



Outils diagnostiques biomoléculaires : quel impact ?

Audrey Mérens
HIA Bégin, Saint-Mandé

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

Intervenant : Audrey Mérens

Titre : Outils biomoléculaires : quel impact dans les IRB?

- 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
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

L'orateur ne souhaite pas répondre

OUI NON

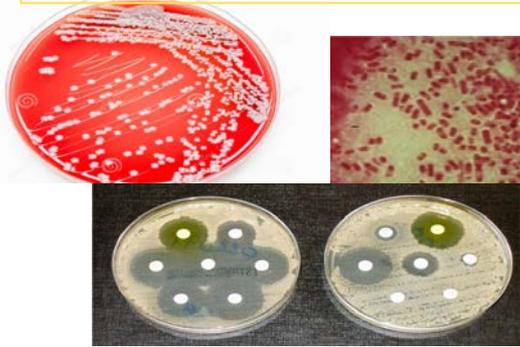
OUI NON

OUI NON

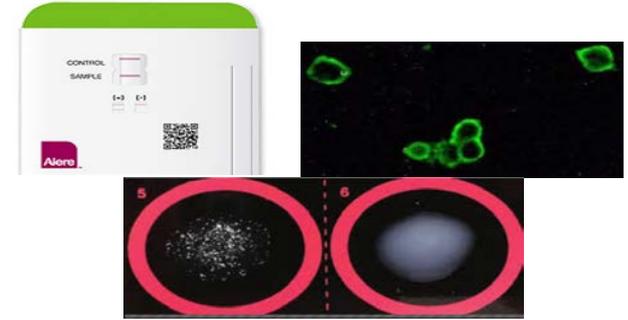
OUI NON

Diagnostic microbiologique

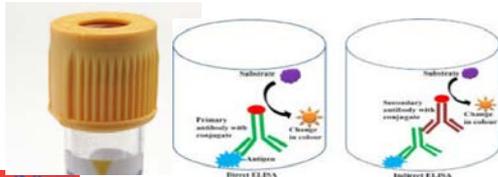
Examen direct- culture -
identification-antibiogramme



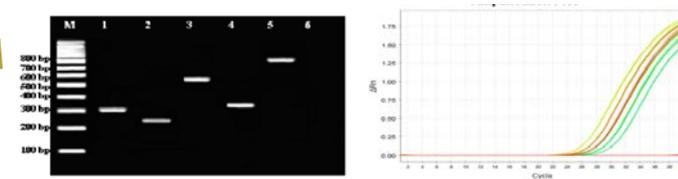
Détection d'antigènes



Sérologie



Détection génomique



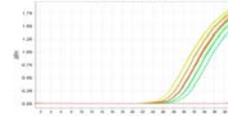
Evolution des techniques de PCR

PCR Conventionnelles



2004

PCR Spécifiques temps réel



2007

2010

PCR duplex/triplex rapides



2013

PCR multiplex



PCR multiplex syndromiques ultrarapides

Nouvelles PCR multiplex

- **Premier groupe:**
 - Nécessitant une extraction et une amplification distinctes
 - Respifinder
 - Seegene
 - Fast-Track
 - Etc...
 - Reste limitée au secteur de biologie moléculaire
 - Travail en série
 - Gros débit
 - Heures ouvrables

Les plateformes automatisées



Anyplex, Seegene, Eurobio

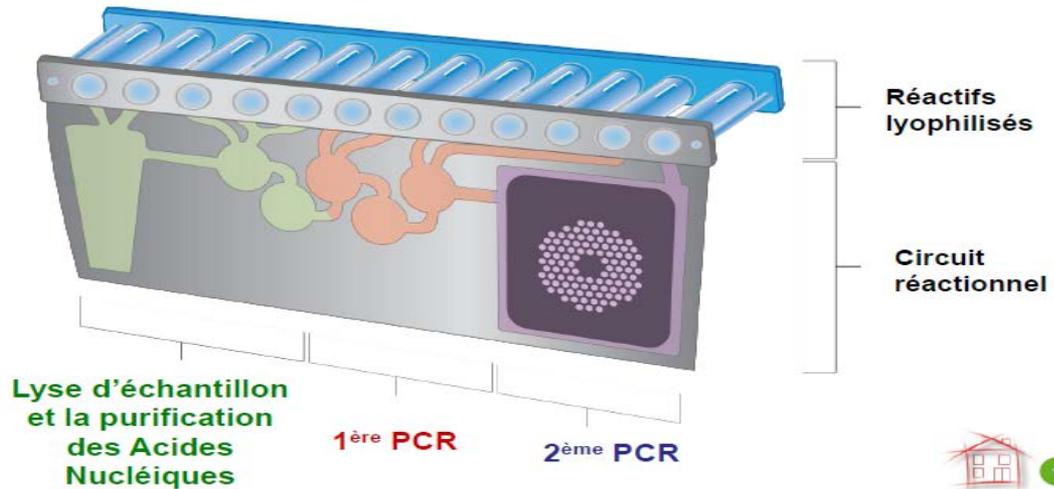
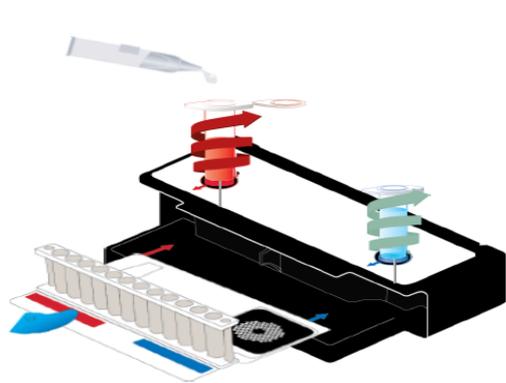
Nouvelles PCR multiplex

- Deuxième groupe :
 - Extraction et amplification en un temps
 - Possibilité de réalisation au coup par coup
 - Utilisation parfois très simple et rapide permettant d'envisager
 - Augmentation du nombre de personnels habilités
 - Réalisation en dehors des secteurs de biologie moléculaire
 - Réalisation en dehors des heures ouvrables
 - Et donc de réels résultats « en temps réel » ou du moins « en temps utile »

Filmarray (Biomérieux)



Temps de manipulation:
2 minutes



Filmarray- Biomérieux



Un patient à la fois

Eplex Genmark



Dispense sample



Scan barcode



Insert cartridge



Start Run

Le « panel » : adapté aux IRB

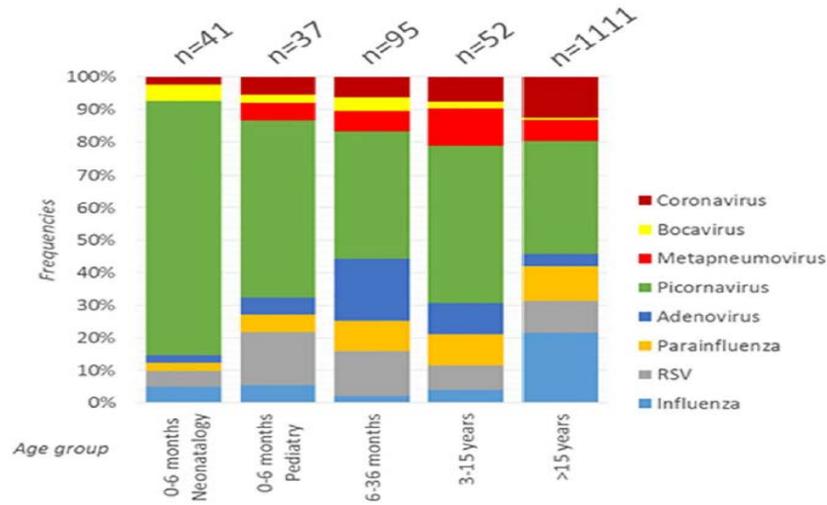
Infections respiratoires basses

Bronchiolite
Bronchite
Surinfection de BPCO, de DDB
Pneumopathie

RESEARCH ARTICLE

Usefulness of multiplex PCR methods and respiratory viruses' distribution in children below 15 years old according to age, seasons and clinical units in France: A 3 years retrospective study

