

#AMRfighter

Réduire la charge induite par la résistance aux antimicrobiens (RAM)

La menace croissante de la résistance aux antimicrobiens sur la santé mondiale représente un enjeu majeur. Sysmex Europe trace les grandes lignes de ce risque et de la prévention de la résistance aux antimicrobiens. Elle précise le rôle crucial de l'industrie du diagnostic dans la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

La surconsommation d'antimicrobiens

« Antimicrobien » est un terme générique désignant des médicaments tels que les antibiotiques, les antifongiques, les antiviraux et les antiparasitaires qui préviennent et traitent les infections chez les humains, ainsi que chez les animaux et les plantes. La résistance aux antimicrobiens survient lorsque les bactéries, les virus, les champignons et les parasites évoluent au cours du temps et ne répondent plus aux médicaments traditionnels, rendant le traitement des infections de plus en plus complexe, voire dans certains cas inhibant toute option thérapeutique [1].

« Les principaux facteurs contribuant à l'apparition de la résistance sont l'usage inapproprié ou excessif de ces médicaments, le manque de sensibilisation et une absence de cadre légal. »

La résistance aux antimicrobiens survient naturellement au cours du temps, en général à la suite de mutations génétiques. (Pensez à ce que nous avons déjà vécu avec la mutation du coronavirus ou à

la vaccination contre la grippe renouvelée annuellement.) Les principaux facteurs contribuant à l'apparition de la résistance sont l'usage inapproprié ou excessif de ces médicaments, le manque de sensibilisation et une absence de cadre légal.

« En 2019, environ 4,95 millions de décès étaient associés à des infections résistantes aux médicaments. »

Selon les déclarations de chercheurs parues dans une étude récente sur le sujet, la résistance aux antimicrobiens d'origine bactérienne représenterait un problème de santé d'une ampleur au moins équivalente, voire potentiellement supérieure, à celle des principales maladies telles que le VIH et le paludisme. En 2019, environ 4,95 millions de décès étaient associés à des infections résistantes aux médicaments, les infections des voies respiratoires inférieures, les infections du sang, les infections intra-abdominales et les infections des voies urinaires constituant les quatre principaux syndromes infectieux, selon les conclusions de l'étude [2].

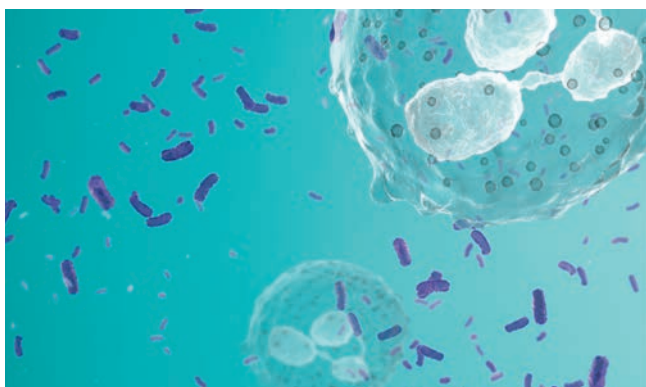


Fig. 1 Infection urinaire, bactéries dans un échantillon urinaire

Infections urinaires (IU) et antibiotiques

Les infections urinaires (IU) surviennent fréquemment dans le monde entier, avec environ 150 millions de cas par an. C'est l'infection bactérienne la plus fréquente chez les femmes, avec une récurrence de 25 % à 30 % chez les sujets ayant déjà eu une première infection. Malheureusement, les infections urinaires, également assez fréquentes chez les patients hospitalisés, représentent 40% des infections nosocomiales [3]. Pour les infections sans complication des voies urinaires, il existe des thérapies holistiques et médicamenteuses, voire une combinaison des deux, recommandées par les professionnels de santé. Les antibiotiques, obtenus sur ordonnance, guérissent presque toujours une infection urinaire. Le traitement est donc généralement simple, même si ces dernières années, il est devenu plus compliqué en raison de la surprescription d'antibiotiques à large spectre. De fait, les infections urinaires arrivent à la quatrième place des causes de décès associés à la résistance bactérienne aux antimicrobiens [2].

« Les infections urinaires (IU) surviennent fréquemment dans le monde entier, avec environ 150 millions de cas par an. C'est l'infection bactérienne la plus fréquente chez les femmes. »

Pour dépister une infection urinaire, la bandelette urinaire est la méthode la plus fréquemment utilisée. Cette méthode détecte la présence de nitrites, un produit dérivé de certaines espèces azotées (par exemple, *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*). Cependant, certains agents pathogènes ne génèrent pas de nitrites (par exemple, *Enterococcus*, *Gonococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*), ce qui signifie que le paramètre « nitrites » n'est pas toujours un paramètre fiable pour confirmer une suspicion d'infection urinaire. Par conséquent, si des symptômes typiques sont présents, un résultat négatif à la bandelette urinaire est insuffisant pour exclure une infection [4].

