



Impact de l'antibiogramme rapide (MHR-SIR) sur l'adaptation de l'antibiothérapie dans les bactériémies à Entérobacterales

Etude multicentrique randomisée en grappes avec croisement contrôlé (MHR-BLOOD)

Jean-Claude NGUYEN VAN

Service de Microbiologie Clinique

Hôpital Paris Saint-Joseph & Marie Lannelongue



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

- **Intervenant** : Jean-Claude Nguyen Van
- **Titre** : Impact du test rapide de sensibilité aux antimicrobiens (MHR-SIR) sur l'adaptation de l'antibiotique chez les patients adultes atteints de bactériémie à Entérobactéries : étude multicentrique randomisée croisée et contrôlée (MHR-BLOOD)

- | | | |
|---|---|---|
| • Consultant ou membre d'un conseil scientifique | ☐ OUI | ☒ NON |
| • Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | ☐ OUI | ☒ NON |
| • Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | ☒ OUI | ☐ NON |
| • Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | ☒ OUI | ☐ NON |

Contexte

- Bactériémies à Entérobacterales : urgence thérapeutique

Résistance aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G) :

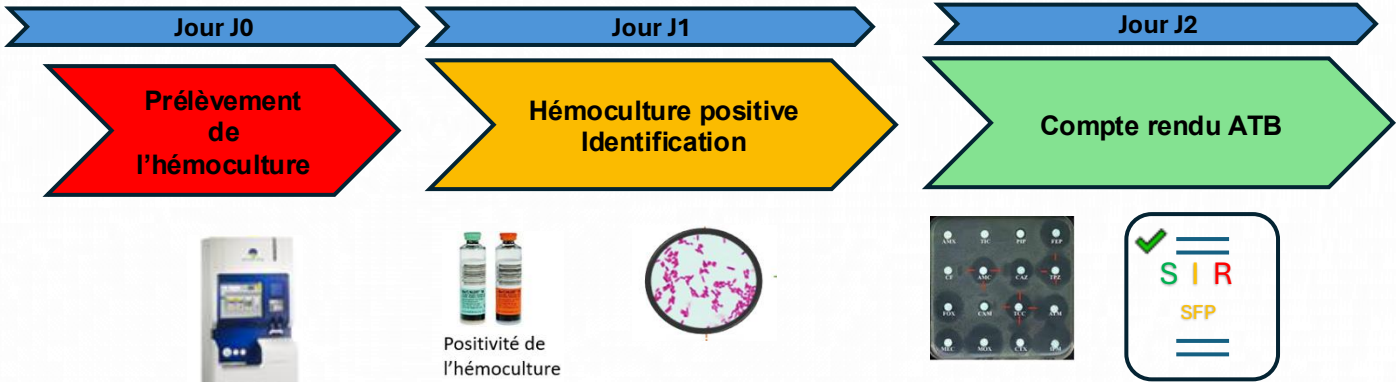
***E. coli* $\approx$ 8 % · *K. pneumoniae* 25 %**

Bactériémies à Entérobactérales, France — Santé publique France (réseau EARS-Net)

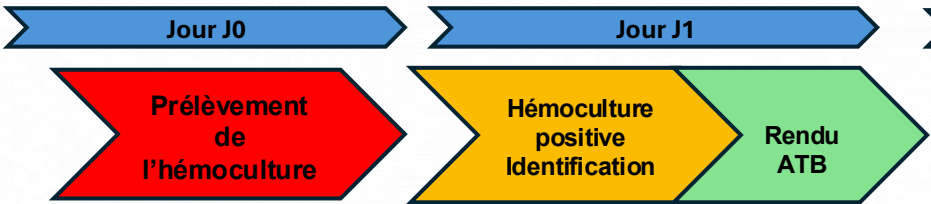
- Nécessité d'une adaptation rapide et efficace
- Antibiogramme standard : délai 24h
- Antibiogramme rapide MHR-SIR : résultat en < 8 h

