

Nouvelles approches de diagnostic rapide des bactériémies

Y. Caspar

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

Intervenant : CASPAR Yvan

Titre : Nouvelles approches de diagnostic rapide des bactériémies

- OUI NON
 - OUI NON
 - OUI NON
 - OUI NON
- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
(MSD, Becton Dickinson, Correvio, Menarini, Sanofi Aventis)
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique
(Genmark Dx, Qiagen, Cepheid, Bruker, BD, Interscience, BAIO-Dx)

Bactériémies : quelques chiffres

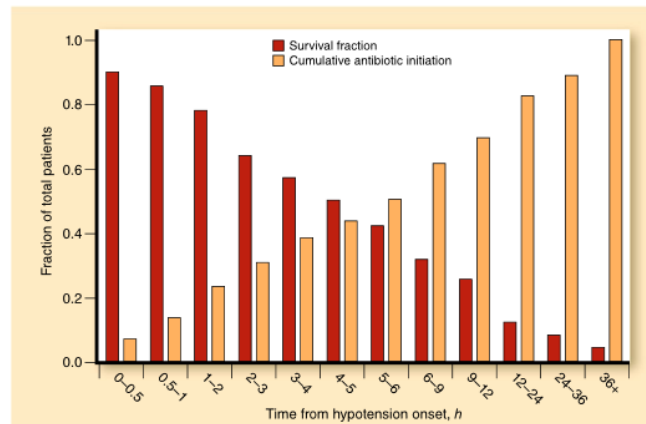
■ Dans les pays développés *(Kern and Rieg, CMI, 2020)* :

- Incidence \approx 110-220/100 000 personnes-années
- Bactériémies nosocomiales = 30%–50%

■ Mortalité élevée à J30 : 8 - 20%

- 12-21% *(Patel et al., 2017)*
- 8,5-10,6% *(Banerjee et al, 2015)*
- 10-12% *(Osthoff et al., 2017)*
- 8-11% *(Banerjee et al, 2020)*
- 16,2% *(Ehren et al, 2020)*

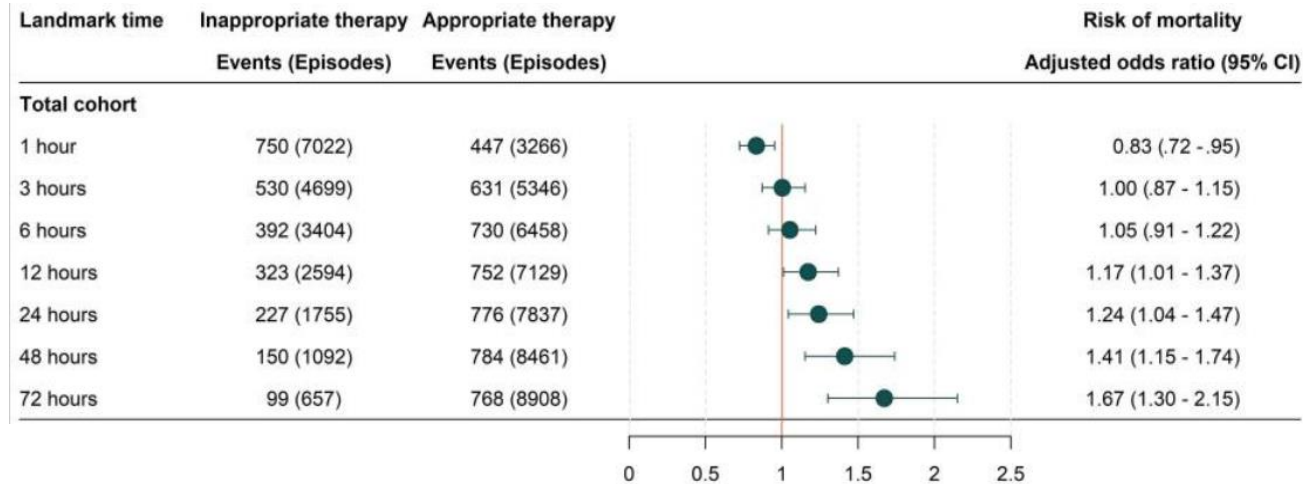
En cas de choc septique :



Kumar et al., 2006

Chaque heure de délai pour la mise en place d'un traitement efficace est associée à 7,6% de diminution de la survie

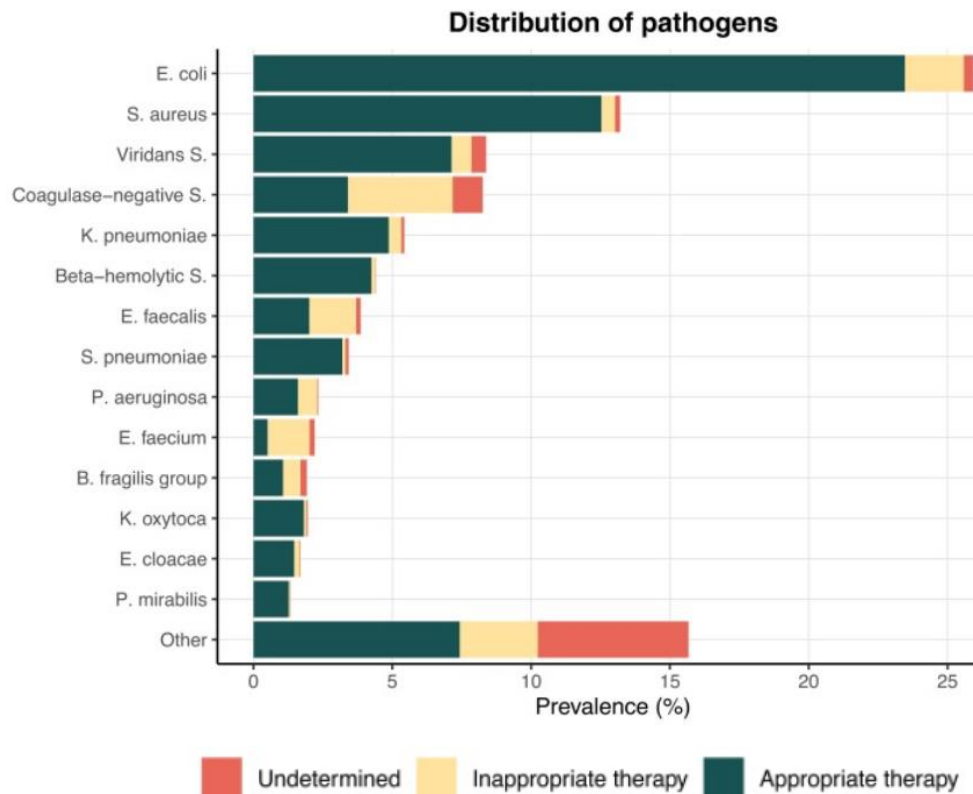
Le risque de décès augmente progressivement avec le délai de mise en place d'un traitement approprié



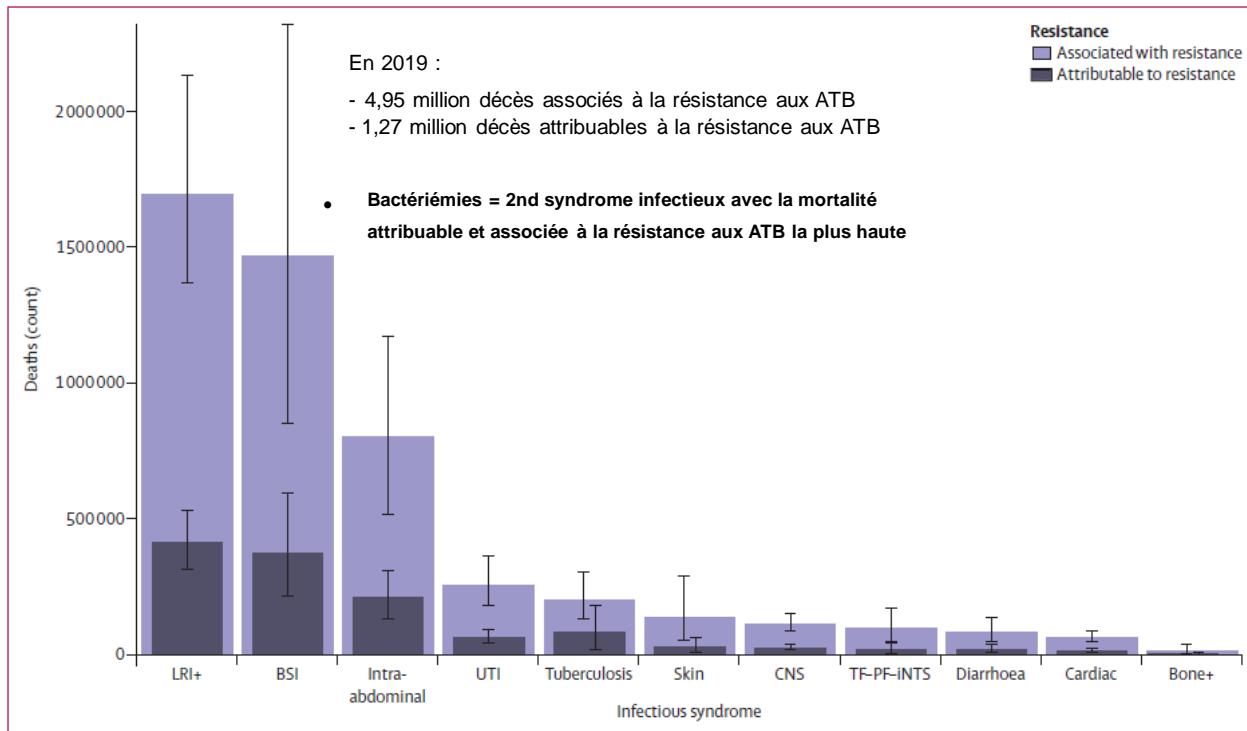
- Etude monocentrique en Suède (2012-2019)
- 10 628 épisodes de bactériémies
- Tous services (hors réanimation et obstétrique)
- Traitement débuté dans les 24h post prélèvement
- Mortalité à J30 = 11.8%.

- Pas d'association entre traitement approprié et mortalité à 3h et 6h après le prélèvement
- **Risque de décès augmente progressivement en cas de traitement inapproprié entre 12h et 72h après le prélèvement**

Quelques genres/espèces bactériens sont impliqués dans plus de 85% des bactériémies

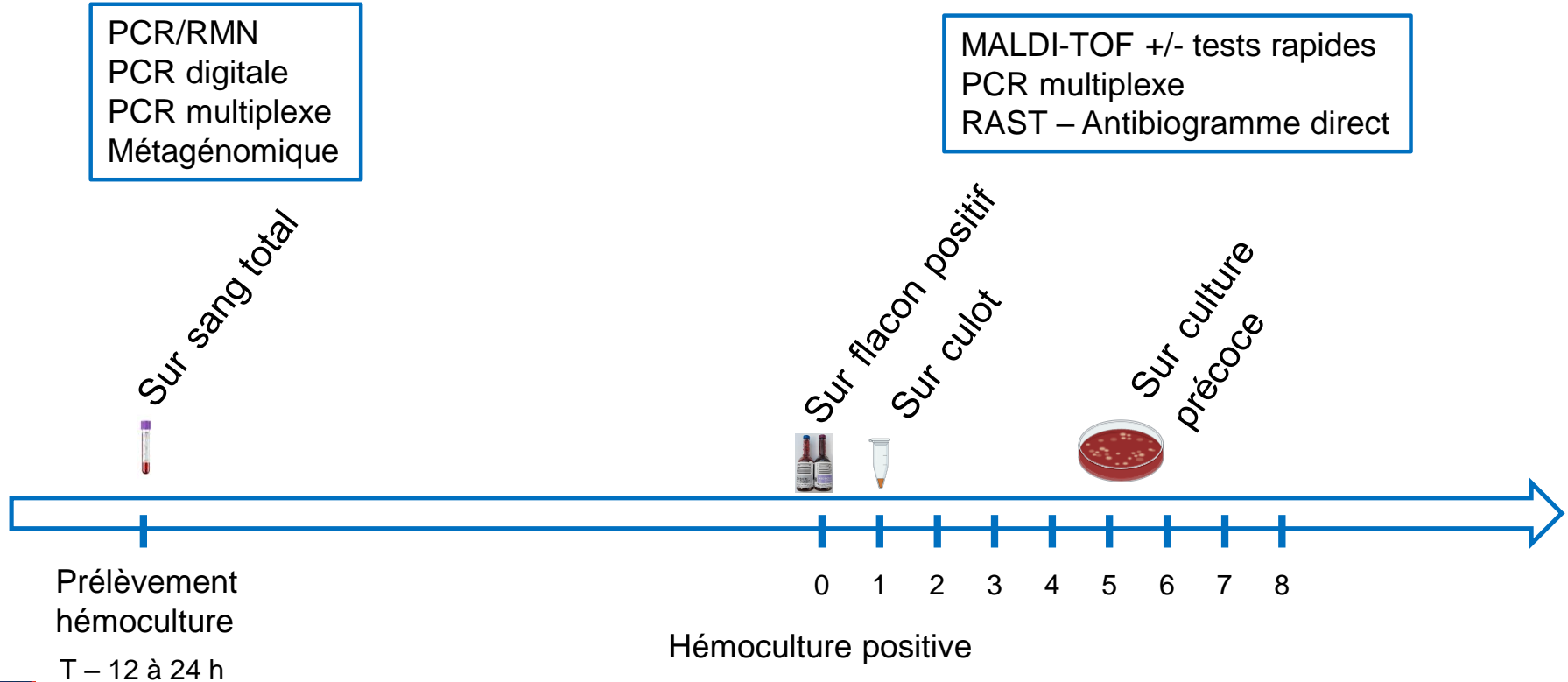


Mortalité associée/attribuée à la résistance aux antibiotiques



Murray et al, The Lancet 2022

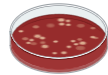
De plus en plus de possibilités de diagnostic rapide



