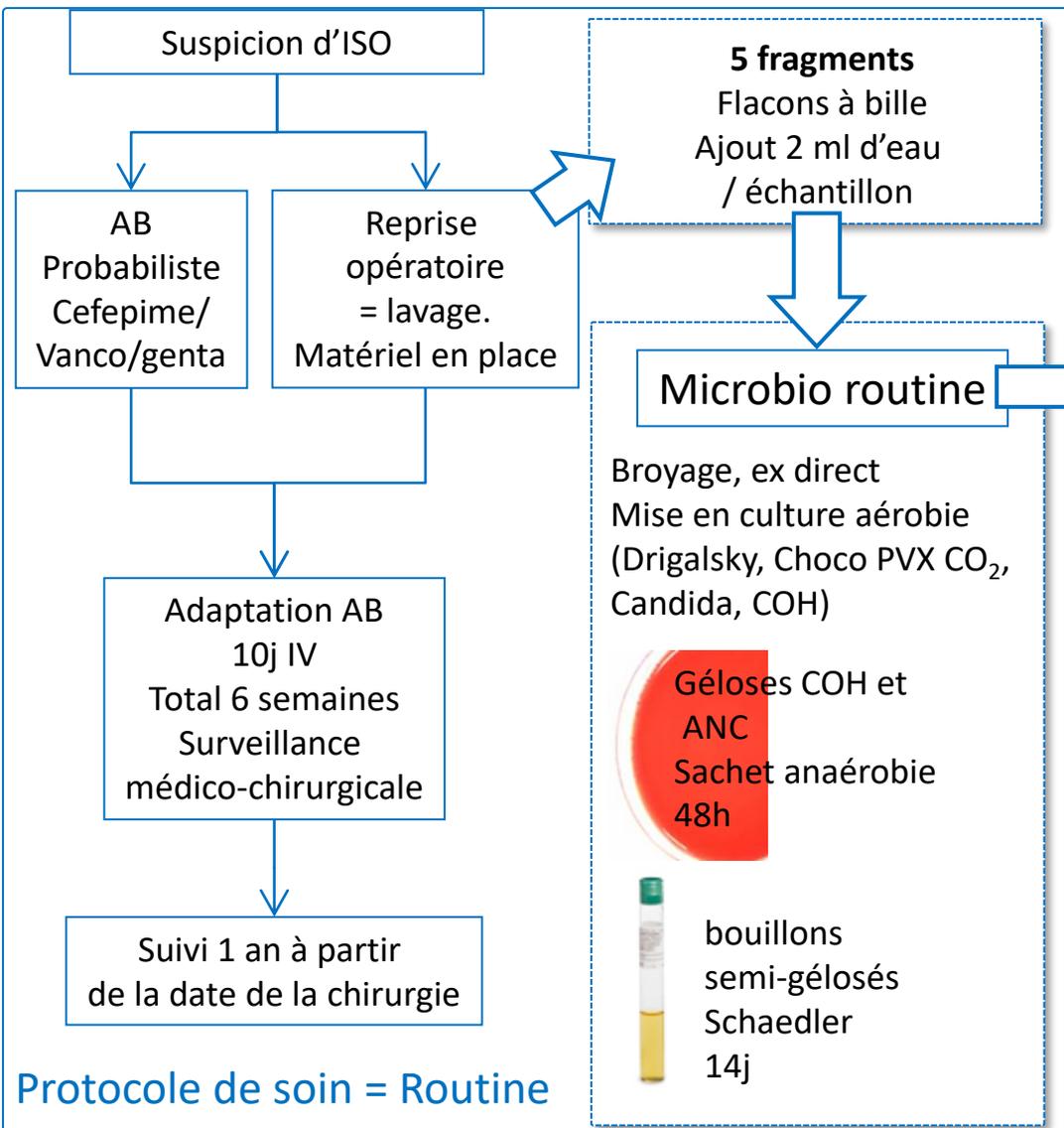
- Etude prospective observationnelle, non interventionnelle et monocentrique.
- Critères d'inclusion :
 - (1) Patient adulte ;
 - (2) ISO rachidienne précoce (<3 mois) suspectée sur des critères cliniques : signes généraux (fièvre) et/ou signes inflammatoires locaux (écoulement cicatricielle, rougeur, chaleur, tuméfaction) ou opératoire (constatation de pus en peropératoire au niveau du site opératoire) ;
 - (3) Prise en charge chirurgicale de la suspicion d'ISO ;
 - (4) Obtention de la non-opposition du patient.
- Accord CPP 2 Amiens. Déclaration normale de la CNIL

Méthode



Méthode

Mêmes échantillons+++



Trois géloses /prélèvement

- CDC anaérobie (*Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Actinomyces* et *Bacteroides*)
- BBL CDC Anaerobe Laked Sheep Blood Agar with Kanamycin and Vancomycin (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp. et *Porphyromonas* spp)
- Gélose *Bacteroides-bile-esculine* avec de l'amikacine (*Bacteroides* du groupe *fragilis*)