Antibiogramme standard *versus* rapide

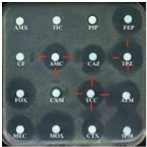
Antibiogramme standard
24 heures



Antibiogramme rapide
6 à 8 heures



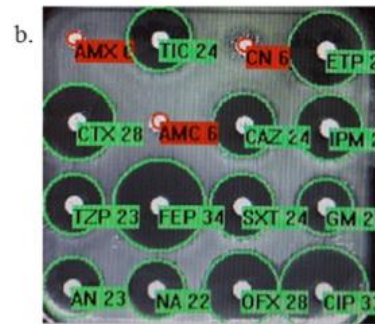
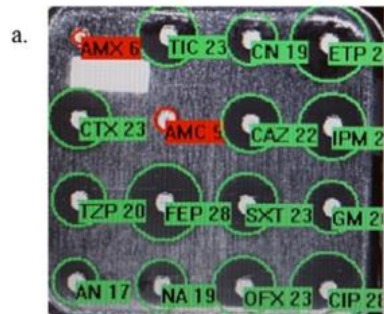
Antibiogramme MHR 6 à 8 heures



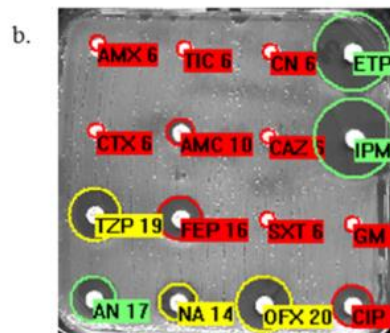
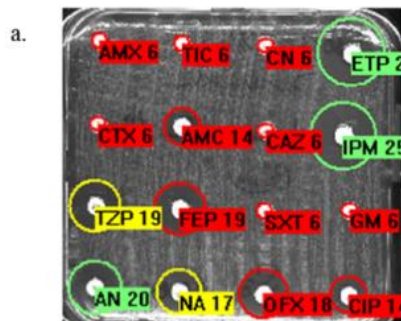
Antibiogramme MHR-SIR versus standard

MHR-SIR à 6 h

MH à 24 h



K. aerogenes



K. pneumoniae

Evaluation prospective du MHR-SIR



Prospective evaluation of rapid antimicrobial susceptibility testing by disk diffusion on Mueller-Hinton rapid-SIR directly on blood cultures

Claire Périllaud ^a, Benoît Pilmis ^b, Julien Diep ^b, Gauthier Péan de Ponfilly ^a, Barbara Vidal ^b, Carine Couzigou ^b, Assaf Mizrahi ^a, Julie Lourtet-Hascoët ^a, Alban Le Monnier ^a, Jean-Claude Nguyen Van ^{a,*}

^a Service de Microbiologie Clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France

^b Unité Mobile de Microbiologie Clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Paris, France



Conclusion: Our results showed excellent categorical agreement and correlations between diameters for MHR-SIR and standard MH methods. MHR-SIR can predict the result of overall AST profile within 6–8 h with reliable results. AST is obtained on the same day the blood culture becomes positive, with a very moderate cost.

Périllaud et al., Diagn Microbiol Infect Dis, 2017 & 2019

7 h

délai moyen de rendu après positivité

97,7 %

concordance avec l'antibiogramme standard

Etude d'impact clinique du MHR-SIR



J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkz271

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Clinical impact of rapid susceptibility testing on MHR-SIR directly from blood cultures

Benoît Pilmis¹, Michael Thy¹, Julien Diep¹, Sophie Krob¹, Claire Périllaud², Carine Couzigou^{1,3}, Barbara Vidal^{1,3}, Assaf Mizrahi², Julie Lourtet-Hascoët¹, Alban Le Monnier² and Jean-Claude Nguyen Van^{2*}

¹Equipe mobile de microbiologie clinique, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, 75014 Paris, France; ²Service de microbiologie clinique et dosage des anti-infectieux, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, 75014 Paris, France; ³Equipe opérationnelle d'hygiène, Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, 75014 Paris, France

*Corresponding author. Tel: +33144127835; E-mail: jcnguyen@hpsj.fr

Received 4 March 2019; returned 9 May 2019; revised 25 May 2019; accepted 28 May 2019

Conclusions: This study showed a significant time saving (17 h) on the appropriateness of antibiotic prescription and demonstrated a significant impact regarding the choice and reduction of the spectrum of antibiotic therapy.

