

Diagnostics Orienter, dépister, détecter, cibler

Les solutions diagnostiques offrent de multiples réponses aux problèmes des résistances aux antibiotiques. En permettant un tri des infections bactériennes et virales, en ciblant mieux le traitement ou en dépistant en amont du risque épidémique, les TROD et DIV concourent à une meilleure utilisation des antibiotiques.

« Avec la nouvelle solution Novodiag® de dépistage à la demande, Mobidiag dispose de la seule plate-forme qui permet aux petits laboratoires et services d'urgence de réaliser des tests ciblés (*C. difficile*) et syndromiques », se félicite Yann Marcy, président de Mobidiag France.



« **A** lors que près d'un tiers des patients dans le monde a reçu des antibiotiques en 2015, très peu d'entre eux se sont vu prescrire un test de diagnostic », s'alarme Mark Miller, directeur médical de bioMérieux, s'appuyant sur l'étude Global Point Prevalence Survey¹. Cette utilisation massive, répétée et non ciblée des antibiotiques a conduit à une sélection de certaines souches bactériennes et de clones épidémiques depuis une trentaine d'années. « A cette époque, 30 à 35 % des staphylocoques dorés responsables d'infections à l'hôpital étaient devenus résistants à la méticilline (SARM), observe Frédéric Laurent, codirecteur du Centre national de référence des staphylocoques à l'hôpital de la Croix-Rousse à Lyon. Le taux est redescendu en dessous de 20 % aujourd'hui, ce qui est encore trop, mais la problématique se pose pour bien d'autres bactéries et antibiotiques. » Comment on est-on arrivé là ? « Le manque d'outils de diagnostic de précision est une des causes de mauvaise utilisation des antibiotiques », pose Jean-François Brepson, pdg de la jeune société PathoQuest.

Les TROD, des outils peu utilisés

S'il existe de nombreux tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) aptes à distinguer les infections bactériennes, qui requièrent une antibiothérapie, des infections virales, ils sont insuffisamment utilisés du fait des contraintes organi-

sationnelles sur la pratique professionnelle et de l'absence de prise en charge. La feuille de route du ministère sur l'antibiorésistance, publiée en novembre 2016, prévoyait d'encourager le recours à ces tests rapides contribuant à la maîtrise de l'antibiorésistance, en ville comme à l'hôpital. Pourtant distribués gratuitement par l'assurance maladie depuis 2001, les TROD dans l'angine sont utilisés par seulement 30 % des médecins généralistes d'après le rapport "Tous ensemble contre les antibiotiques" de Jean Carlet et Pierre Le Coz en septembre 2015. Une étude d'efficience avait pourtant montré que l'on économiserait 6 € par patient en moyenne, ce qui aurait permis une économie de 27 M€ à l'assurance maladie. Deux leviers avaient été identifiés pour favoriser leur utilisation : l'évaluation des tests via le Référentiel innovant hors nomenclature (RIHN), ainsi que l'accès à la procédure d'inscription et de dépôt de dossier à la HAS par les industriels. Ces recommandations ont été mises en avant dans le livre blanc "10 propositions en faveur du déploiement et du développement des tests rapides en France", soutenu par Becton Dickinson France et publié fin 2016. David Warlin, directeur des affaires publiques du groupe, rappelle qu'« à ce jour, l'évaluation d'un acte de biologie médicale est effectué par la HAS en autosaisie, à la demande de l'Etat, de l'Uncam, d'une société savante ou d'un organisme professionnel ».

Du nouveau pour la détection des résistances aux carbapénèmes

Très peu connus il y a encore dix ans, les carbapénèmes sont de plus en plus répandus dans le monde. Ces mécanismes de résistance inquiètent puisque les carbapénèmes sont les derniers antibiotiques à pouvoir être utilisés pour traiter certaines infections à Gram négatif. Le test RAPIDEC® CARBA NP de bioMérieux, détecte, en moins de deux heures, la production de carbapénémases. Depuis peu, la société belge Coris a développé un test d'immunochromatographie qui repère en quinze minutes les quatre familles de carbapénémases les plus importantes en Europe.



© Noël Bouchut

« Une part importante des investissements R&D est consacrée aux tests d'identification et de mesure de la sensibilité aux antibiotiques, pour lesquels l'enjeu est la diminution du temps de rendu de résultats », confie Mark Miller, directeur médical de bioMérieux.

Culture, PCR ou tests immunologiques ?

Au-delà de l'orientation diagnostique, d'autres tests de diagnostic in vitro (DIV) permettent de cibler davantage le traitement empirique ou de l'adapter plus rapidement afin d'épargner les antibiotiques à large spectre. La culture des bactéries pathogènes, permettant de réaliser un antibiogramme, est la méthode la plus utilisée, depuis des décennies. « Mais il faut compter un minimum de 48 à 72 heures pour obtenir les résultats, détaille Frédéric Laurent. Dans le cas des infections les plus sévères, il est impossible d'attendre, et un

traitement empirique est initié après le prélèvement, faisant appel à des antibiotiques à large spectre, avec le risque de sélectionner dans la flore des patients des bactéries résistantes à ces antibiotiques. » En parallèle, la biologie moléculaire, notamment la technologie PCR (réaction en chaîne par polymérase), et les tests immunochromatographiques, ciblant les gènes et protéines conférant la résistance, se développent rapidement. Grâce à eux l'antibiothérapie peut être adaptée dès le lendemain du prélèvement.