Enveloppe Genbag + sachet générateur
Incubation Labo Hygiène/CNR

Lecture des boîtes en **72H**
Identification Maldi/ tous les aspects de colonies

Recherche = résultats en aveugle

Résultats

- 61 patients inclus
- Fréquence d'identification d'anaérobies selon les 2 procédures
 - 7/61 (11,5%) VS 8/61 (13,1%) = peu/pas de bénéfice
 - Sensibilité « CDC-plate » (8/8) > aux autres (2/8 BBL plate et 1/8 BBE plate)
 - Lecture J3 (« CDC-plate ») VS 14j de culture (Schaedler)
- Evolution clinique des patients « ana + » VS « ana - » : **2 fois plus de reprises opératoires**

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
 - Nécessite encore plus d'anticipation : réglementaire + **financier**
 - Plus adapté pour un CCA/Dr Junior (déploiement et inclusions > 6 mois)
 - Création du trinôme Microbio/Infectiologue/Orthopédiste (synergie avec le soin : visite ortho septique)

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- **Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)**
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

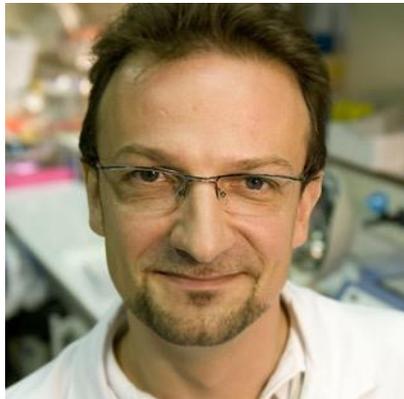
Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
 - Ex : Témo-Carb (PHRC Benoit Pilmis) : signalement de tout ECBU à E-BLSE
 - Microbio/Equipes mobiles d'Infectiologie comme aide aux inclusions « partout dans l'hôpital » ?
 - En faveur : augmentation du potentiel d'inclusion
 - En défaveur :
 - diplomatie service par service
 - Contingent du bon vouloir du service où le patient est hospitalisé

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

PhD thesis: 2010-2013



Institut Pasteur

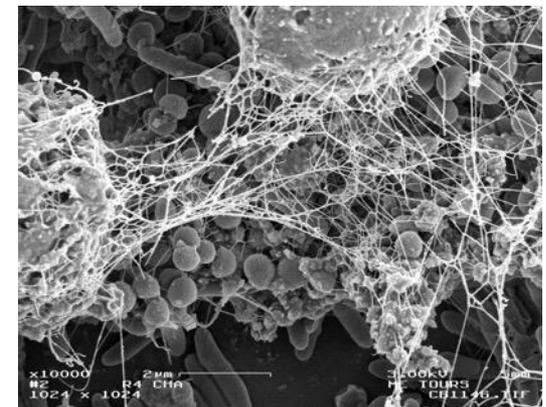
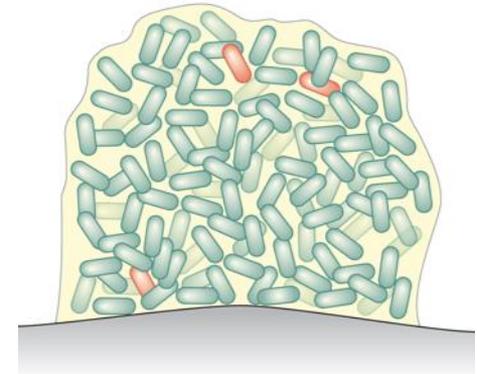
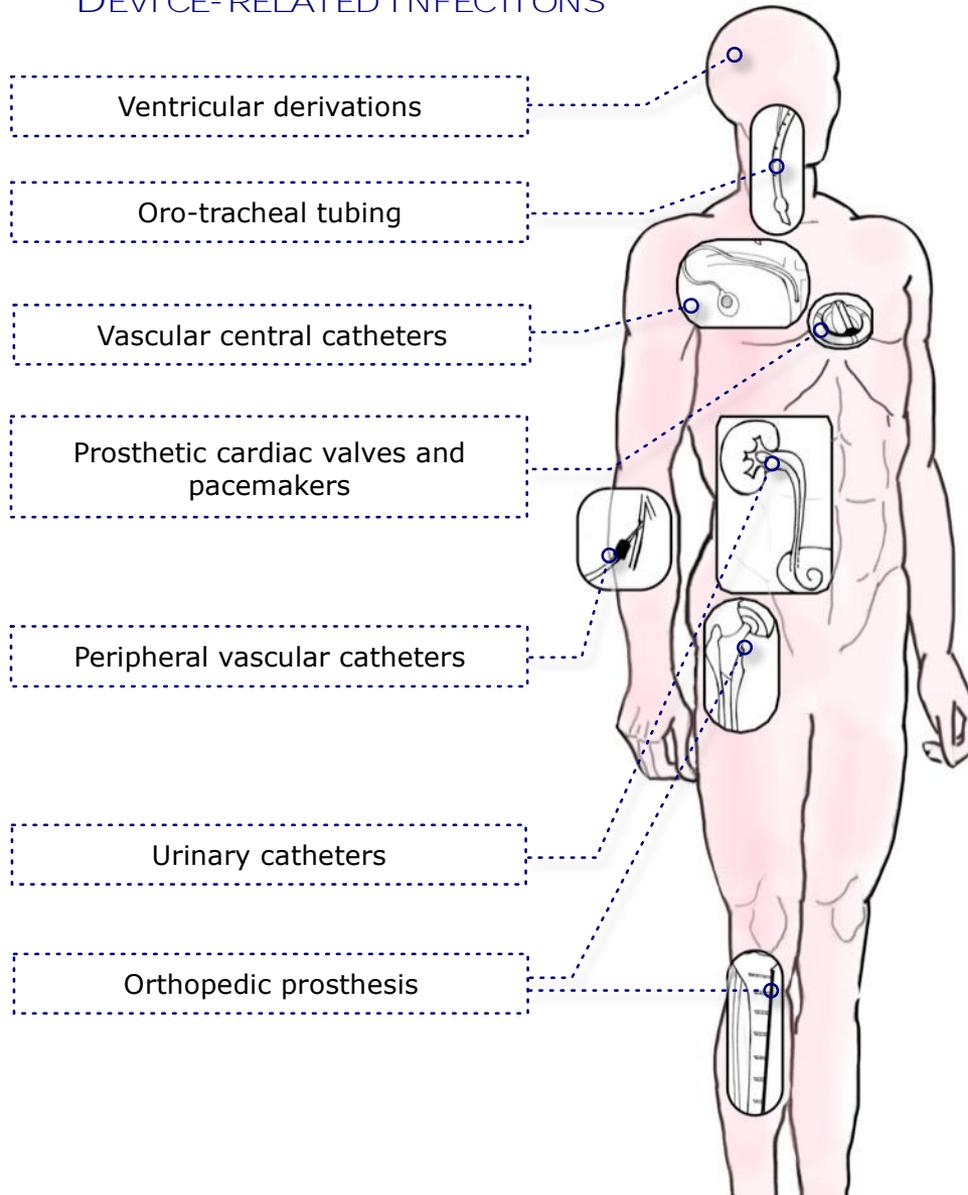
Unité de Génétique des biofilms