Benoit Visseaux^{1*}, Gilles Collin¹, Houria Ichou¹, Charlotte Charpentier¹, Samia Benchafer², Madalina Dumitrescu², Lahcene Altia¹, Bogdan Cojocaru³, Luc Desfrère⁴, Diane Descamps¹, Laurent Mandelbrot⁵, Nadhira Houhou-Fidouh¹

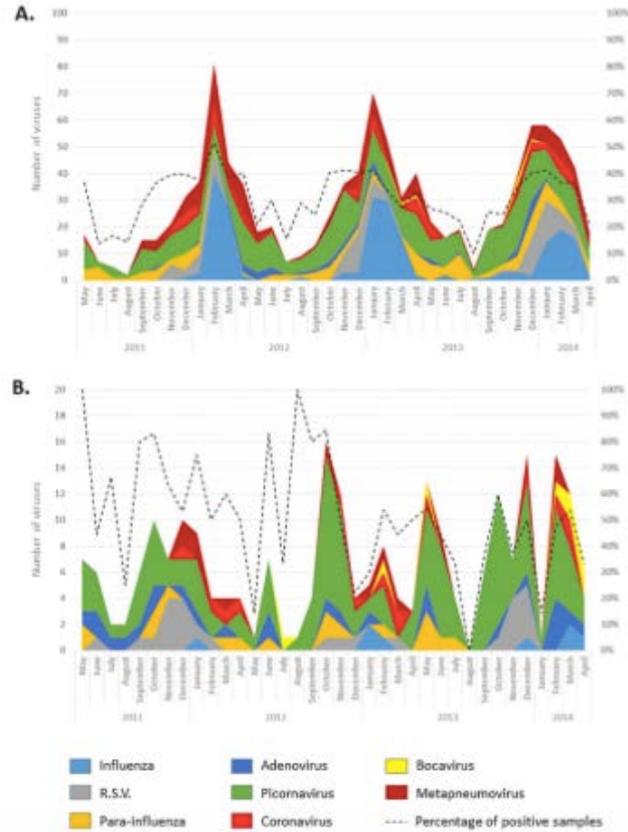


Test Respifinder
381 tests
51,4% de positivité chez l'enfant

Fluctuations saisonnières et diversité

ADULTE

ENFANT



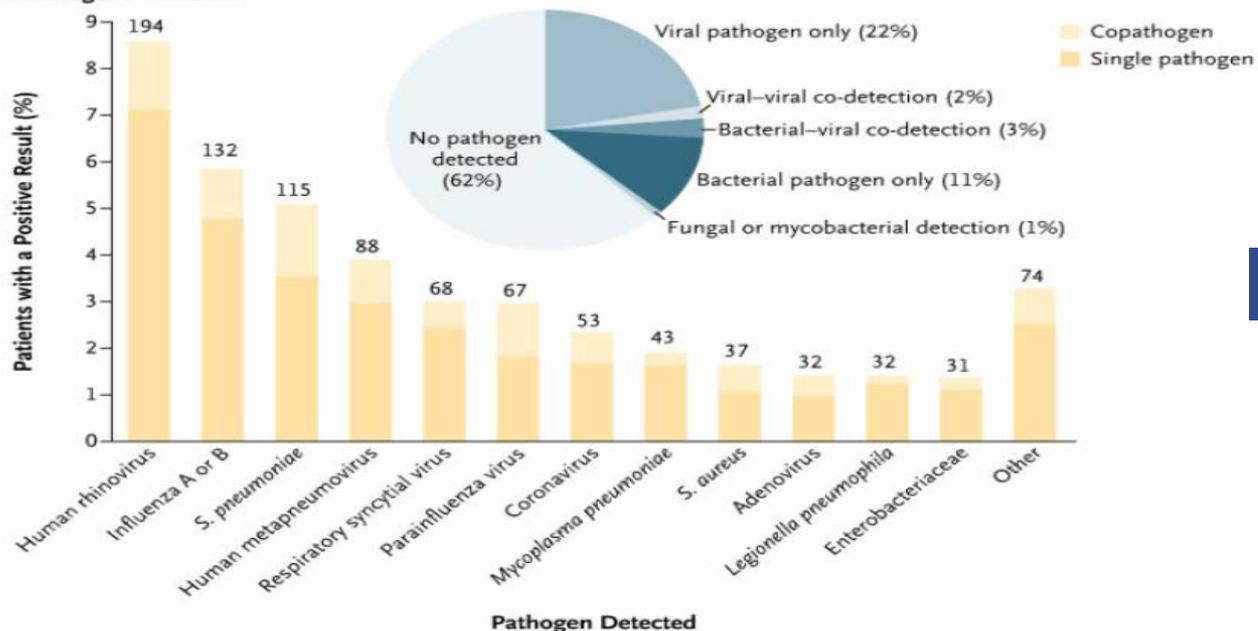
Visseaux et al,
PlosOne 2017

PAC : la part des virus de plus en plus documentée

- De Welte, Thorax, 2012
 - PAC non hospitalisées : virus 17%
 - PAC hospitalisées : virus 10%
 - PAC réa : virus 3%
- Das et al, ESCAPED Study, CMI 2015
 - PAC non sévères aux urgences
 - Virus 28%