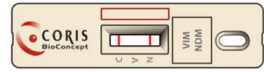
ID/AST sur culture précoce



Incubation 4-8h



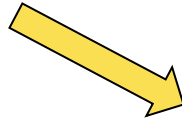
Test rapides



BLSE
Carbapénémases
PLP2a
(5-30 min)



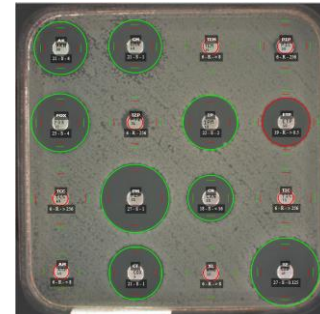
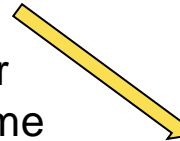
Identification
MALDI-TOF



Bouillon pour
antibiogramme



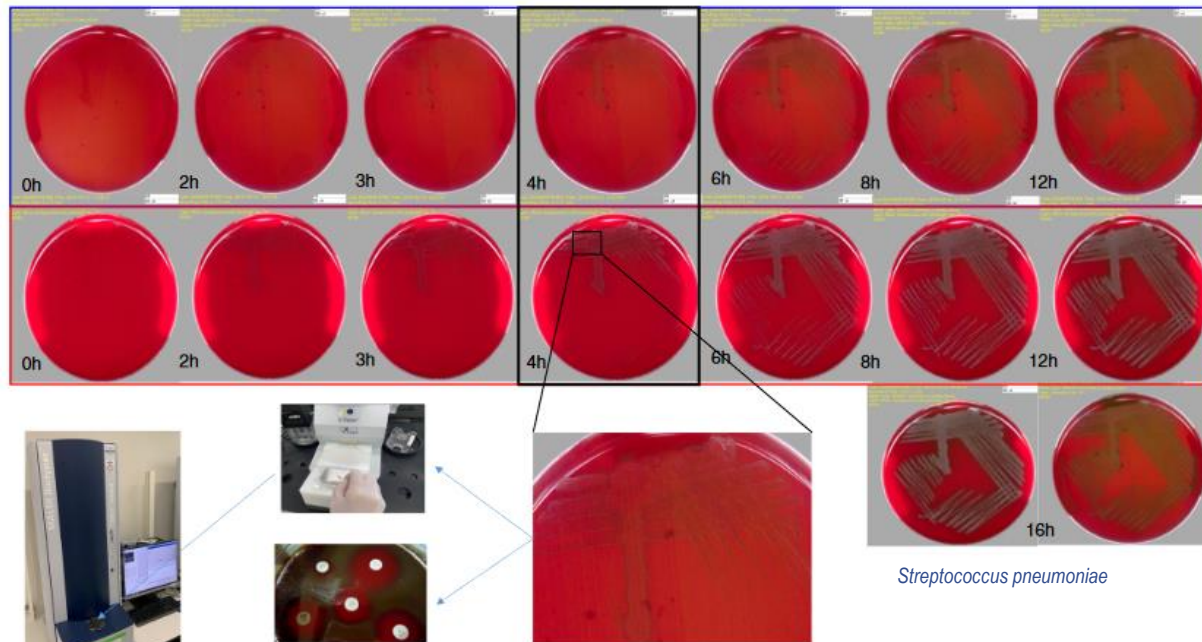
Antibiogramme automatisé
(9-16h)



(16-24h)

Principale limites : bactéries de croissance lente

ID/AST sur culture précoce automatisée



- Evaluation sur 20 souches x 26 espèces
- 30 μ l ensemencés par WASPLab
- Identification :
 - 73% (380/520) (95% CI, 69.1–76.7%) à 4h,
 - 85% (440/520) (95% CI, 81.3–87.5%) à 6h
 - 100% (460/460) (95% CI, 99.2–100%) à 8h en excluant *Corynebacterium* et *Candida*
- Antibiogramme :
 - 3-8h pour atteindre 0,5 McF pour GP (16h pour *Corynebacterium* spp.)
 - 4h pour BGN (sauf *Burkholderia cepacia* et *Haemophilus influenzae*)

Streptococcus pneumoniae

ID/AST sur culture précoce

Table 1 Minimal incubation times required for MALDI-TOF /MS-based species identification and AST by disk diffusion from short subcultures growing on solid media incubated on the Copan WASPLab

Microorganisms		Number of non-duplicate strains analyzed	Incubation time required for MALDITOF/MS-based species identification from short subcultures growing on solid media (hours)	Incubation time required for 0.5 McFarland suspension from short subcultures growing on solid media for AST by disk diffusion (hours)
Enterobacteriaceae	<i>Escherichia coli</i>	20	2	2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	2	2
	<i>Proteus mirabilis</i>	20	2	2
	<i>Salmonella</i>	20	3	3
Non-fermenting Gram-negative bacilli	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	3	3
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	20	4	4
	<i>Acinetobacter</i> spp.	20	4	4
	<i>Burkholderia cepacia</i>	20	8	8
Gram-negative coccobacilli and othe Gram-negative bacilli	<i>Haemophilus influenzae</i>	20	6	6
	<i>Pasteurella</i> spp.	20	4	4
	<i>Aeromonas</i> spp.	20	3	3
<i>Staphylococcus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	20	4	4
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	4	4
<i>Streptococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	3	4
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	20	3	4
	<i>Streptococcus mitis</i>	20	4	6
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	3	4
Nutritionally deficient bacteria	<i>Abiotrophia</i>	20	6	8
	<i>Granulicatella adiacens</i>	20	6	8
<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	20	3	3
	<i>Enterococcus faecium</i>	20	3	3
Gram-positive aerobic bacilli	<i>Listeria monocytogenes</i>	20	4	6
	<i>Bacillus</i> spp.	20	4	4
	<i>Corynebacterium</i> spp.	20	16	16
Yeast	<i>Candida glabrata</i>	20	6 (sufficient yeast biomass but no reliable identification)	
	<i>Candida albicans</i>	20		

■ Evaluation sur 20 souches x 26 espèces

■ 30 µlensemencés par WASPLab

■ Identification :

- 73% (380/520) (95% CI, 69.1–76.7%) à 4h,
- 85% (440/520) (95% CI, 81.3–87.5%) à 6-h
- 100% (460/460) (95% CI, 99.2–100%) à 8-h en excluant *Corynebacterium* et *Candida*

■ Antibiogramme :

- 3-8h pour atteindre 0,5 McF pour GP (16h pour *Corynebacterium* spp.)
- 4h pour BGN (sauf *Burkholderia cepacia* et *Haemophilus influenzae*)

PLP2a sur culture précoce de staphylocoques

Rapid Detection of PBP2a in Staphylococci from Shortly Incubated Subcultures of Positive Blood Cultures by an Immunochromatographic Assay

- Ajouter un disque céfoxitine
- Prélever en bordure de la zone de croissance
- Lecture à 10 min (au lieu de 5)
- Sensibilité : 83,3% → 98.5%
- Spécificité : 81,3% → 100%

TABLE 1 Performance of the SACCT with shortly incubated subcultures of spiked blood cultures (after 4 to 6 h)

Species and isolate	No. of isolates	Results for cultures without induction after:					
		5 min incubation			10 min incubation		
		Positive	Negative	Indeterminate	Positive	Negative	Indeterminate
<i>mecA</i> -positive isolates							
<i>S. aureus</i>	25	24	1	0	24	1	0
<i>S. epidermidis</i>	8	8	0	0	8	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	10	9	1	0	10	0	0
<i>S. hominis</i>	8	1	7	0	4	3	1
<i>S. caprae/capitis</i>	4	4	0	0	4	0	0
<i>S. lugdunensis</i>	11	9	2	0	10	0	1
Total no. of isolates (% [95% CI])	66	55 (83.3 ^a [74.3–92.3])	11 (16.7)	0	60 (90.9 ^a [84–97.8])	4 (6.1)	2 (3)
<i>mecA</i> -negative isolates							
<i>S. aureus mecC</i>	3	0	3	0	0	3	0
<i>S. aureus</i>	10	1	9	0	1	9	0
<i>S. epidermidis</i>	5	0	4	1	1	4	0
<i>S. haemolyticus</i>	5	0	4	1	0	3	2
<i>S. hominis</i>	5	3	2	0	2	1	2
<i>S. lugdunensis</i>	4	0	4	0	0	4	0
Total (% [95% CI])	32	4 (12.5)	26 (81.3 ^b [67.7–94.8])	2 (6.25)	4 (12.5)	24 (75 ^b [60–90])	4 (12.5)

^aPercent sensitivity.

^bPercent specificity.

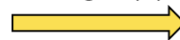
Results for cultures induced with ceftaxime after:					
5 min incubation			10 min incubation		
Positive	Negative	Indeterminate	Positive	Negative	Indeterminate
25	0	0	25	0	0
8	0	0	8	0	0
9	1	0	10	0	0
6	1	1	7	0	1
4	0	0	4	0	0
11	0	0	11	0	0
63 (95.5 ^a [90.4–100])	2 (3)	1 (1.5)	65 (98.5 ^a [95.5–100])	0	1 (1.5)
0	3	0	0	3	3
0	10	0	0	10	0
0	5	0	0	5	0
0	5	0	0	5	0
0	5	0	0	5	0
0	4	0	0	4	0
0	32 (100) ^b	0	0	32 (100) ^b	0

ID rapide sur culot : multiples protocoles

Methods	Sensibility (%)	Estimated technical time
COMMERCIAL KITS		
Sepsityper kit® (Bruker Daltonics)	75.6% (n=160) 80.8% (n=411) 79.8% (n=3320)	35 min (5 centrifugation steps)
Vitek MS Blood culture kit® (Biomérieux)	73% (n=259)	15 min (No centrifugation steps)
Rapid BACpro®II kit (Nittobo Medical Co)	76.5% (n=17)	15 min (4 centrifugation steps)
Rapid BACpro®II kit (Nittobo Medical Co) improvement	96.3% (n=269)	
Rapid Sepsityper® protocol (Bruker Daltonics) : RS ± FA	68.6% (n=299)	10 min (2 centrifugation steps)
Complete Sepsityper® protocol on unidentified samples (n=94)	78.6% (n=299)	35 min (5 centrifugation steps)
IN-HOUSE PROTOCOLS: Centrifugation		
Centrifugation	95% (n=277)	>20 min (>5 centrifugation steps)
Centrifugation	43% (n=79)	>10 min (4 centrifugation steps)
Centrifugation	85.9% (n=85)	15 min (2 centrifugation steps)
IN-HOUSE PROTOCOLS: Centrifugation in Separator tube		
Clot activator and gel BD Vacutainer tubes® (BD Diagnostics)	89.6% (n=532)	>20 min (5 centrifugation steps)
ACUETTE® Z Serum Sept Clot Activator (Greiner Bio-One)	90% (n=186)	15min (2 centrifugation steps)
ACUETTE® Z Serum Sept Clot Activator (Greiner Bio-One)	88.7% (n=789)	>20min (2 centrifugation steps)
Separator tube with plasma separation gel	68.7% (n=195)	>30 min (5 centrifugation steps)
IN-HOUSE PROTOCOLS : Centrifugation + lysis reagent		
5% Saponin lysis (fast protocol)	53% (n=42)	20 min (2 centrifugation steps)
20% SDS lysis (fast protocol)	86% (n=42)	
0.6% polyoxyethylene 10 oleoyl ether (Brij 97) in 0.4 mol/L 3-cyclohexylamino-1-propane sulfonic acid lysis	82.4% (n=125)	>10 min (2 centrifugation steps)
Triton X-100 lysis	80.5% (n=681)	10 min (2 centrifugation steps)
IN-HOUSE PROTOCOLS : Centrifugation + lysis reagent + additional protein extraction		
Saponin lysis + 10% TFA extraction	61.4% (n=127)	20 min (2 centrifugation steps)
5% Saponin lysis + Ethanol/FA extraction	80.6% (n=155)	20 min (2 centrifugation steps)
5% Saponin lysis + 100% Ethanol/100% Acetonitrile/70% FA extraction	79.5% (n=176)	>20 min (5 centrifugation steps)
10% SDS lysis	88% (n=176)	
10% SDS lysis + 70% FA/Acetonitrile extraction	49% (n=101)	>20 min (4 centrifugation steps)
Ammonium chloride lysis + 70% Ethanol/70% FA extraction	78.7% (n=122)	30-45 min (4 centrifugation steps)
0.1% TFA lysis + 70% FA/100% Acetonitrile extraction	88.9% (n=245)	>40 min (6 centrifugation steps)
0.2% Triton X-100 + 0.1% SDS lysis + Ethanol/100% Acetonitrile/70% FA extraction	86.3% (n=450)	30 min (5 centrifugation steps)
0.2% Triton X-100 + 1.8% SDS lysis + 70% FA extraction	86.4% (n=59)	10 min (3 centrifugation steps)