Jean-Marc GHIGO

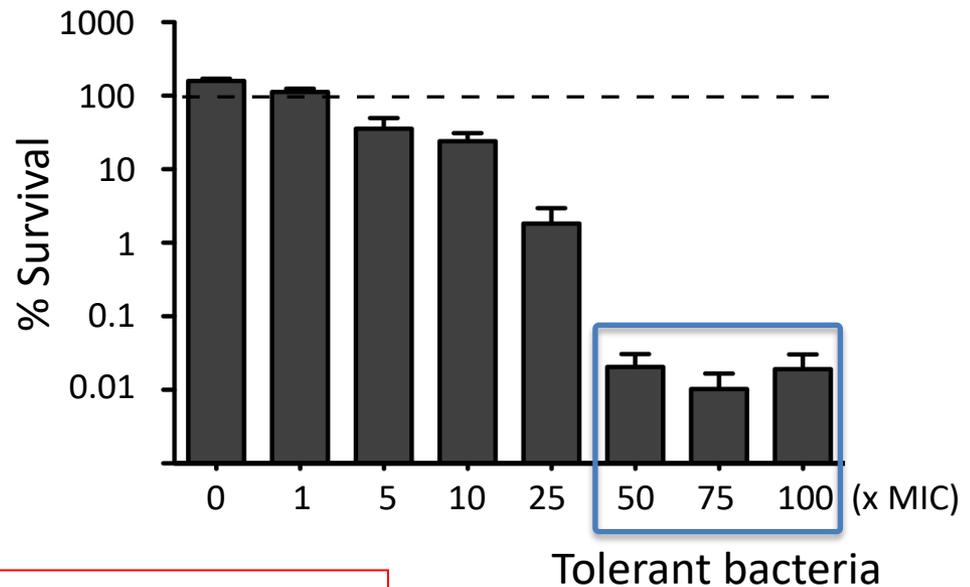
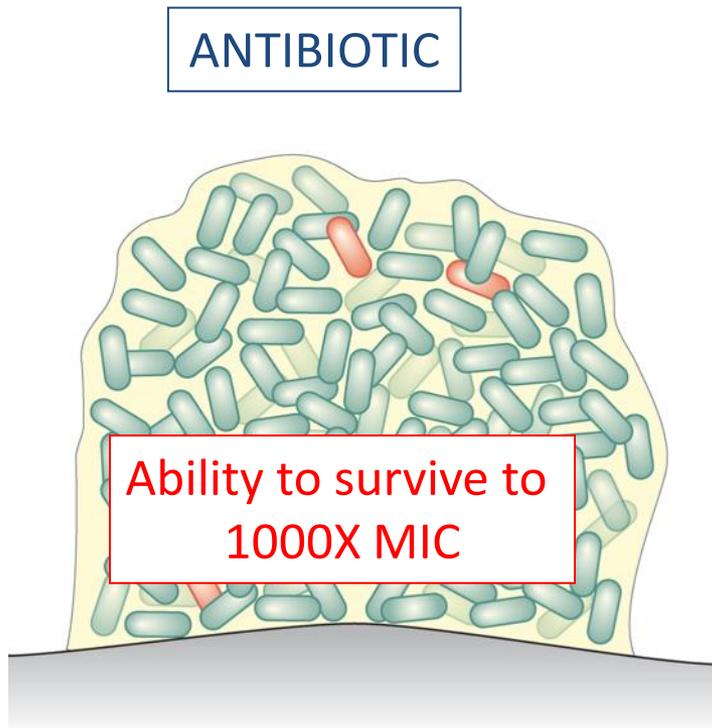
Christophe BELOIN