– 17 h

de délai moyen pour l'obtention
des résultats

↓ spectre

réduction du spectre des
antibiotiques prescrits

25 % désescalade

Matériels et méthodes MHR-BLOOD

Essai multicentrique (20 hôpitaux français)

CPP, Nord Ouest III RCB : **ID 2024-A00590-47**

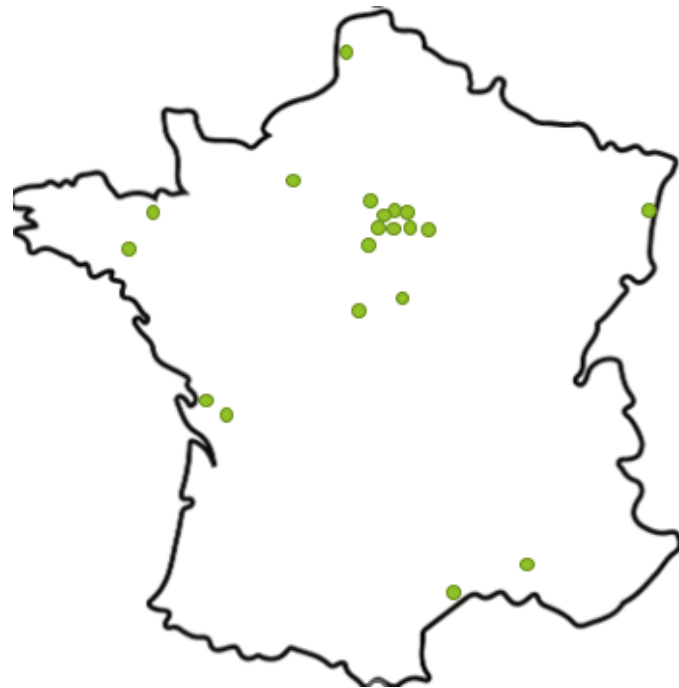
Randomisation en « cluster »

Modèle mixte centre comme effet aléatoire

2 périodes «cross-over » :

- ❑ 10 centres MH standard → MHR-SIR
- ❑ 10 centres MHR-SIR → MH standard

Comparaison : MHR-SIR versus MH



Critère principal de jugement

Évaluer l'impact du MHR-SIR sur l'efficacité précoce de l'antibiothérapie dans les 12 heures suivant la positivité de l'hémoculture

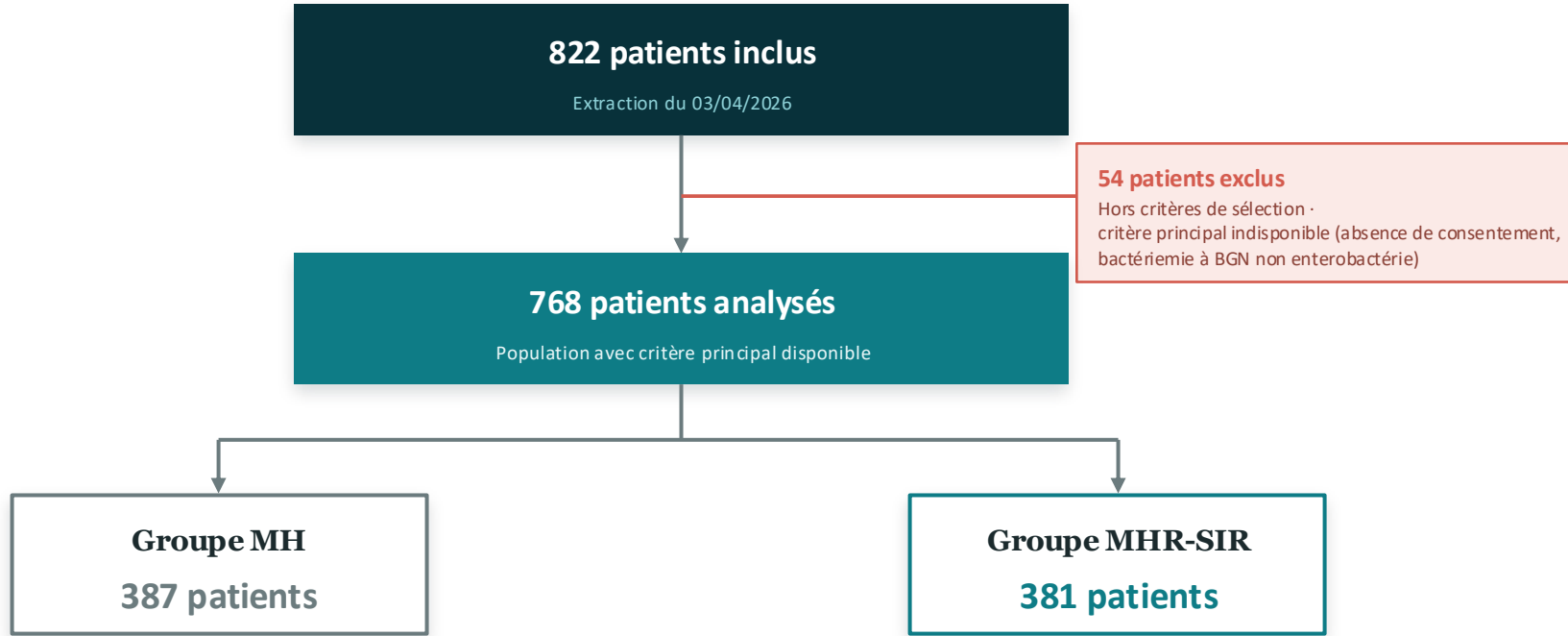
= Adéquation de l'antibiothérapie prescrite avec la sensibilité de la bactérie