Centrifugation(s)
Lavages(s)



Réactifs commerciaux vs protocoles « maison »

- **Performances :**
 - >90-95% pour GN
 - 60-80% pour GP
- **Délai avant résultat :**
 - 15min à 1h
- **Temps technique :**
 - 5 à 20 min

ID rapide sur culot

- Limites : HC polymicrobiennes
- Avantages : ID d'espèce à croissance lente, biomasse faible
- Aspects pratiques :
 - +/- logiciels d'analyse des spectres dédiés aux HC (ex : MBT Sepsityper IVD module)
 - Accréditation portée A/B
 - Optimiser le temps technique ou le délai de rendu (séries ou au fil de l'eau)

■ Automatisation

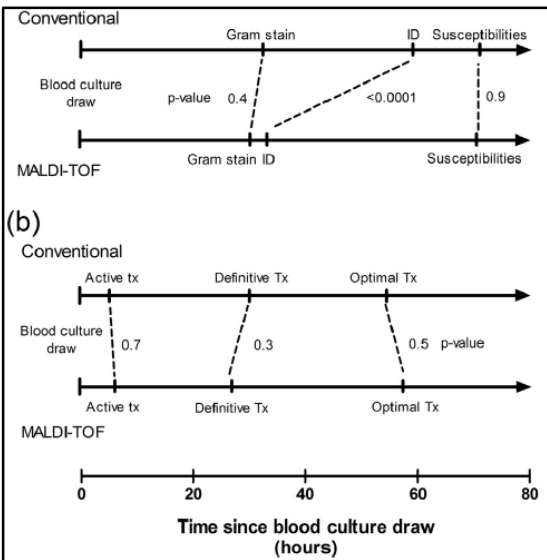
- Fast-Prep™
- ARC™



	Protocole FAST™	Protocole Maison
Identification (n = 93)		
score ≥ 2	68	60
1,7 ≤ score < 2	15	24
ID non fiable, score < 1,7	10	10
Antibiogramme diffusion (n = 91)		
Concordance de catégorisation	1386/1393 (99,5%)	1354/1361 (99,5%)
Erreurs	4 ETM, 3 Em	5 ETM, 2 Em
Antibiogramme automatisé (n = 36)		
Concordance de catégorisation	685/695 (98,6%)	535/539 (99,3%)
Erreurs	2 ETM, 7 EM, 1 Em	2 ETM, 2 EM

ETM (Erreur Très Majeure), EM (Erreur Majeure), Em (Erreur Mineure)

ID rapide sur culot : essai clinique contrôlé



- Pendant 1 an : un bras MALDI-TOF sur culot (Sepsityper) vs MALDI-TOF sur subculture (2j vs 3j par semaine)
- 368 patients analysés
- Durée moyenne de traitement ATB IV (12.9 vs 13.2 jours, $p = 0.9$)
- Durée moyenne de séjour (16.1 vs 17.9 days, $p = 0.3$)

Variable	Entire cohort (n = 368)			Clinically significant bacteraemia (n = 242)			Contaminated blood cultures (n = 126)		
	MALDI-TOF (n = 168)	Control (n = 200)	p value	MALDI-TOF (n = 114)	Control (n = 128)	p value	MALDI-TOF (n = 54)	Control (n = 72)	p value
Diagnostic results									
Time to reporting of Gram stain, mean (SD) hours	30.1 (22.7)	32.5 (27.8)	0.4	22.8 (10.1)	22.9 (11.1)	0.9	45.7 (32.0)	49.4 (38.5)	0.6
Time to species identification, mean (SD) hours	33.2 (22.3)	59.1 (34.0)	<0.0001	28.2 (15.3)	49.7 (14.2)	<0.001	46.3 (30.9)	76.1 (49.4)	<0.001
Time to susceptibility reporting, mean (SD) hours	70.5 (32.5)	71.1 (28.9)	0.9	61.3 (23.3)	82.2 (23.7)	0.8	92.5 (40.4)	89.2 (30.0)	0.6
Outcome^a									
30-day all-cause mortality, n (%)	17 (10.6)	24 (12.4)	0.6	9 (8.3)	20 (16.5)	0.06	8 (15.1)	4 (5.6)	0.1
In-hospital all-cause mortality, n (%)	15 (9.3)	18 (9.3)	1 ^d	8 (7.4)	15 (12.4)	0.2	7 (13.2)	3 (4.2)	0.1
Admission to ICU after BSI onset, n (%)	44 (27.3)	72 (37.3)	0.05	25 (23.1)	45 (37.2)	0.02	19 (35.8)	27 (37.5)	0.9
Length of stay after BSI onset, ^b mean (SD) days	16.1 (15.5)	17.9 (17.0)	0.3	16.2 (15.6)	19.0 (18.6)	0.2	15.8 (15.5)	15.9 (13.9)	1 ^d
Duration of IV antimicrobial therapy, mean (SD) days	12.9 (12.3)	13.2 (11.5)	0.9	13.1 (12.3)	13.7 (11.6)	0.7	4.8 (3.4) ^c	7.5 (6.4) ^c	0.04
Duration of total antimicrobial therapy, mean (SD) days	15.9 (15.3)	16.4 (14.8)	0.8	18.5 (16.8)	18.7 (16.4)	0.9	7.1 (4.6) ^c	10.1 (6.6) ^c	0.04

Osthoff et al, CMI 2017

- Gpe vraies bactériémies (n = 242) :
 - Délai moyen entre résultat du Gram et traitement efficace significativement plus court (3.7 vs 6.7 h, $p = 0.003$).
- Identification rapide des contaminations (n = 126)
 - Réduction des durées moyennes de traitement ATB IV (4.8 vs 7.5 jours, $p = 0.04$).

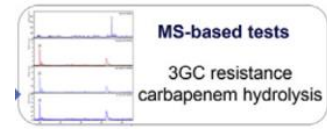
Marqueur de résistance/Antibiogramme sur culot



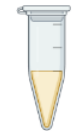
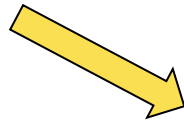
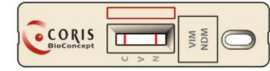
Centrifugation(s)
Lavages(s)



Test rapides



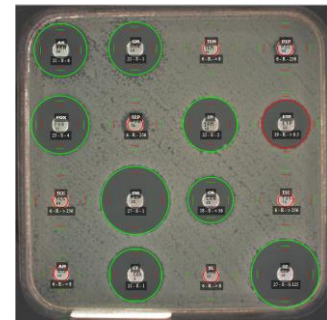
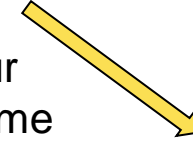
BLSE
Carbapénémases
(15-45 min)



Bouillon pour
antibiogramme



Antibiogramme automatisé
(9-16h)

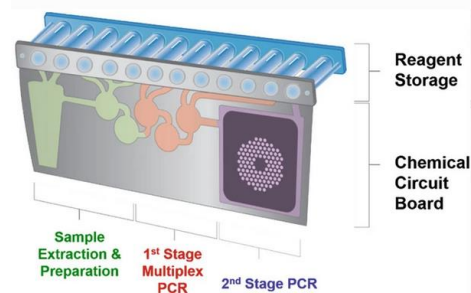


(16-24h)



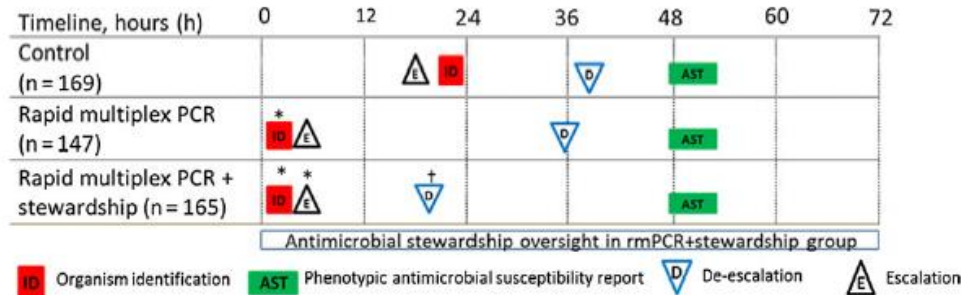
PCR multiplexe/FISH

Technique	Cartouches	Nb cibles ID	Nb cibles Rce
Filmarray BCID2	1 panel	27 bactéries 7 levures	10
ePlex	GN, GP, FP	41 bactéries 15 champignons	10
Verigene	GN, GP	22 bactéries	9
Accelerate Pheno	1 panel	14 bactéries 2 levures	Antibiogramme



PCR multiplexe : essai clinique randomisé

Filmarray panel BCID



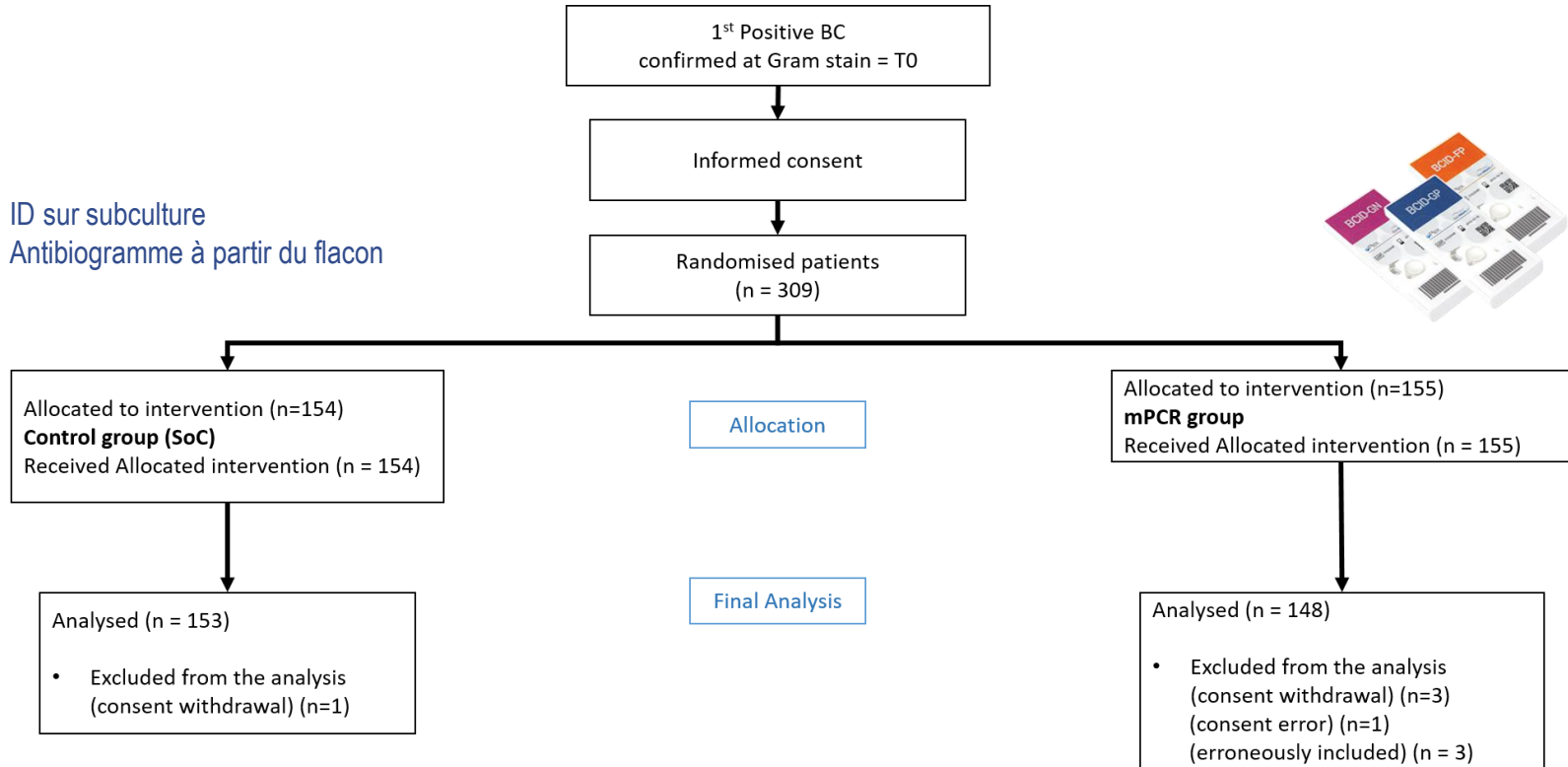
- Délai median entre Gram et ID inférieur dans le groupe mPCR (1.3 h) vs contrôle (22.3 h) ($P < .001$)
- Réduction de l'utilisation d'ATB à large spectre : contrôle 56 h, rmPCR 44 h, rmPCR/ASP 45 h ($P = 0.01$)
- Augmentation des β -lactamines à spectre étroit : contrôle 42 h, rmPCR 71 h, rmPCR/ASP 85 h ($P = 0.04$)
- Pas de différence de mortalité, durée de séjour ou coûts.