Medical complications of biofilm lifestyle

DEVICE-RELATED INFECTIONS



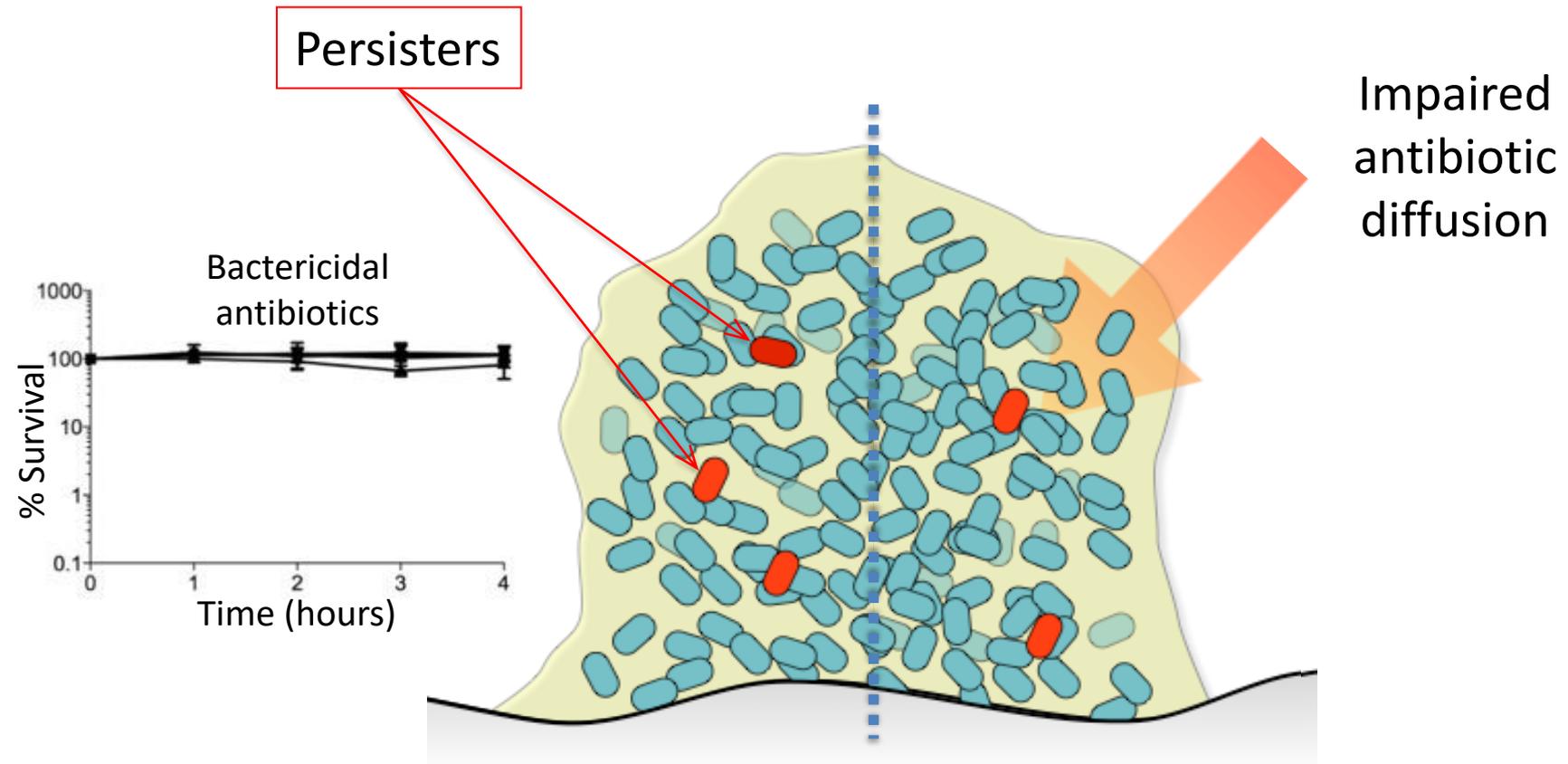
Biofilms are tolerant towards antibiotics



Why are biofilm tolerant?
How can we eradicate them?

