

Tests syndromiques rapides : qui est le gagnant ?



Dr Jean-Sébastien CASALEGNO – MCU-PH

Centre national de référence virus des infections respiratoires

Institut des Agents Infectieux, Hospices civils de Lyon

DESC « Pathologie Infectieuse et Tropicale » - 2018

Lien d'intérêt

- **Centre coordinateur Etude RIHN PCR multiplex respiratoire**
 - Responsable : Pr Bruno Lina et Pr François Vandenesch
 - Opérationnel : Dr Olivier Dauwalder et Dr Jean-sébastien Casalegno
 - Services Supports méthodologiques : Mr Julien Koehler, Mr Serrier Hassan et Mr Julien Bertiller

- Etude en cours a reçu des financement de BioMérieux® et GenMark®

- **Personnel:** aucun lien d'intérêt

OBJECTIFS

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

- **Définir** cette technologie
- **Démystifier** les argumentaires commerciaux
- **Identifier** les gains, les inconvénients, les freins
- **Positionner cet outil** par rapport aux outils de diagnostic déjà disponible

La technologie de PCR multiplex...

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

- **Technique de biologie moléculaire (PCR):**
 - **Amplification** exponentielle d'une séquence d'ARN ou d'ADN spécifique (couple d'amorce + enzyme TAQ polymérase)
 - **Détection** des séquences d'ADN produites (couple de sondes)
- **Multiplex**
 - Présence de plusieurs couples d'amorce et de sonde
 - Amplification/détection simultanée de 2 à 20 cibles

En pratique

1 prélèvement = 1 analyse = détection de 2-21 agents infectieux

...combinée à l'approche Point of Care (POC)

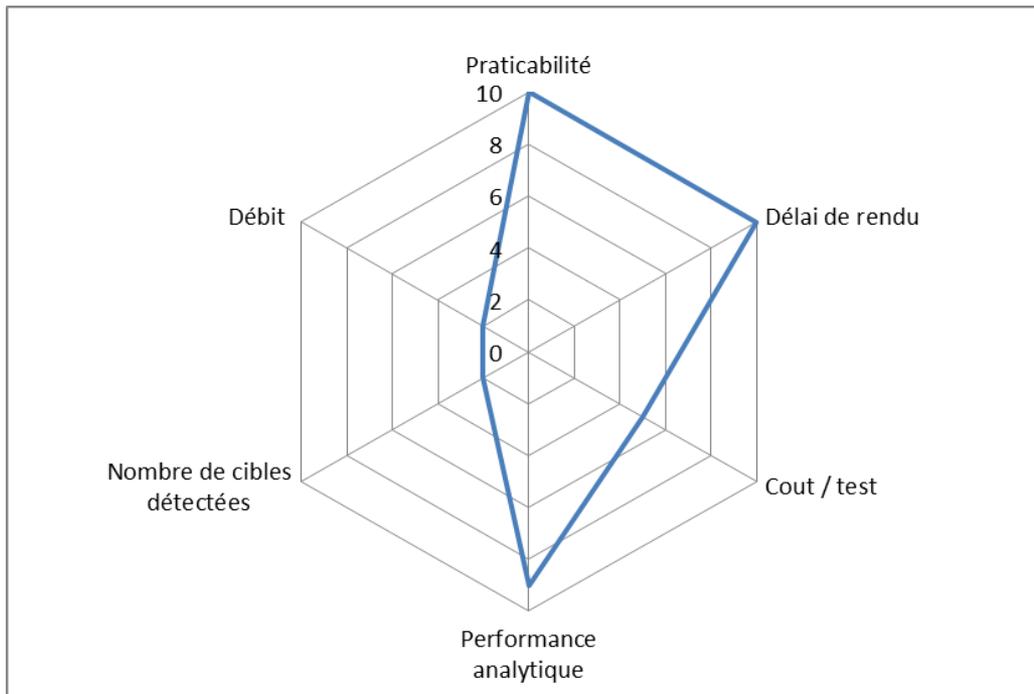
Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

Liste des techniques et fabricants non exhaustives



Alere™ i
(PCR)



GeneXpert™
- Cepheid®
(PCR)