Outcome	Control	Rapid Multiplex PCR	Rapid Multiplex PCR + Stewardship	P Value Comparing 3 Groups
Antibiotic modifications				
Time to first appropriate de-escalation ^d (n = 344)	34 (21–55)	38 (22–66)	21 (7–37) ^{c,e}	<.0001
Time to first appropriate escalation ^f (n = 122)	24 (3–67)	6 (2–36)	5 (2–22) ^c	.04
Time to administration of active antibiotics (n = 123) ^g	11 (2–51)	6 (2–31)	4 (2–20)	.55
Contaminated blood cultures not treated or treated for <24 h, No. (%) ^h	47 (75)	49 (89) ^c	57 (92) ^c	.015

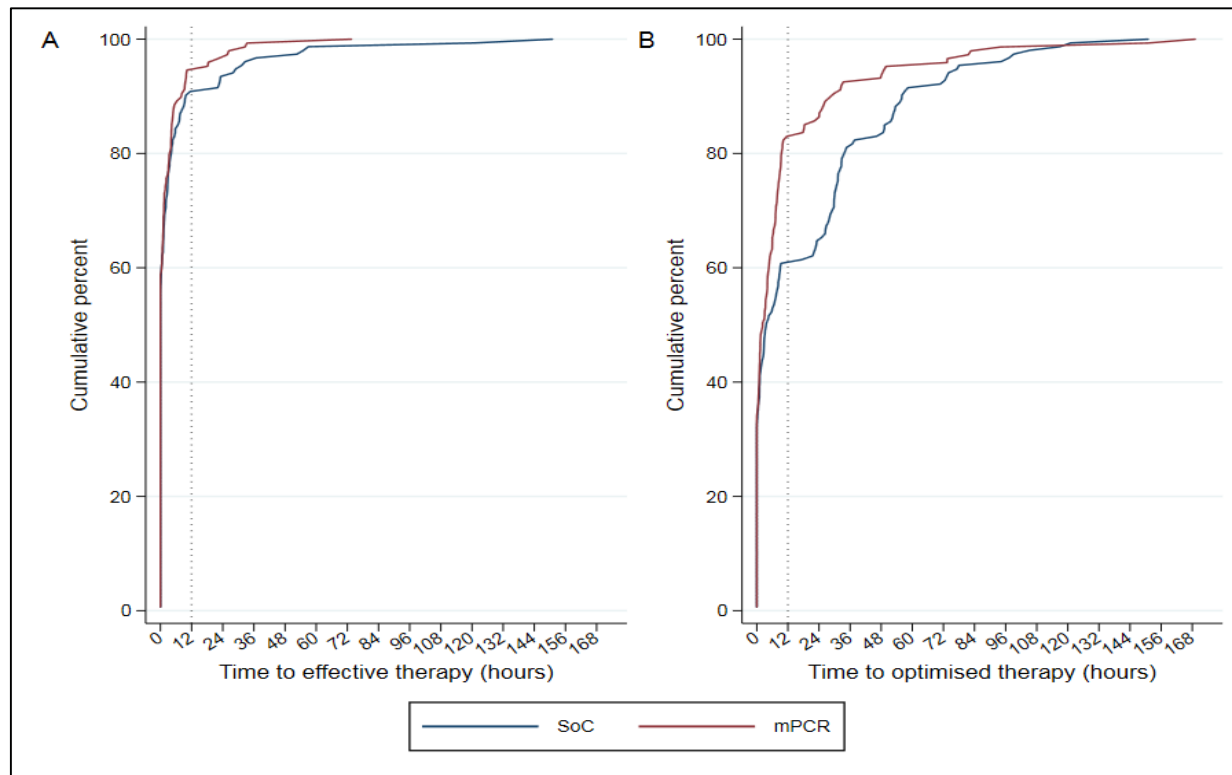
Importance de l'ASP pour le bon usage des ATB

PCR multiplexe : essai clinique randomisé en France

ID sur subculture
Antibiogramme à partir du flacon



Délai de traitement efficace et optimisé



■ Taux de traitement efficace à T12h :

94.6 vs 90.8% ($p=0.21$)

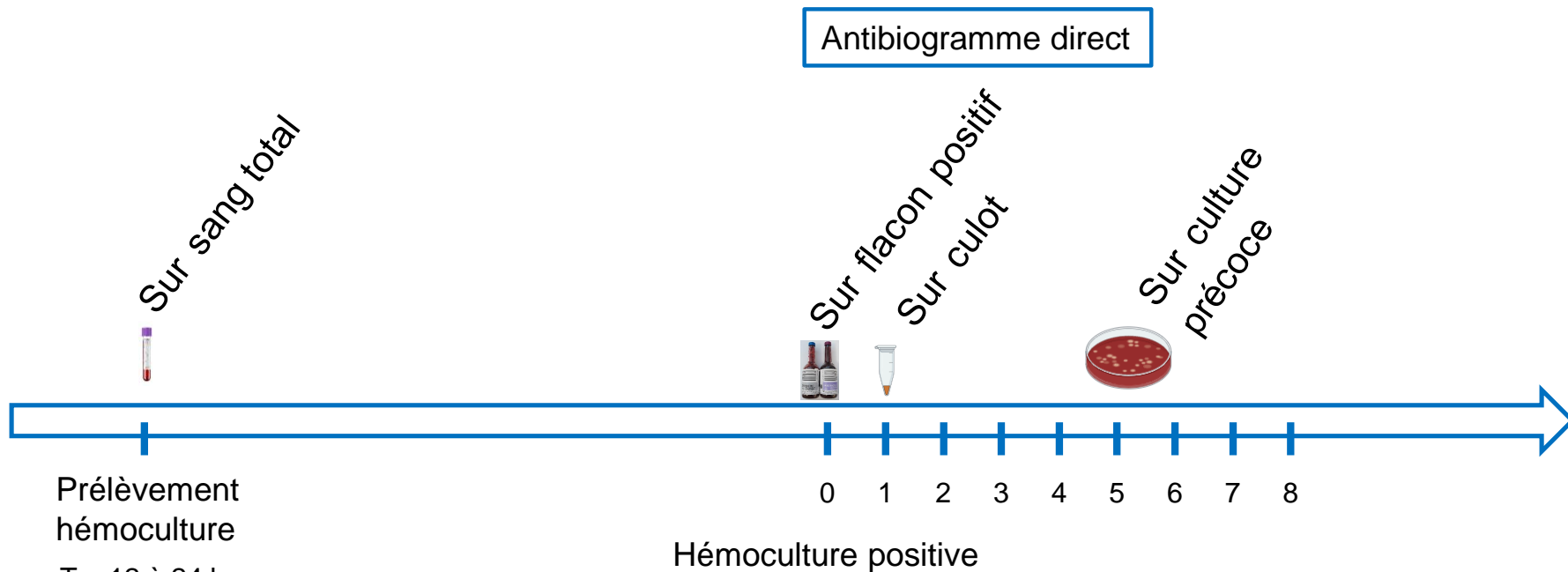
■ Taux de traitement optimisé à T12h :

82.4% vs. 60.8% ($p<10^{-3}$)

Analyse coût conséquence

	SoC (n = 153)	mPCR (n = 148)	p-value
Outcomes			
30-day all-cause mortality, n (%)	19 (12.4%)	13 (8.8%)	0.306
Median length of stay [#]	20 days [10;36]	18 days [7;29]	0.064
Median time to effective treatment[#]			
-For all patients	0h [0;2.8]	0h [0;2.2]	0.536
-For patients not receiving effective treatment at T0	(n = 67) 3.5h [1.4;9.4]	(n = 61) 3.4h [1.3;7.9]	0.537
Median time to optimized treatment[#]			
-For all patients	3.7h [0;31.3]	2.2h [0;8.6]	0.026
-For patients not optimized at T0	(n = 104) 26.4h [3.4 ; 47.5]	(n = 98) 6.9h [2.9 ; 17.8]	0.001
Cost of the initial hospital stay*			
Mean (SD)	19 973€ (19 785€)	17 108€ (17 351 €)	0.1829 ¹

Détermination rapide de la sensibilité aux antibiotiques (DRSA, RAST)



Accelerate Pheno

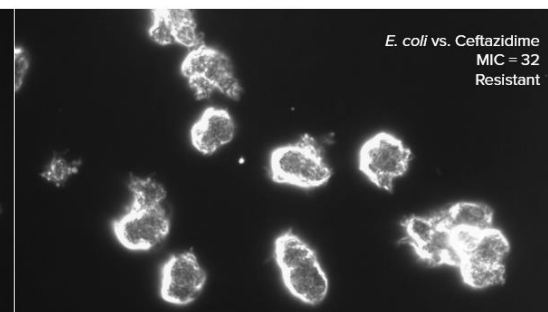
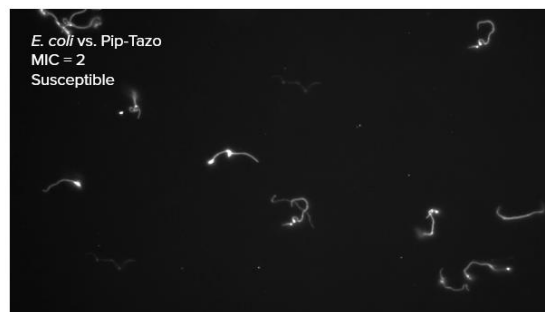


<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>S. lugdunensis</i>	<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Candida glabrata</i>
CNS spp.	<i>Enterobacter</i> spp.	
<i>E. faecalis</i>	<i>Proteus</i> spp.	
<i>E. faecium</i>	<i>Citrobacter</i> spp.	
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>S. marcescens</i>	
	<i>P. aeruginosa</i>	
	<i>A. baumannii</i>	

ID rapide (2h) par FISH

Antibiogramme rapide par time-lapse imaging (7h)

