







Apport de la PCR multiplexe dans la prise en charge des pneumonies sévères

Dr Benjamin Gaborit
Le 01/09/2021

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

Intervenant : Dr. GABORIT Benjamin

Titre : Apport de la PCR multiplexe dans la prise en charge des pneumonies sévères

- | | | |
|--|---|---|
|  Consultant ou membre d'un conseil scientifique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |
|  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations | <input checked="" type="checkbox"/> OUI | <input type="checkbox"/> NON |
|  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique | <input type="checkbox"/> OUI | <input checked="" type="checkbox"/> NON |

CONTEXTE

- Etat des lieux
- Que pouvons-nous attendre des PCR multiplexes ?

DONNÉES EN VIE RÉELLE

- Optimisation précoce du traitement
- L'identification des agents infectieux
- Epargne antibiotique

DONNÉES AU COURS DU COVID-19

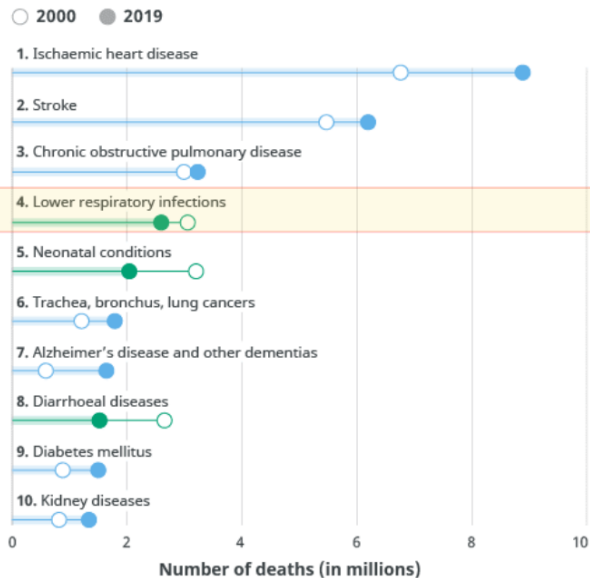
CONCLUSIONS

Etat des lieux (pré-COVID19)



- 4^{ème} cause de mortalité et maladie contagieuse la plus meurtrière au monde

Leading causes of death globally



➤ Ambulatoire < 1-5% de décès

➤ à l'Hopital

- 8-10% de mortalité
- 23% admis en USI

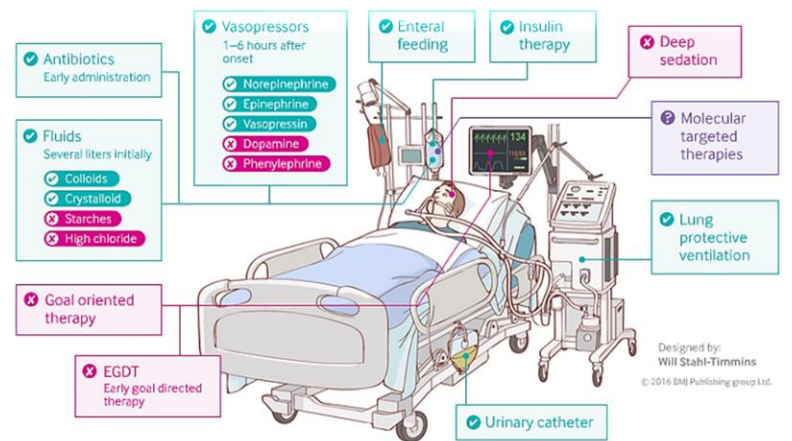
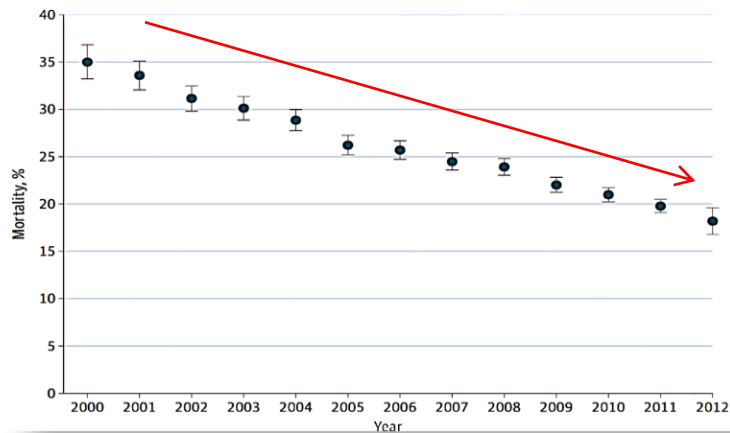
➤ En USI