Pratique: Réalisable hors d'un laboratoire

Rapide: rendu de 15mn à 1 heure

Performant: équivalent aux tests de routine

Couts/ test: souvent > tests de routine

Débit: est souvent < tests de routine

Panel limité: 1 ou 2 agents infectieux

Le test syndromique rapide

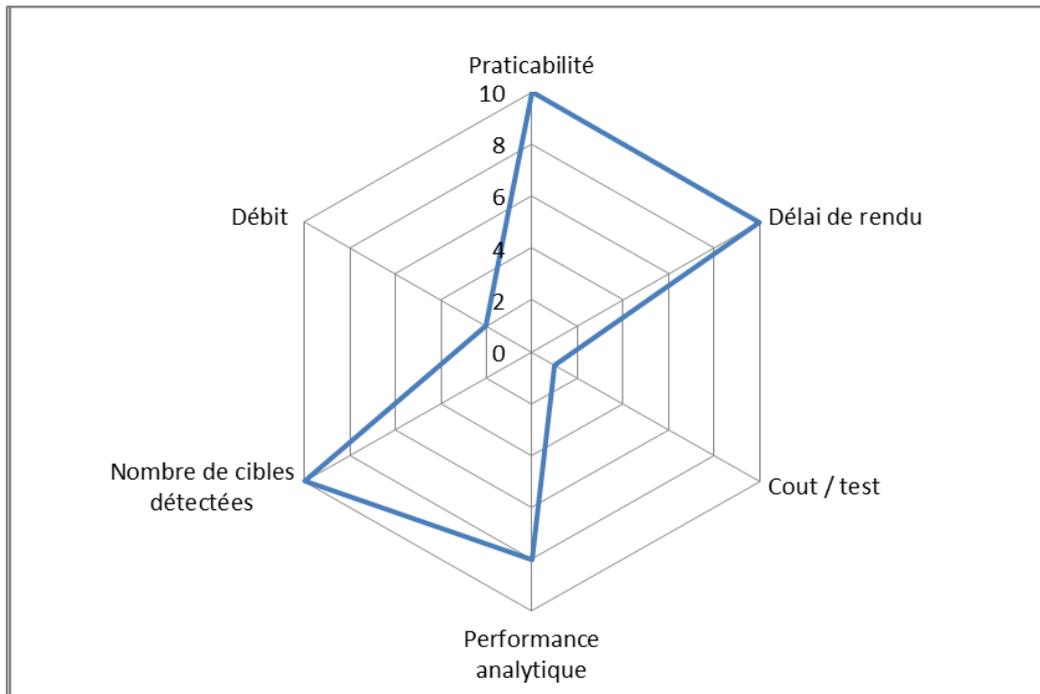
Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

Liste des techniques et fabricants non exhaustives



FilmArray®
bioMérieux®



ePlex®
GenMark®

Une technologie « hybride » POC / PCR multiplex

Panel adapté à la nature du prélèvement

Correspondant à syndrome infectieux (LCR, selles, respiratoire)

Le panel des test syndromiques respiratoires

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

Panel respiratoire haut

Disponible: FilmArray® ePlex®

Grippe A(H1N1) / A(H3N2) / B
 Picornavirus (rhinovirus + entérovirus)
 VRS
 Métapneumovirus
 MERS-CoV
 Coronavirus (229E, HKU1, NL63, OC43)
 Parainfluenza Virus (1,2,3,4)
 Adénovirus

Bordetella pertussis/parapertussis
Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

DISPONIBLE

Panel respiratoire bas

En développement: FilmArray®

Qualitatif

Chlamydia pneumoniae, *Mycoplasma pneumoniae*
Legionella pneumophila

Semi Quantitatif

Streptococcus pneumoniae, pyogenes, agalactiae
Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis
Escherichia coli, Enterobacter cloacae, aerogenes
Klebsiella pneumoniae group, oxytoca
Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex
Serratia marcescens

Grippe A/B
 Picornavirus (rhinovirus + entérovirus)
 VRS, Métapneumovirus
 MERS-CoV, Coronavirus
 Parainfluenza virus, Adénovirus

Gènes de résistance ATB : *mecA/C* MREJ
 KPC, NDM, Oxa-48, CTX-M, VIM, IMP

Performance des syndromiques respiratoires

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan



- Performance globalement équivalente aux PCR de routine (1)
- Performances similaires entre ePlex/FilmArray panel haut (1)



- Risque de contamination (faux positif)(2)
- Défaut de sensibilité sur certaines cibles

Performance globalement similaire aux techniques de références
Problème persistant de la contamination

Un principe simple...