PAC nécessitant une hospitalisation

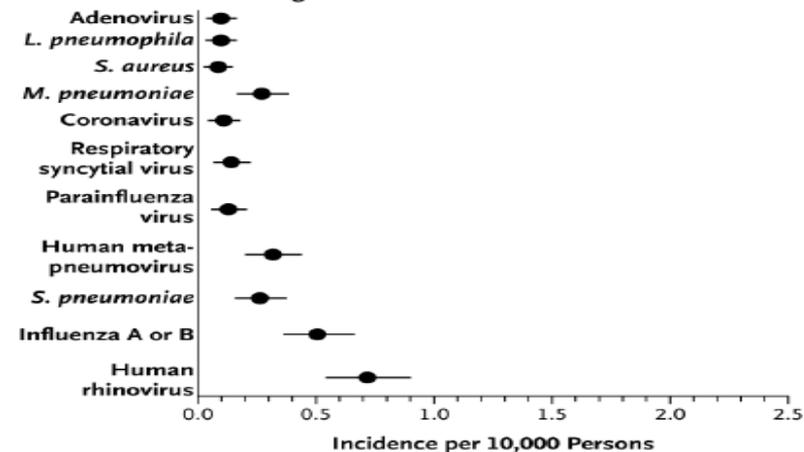
A Specific Pathogens Detected



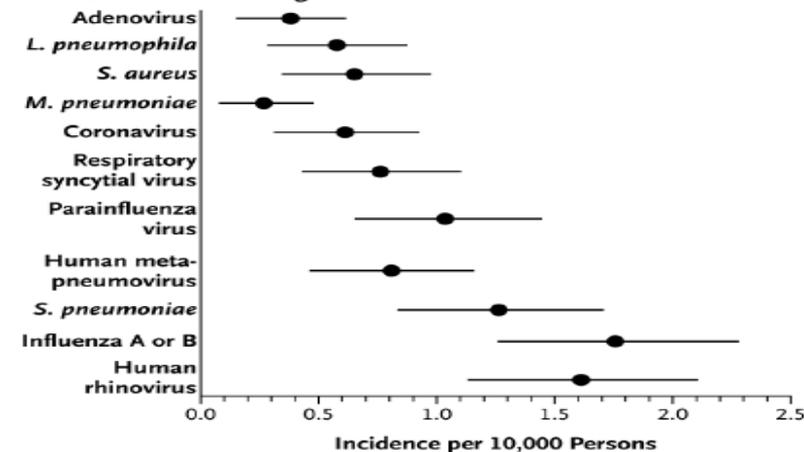
Virus 24%

JAIN et al, NEJM, 2015

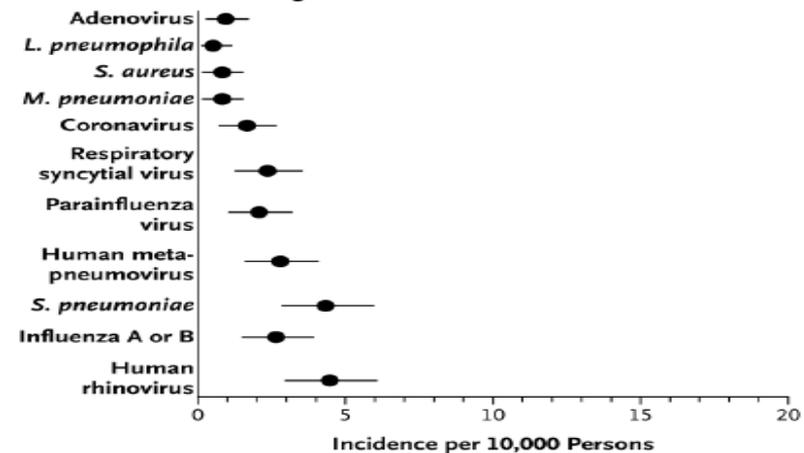
A Persons 18–49 Yr of Age



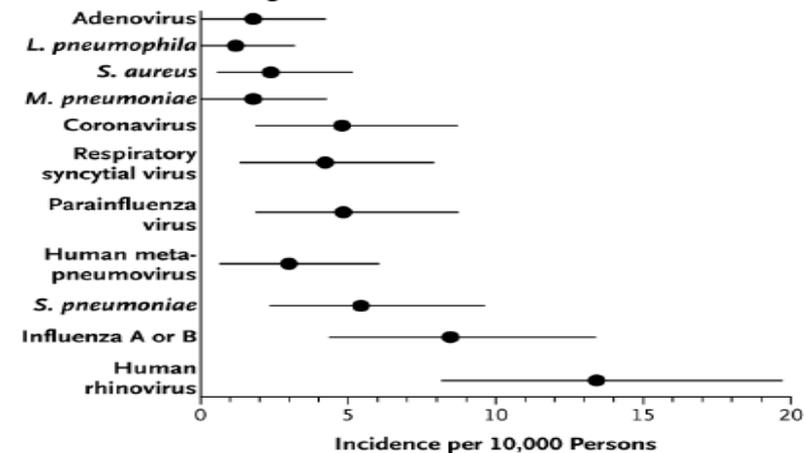
B Persons 50–64 Yr of Age



C Persons 65–79 Yr of Age



D Persons ≥80 Yr of Age



Panel respiratoire : RP2Plus

Virus	Bactéries
<ul style="list-style-type: none">● Adénovirus● Coronavirus HKU1● Coronavirus NL63● Coronavirus 229E● Coronavirus OC43● MERS Coronavirus*● Métapneumovirus humain● Rhinovirus humain/Entérovirus● Virus de la grippe A● Virus de la grippe A/H1● Virus de la grippe A/H1-2009● Virus de la grippe A/H3● Virus de la grippe B● Virus parainfluenza 1● Virus parainfluenza 2● Virus parainfluenza 3● Virus parainfluenza 4● Virus respiratoire syncytial	<ul style="list-style-type: none">● <i>Bordetella pertussis</i>● <i>Bordetella parapertussis*</i>● <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>● <i>Mycoplasma pneumoniae</i>



Ajout de *Bordetella parapertussis*



Ajout du MersCoV
+++

22 cibles
45 minutes

L'étendue des panels progresse

Les panels Allplex™

RP1 CE IVD

- *Influenza A*
- *Influenza B*
- *VRS A*
- *VRS B*
- *Flu A – H1*
- *Flu A – H1-pdm09*
- *Flu A – H3*
- *IC*

RP2 CE IVD

- *Adenovirus*
- *Enterovirus*
- *ParaInfluenza 1*
- *ParaInfluenza 2*
- *ParaInfluenza 3*
- *ParaInfluenza 4*
- *Metapneumovirus*
- *IC*

RP3 CE IVD

- *Bocavirus*
- *Rhinovirus*
- *Coronavirus NL63*
- *Coronavirus 229E*
- *Coronavirus OC43*
- *IC*

RP4 CE₀₀₈₅ IVD

- *M. pneumoniae*
- *C. pneumoniae*
- *L. pneumophila*
- *H. influenza*
- *S. pneumoniae*
- *B. pertussis*
- *B. parapertussis*
- *IC*

Seuil de détection : 100 copies / réaction

Seegene

Panel Pneumonia Plus (Filmarray)

- **9 virus** : grippe A, grippe B, Adenovirus, Coronavirus, Virus parainfluenzae, Rhinovirus/enterovirus, hMPV, MERSCov
- **3 bactéries atypiques** : *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*
- **15 bactéries**: pneumocoque, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*, *S. aureus*, SA, SB, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*...
- **7 gènes de résistance bactérienne aux antibiotiques**

1 heure

Performances analytiques ?



Les études sélectionnées concernaient 3 kits (FilmArray, Verigene, Prodesse)

Systematic review

Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis

H.-S. Huang ^{1,2}, C.-L. Tsai ¹, J. Chang ⁴, T.-C. Hsu ^{2,3}, S. Lin ^{2,5}, C.-C. Lee ^{2,3,*}

Characteristics of BioFire FilmArray RP, Nanosphere Verigene RV+ Test and Hologic Gen-Probe Prodesse assays

Name	BioFire FilmArray	Verigene	GenProbe Prodesse
Technology	Melting curve analysis	Gold nanoparticles with silver signal amplification	Melting curve analysis
Assays Targets	Respiratory panel <ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Coronavirus HKU1 • Coronavirus NL63 • Coronavirus 229E • Coronavirus OC43 • hMPV • Human Rhinovirus/enterovirus • FluA • FluA/H1 • FluA/H3 • FluA/H1–2009 • Influenza B • Parainfluenza virus 1 • Parainfluenza virus 2 • Parainfluenza virus 3 • Parainfluenza virus 4 • RSV 	Respiratory virus plus test <ul style="list-style-type: none"> • FluA-H1 • FluA-2009 H1N1 • FluA-H3 • FluA • Influenza B • RSV A • RSV B 	ProFlu+, ProFAST+, ProAdeno+, ProParaflu+, Pro hMPV+ <ul style="list-style-type: none"> • ProFlu+: FluA, influenza B, RSV • ProFAST+: Seasonal FluA/H1, seasonal FluA/H3, 2009 H1N1 influenza • ProAdeno+: Adenovirus • ProParaflu+: Parainfluenza 1, parainfluenza 2, parainfluenza 3 • Pro hMPV+: hMPV
Throughput	1 sample per instrument	1 sample per processor	14 samples per run
Run time (hours)	1	<2.5	4–5
Hands-on time	2 minutes	5 minutes	1.5 hours
Sample preparation included?	Yes	Yes	No
Reagent storage conditions	Room temperature	2–8°C and –20°C	–70°C