- 27% de mortalité à 30j
- 47 % à 1 an

Evolution de la mortalité (avant COVID-19)?

Baisse significative de la mortalité liée aux infections respiratoires depuis 2000

Baisse également de la mortalité liée aux formes les plus sévères



L'optimisation du traitement

Surviving Sepsis Campaign

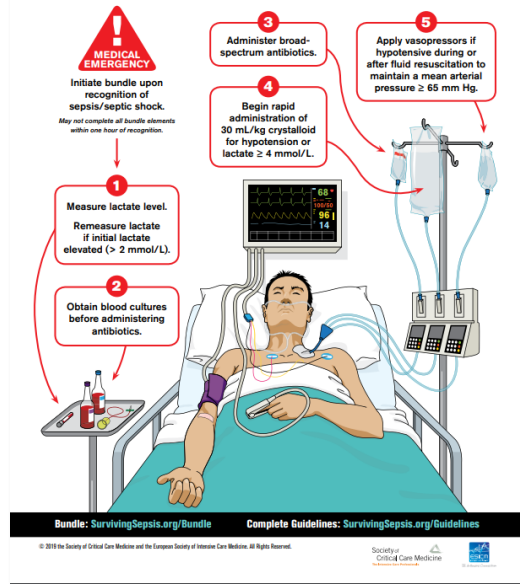
Society of Critical Care Medicine

ESICM

Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



Variable	2008–2015 (n = 140)	2000–2002 (n = 193)	p-Value
Previous antibiotic	26 (18.6)	50 (25.6)	0.15
Monotherapy	8 (5.7)	44 (22.8)	<0.01
Combined therapy	132 (94.3)	149 (77.2)	<0.01
Antibiotic initiated 0 to 3 h	102 (72.9)	97 (50.3)	<0.01
Antibiotic initiated 4 to 6 h	25 (17.9)	59 (30.6)	0.01
Antibiotic initiated more than 6 h	13 (9.3)	37 (19.2)	0.01
Adequate treatment according to 2007 IDSA/ATS guidelines	99 (70.7)	93 (48.2)	<0.01