2 min de temps technique



Accelerate Pheno : essais cliniques

Référence et type d'étude	Groupes	Nb de patients (pré/post)	Délai d'obtention des résultats	Impact sur le traitement antibiotique	Mortalité	Durée de séjour
<i>Babowicz et al, AAC 2021</i> Monocentrique, quasiexpérimentale	<ul style="list-style-type: none"> BacT/Alert 3D + MALDI-TOF sur culot + Microscan sur colonies BacT/Alert Virtuo + MALDI-TOF sur culot + Accelerate Pheno 	116 (63/53)	Réduction du délai median Gram/antibiogramme : 60.2h vs 30.6h (P < 0.001).	Augmentation des traitements à spectre étroit pour les BGN à 72 h (HR = 2.685)	Réduction de la mortalité à 30j (aHR = 0.150 [95% CI, 0.026 to 0.846])	Pas de différence de durée de séjour (7 vs 8j ; P, 0.089)
<i>Bhalodi et al, CID 2022</i> Multicentrique, rétrospective, observationnelle	<ul style="list-style-type: none"> Majoritairement MALDI-TOF sur colonies et antibiogramme automatisé Accelerate Pheno 	854 (435 /419)	Réduction délai médian entre positivité et ID de 22.3 h (2.5 vs 24.8 h; P < .0001) Réduction délai médian entre positivité et antibiogramme de 31.6 h (7.9 vs 39.5 h; P < .0001)	Réduction délai médian de traitement optimisé de 17.2 h (23.7h vs 40.9 h; P<.0001). Réduction délai median de 1ère modification de l'antibiothérapie (24.2 vs 13.9 h; P<.0001) , de la 1ère désescalade (36.0 vs 27.2 h; P=.0004)	Pas de différence mortalité (8.7% vs 6.0% ; P = .12)	Pas de différence de durée de séjour (7.0 vs 6.5, p = .43) Durée de séjour plus courte pour bactériémie à BGN (5.4 vs 6.4 days; P=.03).
<i>Ehren et al, CID 2020</i> Monocentrique, quasiexpérimentale	<ul style="list-style-type: none"> MALDI-TOF sur culture précoce et antibiogramme automatisé VITEK2 Accelerate Pheno 	204 (SOC : 64; SOC + ASP : 68 rapid + ASP: 72)	Réduction délai médian entre Gram et ID : 23 vs 2.2h, P < .001 Réduction délai médian entre Gram et antibiogramme : 23 vs 7.4 h, P < .001	Réduction délai median entre Gram et traitement optimisé (11 vs 7 hours, P = .024) Réduction délai median entre Gram et desescalade (27.8 vs 12 h, P = .019).	Pas de différence mortalité (1,56 vs 13,2 vs 19,4; p = 0.835)	Pas de différence de durée de séjour (27,5; 25; 26 jours)
<i>Banerjee et al, CID 2021</i> Essai randomisé	<ul style="list-style-type: none"> MALDI-TOF sur culture précoce et antibiogramme automatisé ou par diffusion Accelerate Pheno 	448 patients (226 SOC, 222 RAPID)	Réduction délai moyen entre randomisation et identification (2.7 vs 11.7 h; P < .001) Réduction délai moyen entre randomisation et antibiogramme (13.5 vs 44.9h; P < .001).	Réduction délai médian de 1ère modification de l'antibiothérapie (8.6 vs 14.9 h; P = .02) et de modification du traitement anti-BGN (17.3 vs 42.1 h; P < .001). Réduction délai escalade pour BGN-MR (18.4 vs 61.7 h; P = .01).	Pas de différence de mortalité (11 vs 8%, p = 0,27)	Pas de différence de durée de séjour (9,8 vs 8,37 jours p = 0,09)

Accelerate Pheno : points de vigilance

- Antibiogramme diffusion vs Accelerate Pheno system
- 284 souches testées (263 EB, 21 *P. aeruginosa*)

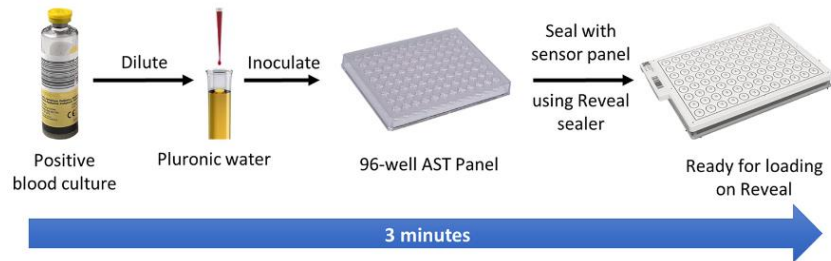
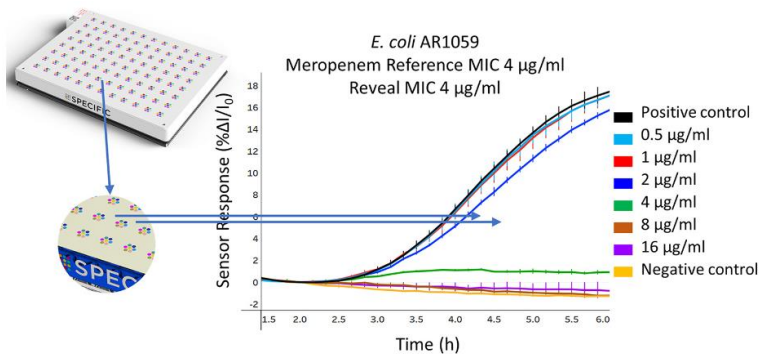
TABLE 1 Diagnostic accuracy of Accelerate Pheno blood culture detection system for Enterobacterales ($n = 263$)^a

Antibiotics	Categorical agreement		VME		ME		mE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Amikacin	261	97	3	60	1	0.4	4	2
Ampicillin-sulbactam	235	83	2	3	2	2	37	16
Aztreonam	262	93	2	7	3	1	13	5
Cefepime	263	90	4	13	3	1	20	8
Ceftazidime	263	88	1	4	10	4	21	8
Ceftriaxone	263	94	2	5	3	1	11	4
Ciprofloxacin	262	87	7	8	0	0	26	10
Ertapenem	262	97	3	60	2	1	2	1
Gentamicin	263	99	0	0	1	0.4	2	1
Meropenem	240	98	0	0	1	0.4	4	2
Piperacillin-tazobactam	261	88	1	11	6	3	25	10
Tobramycin	263	93	1	3	2	1	16	6

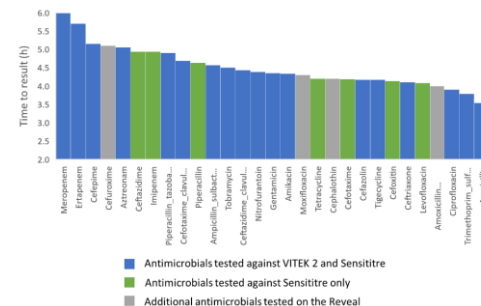
TABLE 2 Diagnostic accuracy of Accelerate Pheno blood culture detection system for *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 21$)^a

Antibiotics	Categorical agreement		VME		ME		mE	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Amikacin	21	100	0	0	0	0	0	0
Cefepime	14	79	1	50	1	9	1	7
Ceftazidime	12	25	0	0	6	67	3	25
Ciprofloxacin	21	76	2	40	0	0	3	14
Gentamicin	21	81	0	0	0	0	4	19
Meropenem	20	80	0	0	0	0	4	20
Piperacillin-tazobactam	21	38	0	0	3	19	10	48
Tobramycin	21	95	0	0	0	0	1	5

Reveal System



- 104 HC à BGN + 33 artificielles (BMR)
- Délai de résultat : 4.6 h (3.0 h to 6.8 h)
- Détection de toutes les souches productrices de BLSE (17 souches)



Parameter or detail	Performance of Reveal AST against:	
	Sensititre	Vitek 2
Parameter, % (no. positive/total no.)		
EA ^c	98.0 (2,129/2,173)	97.0 (1,482/1,528)
CA ^c	96.3 (2,174/2,258)	96.2 (1,554/1,615)
mE	3.5 (78/2,258)	3.3 (54/1,615)
ME	0.3 (5/1,889)	0.3 (4/1,342)
VME	1.3 (4/313)	1.3 (3/232)
Study set details		
No. of species	7	7
No. of antimicrobials	24	17
No. of strains ^a	101	104
No. of total strain-drug pairs ^b	2,258	1,615
No. of S strain-drug pairs	1,889	1,342
No. of I strain-drug pairs	56	41
No. of R strain-drug pairs	313	232
% R + I	16.3	16.9

Reveal System : données des CNR

Figure 2. Caractéristiques des souches étudiées

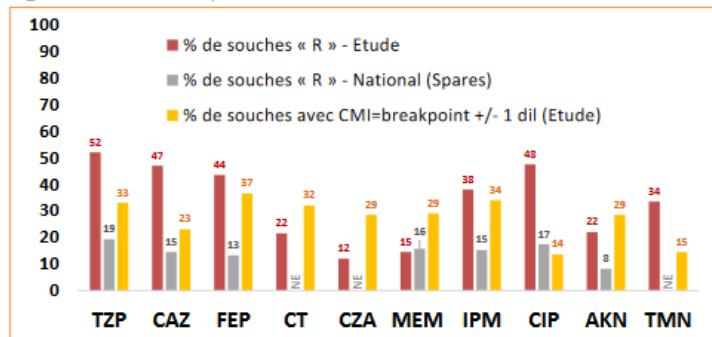


Table 1. Performances de l'automate Reveal®

	TZP	CAZ	FEP	CT	CZA	MEM	IPM	CIP	LVX	AKN	TMN	Total
Délai de rendu (moyenne en h)	7:35	6:12	5:56	6:23	5:56	6:31	6:28	5:59	6:31	6:23	6:03	6:22
% résultats non interprétables	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0,1
% CA	96.5	94.5	89.5	99.0	98.5	92.5	92.5	98.0	98.5	97.5	100.0	96,1
% VME	1.0	3.2	0.0	4.5	0.0	0.0	0.0	2.1	3.1	2.3	0.0	1,6
% ME	6.3	7.5	18.6	0.0	1.7	0.0	11.3	1.9	0.0	2.6	0.0	4,2
% mE	-	-	-	-	-	7.0	-	-	-	-	-	0,6

200 souches testées; %CA > 90%, %VME < 3%.

Overall performance of REVEAL AST across all sites	
Categorical agreement (CA)	96.7%
Minor Errors (mE)	2.6% (252 / 9566)
Major Errors (ME)	0.75% (49 / 6576)
Very Major Errors (VME)	0.79% (16 / 2031)
Average time to result	5h 36 min

Rottman et al, ECCMID 2022

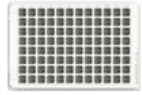
Species	Number
<i>E. coli</i>	249
<i>K. pneumoniae</i>	94
<i>P. aeruginosa</i>	68 (+200)
<i>E. cloacae</i>	45
<i>K. aerogenes</i>	16
<i>K. oxytoca</i>	11
<i>C. koseri</i>	9

Antibiotic	#S	#I	#R	Total	TTR	#CA	#mE	#ME	#VME	CA
Amikacin	628	8	52	688	5h 15min	673	11	4	1	97.67%
Ampicillin	37	0	60	97	4h 30min	97	0	0	0	100.00%
Aztreonam	355	17	85	457	5h 36min	434	16	8	0	94.75%
Cefazolin	0	0	15	15	5h 13min	15	0	0	0	100.00%
Cefepime	379	131	176	686	5h 55min	646	37	3	1	94.10%
Cefotaxime	251	7	80	338	5h 59min	328	7	3	0	97.04%
Cefoxitin	347	1	9	357	5h 13min	353	2	2	0	98.88%
Ceftazidime	366	129	192	687	5h 59min	663	23	1	0	96.36%
Ceftazidime_Avibactam	287	0	24	311	6h 04min	306	0	3	2	98.39%
Ceftolozane_Tazobactam	186	0	46	232	6h 25min	229	0	1	2	98.71%
Cefuroxime	100	61	43	204	4h 56min	203	1	0	0	99.51%
Ciprofloxacin	310	122	173	605	5h 24min	576	21	9	0	95.04%
Ertapenem	415	4	4	423	6h 15min	419	4	0	0	99.05%
Gentamicin	413	1	67	481	5h 53min	479	1	2	0	99.38%
Imipenem	372	129	93	594	6h 18min	576	17	0	1	96.97%
Levofloxacin	227	121	150	498	5h 46min	484	14	0	1	96.99%
Meropenem	492	59	37	588	6h 18min	562	27	0	0	95.49%
Nitrofurantoin	39	0	1	40	6h 28min	40	0	0	0	100.00%
Piperacillin	161	7	308	476	6h 27min	466	5	5	0	97.69%
Piperacillin_Tazobactam	374	143	151	668	6h 33min	610	52	1	6	91.17%
Tobramycin	551	8	132	691	5h 08min	682	9	1	0	98.55%
Co-Trimoxazole	281	5	133	419	4h 36min	407	5	5	2	97.14%

Fournier et al, RICA1 2021
Couchot et al, EJCMID, 2023

700 souches testées; %CA > 94%

dRAST



- 12 échantillons simultanés
- Cartouche GN et GP
- Aucune préparation de l'échantillon
- Time lapse microscopy