5510 patients



Accuracy estimates of included studies

Test	Sensitivity (95% confidence interval)	Specificity (95% confidence interval)	LR+ (95% confidence interval)	LR- (95% confidence interval)	AUC (95% confidence interval)
Influenza A virus					
FilmArray	0.911 (0.848, 0.949)	0.995 (0.988, 0.998)	186 (74.9, 368)	0.0928 (0.052, 0.153)	0.99 (0.98, 1)
Verigene	0.949 (0.882, 0.979)	0.982 (0.944, 0.995)	65.2 (15.9, 185)	0.058 (0.0206, 0.122)	0.99 (0.98, 1)
Prodesse	0.954 (0.871, 0.985)	0.983 (0.973, 0.989)	57.65 (40.48, 76.94)	0.053 (0.022, 0.0896)	0.99 (0.99, 1)
Summary	0.940 (0.902, 0.964)	0.987 (0.979, 0.992)	76.9 (42.4, 126)	0.06 (0.03, 0.101)	0.99 (0.98, 1)
Influenza B virus					
FilmArray	0.822 (0.689, 0.905)	0.994 (0.980, 0.998)	167.50 (40.9, 503.00)	0.188 (0.093, 0.313)	0.98 (0.94, 1)
Prodesse	0.963 (0.907, 0.986)	0.992 (0.969, 0.998)	136.73 (30.5, 385)	0.04 (0.014, 0.097)	0.99 (0.99, 1)
Summary	0.932 (0.877, 0.963)	0.993 (0.986, 0.997)	154.4 (66.5, 304)	0.072 (0.034, 0.124)	0.99 (0.99, 1)
RSV					
FilmArray	0.911 (0.821, 0.958)	0.987 (0.971, 0.994)	73.1 (29.4, 150)	0.09 (0.0412, 0.172)	0.98 (0.98, 0.99)
Verigene	0.977 (0.929, 0.993)	0.993 (0.962, 0.999)	219.30 (23.5, 868)	0.027 (0.0076, 0.072)	0.99 (0.98, 1)
Summary	0.942 (0.84, 0.972)	0.991 (0.980, 0.996)	109.45 (47.5, 226)	0.06 (0.03, 0.118)	0.99 (0.99, 1)
Adenovirus					
FilmArray	0.670 (0.516, 0.794)	0.991 (0.961, 0.998)	86.9 (20.3, 273)	0.337 (0.212, 0.494)	0.89 (0.85, 0.91)
hMPV					
FilmArray	0.914 (0.835, 0.956)	0.999 (0.854, 1)	74.5 (29.4, 188.98)	0.167 (0.093, 0.301)	0.98 (0.97, 0.99)

AUC, area under the curve; hMPV, human metapneumovirus; LR-, negative likelihood ratio; LR+, positive likelihood ratio; RSV, respiratory syncytial virus.

Excellentes sensibilité et spécificité

Accuracy estimates of included studies

Test	Sensitivity (95% confidence interval)	Specificity (95% confidence interval)	LR+ (95% confidence interval)	LR- (95% confidence interval)	AUC (95% confidence interval)
Influenza A virus					
FilmArray	0.911 (0.848, 0.949)	0.995 (0.988, 0.998)	186 (74.9, 368)	0.0928 (0.052, 0.153)	0.99 (0.98, 1)
Verigene	0.949 (0.882, 0.979)	0.982 (0.944, 0.995)	65.2 (15.9, 185)	0.058 (0.0206, 0.122)	0.99 (0.98, 1)
Prodesse	0.954 (0.871, 0.985)	0.983 (0.973, 0.989)	57.65 (40.48, 76.94)	0.053 (0.022, 0.0896)	0.99 (0.99, 1)
Summary	0.940 (0.902, 0.964)	0.987 (0.979, 0.992)	76.9 (42.4, 126)	0.06 (0.03, 0.101)	0.99 (0.98, 1)
Influenza B virus					
FilmArray	0.822 (0.689, 0.905)	0.994 (0.980, 0.998)	167.50 (40.9, 503.00)	0.188 (0.093, 0.313)	0.98 (0.94, 1)
Prodesse	0.963 (0.907, 0.986)	0.992 (0.969, 0.998)	136.73 (30.5, 385)	0.04 (0.014, 0.097)	0.99 (0.99, 1)
Summary	0.932 (0.877, 0.963)	0.993 (0.986, 0.997)	154.4 (66.5, 304)	0.072 (0.034, 0.124)	0.99 (0.99, 1)
RSV					
FilmArray	0.911 (0.821, 0.958)	0.987 (0.971, 0.994)	73.1 (29.4, 150)	0.09 (0.0412, 0.172)	0.98 (0.98, 0.99)
Verigene	0.977 (0.929, 0.993)	0.993 (0.962, 0.999)	219.30 (23.5, 868)	0.027 (0.0076, 0.072)	0.99 (0.98, 1)
Summary	0.942 (0.84, 0.972)	0.991 (0.980, 0.996)	109.45 (47.5, 226)	0.06 (0.03, 0.118)	0.99 (0.99, 1)
Adenovirus					
FilmArray	0.670 (0.516, 0.794)	0.991 (0.961, 0.998)	86.9 (20.3, 273)	0.337 (0.212, 0.494)	0.89 (0.85, 0.91)
hMPV					
FilmArray	0.914 (0.835, 0.956)	0.999 (0.854, 1)	74.5 (29.4, 188.98)	0.167 (0.093, 0.301)	0.98 (0.97, 0.99)

AUC, area under the curve; hMPV, human metapneumovirus; LR-, negative likelihood ratio; LR+, positive likelihood ratio; RSV, respiratory syncytial virus.

Sensibilité plus basse sur les
adénovirus mais souci corrigé sur
nouvelle version du kit (RP2+)



Multicenter Evaluation of the ePlex Respiratory Pathogen Panel for the Detection of Viral and Bacterial Respiratory Tract Pathogens in Nasopharyngeal Swabs

✉ N. Esther Babady,^a Matthew R. England,^b Kristen L. Jurcic Smith,^c Taojun He,^{a,d} Dona Saumya Wijetunge,^b ✉ Yi-Wei Tang,^{a,e} Robin R. Chamberland,^f Marilyn Menegus,^{c,†} Ella M. Swierkosz,^f Robert C. Jerris,^g Wallace Greene^b

- Temps de manipulation 1 min 35
- Délai de rendu 1 h 45
- 2908 échantillons
- Comparaison au Filmarray RP
- Concordance globale : 95%



Panel élargi, sensibilité très satisfaisante

- Augmentation du nombre de documentations microbiologiques : significativité ?

Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia

Wesley H. Self,¹ Derek J. Williams,² Yuwei Zhu,³ Krow Ampofo,⁴ Andrew T. Pavia,⁵ James D. Chappell,⁶ Weston C. Hynes,² Chris Stockmann,³ Anna M. Bramley,¹¹ Eileen Schneider,¹¹ Dean Erdman,¹¹ Lyn Finelli,¹¹ Seema Jain,¹¹ Kathryn M. Edwards,⁷ and Carlos G. Grijalva⁸

PCR multiplex 13 virus Prélèvements naso ou oropharyngés

ENFANT

Table 2. Prevalence of Respiratory Virus Detection With rRT-PCR in Asymptomatic Controls and Patients With CAP <18 Years Old

Virus	Asymptomatic Children, No. (%) (n = 521)	Children With CAP, No. (%) (n = 832)	P Value ^a	aOR (95% CI) ^b	AF (95% CI)
Any virus ^c	127 (24.4)	572 (68.8)	<.01	NC ^d	NC
hRV	90 (17.3)	182 (21.9)	.04	1.13 (.84–1.51)	0.12 (–.18–.34)
RSV	10 (1.9)	221 (26.6)	<.01	15.2 (7.92–29.2)	0.93 (.87–.97)
hMPV	8 (1.5)	126 (15.1)	<.01	10.4 (5.02–21.6)	0.90 (.80–.95)
AdV	16 (3.1)	53 (6.4)	<.01	1.77 (.99–3.17)	0.44 (–.01 to .68)
Influenza (A and B)	0	28 (3.4)	<.01	NC	NC
PIV (types 1–3)	10 (1.9)	39 (4.7)	.01	2.29 (1.11–4.69)	0.56 (.10–.79)
CoV (229E, HKU1, NL63, OC43)	8 (1.5)	37 (4.5)	<.01	3.17 (1.44–6.99)	0.68 (.31–.86)

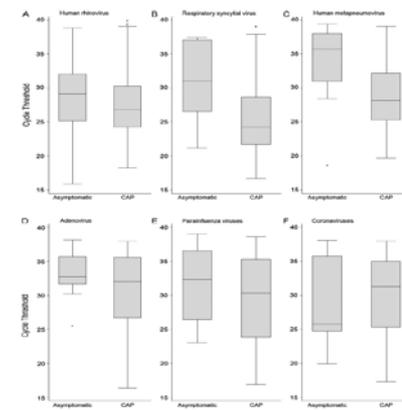
ADULTE

Table 3. Prevalence of Respiratory Virus Detection With rRT-PCR in Asymptomatic Controls and Patients With CAP ≥18 Years Old

Virus	Asymptomatic Adults, No. (%) (n = 238)	Adults With CAP, n (%) (n = 192)	P Value ^a	aOR (95% CI) ^b	AF (95% CI)
Any virus ^c	5 (2.1)	47 (24.5)	<.01	NC ^d	NC ^d
hRV	2 (0.8)	21 (10.9)	<.01	13.4 (3.04–59.1)	0.93 (.67–.98)
RSV	0	3 (1.6)	.09	NC ^d	NC
hMPV	1 (0.4)	8 (4.2)	.01	13.5 (1.65–110)	0.93 (.39–.99)
AdV	0	3 (1.6)	.09	NC	NC
Influenza (A and B)	0	5 (2.6)	.02	NC	NC
PIV (types 1–3)	0	3 (1.6)	.09	NC	NC
CoV (229E, HKU1, NL63, OC43)	2 (0.8)	6 (3.1)	.14	3.19 (.59–17.1)	0.69 (–.69 to .94)

Self et al, JID 2016

- Chez l'enfant : 24,4% des enfants asymptomatiques présentent une PCR positive pour 1 des 13 virus testés
 - A opposer à 2,1% des adultes
- Signification clinique de la présence de virus grippal, VRS et metapneumovirus plus importante
- Intérêt de la charge virale pour s'orienter ?



Quel impact en pratique ?

- Amélioration du pronostic ?
- Contribution au bon usage des antibiotiques ?
 - Éviter des prescriptions inutiles ?
 - Désescalade ?
 - Elargissement du spectre ?
- Optimisation de l'utilisation des antiviraux ?
 - Moins d'oseltamivir non justifié
 - Plus d'oseltamivir si indiqué
- Fluidification du parcours de soins du patient ?
 - Diminution du taux d'hospitalisation ?
 - Désengorgement des urgences ?
 - Fléchage plus rapide vers le service adapté ?
 - Diminution de la DMS ?
- Mise en place plus précoce des précautions complémentaires d'hygiène ?

PCR multiplex versus « autres techniques »

Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients

Urania Rappo,^{2*} Audrey N. Schuetz,^{1,2,3*} Stephen G. Jenkins,^{2,3} David P. Calfee,² Thomas J. Walsh,^{2,4} Martin T. Wells,⁵ James P. Hollenberg,² Marshall J. Glesby²

Department of Medicine, Division of Clinical Epidemiology and Evaluative Sciences Research,² Department of Medicine, Division of Infectious Diseases,¹ Department of Pathology and Laboratory Medicine,³ and Departments of Pediatrics and Microbiology & Immunology,⁴ Weill Cornell Medicine, New York, New York, USA; Department of Statistical Science, Cornell University, Ithaca, New York, USA⁵

- Etude rétrospective avant/après, Etats-Unis
- Critère inclusion : positivité pour un virus chez un patient des urgences ou hospitalisé depuis moins de 48 h pour symptômes respiratoires
- Avant : saison 2010-2011, 198 patients, techniques variées TDR, PCR (grippe A, B, VRS), +/- Luminex, +/- IF, cultures
- Après : 2011-2012, 139 patients, Filmarray
- Après :
 - Diminution du délai diagnostique pour la grippe (1,7 h vs 7,7 h) mais surtout pour les autres virus (1,7 h vs 13,5h)
 - Analyse multivariée, pour les grippés
 - Moins d'admission en hospitalisation
 - Durée de séjour diminuée
 - Moins d'antibiotiques prescrits
 - Moins de radiographie

Pédiatrie

- Etude rétrospective avant/après
- « Acute respiratory illness », urgences
- 2011-2012 :
 - PCR grippe A, B et VRS et pour 11% PCR VPI 1-3 et pour 1% PCR hMPV
 - 365 enfants
- 2012-2013 :
 - FilmArray
 - 771 enfants
- **Pas de différence sur le nombre d'antibiothérapies prescrites**
- **Mais durée d'antibiothérapie plus courte**
- **Si test positif : durée de séjour diminuée**

IMPACT POSITIF si résultat obtenu dans les 4 heures



Clinical impact of rapid molecular detection of respiratory pathogens in patients with acute respiratory infection



M. Echavarría^{a,b,*}, D.N. Marcone^a, M. Querci^c, A. Seoane^d, M. Ypas^d, C. Videla^b, C. O'Farrell^{a,c}, S. Vidaurreta^f, J. Ekstrom^f, G. Carballal^a

- Etude prospective, randomisée, 2016-2017
- 432 patients non immunodéprimés **avec IRB** (156 enfants 2-6 ans , 276 adultes)
- Taux d'hospitalisation de 18,6% chez l'enfant et 12% chez l'adulte
- 2 bras :
 - Immunofluorescence : 8 virus (ADV, Inf A, Inf B, PIV 1-3, hMPV, VRS)
 - Filmarray : 17 virus + 3 bactéries atypiques
- Objectifs : « to determine if **timely** aetiologic diagnosis could have an impact on medical management in relation to antibiotic and antiviral prescription and use of complementary studies »