Bien qu'il ne soit pas toujours avantageux en termes de temps ou de coût, la culture urinaire reste un test très important dans le cadre du diagnostic des infections urinaires, en particulier pour isoler le

micro-organisme infectieux. L'identification des espèces et l'antibiogramme permettent de déterminer la sensibilité et la résistance d'agents pathogènes spécifiques à une gamme d'antibiotiques à partir d'une uroculture positive. Les prestataires de soins de santé peuvent ainsi prescrire le traitement approprié [5]. Il ne s'agit pourtant pas encore d'une pratique courante à travers le monde. Et il peut être difficile d'imaginer que les patients soient obligés d'attendre un traitement approprié alors qu'ils souffrent. Néanmoins, cette transition pourrait avoir un impact énorme sur la lutte contre la résistance aux antimicrobiens.

Pouvoir exclure rapidement les infections urinaires sur le lieu de prise en charge pourrait contribuer à réduire le nombre d'antibiotiques prescrits inutilement, notamment si l'on considère que les cas suspects d'infection urinaire se révèlent négatifs à hauteur de 80% [6]. Par conséquent, une méthode rapide et fiable permettant d'exclure les infections urinaires peut conduire à une amélioration du flux de travail du laboratoire et de la gestion des antimicrobiens.

« Réaliser un dAST sur les échantillons d'urine positifs permet de réduire le délai de réponse de 24 h pour le profilage antibiotique et contribue ainsi à réduire l'utilisation empirique d'antibiotiques. »

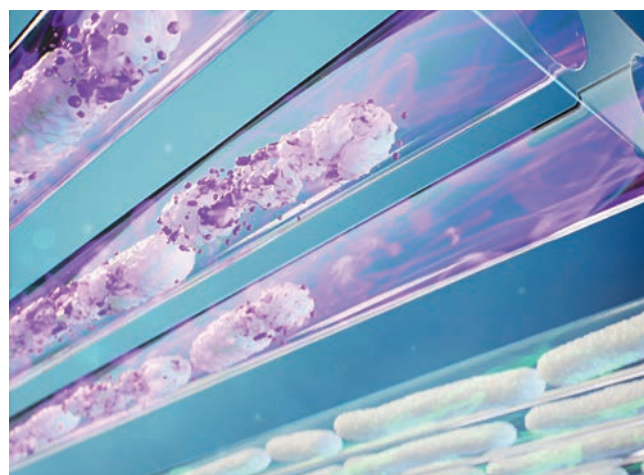


Fig. 2 Un échantillon présentant une infection urinaire est placé dans un système microfluidique.

Les analyseurs de biologie urinaire Systemx UF-Series utilisent la fluorocytométrie en flux, une technologie parvenant à exclure les échantillons IU négatifs, à optimiser la mise en culture et la charge de travail générale. Il est également possible d'utiliser des indicateurs bactériens permettant d'identifier rapidement les échantillons présentant des infections à bactéries Gram-négatif afin de réaliser un antibiogramme direct (dAST). Réaliser un dAST sur les échantillons d'urine positifs permet de réduire le délai de réponse de 24 h pour le profilage antibiotique et contribue ainsi à réduire l'utilisation empirique d'antibiotiques et à raccourcir le traitement global [7].

Inflammation vs infection – une distinction cruciale

La question visant à définir le caractère infectieux ou non de l'inflammation est vitale et constitue l'un des enjeux auxquels les cliniciens doivent répondre au quotidien. L'autre information critique consiste à savoir s'ils sont confrontés à une infection, virale ou bactérienne, car cela détermine la nécessité d'un antimicrobien.

« L'inflammation » décrit la réponse immunovasculaire du corps, quelle qu'en soit la cause. C'est la défense naturelle de notre corps contre les cellules endommagées, les agents physiques ou chimiques, les allergènes ou les organismes pathogènes. Le terme « infection » est utilisé lorsque des organismes pathogènes envahissent le tissu d'un organisme hôte, se multiplient et que le tissu affecté réagit à ces organismes et aux toxines qu'ils produisent. Les infections sont provoquées par des micro-organismes tels que des virus, des bactéries, des parasites ou des champignons ou par les toxines produites par ces micro-organismes.

« Une différenciation rapide et efficace entre les différentes pathologies inflammatoires est cliniquement très importante. »

Il est utile de différencier inflammation et infection car il existe également de nombreuses situations pathologiques où l'inflammation n'est pas provoquée par une invasion microbienne – par exemple, un traumatisme, une ischémie ou des maladies auto-immunes. Il existe également des situations pathologiques où l'invasion microbienne ne se traduit pas par une réponse inflammatoire classique.



Fig. 3 Il est de plus en plus difficile de combattre les micro-organismes avec des antimicrobiens.