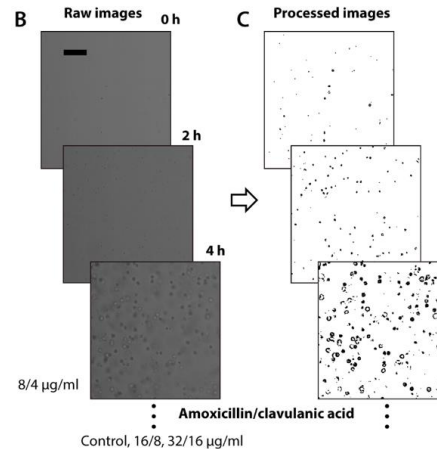
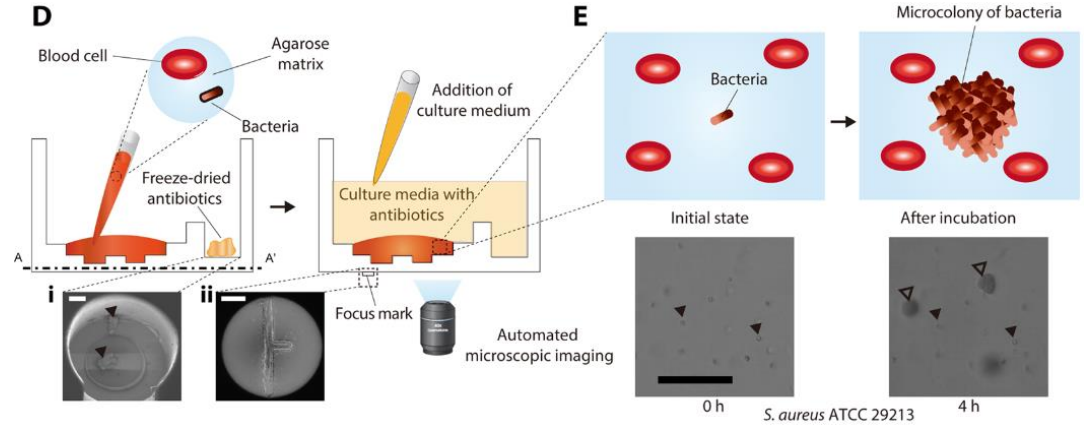




Table 1. Overall performances of the QMAC-dRAST system, the MicroScan method used directly on PBCB and the disc diffusion method, relative to BMD on a colony isolated from PBCB for Enterobacteriales (n=124)

Method used on PBCB	Total tests	Agreement (%)		Errors (%)		
		Essential	Categorical	VME	ME	mE
QMAC-dRAST	2082	95.7	93.5	3.0	4.0	2.8
MicroScan	2064	98.8	98.5	0.6	0.9	0.7
Disc diffusion	1868	/	95.8	1.7	2.0	1.9

Table 3. Discrepancies observed between QMAC-dRAST, MicroScan and disc diffusion on PBCB, and BMD with colony isolated from subcultures

Antibiotic	QMAC-dRAST			MicroScan			Disc diffusion		
	VME	ME	mE	VME	ME	mE	VME	ME	mE
β-Lactams									
Ampicillin	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Amoxicillin/clavulanate	3	11	0	1	4	0	3	14	0
Piperacillin	2	5	3	2	0	1	2	2	0
Piperacillin/tazobactam	0	4	8	0	5	2	0	8	19
Cefotaxime	1	2	1	0	0	1	0	0	0
Ceftazidime	0	6	8	0	0	2	0	1	2
Cefepime	0	5	14	0	0	0	0	0	3
Ceftazidime/avibactam	0	3	0	0	0	0	7	7	7
Imipenem	0	1	3	0	0	0	0	0	1
Meropenem	0	0	2	0	0	0	0	0	1
Fluoroquinolones									
Levofloxacin	0	0	4	0	0	3	0	1	5
Ciprofloxacin	0	1	8	0	1	1	0	0	3
Aminosides									
Gentamicin	0	0	2	0	0	4	0	1	0
Amikacin	0	0	3	0	1	1	0	1	3
Trimethoprim/sulfamethoxazole	1	3	2	0	0	0	2	0	1
Colistin	0	0	0	0	3	0	/	/	/
Total	9	42	58	3	14	15	7	28	38

- 124 BGN EB (22% BLSE, 4% HCASE, 1 NDM+BLSE) + 12 EPC

▪ **Tests avec 4 techniques :**

- dRAST
- Diffusion à partir du flacon
- MicroScan à partir du flacon
- Microscan sur colonie (référence)

- Délai de résultat : médiane de 6h37 avec dRAST vs 18 h pour MicroScan ou diffusion à partir du flacon

- dRAST : EA > 90% sauf pour céfépime (86.3%) et pip/tazo (89.7%).

- CA > 90% sauf pour amoxicilline-clavulanate (88.6%), ceftazidime (88.7%) et céfépime (84.7%)

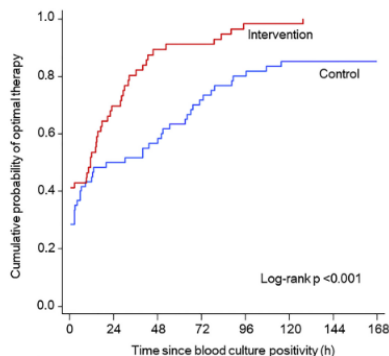
- Détection BLSE : Sensibilité 95.5% (21/22) et Spécificité 94.9% (75/79)

- EPC : NDM, VIM ou KPC détectées mais que 2/7 OXA-48 avec CMI méropénème > 0,12 (4/7 détectées par Microscan)

	N° of Antibiotics Tested	CA	CA%	me	me%	ME	ME%S	VME	VME%R	S	S_%	R	R_%
Enterobacterales													
Amikacin	130	130	100							130	100	0	0.0
Amoxicillin-Clavulanate	130	125	96.2			3	5.9	2	2.5	51	39.2	79	60.8
Ampicillin	130	130	100							130	100	0	0.0
Ceftazidime	130	114	87.7	11	8.5	5	5.1			98	75.4	32	24.6
Ceftazidime-Avibactam	129	129	100							129	100	0	0.0
Ciprofloxacin	129	123	95.3	5	3.9	1	1			104	80.6	25	19.4
Cefepime	130	116	89.2	9	6.9	5	4.6			108	83.1	22	16.9
Gentamicin	130	125	96.2	4	3.1			1	5.6	112	86.2	18	13.8
Imipenem	118	103	87.3	15	12.7					115	97.5	3	2.5
Levofloxacin	130	120	92.3	10	7.7					114	87.7	16	12.3
Meropenem	130	123	94.6			1	0.8			123	94.6	1	0.8
Piperacillin-Tazobactam	130	122	93.8	6	4.6	1	1	1	3.4	101	77.7	29	22.3
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	130	128	98.5	1	0.8	1	1.1			89	68.5	41	31.5
Non-fermentative GNB													
Amikacin	19	18	94.7	1	5.3					16	84.2	3	15.8
Ceftazidime	13	13	100							8	61.5	5	38.5
Ceftazidime-Avibactam	12	12	100							9	75	3	25.0
Ciprofloxacin	19	17	89.5	2	10.5					14	73.7	5	26.3
Cefepime	13	11	84.6			2	22.2			9	69.2	4	30.8
Gentamicin	18	18	100							12	66.7	6	33.3
Imipenem	19	18	94.7	1	5.3					12	63.2	7	36.8
Levofloxacin	19	17	89.5					2	25	11	57.9	8	42.1
Meropenem	19	17	89.5	2	10.5					14	73.7	5	26.3
Piperacillin-Tazobactam	13	11	84.6			2	20			10	76.9	3	23.1
Trimethoprim-Sulfamethoxazole	7	4	57.1	2	28.6	1	16.7			6	85.7	1	14.3
Staphylococcus spp.													
Clindamycin	69	67	97.1	1	1.4	1	1.8			58	84.1	11	15.9
Daptomycin	69	68	98.6			1	1.4			69	100	0	0.0
Gentamicin	69	67	97.1			1	2	1	5.6	51	73.9	18	26.1
Linezolid	69	69	100							69	100	0	0.0
Levofloxacin	69	60	87	1	1.4	8	17			48	69.6	21	30.4
Oxacillin	69	46	66.7			16	50	7	18.9	32	46.4	37	53.6
Penicillin G	24	24	100							1	4.2	23	95.8
Teicoplanin	69	68	98.6			1	1.5			65	94.2	4	5.8
Vancomycin	69	69	100							69	100	0	0.0
Enterococcus spp.													
Ampicillin	31	26	83.9	3	9.7	2	8			25	80.6	6	19.4
Gentamicin-syn	31	30	96.8			1	3.7			27	87.1	4	12.9
Linezolid	31	30	96.8					1	100	30	96.8	1	3.2
Levofloxacin	26	24	92.3			2	11.1			18	69.2	8	30.8
Teicoplanin	31	31	100							24	77.4	7	22.6
Vancomycin	31	30	96.8			1	4.8			21	67.7	10	32.3
Total	2604	2459	94.4	74	2.8	56	2.8	15	2.6	2025	77.77	579	22.2

- 250 souches : 130 EB, 20 BGN oxydatifs, 69 staph and 31 entérocoques
- Référence : BD Phoenix™ M50 sur colonies
- CA pour EB, BGN oxydatifs, staph et entérocoque : 95.1%, 91.2%, 93.4% et 94.5%,
- VME > 3% pour certains couples antibiotiques/bactéries
- Délai de résultat : 6.7 h (4.7–7.9).
- 21/21 BLSE détectées et 5.8% (3/52) faux positifs
- 29 SARM : 19% VME pour oxacilline mais test cefoxitin screen toujours positif

dRAST : étude clinique



- 116 patients
- Ref : Microscan (GP) et Vitek2 (GN)
- Antibiothérapie optimisée à 72h : 80.4% vs 56.7%
- Antibiothérapie large spectre non appropriée à 72h : 12.5% vs 30.0%
- Délai pour traitement optimisé : 38.1 vs 72.8h ; $p < 0.001$

Table 2
Comparison of primary and secondary outcomes in the control and intervention groups

	Control group	Intervention group	Relative risk (95% CI)	p
Primary outcome				
Optimal targeted antibiotics (72 hr)				
Intention-to-treat analysis	34/60 (56.7)	45/56 (80.4)	1.42 (1.09–1.83)	0.004
Per protocol analysis	27/47 (57.5)	34/42 (81.0)	1.40 (1.06–1.86)	0.010
Secondary outcome^a				
Optimal targeted antibiotics (48 hr)	29 (48.3)	37 (66.1)	1.36 (0.99–1.88)	0.057
Unnecessary broad-spectrum antibiotics (48 hr)	19 (31.7)	12 (21.4)	0.68 (0.36–1.26)	0.220
Unnecessary broad-spectrum antibiotics (72 hr)	18 (30.0)	7 (12.5)	0.42 (0.19–0.92)	0.031
Ineffective antibiotics (48 hr)	12 (20.0)	7 (12.5)	0.63 (0.26–1.47)	0.283
Ineffective antibiotics (72 hr)	8 (13.3)	4 (7.1)	0.53 (0.17–1.68)	0.285
Persistent bacteraemia ^b	10 (16.7)	6 (10.7)	0.64 (0.25–1.65)	0.359
Acquisition of <i>C. difficile</i> or multidrug-resistant organisms within 30 days after enrolment ^c	11 (18.3)	7 (12.5)	0.68 (0.28–1.64)	0.391
30-day bacteraemia-related mortality	3 (5.0)	3 (5.4)	1.07 (0.23–5.10)	0.931

ASTar



- 23 antibiotiques testés (jusqu'à 48 possibles) ; 6 à 14 dilutions
- Pas de préparation de l'échantillon
- Résultats en 6h
- Lecture à intervalles réguliers par un système de détection optique haute résolution à grande vitesse
- Algorithme d'analyse d'image pour quantifier la biomasse bactérienne dans chaque puit

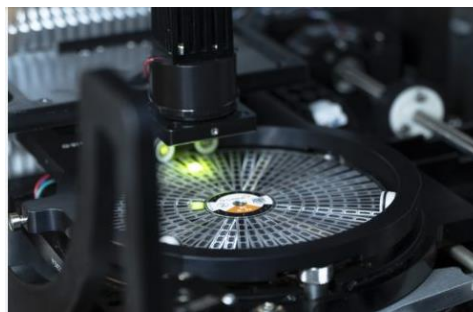
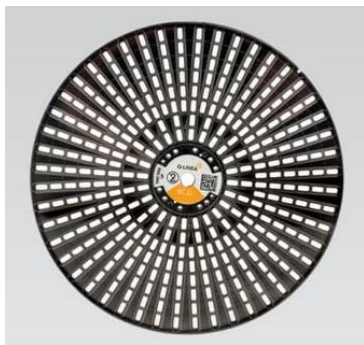


TABLE 2 Accuracy study results for each antimicrobial, including contrived and clinical samples, after discrepancy resolution^a