Introduction

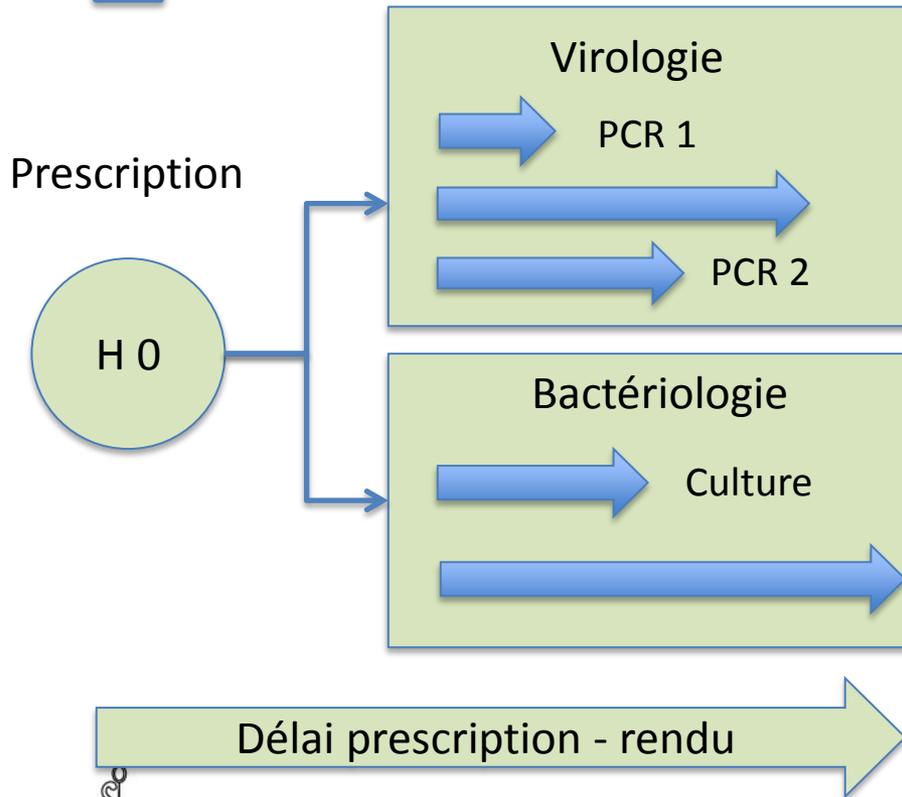
Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

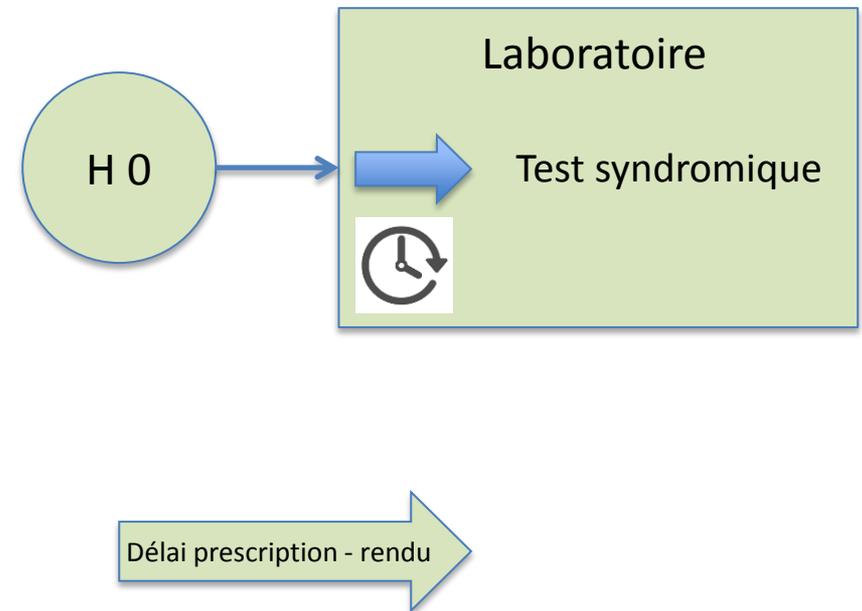
1

Tests réalisés en routine



2

Test syndromique rapide



Simplifie le *workflow*

Gain de temps étape « analytique » (au laboratoire)

... une mise en place plus complexe

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

- Le délai prescription – rendu dépend aussi:
 - délai de prescription-prélèvement-transport
 - fonctionnement 24/24 7/7 (laboratoire d'urgences)
- **Principe de réalité :**
 - Délai :
 - prescription-rendu < 4 heures : difficile
 - admission patient-rendu < 4 heures : impossible ?
 - Résultats non disponibles lors de la prise en charge initiale
 - Redondant avec les techniques de routine
 - Un test supplémentaire qui complexifie le « workflow »