Diagnostic positif :
81% Filmarray vs 31% IF

Délai :
1h52 Filmarray vs 26 h pour IF

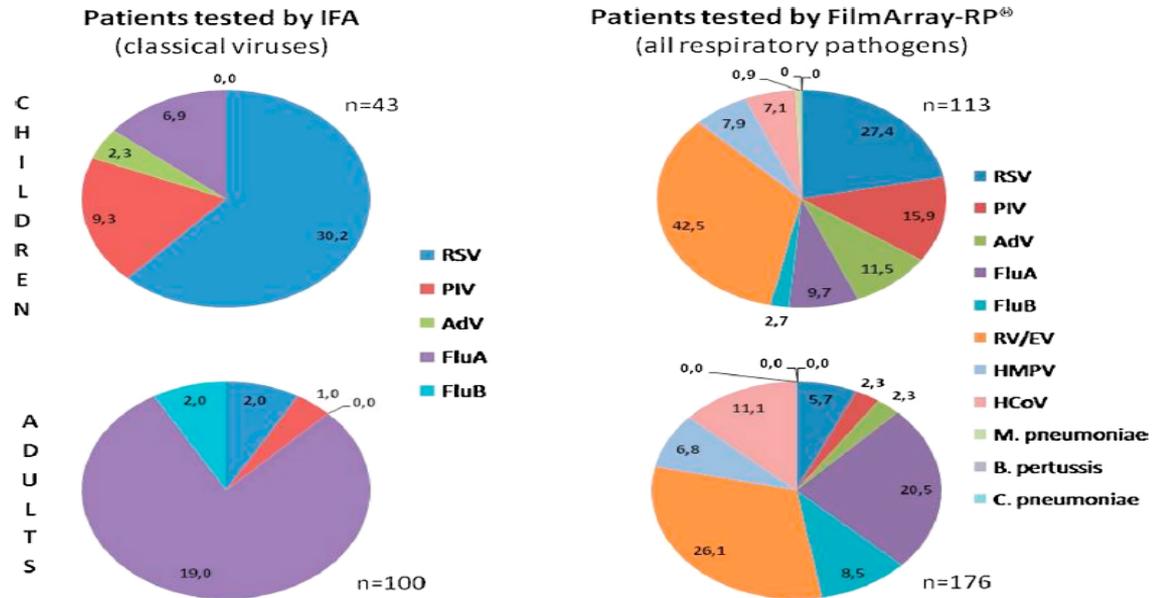


Fig. 1. Distribution of positive results by age and diagnostic method.

Changes in medical management in children and adults by diagnostic method.

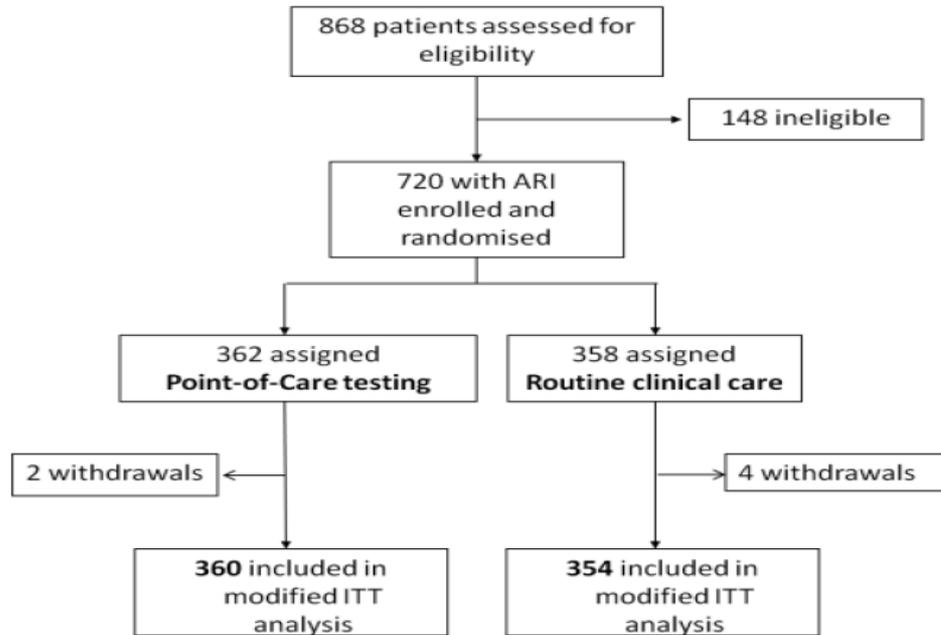
	Univariate Analysis				Multivariate Analysis ^a		Multivariate Analysis ^b		
	FilmArray-RP		IFA		p	OR (CI95%)	p	OR (CI95%)	p
	n	(%)	n	(%)					
Children	113		43						
Total n of children with a medical change	62	(54.8)	6	(13.9)	< 0.001	7.77 (3.02–20.03)	< 0.001	8.07 (3.03–21.47)	< 0.001
Decrease in antibiotic prescriptions	26	(23.0)	1	(2.3)	0.001	13.17 (1.71–101.01)	0.013	12.23 (1.56–96.09)	0.017
Increase in antibiotic prescriptions	2	(1.8)	1	(2.3)	0.697				
Decrease in oseltamivir prescriptions	2	(1.8)	1	(2.3)	0.621				
Increase in oseltamivir prescriptions	2	(1.8)	1	(2.3)	0.621				
Decrease in complementary studies	29	(25.7)	2	(4.7)	0.001	6.84 (1.53–30.49)	0.012	9.64 (2.13–43.63)	0.003
Increase in complementary studies	6	(5.1)	0	(0.0)	0.087				
Adults	176		100						
Total n of adults with a medical change	55	(31.3)	14	(14.0)	0.001	2.60 (1.35–5.01)	0.004	2.67 (1.32–5.40)	0.006
Decrease in antibiotic prescriptions	24	(13.6)	1	(1.0)	0.001	15.90 (2.10–119.96)	0.007	15.52 (1.99–120.83)	0.009
Increase in antibiotic prescriptions	2	(1.1)	1	(1.0)	0.657				
Decrease in oseltamivir prescriptions	21	(11.9)	9	(9.0)	0.042	1.19 (0.51–2.79)	0.683		
Increase in oseltamivir prescriptions	12	(6.8)	3	(3.0)	0.091				
Decrease in complementary studies	1	(0.6)	0	(0.0)	0.594				
Increase in complementary studies	0	(0.0)	1	(1.0)	0.364				
Total n patients with a medical change	117	(40.5)	20	(14.0)	< 0.001	4.21 (2.48–7.16)	< 0.001	4.35 (2.49–7.60)	< 0.001

OUI : IMPACT CLINIQUE chez l'adulte et chez l'enfant

Enfant : diminution des prescriptions d'antibiotiques et examens complémentaires

Adulte : diminution des prescriptions antibiotiques et optimisation de la prescription d'oseltamivir

Durée d'hospitalisation : diminuée dans le groupe Filmarray mais différence NS



- Royaume-Uni
- Prospective, Randomisée
- 2 saisons hivernales (2015 et 2015/2016)
- Adultes, depuis moins de 24 aux urgences ou en unité de médecine
- Symptômes respiratoires ou fièvre ou les deux
- Assignés par logiciel
 - Bras 1 : POC (Filmarray) sur prélèvements des voies aériennes supérieures
 - Bras 2 : Diagnostic de routine (avec ou sans PCR)

ResPOC : résultats

	POC	Routine
Délai	1,6 h	29,8 h
Patients testés en virologie	100%	45%
Virus positif	45% (grippe = 17%)	15% (grippe = 10%)

- Pas de diminution du nombre de patients sous antibiotiques ni de la durée de l'antibiothérapie (7,2 j vs 7,7 j)
- Mais plus de dose unique ou de traitement court dans le groupe POC (17% vs 9%)
- Plus de placement en chambre seule
- Durée de séjour plus courte (5,7 j vs 6,8 j)
- Plus de patients devant bénéficier d'oseltamivir en ont bénéficié (52/57 soit 91% vs 24/37 soit 65%)

Brendish NJ et al, Lancet respir med 2017.