Antimicrobial agent	EA (%)	CA (%)	VMDs (%)	MDs (%)
Ampicillin	233/241 (96.7)	237/241 (98.3)	1/99 (1.0)	3/142 (2.1)
Amoxicillin-clavulanic acid ^d	341/357 (95.5)	332/357 (93.0)	4/79 (5.1)	21/278 (7.6)
Piperacillin-tazobactam ^b	416/436 (95.4)	426/436 (97.7)	5/69 (7.2) ^f	4/354 (1.1) ^f
Cefazolin	276/286 (96.5)	262/286 (91.6)	0/121 (0) ^f	NA ^e
Cefepime	440/452 (97.3) ^e	435/441 (98.6) ^e	0/55 (0) ^f	0/367 (0) ^f
Cefotaxime	422/443 (95.3)	438/443 (98.9)	0/61 (0)	4/380 (1.1)
Ceftazidime	389/399 (97.5)	387/399 (97.0)	0/68 (0) ^f	3/310 (1.0) ^f
Ceftazidime-avibactam ^c	393/429 (91.6)	422/429 (98.4)	1/10 (10.0)	6/419 (1.4)
Ceftolozane-tazobactam ^b	416/426 (97.7)	418/426 (98.1)	3/38 (7.9)	5/388 (1.3)
Ceftriaxone	429/444 (96.6)	440/444 (99.1)	0/62 (0)	1/382 (0.3)
Cefuroxime	282/294 (95.9)	285/294 (96.9)	0/44 (0) ^f	NA ^e
Ertapenem	391/413 (94.7)	412/413 (99.8)	1/39 (2.6)	0/374 (0)
Meropenem	455/481 (94.6)	461/481 (95.8)	0/28 (0)	0/432 (0)
Aztreonam	421/427 (98.6)	421/427 (98.6)	1/68 (1.5) ^f	0/345 (0) ^f
Ciprofloxacin	431/447 (96.4)	429/447 (96.0)	0/88 (0) ^f	0/333 (0) ^f
Levofloxacin	466/475 (98.1)	459/475 (96.6)	1/80 (1.2) ^f	1/375 (0.3) ^f
Amikacin	413/448 (92.2)	442/448 (98.7)	3/20 (15.0)	3/428 (0.7)
Gentamicin	412/431 (95.6)	423/431 (98.1)	8/48 (16.7)	0/383 (0)
Tobramycin	428/451 (94.9)	448/451 (99.3)	1/61 (1.6)	2/390 (0.5)
Tigecycline	189/196 (96.4)	195/196 (99.5)	0/1 (0)	1/195 (0.5)
Colistin	237/251 (94.4)	251/251 (100)	0/13 (0)	0/238 (0)
Trimethoprim-sulfamethoxazole ^d	403/423 (95.3)	410/423 (96.9)	1/87 (1.1)	8/332 (2.4)
Total	8,283/8,650 (95.8)	8,433/8,639 (97.6)	30/1,239 (2.4)	62/6,845 (0.9)

- 412 échantillons artificiels + 74 cliniques : BGN
- Référence : Sensititre
- EA = 95.8% ; CA = 97.6%
- ME = 0.9% (62/6845), VME = 2.4% (30/1239)

DRSA (RAST- EUCAST)

Organisme	Temps d'incubation	Milieu	Incubation
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>	4, 6 et 8 heures	MH	35±2°C en aérobiose
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 et 8 heures	MH	35±2°C en aérobiose
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4, 6 et 8 heures	MH-F	35±2°C en aérobiose avec 5% CO ₂

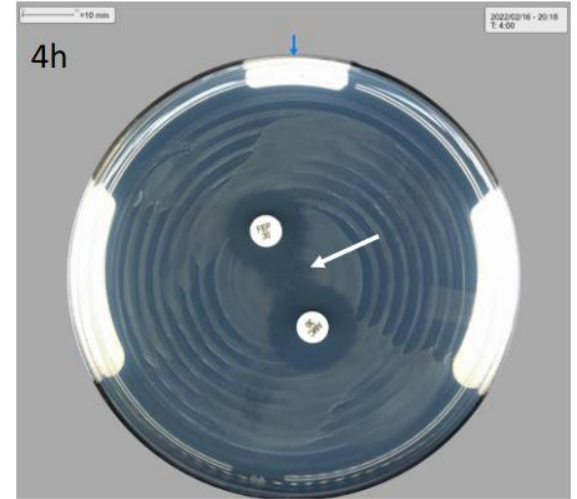
- 1151 souches analysées
- 88%, 96% et 99% des diamètres lisibles à 4, 6 et 8h
- 70%, 81% et 85% des diamètres interprétables à 4, 6 et 8h.
- Taux d'erreur : 2.4-4.9% à 4h, 1.1-3.5% à 6h et 1.1-3.3% à 8h.
- VME < 0,3-1,1% à 4, 6 et 8 h
- ME < 1.9-2.8% à 4, 6 et 8 h



Automatisable

DRSA automatisé

- 779 HC artificielles + 534 prospectives
- CA > 95% : 98.4%, 98.5%, et 98.6% à 4, 6, et 8 h
- **Attention avec *Pseudomonas aeruginosa* :**
 - 96.9% diamètres lisibles à 6h, 100% à 8h
 - CA < 95% à 6 h et 8h (microcolonies non détectées).
 - piperacillin-tazobactam, ceftazidime, et céfépime ne peuvent pas être rendues à 6h mais performances améliorées à 8h
- **Pourcentage de diamètres lisibles à 4h :**
 - 96.6% pour *E. coli*
 - 100% for *K. pneumoniae* (y compris pour souches MDR)
 - 96.8% pour *A. baumannii*. → 100% à 6 h.
 - 87.3% pour *S. aureus* → 100% à 6 h.
 - 93.9% pour *E. faecalis* → 100% à 6 h.
- 40.5% ZIT pour piperacillin-tazobactam à 4h, amélioré à 6h et 8h.
- Détection BLSE : 67% à 4h, 100% à 6 et 8 h



DRSA automatisé

- 779 HC artificielles + 534 prospectives
- CA > 95% : 98.4%, 98.5%, et 98.6% à 4, 6, et 8 h

- Attention avec *Pseudomonas aeruginosa* :**

- 96.9% diamètres lisibles à 6h, 100% à 8h
- CA < 95% à 6 h et 8h (microcolonies non détectées).
- piperacillin-tazobactam, ceftazidime, et céfépime ne peuvent pas être rendues à 6h mais performances améliorées à 8h

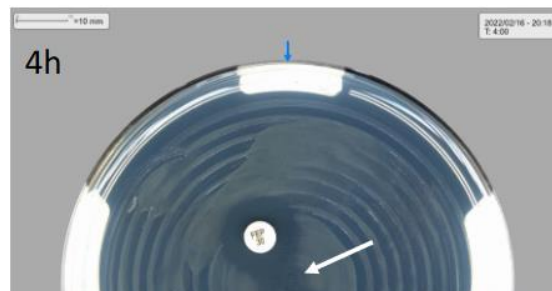


Table 1. Performances du RAST à 8H (6h) selon les antibiotiques

Antibiotiques	TZP	CAZ	FEP	CT	CZA	IPM	MEM	AKN	TMN	CIP
AST % souches « R »	45,4	39,0	37,0	1,3	3,9	48	37,7	5,8	12,3	22,1
RAST % Résultats interprétables*	87,0 (80,9)	88,7 (85,4)	80,6 (72,8)	94,5 (93,9)	77,3 (80,9)	94,5 (92,6)	85,4 (82,8)	88,0 (75,3)	93,2 (86,4)	92,0 (83,1)
% CA	96,3 (79,4)	90,1 (86,0)	87,2 (85,4)	97,6 (94,8)	92,0 (93,6)	93,5 (93,0)	67,0 (65,6)	96,7 (85,8)	99,3 (97,8)	92,3 (91,8)
% VME	3,9 (16,1)	6,7 (16,8)	15,6 (13,8)	ND**	ND**	11,3 (11,2)	15,4 (9,8)	0,0 (0,0)	2,9 (7,2)	4,5 (0,0)
% ME	2,9 (7,2)	11,9 (12,7)	11,4 (16,3)	1,4 (3,9)	6,0 (5,4)	2,5 (3,9)	0,6 (15,4)	3,6 (14,7)	0,8 (1,7)	8,7 (10,1)

- Pourcentage de diamètres lisibles à 4h :**

- 96.6% pour *E. coli*
- 100% for *K. pneumoniae* (y compris pour souches MDF)
- 96.8% pour *A. baumannii*. → 100% à 6 h.
- 87.3% pour *S. aureus* → 100% à 6 h.
- 93.9% pour *E. faecalis* → 100% à 6 h.

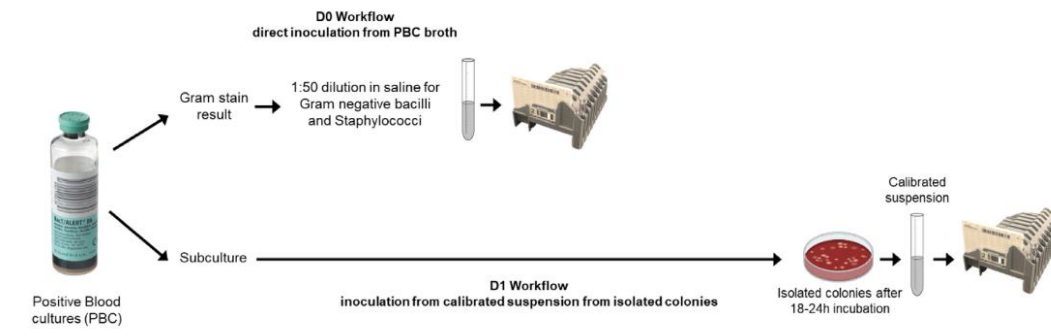
- 40.5% ZIT pour piperacillin-tazobactam à**

- Détection BLSE : 67% à 4h, 100% à 6 et 8**

Lebreton et al, RICA1, 2021

Cherkaoui et al, JCM, 2022

Antibiogramme automatisé à partir de flacons positifs



Agreement results according to VITEK®-2 cards and drug families.

Cards	CA (%)	EA (%)	VMD (%)	MD (%)
AST-N233 + XN05				
Penicillins	97.8	94.8	2.7	0.7
Cephalosporins	99.0	97.8	0.0	0.0
Carbapenems	98.2	96.5	20.0 ^a	0.0
Aminoglycosides	99.4	99.3	0.1	2.7
Quinolones	97.8	99.4	2.7	0.1
Others	99.0	99.0	1.3	0.1
AST-P631				
Penicillins	99.0	93.7	0.7	1.4
Aminoglycosides	98.6	94.1	0.0	4.6
Macrolides	95.9	94.8	3.7	0.0
Quinolones	99.0	97.9	1.1	1.0
Others	99.3	96.2	0.7	0.0

CA = categorical agreement; EA = essential agreement; VMD = very major discrepancy; MD = major discrepancy; N/A = not applicable.

^a 1 false susceptible with D0 workflow among 5 resistant with D1 workflow.

Agreement results according to bacterial species.

Species	CA (%)	EA (%)	VMD (%)	MD (%)
<i>Enterobacteriales</i>				
<i>Escherichia coli</i>	99.0	98.6	2.1	0.2
<i>Klebsiella</i> spp.	98.0	96.7	0.9	0.1
<i>Proteus mirabilis</i>	95.6	93.7	6.3	0.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	98.6	95.3	0.9	0.0
Others	99.1	96.1	4.3	0.0
<i>Staphylococci</i>				
<i>Staphylococcus aureus</i>	98.9	96.6	0.0	0.8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	98.5	95.3	1.5	1.2
Other CoNS	98.1	94.1	2.9	1.5

CA = categorical agreement; EA = essential agreement; VMD = very major discrepancy; MD = major discrepancy; CoNS = coagulase negative *Staphylococci*.

- 694 HC positives testées par Vitek2

- Dilution selon recommandations du CASFM 2018 : 1/50 pour EB et Staphylocoques

- CA = 98.4% et EA = 96.7%

- VME >3% pour :

- amoxicilline-clavulanate (4.9%, 6/122), piperacilline-tazobactam (7.5%, 4/53) , meropenem (33%, 1/3) pour BGN-EB
- gentamicine pour les staphylocoques (4.6%, 4/87).