Gain final dépend de l'organisation locale du laboratoire

Des premiers résultats modestes

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

Lancet Respiratory 2017 *Nathan J Brendish et al.* (3)

Méthodologie: Cohorte randomisée ouverte n= 720 (groupe contrôle 358, groupe interventionnel 362)

Inclusion: Adultes se présentant aux urgences avec IRA ou fièvre $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, admis en hospitalisation depuis moins de 24h

Objectif principal: comparer proportion de patients sous ATB

Objectifs secondaires: comparer la durée d'antibiothérapie, proportion d'antibiothérapies « courtes », durée moyenne de séjour, proportion de traitement antiviral adapté

Pas de différence: proportion ATB et durée moyenne d'ATB
Plus d'antibiothérapies courtes (17% contrôle vs 9%)
Réduction de la durée de séjour moyenne (6,8 j vs 5,7 j)

Des premiers résultats modestes

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

BMC 2017 *Denise Andrews et al.*(4)

Méthodologie: Cohorte randomisée (jour pair/impair) ouverte n= 606 (contrôle 211, interventionnel 334). Technique PCR multiplex rapide réalisée dans le service de soin

Inclusion: Adultes (consultants/hospitalisés) présentant syndrome grippal, IRA, +/- infection respiratoire basse.

Objectif principal: Comparaison de la durée moyenne de séjour

Objectifs secondaires: Impact sur l'utilisation des antibiotiques, les réadmissions, la mortalité, le délai admission résultat

Pas de différence sur la durée moyenne de séjour
Réduction du délai pour la mise en place des antiviraux
Meilleur traitement pour *Mycoplasma pneumoniae*

Des premiers freins identifiés...

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

1. La prescription d'antibiotiques (ATB) a lieu avant le rendu:

- Un délai de rendu parfois sub-optimal
 - ✓ **Lancet 2017**: Délai moyen prescription – rendu: **2,3 heures**
 - ± **BMC 2017** : Délai moyen admission – rendu: **19 heures**
- Un délai admission-traitement ATB court
 - ✓ Reco US PAC : traiter dans les 4 heures après admission
- NB: Prescriptions test/ATB souvent simultanées

2. Pas de modification de la prescription initiale (désescalade)

- Même avec un résultat positif pour un virus respiratoire

Délai prescription-rendu résultat optimal < 4 heures
Lever les freins à la désescalade de l'antibiothérapie

...de l'intérêt du *microbial stewardship*

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

1. Un levier possible pour réduire l'antibiothérapie

- **AJIC 2017** Lowe CF *et al.* (5)
 - **Méthodologie:** Protocole quasi expérimental, audit des prescriptions 2 CH Canada
 - **Inclusion:** Patients hospitalisés positifs pour 1 virus respiratoire, pas d'argument pour une infection bactérienne
- Résultat:** réduction de la durée moyenne des ATB de 1,3 j

2. Mais impact limité si panel haut utilisé seul

- **JID 2017** Semret M *et al.* (6)
 - **Méthodologie:** Suivi cohorte de 800 patients canadiens
- Résultats:** ATB associée aux critères radiologiques

**Un intérêt à intégrer ces tests au *microbial stewardship*
Mais impact limité avec le panel respiratoire haut**

Alors quand utiliser un test syndromique ?

Introduction

Cadre théorique

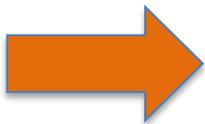
Mise en Pratique

Bilan

JAMA 2017 Morgan DJ *et al.* (7)

Table. Steps at Which Diagnostic Stewardship May Improve Testing for Common Infectious Disease Tests