- Pertinence clinique réelle (Kumar et al., Critical Care Medicine 2006, fenêtre critique dans les bactériémies sévères, stratification)
- Cohérence avec le délai technologique (MHR-SIR résultat en 6 à 8h)
- Pré spécification dans le protocole enregistré (RCB : ID 2024-A00590-47)

Critères secondaires de jugement

- Délai prélèvement de l'hémoculture et l'obtention des résultats de l'ATB
- Modification de l'antibiothérapie probabiliste (escalade, désescalade)
- Délai modification de l'antibiothérapie probabiliste
- Délai entre la mise en place d'une antibiothérapie IV et le relai par voie orale
- Durées d'hospitalisation
- Mortalité intra-hospitalière

Diagramme de flux des patients



Résultats – Caractéristiques

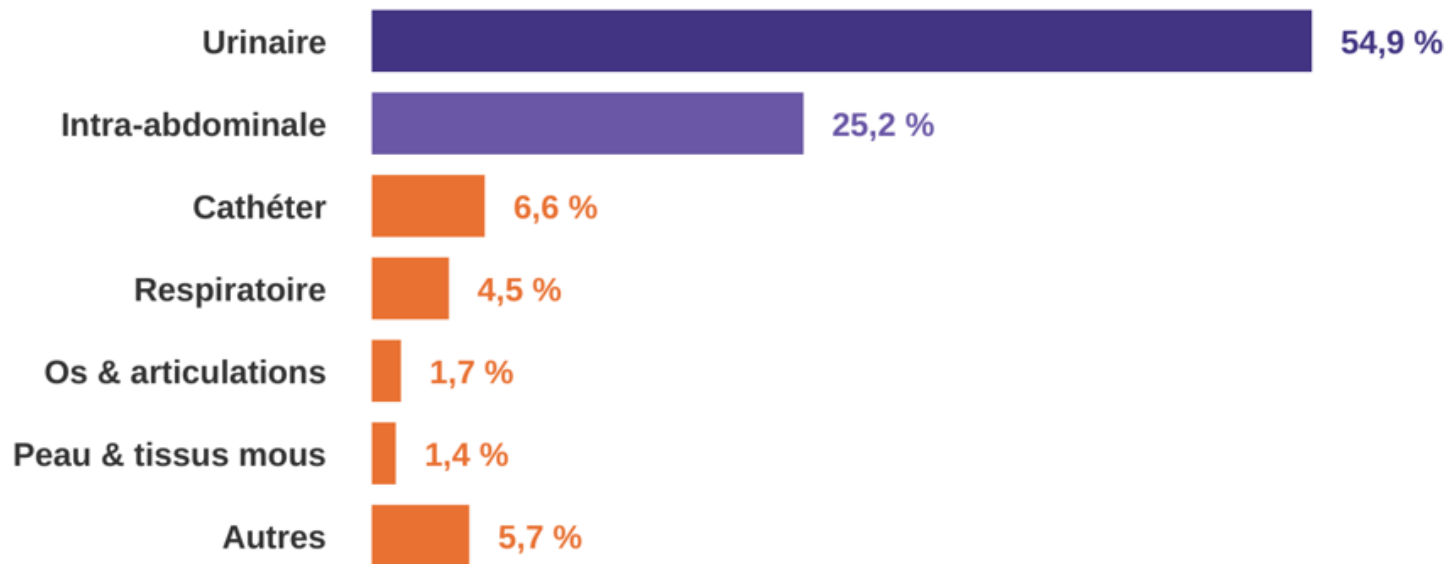
Caractéristiques	MH (n=387)	MHR-SIR (n=381)
Âge médian, ans [P25 ; P75]	73 [61 ; 81]	74 [62 ; 81]
Sexe masculin	53,7%	58,3%
Motif médical	77,0 %	72,7 %
Hospitalisation en réanimation / USI	16,9 %	18,9 %
Porte d'entrée urinaire	58,1 %	51,6 %
Antibiothérapie probabiliste reçue	95,9 %	92,4 %