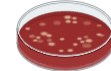
- Délai de résultat :

- 9.0h pour EB
- 12.9h pour staphylocoques

Méthodes sur sang total

PCR/RMN
PCR digitale
PCR multiplexe
Métagénomique

Sur sang total



Sur flacon positif
Sur culot

Sur culture
précoce

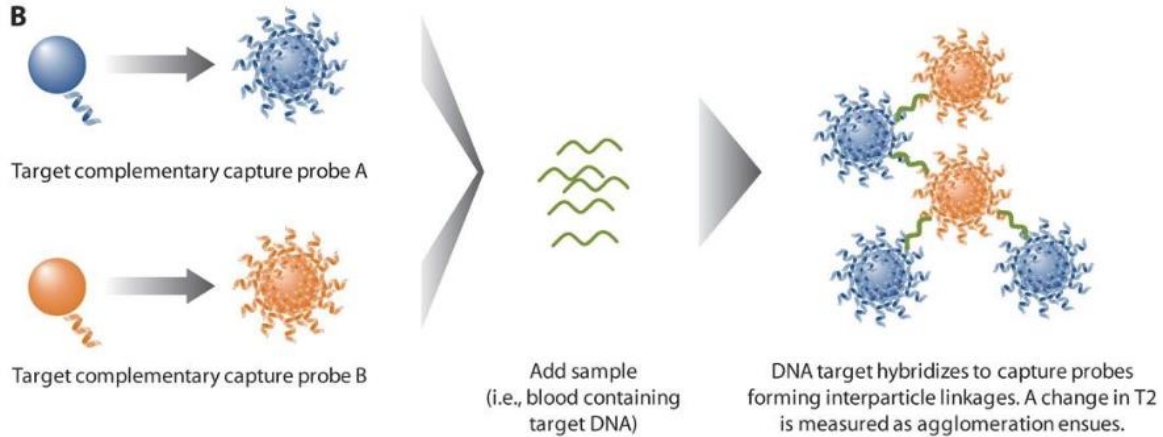


Prélèvement
hémoculture
T – 12 à 24 h

0 1 2 3 4 5 6 7 8

Hémoculture positive

T2 Biosystem

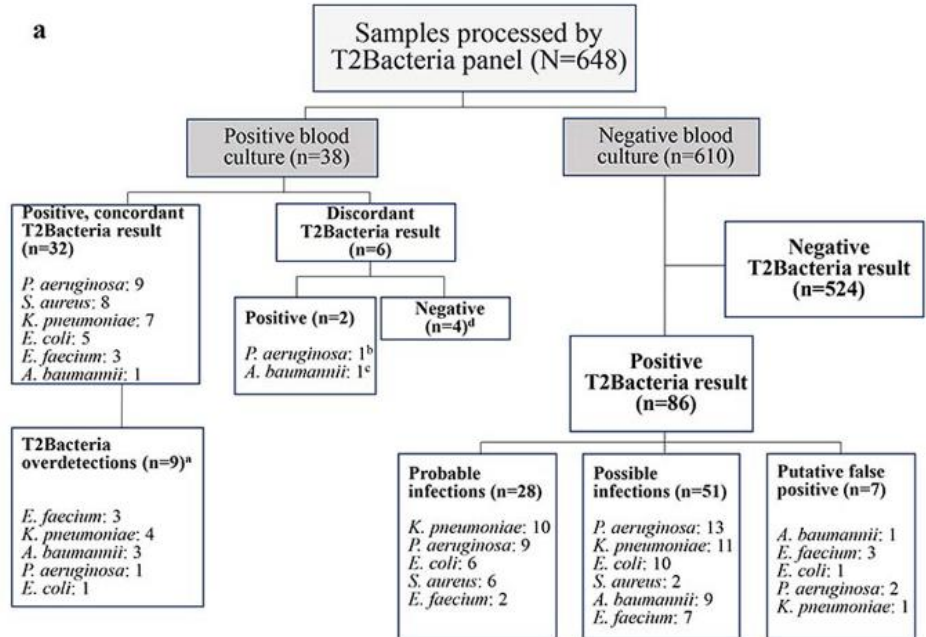


- Limite de détection : 1 CFU/mL
- Détecte le groupe ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*)
- Délai : 4h



T2 Biosystem

- HC positive : 38/648 (5,9%)
- T2 Positif pour 124/648 (19%) des échantillons
- T2Bacteria panel :
 - Sensibilité = 84.2%
 - Spécificité = 85.9%
 - 94.9% et 98.7% si HC négative mais autre résultat microbio concordant
- 100% sensibilité sur 2 mL (nouveaux nés et enfants)
- ID en 4.4h vs 65.7h pour hémoculture (P = 0.001).

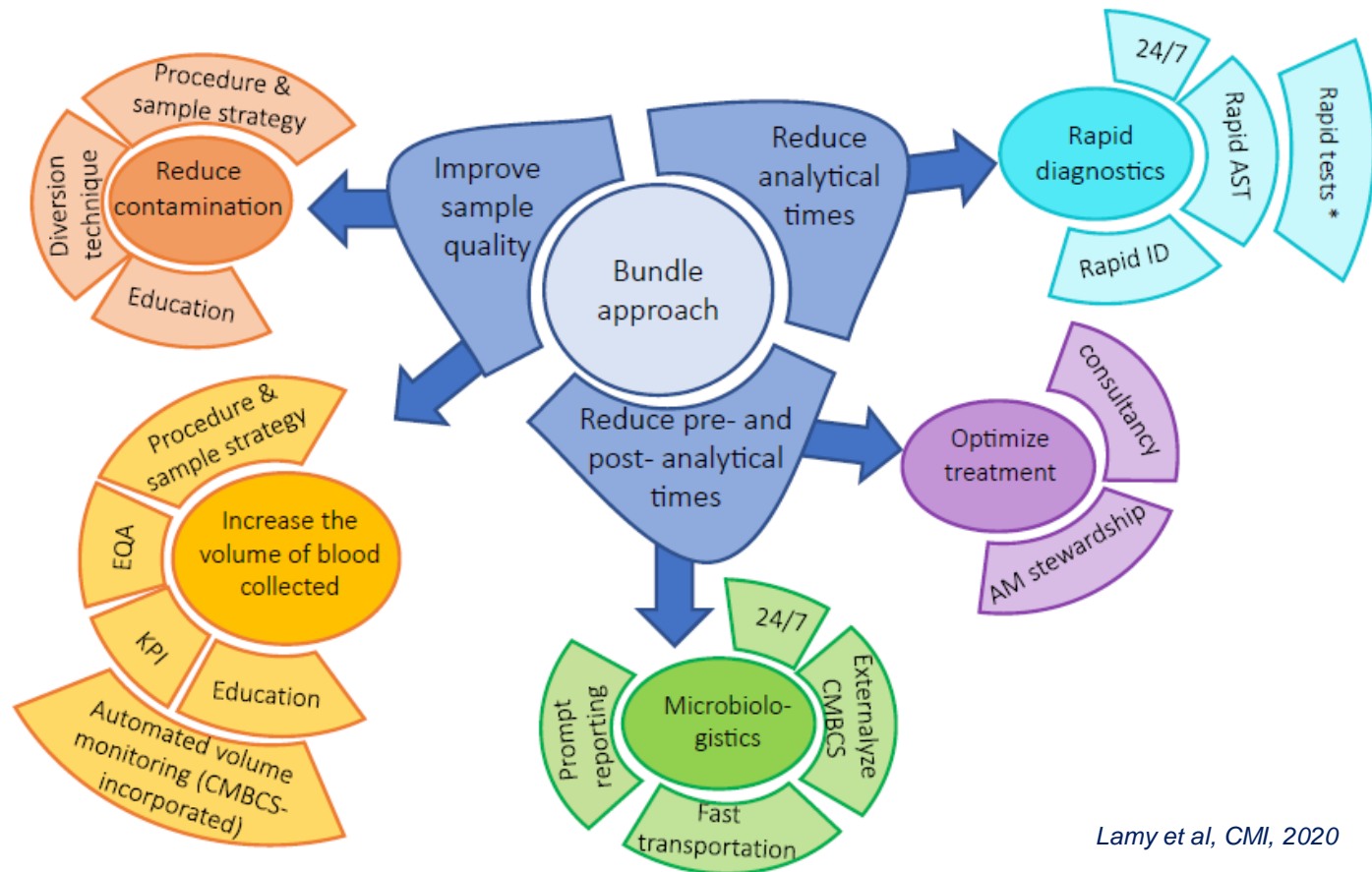


Analyse métagénomique

Table 2
Metagenomics based assays for the diagnosis of bloodstream infections from whole blood

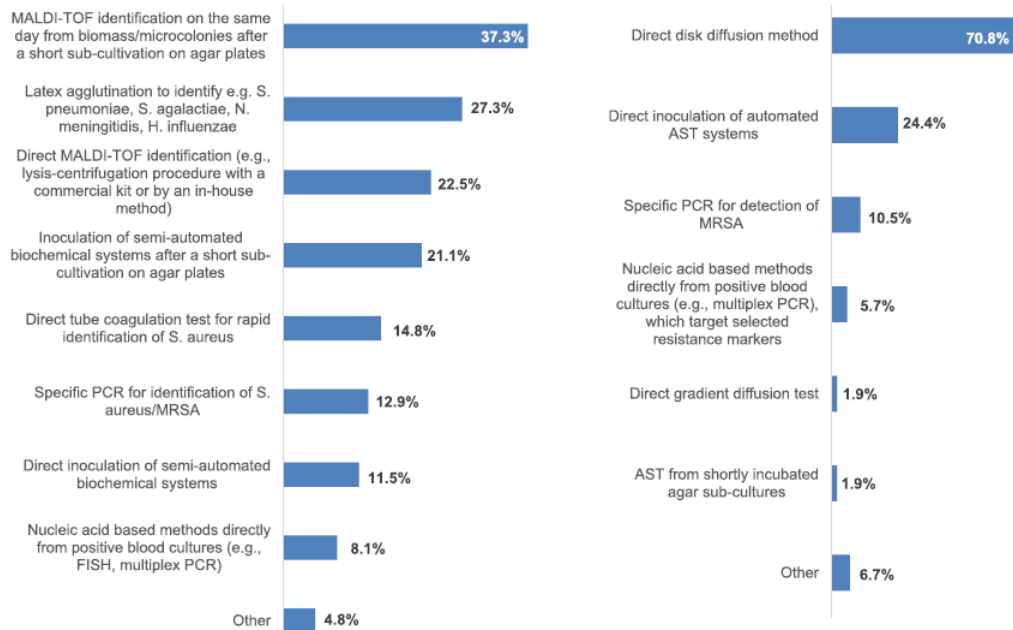
Technology	Assay (manufacturer)	TAT (h)	Organisms detected	Resistance genes detected	Complexity–Personnel experience level	Sensitivity/specificity
PCR of 16S/18S regions, followed by sequencing	SepsiTest™ (Molzym)	8–12	Over 345 Bacteria and 8 fungi	—	Partially automated Specially trained personnel	48%/86%
PCR of 16S/18S regions, followed by sequencing	Micro-Dx™ (Molzym)	7	Over 200 bacterial and 65 fungal genera	—	Partially automated Specially trained personnel	Performance on whole blood not provided
PCR of 16S/28S regions, followed by sequencing	Hybcell Pathogens DNA (CubeDx) ^a	3	Bacteria: 56 species and 11 genera Fungi: 19 species + 5 genera	<i>vanA B</i> , <i>mecA C</i> , <i>CTX-M</i> , <i>KPC</i> , <i>OXA-48</i> , <i>NDM</i> , <i>IMP</i>	Partially automated Specially trained personnel	63%/83%
Untargeted NGS	iDTECT® Dx Blood (PathoQuest) [NGS platform: MiSeq (Illumina)]	NA	Over 1200 pathogens (bacteria and viruses)	—	Not provided Specially trained personnel	(Negative predictive value: 98.4%)
Untargeted NGS	Karius NGS plasma Test™ (Karius) [NGS platform: NextSeq (Illumina)]	53 ^{b,c}	Over 1200 pathogens (bacteria, fungi, DNA viruses ^b and parasites)	—	High complexity test Specially trained personnel	93%/63%
Untargeted NGS	Disqver (Noscendo)	24h	Over 1500 pathogens	No		

Diagnostic des bactériémies : pas que des tests rapides...



Sondage ESGBIES

- Enquête européenne : réponse de 209 laboratoires
- 68% utilisent des techniques rapides
 - ID et AST rapide : 43,5%
 - ID rapide 18,7%
 - AST rapide 5,3%
- Pour 15% le premier résultat est l'identification rapide (et plus le Gram)
- > 80% des flacons arrivent au laboratoire en 4h pour 59% des laboratoires, en 12h pour 26% et en 24h pour 10.5%
- Seulement 42% chargent les flacons dans les automates 24h/24, 7j/7
- Seulement 13% gèrent les HC positives 24h/24, 7j/7
- Seulement 4.7% transmettent les résultats aux cliniciens 24h/24, 7j/7



Conclusions

- **Le diagnostic rapide des bactériémies doit devenir le nouveau gold standard diagnostic pour tout patients suspect de bactériémie 24h/24 7j/7**
 - Réduit la mortalité
 - Améliore le bon usage des anti-infectieux
- **De multiples possibilités**
 - à chaque laboratoire de choisir comment obtenir une organisation optimale selon le personnel disponible (journée vs garde), automates/techniques disponibles, coûts, ...
 - combinaison de plusieurs stratégies (jour/nuit) mais toujours pour avoir résultat rapide (ID + marqueurs de résistance idéalement en moins de 2h)
- **Ne pas oublier d'optimiser les autres aspects : volumes de remplissage, transport, ASP, communication...**
- **Antibiogrammes rapides (en 6-8h) : nécessité d'études avec plus de souches résistantes pour pouvoir désescalader de façon sécuritaire**



Merci pour votre attention