	Ordering (Preanalytic)	Collection (Preanalytic)	Processing (Analytic)	Reporting (Postanalytic)
General principles	Test only if clinical presentation is consistent with the infectious etiology (high pretest probability)	Pay attention to sample collection and transport, to optimize yield and reduce contamination	Use adjunctive laboratory tests to distinguish colonization from infection	Report results in a format that guides appropriate practice
Urine cultures	Test only when symptoms suggest urinary tract infection or, if asymptomatic, concordant with guidelines (eg, urologic surgery, pregnancy)	Use aseptic technique—midstream clean catch after periurethral cleansing Obtain catheter sample from collection port (not bag), prefer newly inserted catheter	Only perform urine culture if pyuria present	Text interpreting result, eg, “multiple organisms indicating likely contamination”; “no pyuria, culture not performed” Selective reporting of antibiotic susceptibilities—display preferred antibiotics only
Blood cultures	Test only when symptoms of infection present (fever) Avoid repeat cultures unless concern for persistent or endovascular infection	Use aseptic technique—prefer peripheral samples obtained by trained phlebotomists Avoid catheter draws	Consider rapid testing on initial positive results, eg, polymerase chain reaction, PNA-FISH, MALDI-TOF	Text interpreting result, eg, “likely skin contaminant”; “ <i>Staphylococcus aureus</i> , likely pathogen consider infectious diseases consult” Selective reporting of antibiotic susceptibilities
<i>Clostridium difficile</i> testing	Test only when disease likely (eg, recent antibiotic exposure, >3 loose stools/d, duration >24 h, and no recent laxative use) Avoid tests of cure	Only collect and send loose stool (ie, that conforms to the container)	Consider use of a testing algorithm that includes toxin immunoassay	Text interpreting result, eg, “toxin-/PCR+ indicating possible colonization rather than disease”
Molecular detection panels (ie, “syndromic testing”)	Test only when pretest probability moderate to high for ≥2 targets on the panel, and when results will influence management	Use recommended collection and transport conditions to reduce contamination and optimize yield	Follow stringent contamination prevention guidance in the laboratory to avoid false-positive results	Selective suppression of results for tests on panel if other testing approach used in the laboratory (eg, <i>C difficile</i> testing on stool pathogen panel) Text interpreting results discussing colonization
Forms of automation	Clinical decision support requiring documentation of symptoms Hard stops for contraindications—eg, laxative use within 48 h of <i>C difficile</i> test)	Recording site and method of collection Orders requiring supplementary tests—eg, urinalysis before urine culture	Laboratory support systems performing cascades of tests	Prepopulated reports that can be reviewed and modified by laboratory personnel
Clinician education	Yes	No	No	Yes



“Test only when pretest probability moderate to high for ≥2 targets on the panel, and when results will influence management”

Les 3 principales règles

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

1

Délai prescription – rendu (< 4 heures)
Réalisation 24/24 7/7 laboratoire

2

Cadrer l'indication du test
Réduire les tests inappropriés

3

Revoir les prescriptions après le résultat
Réduire les antibiotiques inadaptés

Alors finalement qui gagne ?

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

L'industriel	<p>✓ Un nouveau marché avec peu de fournisseurs</p> <p>± Juste une PCR de plus ? (PCR routine, PCR multiplex, PCR POC)</p>
Le laboratoire	<p>✓ Un panel de PCR complet à portée de tous 24/24 et 7/7</p> <p>± Pas envisageable en systématique (cout, volume)</p>
Le médecin	<p>✓ Délai de rendu plus court</p> <p>± J'en fait quoi de mon coronavirus humain ?</p>
Le patient	<p>✓ En théorie c'est l'évidence</p> <p>± En pratique ça reste à démontrer...</p>

Pour que le patient gagne une bonne coopération est nécessaire :

- **L'industriel: des panels pertinents et des test performants**
- **Le laboratoire: un rendu prescription-résultat court**
- **L'infectiologue: cadrer l'utilisation de ces tests et des ATB**

Des Questions ?

Introduction

Cadre théorique

Mise en Pratique

Bilan

- L'utilisez vous déjà ? Dans quels contexte ?
- Sinon comment l'utiliseriez vous ?
- Quels sont les freins à la mise en place ?
- Avez-vous des expériences à partager ?

Merci pour votre attention

Bibliographie

1. **J Clin Microbiol. 2018.** Multicenter Evaluation of the ePlex Respiratory Pathogen Panel for the Detection of Viral and Bacterial Respiratory Tract Pathogens in Nasopharyngeal Swabs. *Babady NE et al.*
2. **Open Forum Infect Dis. 2016.** Delayed Diagnosis of Tuberculous Meningitis Misdiagnosed as Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis With the FilmArray Syndromic Polymerase Chain Reaction Panel. *Gomez CA et al.*
3. **Lancet Respiratory 2017.** Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Nathan JB et al.*
4. **BMC 2017.** Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use. *Denise A et al.*
5. **AJIC 2017.** Antimicrobial stewardship for hospitalized patients with viral respiratory tract infections. *Low CF et al.*
6. **JID 2017.** Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults. *Semret M et al.*
7. **JAMA 2017.** Diagnostic Stewardship Leveraging the Laboratory to Improve Antimicrobial Use. *Morgan DJ et al.*