Une différenciation rapide et efficace entre les différentes pathologies inflammatoires est cliniquement très importante car le médecin traitant doit décider du traitement approprié pour le patient – idéalement sans délai. Or, un diagnostic différentiel correct des présomptions d'infections par examen clinique, marqueurs biochimiques et hémocultures microbiologiques est à la fois coûteux et long. Cependant, si le laboratoire a une indication initiale rapide, certains tests de suivi pourraient être évités. En d'autres termes, le médecin peut commencer, voire, en cas de traitement déjà initié, adapter ou interrompre le traitement plus rapidement [8].

Paramètres d'inflammation étendus – de quelle manière peuvent-ils soutenir l'interprétation clinique ?

Disponibles sur les analyseurs d'hématologie Systemx XN-Series, les Extended Inflammation Parameters [Paramètres d'Inflammation Étendus] (EIP) sont des paramètres de diagnostic qui prennent en charge la mesure de l'activation des cellules immunitaires. La reconnaissance des schémas de réponse immunitaire permet de différencier l'inflammation et l'infection, les différentes causes pathogènes d'infection et les différents types de réponse immunitaire. Les EIP peuvent aider les cliniciens dans le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de troubles inflammatoires en :

- favorisant la différenciation entre inflammation et infection [9–11],
- soutenant la différenciation entre différentes causes pathogènes d'infection (par exemple, bactérienne, virale) [9, 12–14],
- favorisant la différenciation entre différents types de réponse immunitaire : réponse immunitaire précoce innée, cellulaire ou humorale. Cette information peut aider à identifier le stade de l'infection [10, 15–16].

Ainsi, les EIP fournissent des informations précieuses sur les pathologies inflammatoires [17].

Lutter contre la résistance croissante aux antipaludéens

Pour certaines personnes, le paludisme n'est qu'une maladie tropicale éloignée mais, pour d'autres, elle représente un défi permanent. Le paludisme reste l'une des préoccupations de santé publiques majeures dans le monde avec plus de 241 millions de personnes atteintes par la maladie et 627 000 décès rapportés en 2020 à l'échelle de la planète, selon le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [18]. Toutefois, les voyages et les migrations font qu'aujourd'hui, le paludisme concerne presque tous les pays de la planète.

« Le paludisme reste l'une des préoccupations de santé publiques majeures dans le monde avec plus de 241 millions de personnes atteintes par la maladie et 627 000 décès rapportés. »

Un diagnostic précoce et exact constitue un aspect essentiel des efforts à consentir pour non seulement contrôler le paludisme mais aussi la RAM. L'OMS recommande la mise en œuvre d'un test parasitologique pour tous les cas suspectés de paludisme, sous la forme d'un test de diagnostic rapide (TDR) ou d'un test microscopique, dans le but d'éviter tout traitement présomptif fondé sur la seule suspicion clinique et de réduire l'exposition inutile à des médicaments antipaludéens.

En Afrique sub-saharienne, jusqu'à 90% des fièvres sont traitées comme un paludisme présumé dans le système conventionnel de santé. Selon les estimations, seulement 20% des acheteurs d'antipaludéens de première intention dans le secteur de la vente au détail sont atteints du paludisme [19]. Les tests diagnostiques destinés à confirmer une infection par le paludisme avant le début du traitement sont cruciaux, sans pour autant être toujours disponibles.

« L'analyseur XN-31 est un outil idéal permettant une reconnaissance précise et une énumération automatique et rapide de la parasitémie du paludisme. »



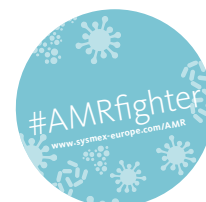
Fig. 4 Analyseur XN-31 – La lutte contre le paludisme commence par le diagnostic.

Sysmex, fort de son expertise en hématologie, peut aider les laboratoires et les cliniques à identifier une infection paludéenne avec fiabilité, à guider les décisions de traitement et à évaluer le succès du traitement. L'analyseur XN-31 est un outil idéal permettant une reconnaissance précise et une énumération automatique et rapide de la parasitémie du paludisme, indépendamment des compétences de l'opérateur ou de l'espèce impliquée. Une étude de 2019 détaille comment le XN-31 a permis de détecter le parasite en tant que tel et non des sous-produits tels que des antigènes, de l'hémozoïne ou des parasites phagocytosés dans les globules blancs, ce qui le rend beaucoup plus adapté à la détection du paludisme que les TDR et d'autres méthodes automatisées indirectes [20]. De plus, la mesure en parallèle d'une numération sanguine (CBC) constitue un moyen unique de fournir des données précieuses, utiles à la corrélation clinique.