Groupes comparables à l'inclusion

Population analysée (N = 768). Données exprimées en % ou médiane [intervalle interquartile].

Porte d'entrée infectieuse

N = 638 patients avec porte d'entrée identifiée



~ 80% des bactériémies d'origine urinaire ou intra abdominale – profil communautaire

735 souches issues de 17 centres français

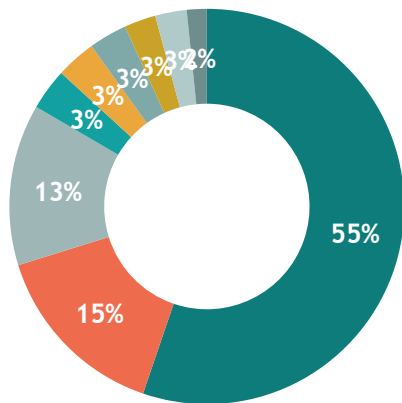
735

souches

17

centres

Répartition par espèce



- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- Autres / non précisé
- *K. oxytoca*
- *Citrobacter* spp.
- *P. mirabilis*
- *E. cloacae*
- *S. marcescens*
- *K. aerogenes*

Espèces dominantes

<i>E. coli</i>		55 %
<i>K. pneumoniae</i>		15 %
Autres / non précisé		13 %
<i>K. oxytoca</i>		3 %

E. coli et *K. pneumoniae* représentent 70 % des isolats.

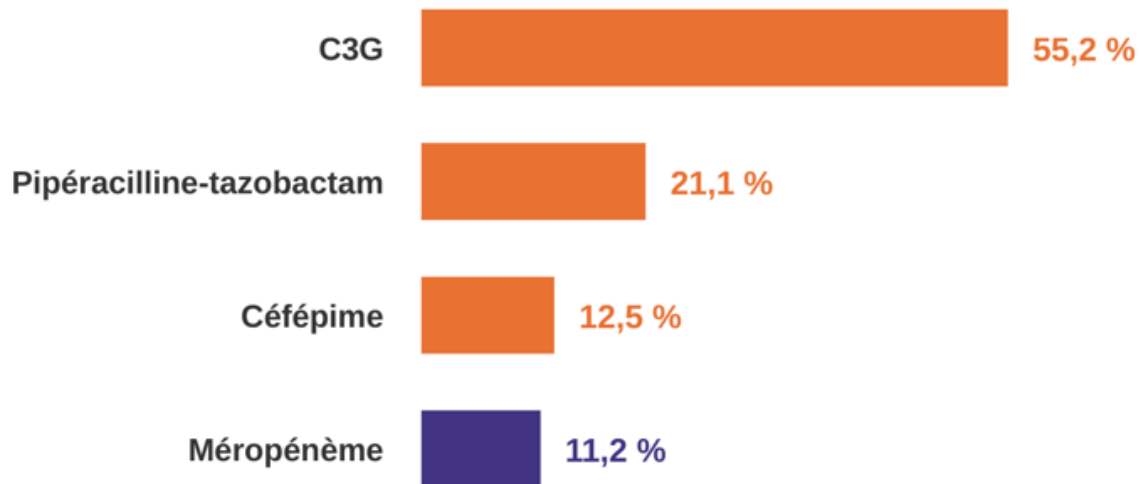
Résistance (% R) par espèce et antibiotique clé