IMPACT DE LA RAPIDITÉ DE DÉTECTION ?

Comparaison de multiplex

Impact de la rapidité de détection

Etude rétrospective de cohorte monocentrique
2009-2016 sur 5142

enfants non immunodéprimés avec infection
respiratoire et au moins un virus détecté par
un test multiplex

- 2009-2012 : Luminex
 - Lab turn-around time 27.1 h
- 2012-2016 : Filmarray
 - Lab turn-around time 1,4 h

No. (%) of Tested (N = 5142)

MRP Assay	Luminex	1264 (24.6%)
	Biofire	3878 (75.4%)
Age at Admission	< 90 days	819 (15.9%)
	3-24 months	2077 (40.4%)
	2+ years	2246 (43.7%)
Organism	Any Bacterial Organism ^a	110 (2.1%)
	Rhino/Entero	2518 (49.0%)
	Influenza	237 (4.6%)
	RSV	706 (13.7%)
	Metapneumo	344 (6.7%)
	Coronavirus	134 (2.6%)
	Parainfluenza	322 (6.3%)
	Adenovirus	191 (3.7%)
Location of MRP Order	Viral Co-detection	580 (11.3%)
	PICU	151 (2.9%)
	ED	1439 (28.0%)
	Med/Surg	3301 (64.2%)
	Other/Unknown	251 (4.9%)



Impact of multiplex molecular assay turn-around-time on antibiotic utilization and clinical management of hospitalized children with acute respiratory tract infections

Brian R. Lee^{a,c,*}, Ferdaus Hassan^{b,c}, Mary Anne Jackson^{a,c}, Rangaraj Selvarangan^{b,c}

Filmarray (détection rapide) **IMPACT POSITIF**

- Moins d'antibiothérapies probabilistes (OR 0,45, $p < 0,001$)
- Durée d'ATB large spectre diminuée (6,4 h vs 32,9 h)
- Parmi ceux atteints de grippe : prescription d'oseltamivir plus fréquente (OR 13,56, $p < 0,001$)
- Durée de séjour diminuée : 49h vs 54,3 h, $p < 0,001$

Impact selon le virus ?

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults

Makeda Semret,¹ Ian Schiller,² Barbara Ann Jardin,² Charles Frenette,¹ Vivian G. Loo,¹ Jesse Papenburg,¹ Shelly A. McNeil,⁴ and Nandini Dendukuri³

¹Division of Infectious diseases and Medical Microbiology, Department of Medicine and Laboratories, ²Research Institute, and ³Technology Assessment Unit, McGill University Health Centre, Montreal, Québec, and ⁴Canadian Center for Vaccinology, IWK Health Centre and Nova Scotia Health Authority, Dalhousie University, Halifax, Canada

- Canada, 3 saisons virales (2012 à 2015)
- 800 patients adultes hospitalisés
- Critères d'inclusion : infections respiratoires communautaires : pneumopathie, IRAF, syndrome grippal, surinfection de BPCO ou d'asthme
- Test multiplex 12 virus
- Délai de rendu : 6-24 h
 - 8 h pour l'hôpital sur site
 - 15h pour l'hôpital à 2,5 km
- Rendu par FAX + informatique + téléphone
- Au final sur les 3 saisons : 63% positif pour un virus (53% de grippe, 3,6% ADV, 3% VRS...)



Multiplex Respiratory Virus Testing for Antimicrobial Stewardship: A Prospective Assessment of Antimicrobial Use and Clinical Outcomes Among Hospitalized Adults

Makeda Semret,¹ Ian Schiller,² Barbara Ann Jardin,² Charles Frenette,¹ Vivian G. Loo,¹ Jesse Papenburg,¹ Shelly A. McNeil,⁴ and Nandini Dendukuri³

¹Division of Infectious diseases and Medical Microbiology, Department of Medicine and Laboratories, ²Research Institute, and ³Technology Assessment Unit, McGill University Health Centre, Montreal, Québec, and ⁴Canadian Center for Vaccinology, IWK Health Centre and Nova Scotia Health Authority, Dalhousie University, Halifax, Canada

- Si grippe
 - Durée d'hospitalisation diminuée
 - Traitement antiviral adapté
 - Antibiotiques arrêtés pour
 - 37% des patients ayant bénéficié d'un traitement empirique avec suspicion radiologique de PNP
 - et 47% sans suspicion radiologique
- Si autre virus :
 - Pas d'impact sur la durée d'hospitalisation
 - Antibiotiques arrêtés pour 20% des patients avec suspicion radiologique de PAC et 57% sans suspicion
- Prescription antibiotique plus corrélée aux résultats de la RP qu'au résultat de la mPCR
- L'impact d'une détection « grippe » a plus d'impact sur l'adaptation de la prise en charge par le clinicien

Clinical Utility of On-Demand Multiplex Respiratory Pathogen Testing among Adult Outpatients

Daniel A. Green,^{a,b*} Letiana Hitoaliaj,^c Brian Kotansky,^c Sheldon M. Campbell,^{a,b} David R. Peaper^{a,b}

Department of Laboratory Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA^a; Pathology and Laboratory Medicine Service, West Haven Veterans Administration Hospital, West Haven, Connecticut, USA^b; Pharmacy Service, West Haven Veterans Administration Hospital, West Haven, Connecticut, USA^c

- Critère d'inclusion
 - Écouvillons naso-pharyngés
 - Patients externes (urgences, consultations)
- Caractéristiques
 - 90% non immunodéprimés, 22,3% asthme ou BPCO
 - Clinique variée : Toux, bronchite etc 42,5%, pneumonie 5,6%, surinfection BPCO 5,4%, sepsis 4,7%, syndrome viral 17,9%, syndrome non respiratoire 17,2%
- Répartition en bras de 100 patients : Grippe/Autre virus/Aucun virus
- Chez les patients **grippés** : plus d'oseltamivir prescrit et moins d'antibiotiques
- Pas de différences entre les patients atteints d'un autre virus et ceux sans virus détectés ?
- Le diagnostic de la grippe suffirait ?



Single- and multiple viral respiratory infections in children: disease and management cannot be related to a specific pathogen

Jérôme O. Wishaupt^{1*}, Tjeerd van der Ploeg², Ronald de Groot³, Florens G. A. Versteegh^{4,5} and Nico G. Hartwig^{6,7}

- Etude multicentrique Pays-Bas, 2 saisons hivernales
- Service des urgences, enfants < 12 ans (âge moyen 7,8 mois)
- Infections respiratoires hautes et basses
 - Taux d'hospitalisation 74%
- Exclusion :
 - Cas positifs à *Mycoplasma*, *Bordetella*, *Chlamydochila* exclus
 - Terrain sous-jacent lourd
- PCR multiplex +/- à la demande Radio pulmonaire, NF, CRP, hémocultures ...
- 560 enfants inclus :
 - 103 PCR virales négatives
 - 457 PCR virales positives

Enfants

- **Virus**

- VRS (60%) puis par ordre décroissant : Rhinovirus, HMPV, Coronavirus, Influenza, Adenovirus

- **Pronostic si infection virale (multivariée)**

- Durée de séjour augmentée
- Augmentation de l'utilisation d'O2 et de nébulisation
- Indice de sévérité plus important
- Plus de jours d'antibiothérapie
- Pas de différence entre infection à un virus ou plusieurs

Lien entre la présence de virus et le pronostic mais ceci est indépendant en analyse multivariée du type de virus.