Lutter ensemble contre la RAM

Les problèmes complexes nécessitent des solutions complexes – or, la RAM est un problème complexe. Au niveau gouvernemental et politique, de nombreux points doivent être pris en considération. Des recommandations doivent être fournies sur la prévention et la gestion des infections, ainsi que sur la mise en œuvre de programmes de gestion des antibiotiques. En conséquence, des campagnes de sensibilisation devraient être menées, au plus haut niveau politique, auprès du grand public et auprès des médecins traitants. L'un des chaînons intermédiaires essentiels est d'examiner comment fournir des outils de diagnostic spécifiques et rapides.

Reproduit avec l'aimable autorisation de Health Europa, www.healtheuropa.eu
© Health Europa 2022.



Références

- [1] **Organisation mondiale de la Santé (2020):** Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/fr/health-topics/antimicrobial-resistance>
- [2] **Murray CJL et al. (2021):** Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- [3] **Stamm WE, Norrby SR. (2001):** Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *The Journal of infectious diseases*, 183 Suppl 1, S1–S4. <https://doi.org/10.1086/318850>
- [4] **Schmiemann G et al. (2010):** The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Deutsches Arzteblatt international*, 107(21), 361–367. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0361>
- [5] **Bayot ML, Bragg BN. (2020):** Antimicrobial Susceptibility Testing. StatPearls Publishing; 2021 Jan. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539714/>
- [6] **Keller P. (2019):** Ein neuer Schritt zur schnelleren Urinanalytik. *Sysmex xtra 02/2019*: 50–52. <https://www.sysmex.de/academy/litration/xtra-epaper/xtra-online-urinalyse/ein-neuer-schritt-zur-schnelleren-urinalyse.html>
- [7] **Gilboe HM et al. (2021):** Rapid diagnosis and reduced workload for urinary tract infection using flowcytometry combined with direct antibiotic susceptibility testing. *Plos one*, 16(7), e0254064.
- [8] **Systemex Europe GmbH (2017):** Novel haematological parameters for rapidly monitoring the immune system response. <https://www.sysmex-europe.com/academy/library/documents/detail/novel-haematological-parameters-for-rapidly-monitoring-the-immune-system-response.html>
- [9] **Henriot I et al. (2016):** New parameters on the hematology analyzer XN-10 (Sysmex™) allow to distinguish childhood bacterial and viral infections. *Int J Lab. Hematol.* 39(1): 14–20. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12562>
- [10] **Nierhaus A et al. (2012):** Use of a weighted, automated analysis of the differential blood count to differentiate sepsis from non-infectious systemic inflammation: the intensive care infection score (ICIS). *Inflammation & allergy drug targets*, 11(2), 109–115. <https://doi.org/10.2174/187152812800392841>
- [11] **Nierhaus A et al. (2013):** Revisiting the white blood cell count: immature granulocytes count as a diagnostic marker to discriminate between SIRS and sepsis – a prospective, observational study. *BMC immunology*, 14, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-14-8>
- [12] **Ustyantseva IM et al. (2019):** Annotations journal" Polytrauma". https://www.sysmex.co.jp/pdf/journal/en/vol29_1_02.pdf (English translation)
- [13] **Prodjosoewojo S et al. (2019):** A novel diagnostic algorithm equipped on an automated hematology analyzer to differentiate between common causes of febrile illness in Southeast Asia. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(3), e0007183.
- [14] **Post A et al. (2021):** Infection Manager System (IMS) as a new hemocytometry-based bacteremia detection tool: A diagnostic accuracy study in a malaria-endemic area of Burkina Faso. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(3), e0009187. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009187>
- [15] **Cornet E et al. (2015):** Contribution of the new XN-1000 parameters NEUT-RI and NEUT-WY for managing patients with immature granulocytes. *Int J Lab. Hematol.* 37(5): e123–6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12372>
- [16] **Kaeslin M et al. (2016):** Improvement in detecting bacterial infection in lower respiratory tract infections using the Intensive Care Infection Score (ICIS). *LaboratoriumsMedizin*, 40(3), 175–182. <https://doi.org/10.1515/labmed-2016-0021>
- [17] **Systemex Europe GmbH (2018):** Looking deeper into inflammatory conditions from a laboratory and clinical perspective. *SEED Haematology*. <https://www.sysmex-europe.com/academy/library/documents/detail/seed-looking-deeper-into-inflammatory-conditions-from-a-laboratory-and-clinical-perspective.html>
- [18] **World Health Organization (2021):** World Malaria Report. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021>
- [19] **O'meara W et al. (2020):** Rational drug use, overuse and resistance. Duke University. <https://sites.duke.edu/wpomeara/research/rational-drug-use-overuse-and-resistance/>
- [20] **Pillay E et al. (2019):** Evaluation of automated malaria diagnosis using the Sysmex XN-30 analyser in a clinical setting. *Malar J.* 18(1): 15. doi: 10.1186/s12936-019-2655-8. <https://rdcu.be/cGanJ>