	Amox.-clav.	Pipé.-tazo.	Céfotaxime	Ceftazidime	Céfépime	Ertapénème	Ciprofloxacine	Cotrimoxazole	Gentamicine	Amikacine
<i>E. coli</i> (n=406)	42%	17%	15%	13%	12%	1%	19%	31%	9%	2%
<i>K. pneumoniae</i> (n=110)	44%	36%	19%	23%	20%	1%	20%	23%	17%	6%
<i>E. cloacae complex</i> (n=84)	100%	37%	42%	42%	22%	15%	22%	18%	21%	9%

Cellule grise : effectif testé < 10 (non interprétable). Catégorie I (sensible forte exposition) comptée comme non-résistante.

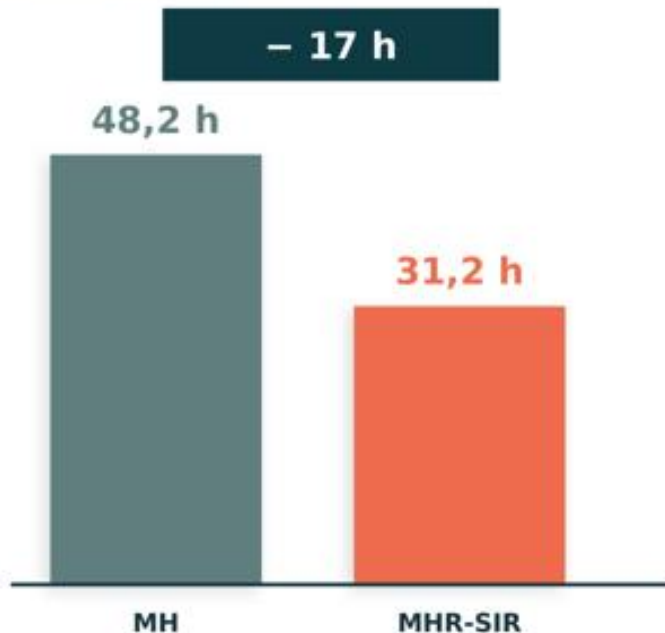
Antibiotiques prescrits

Antibiothérapie probabiliste reçue (% des patients)



Délai de prélèvement de l'hémoculture et rendu antibiogramme

Délai médian estimé (heures)



– 35 %

de réduction relative du délai médian de rendu de l'antibiogramme

Ratio MHR-SIR / MH (modèle log-normal)

0,65 [0,61 - 0,69]

p < 0,0001



← en faveur du rendu rapide (MHR-SIR)

Adéquation de l'antibiothérapie dans les 12 premières heures



OR = 3,10 [2,26 – 4,29]; p < 0,0001

Variable	Population centre Saint-Joseph N = 48		Test réalisé			
			MH N = 24		MHR-SIR N = 24	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Critère principal	48		24		24	
Non		10 (20,8)		7 (30)		3 (12.5)
Oui		38 (79,2)		17 (70)		21 (87.5)



Adaptation antibiotique ATB MHR-SIR : cas pratiques

Patient /Contexte		Hémo culture	Entérobactériale/ phénotype/heure	Adaptation ATB
♂ Splénectomie, Cancer bronchique	Fébrile, pas traité. Infection PAC ?	Positivité à 10 h	BGN case déréprimée ATB MHR 16h30 <i>Enterobacter kobei</i>	Céfépime à 17h
♀ Immunodéprimée morsure chat	Collection depuis 7 jours. Mauvaise évolution sous Augmentin parage	Positivité à 8h	<i>E. coli</i> pénicillinase TRI ATB MHR 15h15	Ceftriaxone à 16h45
♂ IU, Adénocarcinome colique	Ceftriaxone probabiliste	Positivité à 9 h	<i>K. pneumoniae</i> sauvage ATB MHR 16 h	Relai possible par SXT à 16 h