Lewis, K. 2007 Nat Rev Microbiol
Lebeaux, D. *et al* 2014 MMBR

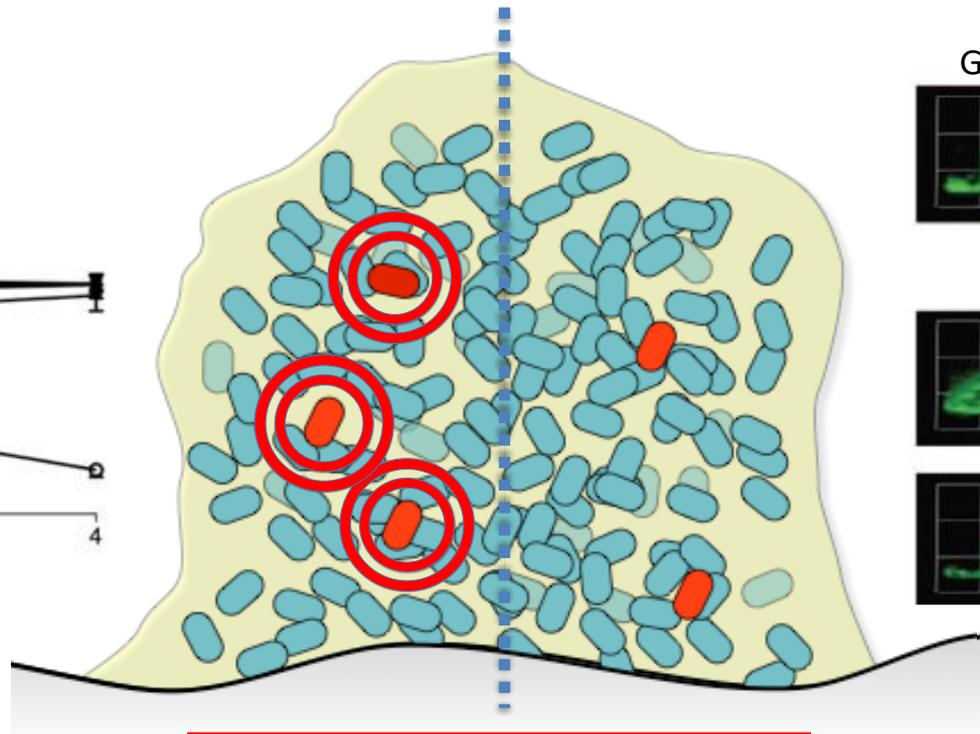
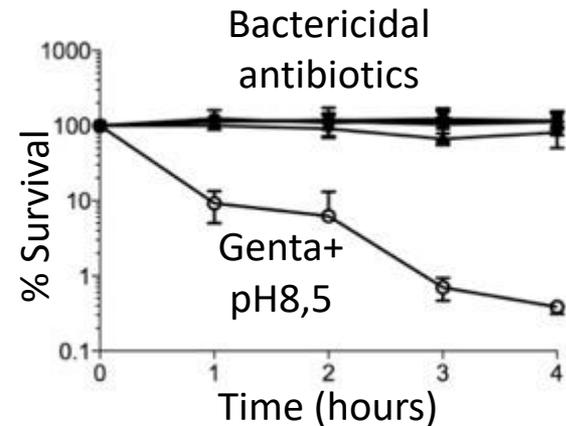
Biofilms are tolerant towards antibiotics



How can we eradicate biofilms?

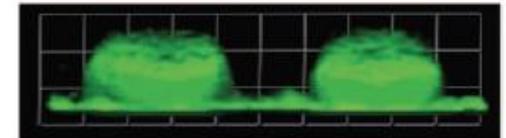
Anti-persister compounds?

Anti-matrix + antibiotics?

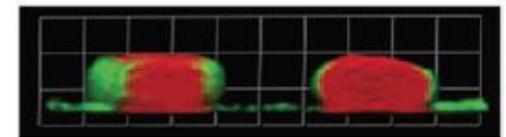
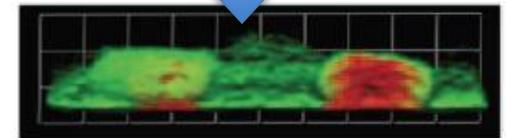


Gentamicin + EDTA

GFP *P. aeruginosa* biofilm



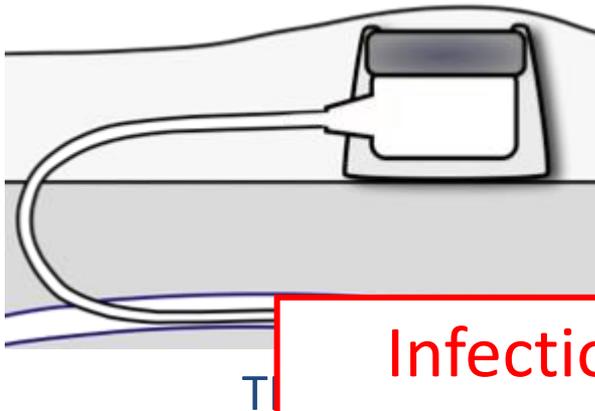
+ EDTA
alone



propidium iodide =
Dead bacteria

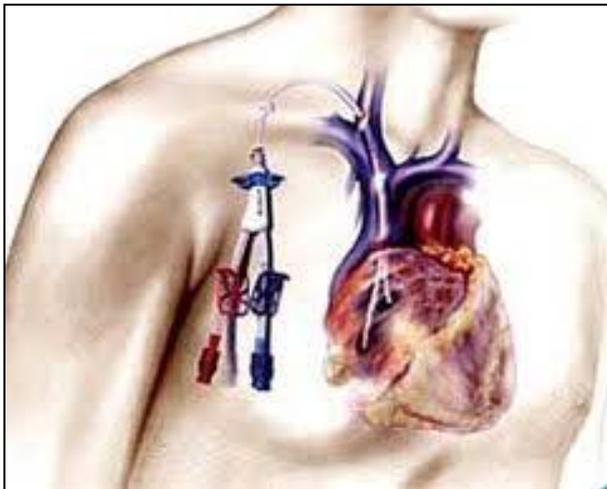
Catheter-related infections: a frequent disease

In France



- 380,000 new cases of cancer each year
- Hundreds of patients with total parenteral

Infection in 4-20% of the cases
> 50%: catheter removal is required



Dialysis catheter

- >30,000 patients receive hemodialysis on long-term catheters

Antibiotic lock therapy (ALT)