Une détection sur prélèvement

Une approche encore plus rapide est de réaliser directement le test de diagnostic sur le prélèvement pour la détection de pathogènes et/ou le dépistage de certaines résistances. « Dans la majorité des infections, les signes cliniques ne sont pas spécifiques à un micro-organisme particulier. Pour cette raison, l'approche dite syndromique, qui consiste à rechercher simultanément un grand nombre de pathogènes potentiellement responsables, est privilégiée », décrit Mark Miller. La plate-forme de biologie moléculaire FilmArray® de BioFire, société acquise en 2014 par bioMérieux, dispose ainsi de quatre panels syndromiques. Avec le panel respiratoire il est possible, par exemple, de détecter 22 pathogènes en 45 minutes ainsi que certains mécanismes de résistance aux antibiotiques. Par ailleurs, les technologies telles que la spectrométrie de masse (par exemple le système VITEK® MS de bioMérieux) débouchent sur une identification précise en quelques minutes seulement des micro-organismes rares et résistants.

La société franco-finlandaise Mobidiag répond, elle, à 90 % des besoins des laboratoires en termes de détection sur selles. « La PCR sur selles permet d'améliorer la prise en charge des patients en isolant plus rapidement des porteurs dans le cas du dépistage de la résistance ou en réduisant le recours aux fibroscopies coûteuses pour l'identification des infections à *H. pylori* résistantes à la clarithromycine », témoigne Yann Marcy, président de Mobidiag France.

« Mais, bien souvent, les tests PCR rapides sont réalisés en parallèle des antibiogrammes classiques qui permettent de tester des antibiotiques dont les marqueurs de résistance ne sont peu ou pas accessibles par PCR, avec un coût global augmenté d'autant », ajoute Frédéric Laurent. « Seule la mise en évidence des bénéfices pour les patients et de gains économiques pour les établissements de santé ouvrira la voie à la conversion des techniques traditionnelles vers des

L'apport du séquençage

Le test iDTECT® Blood de PathoQuest de séquençage de virus et de bactéries à partir de quelques millilitres de sang offre des avantages concurrentiels. « Cette technique ne nécessite pas de culture positive préalable, ce qui la positionne en première intention dans de nombreuses indications », précise Jean-François Brepson, pdg. « Par ailleurs, la plupart des panels syndromiques se font sur un nombre très limité de germes, là où notre technique rend possible la détection de 1 500 bactéries et virus en un seul test », poursuit Hélène Peyro-Saint-Paul, directrice des affaires médicales de PathoQuest. Un code adapté au séquençage en infectiologie a ainsi été créé au sein du RIHN.

solutions novatrices par leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) », déclare Isabel Fourcade, responsable de la division BD life sciences diagnostics systems.

Quelle prise en charge ?

« Le rôle majeur des outils de diagnostic sur l'amélioration du parcours de soins reste sous-estimé », déplore Jean-François Brepson. Grâce à la création de RIHN, qui autorise un remboursement anticipé sous condition, pour une période de trois ans, les laboratoires ont l'opportunité d'utiliser ces tests, de les facturer à l'assurance maladie et s'engagent en contrepartie à participer à la collecte des données prospectives de médico-économie pour démontrer leur valeur et accélérer leur inscription à la nomenclature. « Le RIHN est un beau modèle de coopération public-privé qui amène l'innovation au lit du patient, et transforme et pérennise les entreprises de la health tech », se félicite Hélène Peyro-Saint-Paul, directrice des affaires médicales de PathoQuest. Frédéric Laurent reste prudent toutefois sur le nombre d'études qui ont pu être, ou seront, conduites dans de bonnes conditions et donc de l'impact de l'outil, « pourtant un concept ingénieux », admet-t-il. Au-delà des patients infectés, la question du retour sur investissement des stratégies de dépistage à l'hôpital des patients porteurs de bactéries multi-résistantes est aussi capitale. Si le dépistage n'est obligatoire qu'en cas de patients rapatriés ou ayant des antécédents d'hospitalisation à l'étranger, beaucoup d'établissements de santé l'étendent aux patients à risque (réanimation, transplantation...). La clinique des Cèdres à Echirrolles (Isère) a compris, dès 2006, l'enjeu d'une détection des bactéries responsables des infections associées aux soins dès l'admission des patients. Elle a ainsi mis en place une politique de dépistage des staphylocoques dorés résistants et sensibles à la pénicilline à partir d'un écouvillon nasal ou d'une plaie, évitant les impacts tant cliniques qu'économiques des transmissions nosocomiales. L'établissement a reçu le Trophée de l'innovation médicale 2008 de la FHP pour cette démarche innovante. ■

Juliette Badina

(1) Etude avec le soutien de bioMérieux et réalisée en 2015 auprès de 100 000 patients dans 330 centres hospitaliers de 53 pays.