Forces et limites

Forces

- ✓ Essai randomisé en cluster avec cross-over : chaque centre est son propre témoin
- ✓ Multicentrique (20 centres), large effectif (768 patients)
- ✓ Groupes comparables à l'inclusion
- ✓ Modèle mixte adapté à la structure en "clusters"
- ✓ Bénéfice net et robuste sur le délai de documentation

Limites

- Analyse intermédiaire (base non gelée) : résultats en cours
- Données manquantes sur certains critères secondaires
Mortalité intra-hospitalière : données disponibles mais analyse ajustée sur les facteurs pronostiques prévue lors de l'analyse finale sur base gelée - effectifs insuffisants à ce stade pour une conclusion
- Du résultat de laboratoire à l'acte clinique : maillon organisationnel non contrôlé

Conclusion

- ✓ L'antibiogramme rapide MHR-SIR améliore la rapidité d'adaptation
- ✓ Impact clinique mesurable - Marge de progression
- ✓ Résultats préliminaires encourageants, justifient la poursuite de l'étude jusqu'à l'analyse finale

Messages clés à retenir

- ✓ Réduction délai microbiologique avec antibiogramme dans la journée
- ✓ Plus de patients traités efficacement et précocement avec MHR-SIR

Participants étude MHR -BLOOD

Microbiologistes :

Rennes : François GUERIN
Pontoise : Pascale MARTRES,
Rouen : Sophie BOYER
Begin : Aurore BOUSQUET
Saintonge : Jérémie VIOLETTE
Bichat : Stéphane LO
Aix : Natalie BRIEU,
La Rochelle : Ana MENDES MOREIRA
Saint-Brieuc Clarisse DUPIN
Boulogne sur Mer : Stéphanie Van AGT
Strasbourg : Frédéric SCHRAMM
Versailles : Maité MICAÉLO
Montpellier : Marie Noelle DIDELOT
Clamart : Christelle CARUBA GUILLET
Necker : Agnès FERRONI
Diaconesse : Beate HEYM,
Orléans : Jérôme GUINARD
IMM : Marie LAVOLLAY, Fabrice COMPAIN
Saint-Antoine : Célie MALAURE
Saint-Joseph : Alban LE MONNIER

Infectiologue coordonateur :

Benoît PILMIS

Méthodologistes Statisticiens :

Marine CACHANADO
Gilles CHATELIER

Chef de Projet :
Naima

Data Manager
Romain CHENU

Participants MHR-BLOOD study group

Cliniciens/ infectiologues :

- Aix : Laurence MAULIN, Bastien BIGARD
- Bichat : Laurène DECONINCK
- Saintonge : Benoît ROZE, Thierry PASDELOUP, Mohamed HASSINI
- Pontoise : Céleste LAMBERT, Hassan TARHINI, Edouard DEVAUD
- IMM : Thomas RODARI, Elodie TEIL,
- Rouen : Elise FIAUX Elise, Yacine ZEGGA
- Orléans : Thierry PRAZUCK
- Rennes : PIAU
- La Rochelle : Xavier POUGET ABADIE, Romain LEMARIE, HESLAN Christopher
- Boulogne-sur-Mer Pierre RIVIERE
- Begin : Antoine MEGHANN, Pierre-Louis CONAN
- Necker : Perrine PARIZE
- Diaconesse : Delphine FEYEUX, Sylvain CHAWKI, Younes KERROUM
- Saint-Brieuc : Thomas DOUILLARD, William LARS, Nicolas DURAND, Alexis TOMBETTE
- Montpellier : Philippe GAUDARD, Kada Klouche, Kevin CHALARD, Matthieu CONSEIL, Mehdi GIRARD, Moussa CISSE, Vincent LEMOING, Boris JUNG, Liliane LANDREAU
- Strasbourg : Yvon RUCH, Nicolas GUNT, Nicolas LEFEBVRE, Yves HANSMANN, Anne-Claude ROCHE, Sybille CUNAT, Thomas LEMMET, Loup LANG, Victor GERBER, Antonin MICHAUD, Charles-Ambroise TACQUARD, Antonin HUGEROT, Antoine STUDER, Hassene RAHMANI, Baptiste LORDIER, Fanny PLANQUART, Vincent CASTELAIN, Stéphane HECKETSWEILER, Marie SCHAAL
- Saint-Joseph : Laurene CACHERA, Anne-Sophie GODRON, Pauline HURIEZ, Hermann DO REGO
- Versailles Clamart Saint-Antoine