Antibiotic lock technic (ALT)
for catheter-related
infections

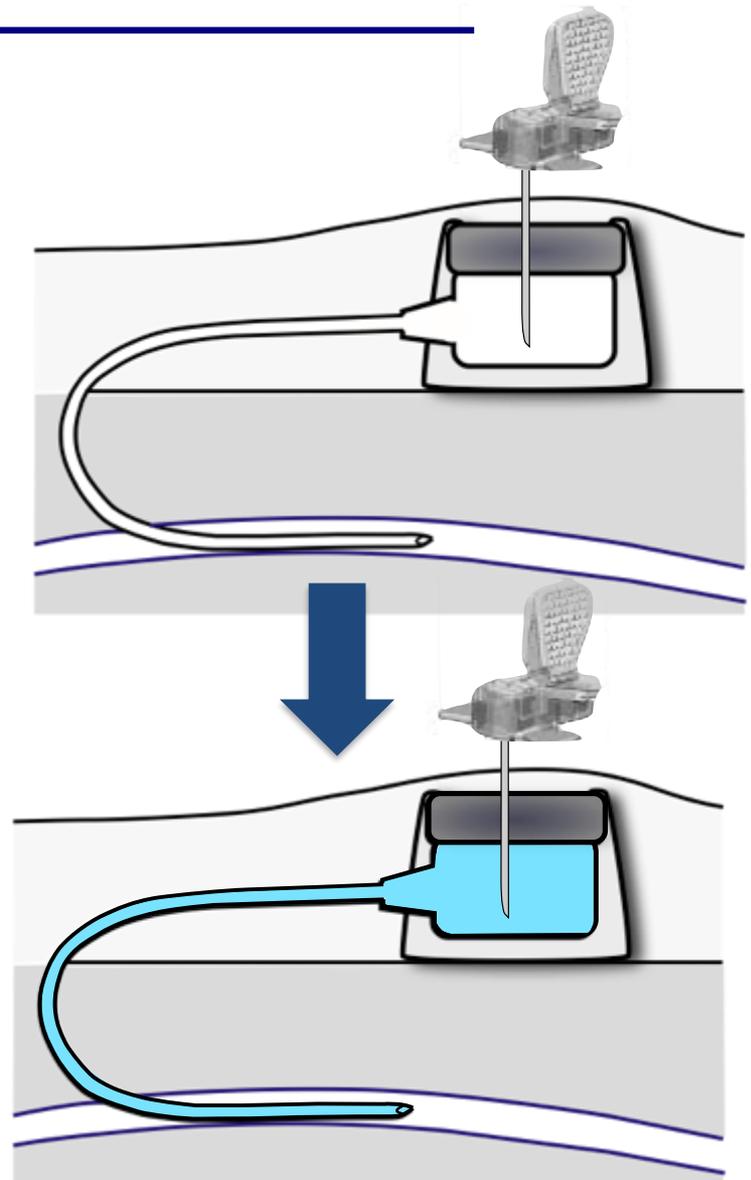
Local / high concentration of antibiotics

Long dwelling time (12-24 hours)

Already used in clinics

**Uncomplicated C-RBSI caused by
coagulase-negative staphylococci
or enterobacteria**

Success ~ 50%



For long-term catheters

Antibiotic lock therapy (ALT)

Antibiotic lock technic (ALT)
for catheter-related
infections

Local / high concentration of antibiotics

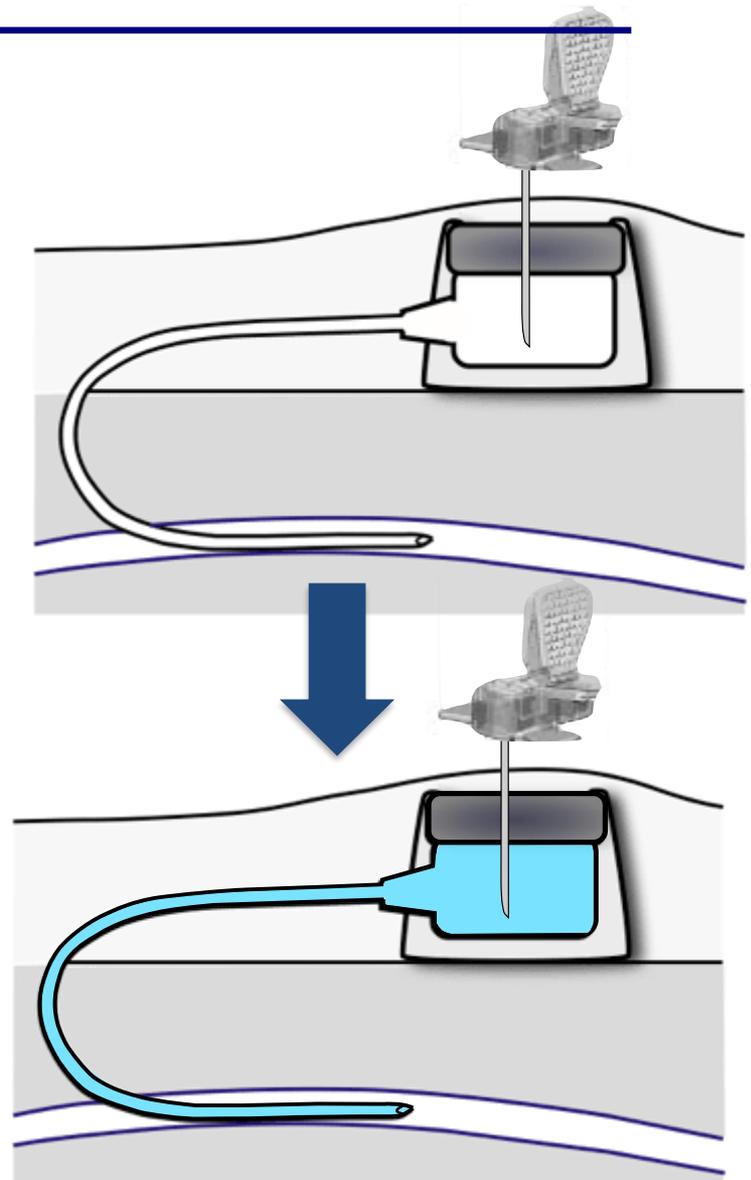
Long dwelling time (12-24 hours)