Pour leur population de patients, les auteurs s'interrogent sur l'opportunité de détecter tous les virus versus VRS, Grippe (et *Bordetella*)

Personnes âgées

Aronen et al. *BMC Geriatrics* (2019) 19:111
<https://doi.org/10.1186/s12877-019-1125-z>

BMC Geriatrics

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Respiratory tract virus infections in the elderly with pneumonia

Matti Aronen^{1,6*}, Laura Viikari¹, Ja Kohonen², Tytti Vuorinen³, Mira Hämeenaho⁴, Maarit Wuorela¹, Mohammadreza Sadeghi⁴, Maria Söderlund-Venermo⁴, Matti Viitanen¹ and Tuomas Jartti^{5*}



- Étude prospective finlandaise
- 2007-2009
- 438 patients > 65 ans hospitalisés en gériatrie (sauf cachectique et démence sévère), avec symptômes respiratoires
 - 112 pneumonies
 - 270 sans pneumonie à la RP
- Multiplex 14 virus (Seegene) + CRP + NFS

Respiratory tract virus infections in the elderly with pneumonia

Matti Aronen^{1,6*}, Laura Viikari¹, Ja Kohonen², Tytti Vuorinen³, Mira Hämeenaho⁴, Maarit Wuorela¹, Mohammadreza Sadeghi⁴, Maria Söderlund-Venermo⁴, Matti Viitanen¹ and Tuomas Jartti^{5*}



- 30% des patients avec une pneumonie radiologiquement confirmée avaient un virus détecté dans le nasopharynx
 - Rhinovirus > coronavirus > influenza
- Si pneumonie, la présence d'un virus n'était pas associée à une évolution péjorative du pronostic
 - À l'inverse de Jennings, Thorax 2008, et Burk, Eur Respir Rev 2016.
- Facteur associé à la mortalité : CRP > 100mg/L
- Prendre en compte plutôt la composante bactérienne

POUR QUELS PATIENTS ?



Suspicion d'IRB non grave, patient non ID

- **Diagnostic rapide GRIPPE/ VRS**
 - Existence de test moléculaire disponible (30 minutes, ex Cepheid)
 - coût moindre
- **Oui**
 - si le diagnostic est rendu rapidement
 - si la prise en charge est adaptée à l'issue
- En complément d'autres tests à visée bactériologique si pneumonie selon le terrain etc...(Ag, PCT...)

Suspicion d'IRB non grave

- **Tests syndromiques**
 - Documentation étiologique majorée
 - Rassure le patient et oriente pour l'urgentiste
 - Oui car permet dans un même temps de détecter les bactéries atypiques
 - Oui si le fait de rendre absence ou présence des autres virus que grippe ou VRS impacte aussi la prise en charge
 - À coupler à d'autres marqueurs (PCT ?)
- **3 stratégies**
 - En première ligne ?
 - Déjà effectué en systématique dans certaines équipes
 - Ciblé sur certains patients ?
 - Après un premier screening Grippe/VRS en période épidémique ?
- Dans l'avenir mieux cibler les indications car risque de dérive +++ lié à la simplicité (surcoût)
- En attente des résultats des PHRC et études pilotes

PAC grave/SDRA de réanimation

- La part des virus est réputée moindre que dans les IRAF mais est probablement encore sous-estimée
- Identifier rapidement un virus permet
 - D'adapter les précautions complémentaires d'hygiène
 - Loubet P, J Clin Virol 2017 : virus respiratoires identifiés dans 32% des pnp acquises à l'hôpital en réanimation
 - De mettre en place un antiviral selon le virus
- Une coinfection virus-bactérie
 - Est fréquente : Virus 30%, bactérie 26%, **V+B : 26%** (Voiriot, Crit Care 2016)
 - Peut être un facteur pronostique péjoratif
- Dans cette population :
 - La réalisation du diagnostic grippe/VRS est importante (thérapeutique et hygiène)
 - Les panels multiplex virus et bactéries atypiques permettent d'identifier d'autres virus
 - Hygiène
 - Importance chez l'immunodéprimé, l'enfant...

PAC grave/SDRA de réanimation

- **Les panels multiplex « virologiques » trouvent leur place**
 - En complément des recherches bactériologiques (Ag, cultures...)
 - En complément de recherches spécifiques chez l'immunodéprimé : CMV, HSV, *pneumocystis*
- **Selon les équipes**
 - Complément initial des analyses bactériologiques
 - Ou dans un second temps,
- **Mais les nouveaux panels adaptés aux pneumonies offriront plusieurs intérêts**
 - Validation sur LBA et PDP (meilleur reflet de l'alvéole)
 - Diagnostic dans le même temps de *Legionella pneumophila* y compris sérotype non 1
 - Diagnostic des principales bactéries des pneumonies et de gènes de résistance (en complément de la culture)
 - Pas de perte de performances sur les virus

Nouveaux panels Pneumonie : Positionnement ?

- Indications
 - Choisir des indications pour lesquelles le résultat aura un impact sur la prise en charge
 - PNP grave
 - PNP immunodéprimé ou nombreuses comorbidités
- Quand ?
 - H24 ? 7 jours sur 7 ?
- Interprétation des résultats semi-quantitatifs ?
- Algorithmes thérapeutiques adaptés à ces tests
 - Sociétés savantes
 - Ecologie locale

De nombreuses questions !

Fluidification du parcours de soins : un cas particulier

- Suspicion de MERS-CoV
- Très nombreuses demandes, 2 positifs en France à ce jour
- Nombre de laboratoires limités
 - Au départ technique CNR
 - Puis possibilité de kit commercial CE-IVD
 - Confinement LSB3...évolution progressive, non officielle, vers les LSB2+
- Prise en charge « logistique » complexe de ces cas possibles
 - Soit transfert des cas possibles vers ESR
 - Soit transfert des échantillons

MERS-Cov inclus dans panel FA

- Performances validées
 - CNR de Bruno Lina (LYON)
- Techniques simples
 - Attention étape de lyse initiale
- Diagnostic d'exclusion et diagnostics différentiels dans le même temps
 - Réalisables sur prélèvements nasopharyngés
 - Réalisables sur LBA
- Amène à repenser l'organisation territoriale du diagnostic de MERS-CoV

Conclusion

- Une documentation microbiologique élargie des IRB
- Impact plutôt positif, sur une infection très fréquente
 - Flux de patients ++
 - Bon usage des antibiotiques +
- Mais impact variable en fonction
 - De la population de patient, type d'infection respiratoire
 - Des critères cliniques
 - De la confiance du clinicien dans le test
 - Des protocoles d'antibiothérapies dans les services
- Impact semble lié au délai de rendu

Conclusion

- **Des outils précieux qui doivent trouver leur place**
 - Dans l'organisation des laboratoires
 - Dans les algorithmes de prise en charge
 - Dans nos financements
- **Des stratégies probablement non univoques**
- **Une opportunité de discuter et donc de progresser de concert**
 - Entre cliniciens et biologistes
 - Entre virologistes et bactériologistes