•Microbiologistes :

- Rennes : L. FISCHER, M. SOUFFEZ, Vincent CATTOIR
- Bichat : Eve-Marie WALLE
- Saint-Brieuc : Elena GUILLOTTEL, Claire LETELLIER
- Saint-Joseph : Assaf MIZRAHI

Le milieu MHR-SIR

- Mueller Hinton Rapide
- Lecture en 5 à 7 heures à partir de colonies
- Présence d'un complexe contrastant



Milieu de culture rapide destinés à l'étude de la sensibilité de micro-organismes aux agents antimicrobiens

PRESENTATION

Milieu Mueller Hinton Rapide (MHR-SIR) prêts à l'emploi, disponibles en boîtes de PVR de plusieurs formats :

- Coffret de 20 boîtes de Pétri rondes (ø 90 mm - réf. 020501)
- Coffret de 20 boîtes de Pétri carrées (120x120 mm - réf. 020502)

CONSERVATION

Les milieux se conservent entre 2°C et 8°C, dans leur coffret, de leur réception jusqu'à la date de péremption. La date de péremption et le numéro de lot sont indiqués sur les conditionnements des milieux.

PRECAUTIONS D'UTILISATION

- Réactifs de diagnostic in vitro à usage professionnel uniquement.
- Réactifs à usage unique.
- Ne pas utiliser les réactifs après la date de péremption.
- Ne pas utiliser les milieux montrant des signes de contamination microbienne, de décoloration, de dessèchement, de fissuration ou tout autre type de détérioration.
- Avant utilisation, laisser impérativement revenir les milieux et les tubes d'inoculation à température ambiante.
- Utiliser préférentiellement de l'eau physiologique stérile pour la réalisation de l'inoculum.
- Incuber les antibiogrammes couverts vers le haut.
- Lire impérativement les antibiogrammes à l'aide d'un automate SirScan® 2000 automatique en sélectionnant le type de milieu MHR-SIR.
- Observer, à tout moment, les techniques et précautions en vigueur en matière de protection contre les dangers biologiques.
- Après utilisation, éliminer les réactifs utilisés conformément selon les procédures internes et en accord avec la législation en vigueur.

PRINCIPE

Le milieu Mueller Hinton standardisé⁽¹⁾ est recommandé pour la réalisation d'antibiogrammes en diffusion^(2,3), afin de déterminer la sensibilité de micro-organismes aérobie à croissance rapide vis-à-vis d'agents antimicrobiens. Le milieu MHR-SIR est composé d'une base de milieu Mueller Hinton standardisé⁽¹⁾ ayant été complétée afin de permettre l'obtention de résultats d'antibiogrammes en diffusion, après un délai de 5 à 7 heures pour des bactéries à croissance rapide, tel que les entérocoques et les staphylocoques, dans les conditions d'utilisation et de lecture spécifiées ci-après. Le milieu MHR-SIR est réservé aux utilisateurs du SirScan® 2000 automatique.

COMPOSITION *

Infusion de viande de bœuf déshydratée.....	20 g
Hydrolysat acide de caséine.....	17.5 g
Ampholyte.....	1.5 g
Complexe adjuvant de pousse.....	3.5 g
Complexe contrastant.....	151 mg
Ca.....	20 - 35 mg
Thymidine.....	~30 mg
Agar.....	18.5 g
Eau distillée stérile.....	1 l
pH final à 20°C : 7.2 - 7.6	

* Cette formule théorique peut être ajustée et/ou complétée en fonction des critères de performances imposés.

MODE OPERATOIRE

Matériel

Matériel fourni

- Milieux MHR-SIR (réf. 020501-020502)

MHR-SIR 3,8 € TTC de surcoût par rapport au MH
(2 géloses MHR –SIR pour 32 atb testés)