Already used in clinics

**Uncomplicated C-RBSI caused by
coagulase-negative staphylococci
or enterobacteria**

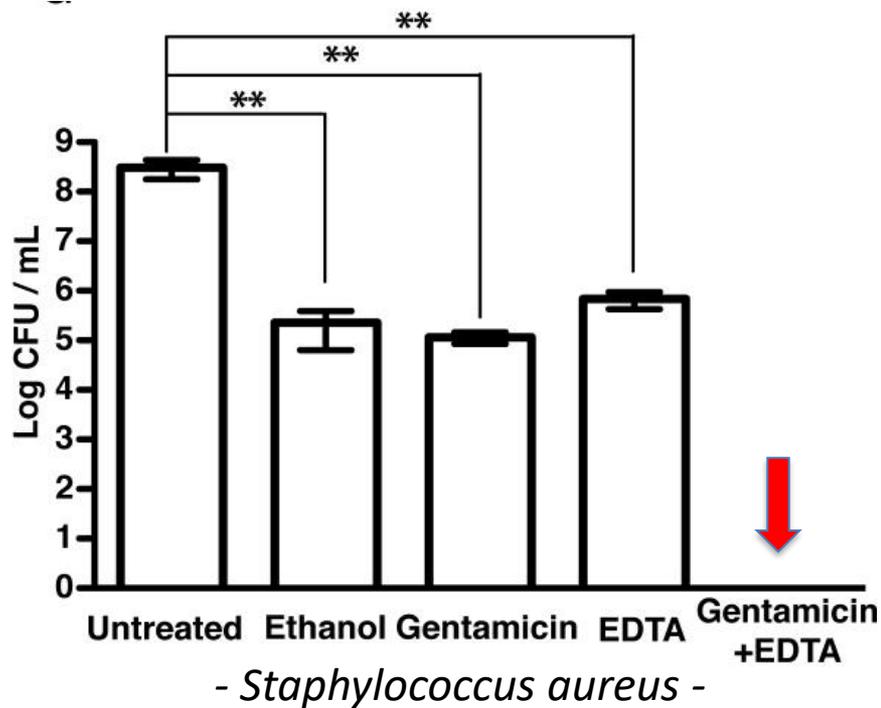
Success ~ 50% → 80-90%??

With Gentamicin + EDTA



For long-term catheters

Anti-biofilm strategy: gentamicin + EDTA



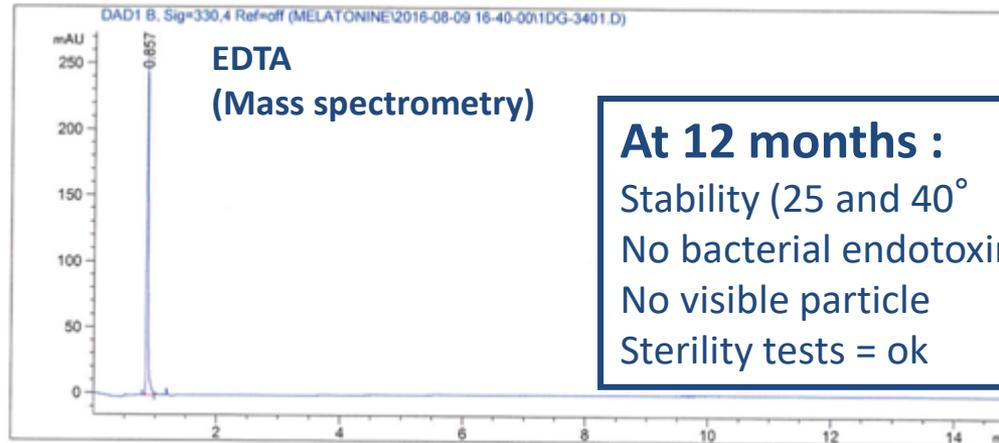
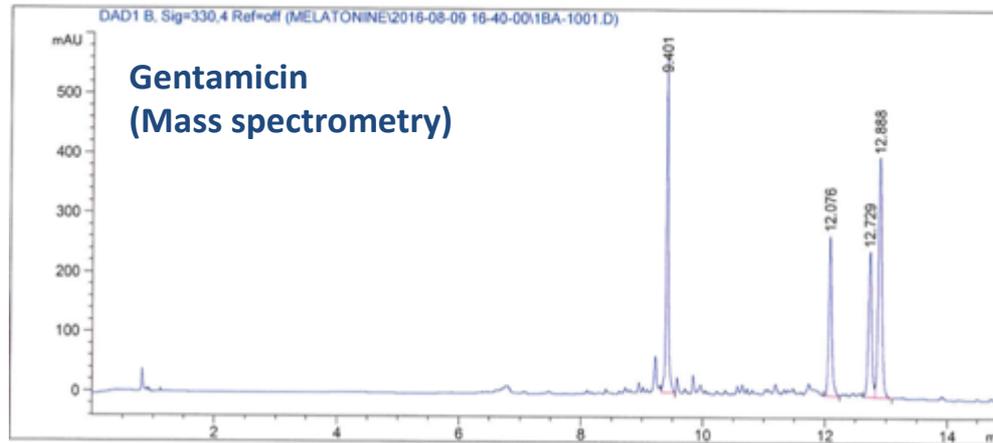
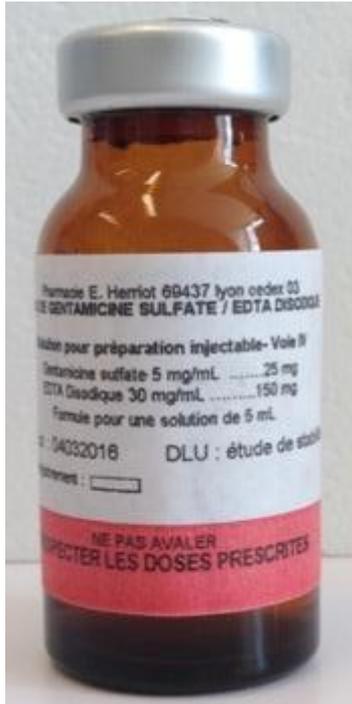
in vivo 2012

- *S. aureus*
- *S. epidermidis*
- *E. coli*
- *P. aeruginosa*

in vitro 2015

- 18 clinical strains

Toward a clinical study: pharmacology



2017

At 12 months :
Stability (25 and 40°) (Mass-spec and UHPLC)
No bacterial endotoxin
No visible particle
Sterility tests = ok



**Pharmacie hôpital E. Herriot,
Hospices Civils de Lyon,
Plateforme FRIPHARM**
Fabrice Pirot, Elise Jandot
Pauline Doucet, Anne-Sophie Fiolet

Toward a clinical study → CATH-GE

- Phase 2 study
- 35 patients: HEGP, St-Louis, Mondor
- Adverse effects, efficacy
- Conservative treatment of uncomplicated LTIVC-related BSI
- Coagulase-negative staphylococci + *Enterobacterales* + *P. aeruginosa* (amendement 29/7/21)
- Funding:
 - PHRC 2018: « you should consider a randomized controlled trial »

Toward a clinical study → CATH-GE

- Phase 2 study
 - 35 patients: HEGP, St-Louis, Mondor
 - Adverse effects, efficacy
 - Conservative treatment of uncomplicated LTIVC-related BSI
 - Coagulase-negative staphylococci
aeruginosa (amendement 29/10/2019)
 - Funding: **2019**
 - Fondation Descartes, Sauver la Vie
 - Fondation ARCAD (Aide et Recherche en Cancérologie)
 - Fondation Brou de Lauriere, 22 k€
 - LabEx Pasteur (20 k€)
 - Ligue contre le cancer (20 k€)
 - Mécénat Air France (5 k€)
 - 15 k€ were missing: crowdfunding (même)
- CPP ✓
 - Contracts with Pharmacy ✓
 - **COVID-19..... (March 2020...)**
 - ANSM ✓
 - Risk analysis (RGPD) ✓
 - **First inclusion April 1st, 2021**
 - **n=3**

Quel intérêt tirer en recherche ?

- Partir des bases de données de Microbiologie pour poser une question clinique : exemple des BLSE
- Partir d'une problématique clinique à l'interface avec la microbiologie : exemple des anaérobies et ISO rachis
- Utiliser la Microbiologie comme un outil de screening (PHRC)
- Partir d'une question de Microbiologie fondamentale vers une application clinique

Même si vous ne travaillez pas en Microbiologie !

- Anticipation (réglementaire/financier)
- A bien dimensionner : interne/Dr Junior/CCA/...
- Intercaler avec le soin (RCP/visites) + bi/trinômes

Acknowledgements



Matthieu Lafaurie

Microbiologie :

Béatrice Bercot

Pharmacie :

Sophie Touratier



Hôpital européen Georges-Pompidou

Unité Mobile d'Infectiologie

Microbiologie :

Fabrice Compain

Pharmacie :

Brigitte Sabatier



Raphael Lepeule

Microbiologie :

Paul-Louis Woerther

Pharmacie :

Muriel Paul



**Pharmacie hôpital E. Herriot,
Hospices Civils de Lyon,
Plateforme FRIPHARM**

Fabrice Pirot, Elise Jandot

Pauline Doucet, Anne-Sophie Fiolet



Cécile Artaud, Fabien Taieb, Nathalie Jolly



Institut Pasteur

Unité de Génétique des biofilms

Jean-Marc GHIGO,

Christophe Beloin

Ashwini Chauhan



Sauver la Vie



AXA
Research Fund