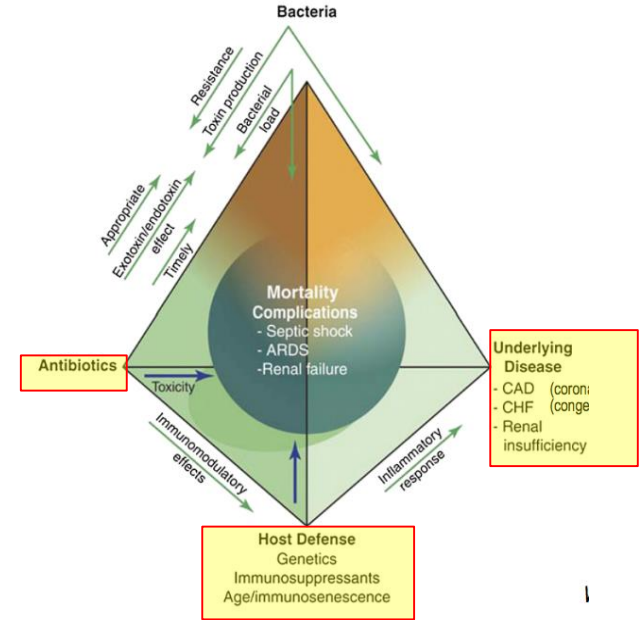
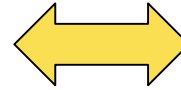
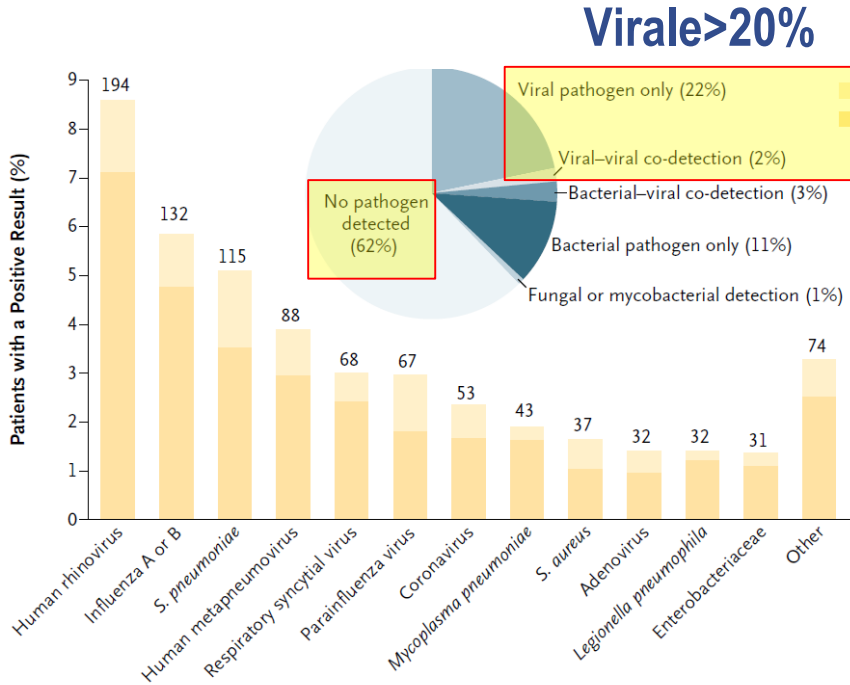
Data are given as: n (%)

IDSA/ATS Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society

Une antibiothérapie efficace dans les 3 H

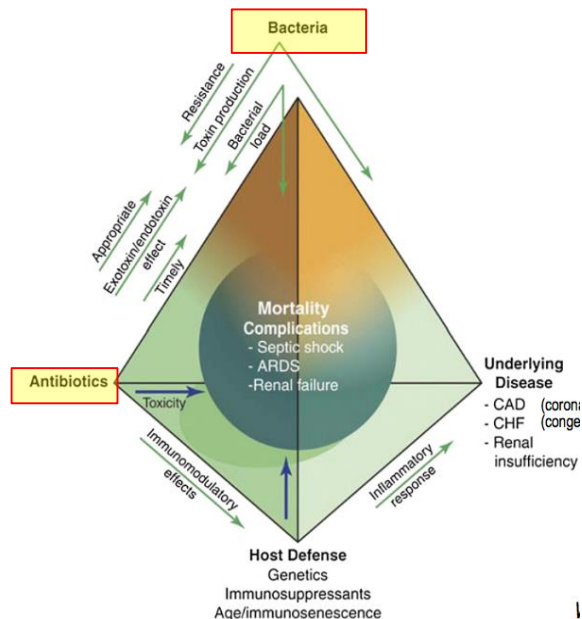
Rello J, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017
 Jain et al. NEJM, 2015
 Jan J. De Waele ICM 2020

Epidémiologie(S)



Facteurs de risque de mortalité et de BMR

Epidémiologie(S)



Le traitement probabiliste, un pari difficile

En suivant les recommandations, traitement optimal d'emblée dans ~ 60 % des cas

Sur-traitement

~ 20% de large spectre évitable
impacts sur le microbiote dès J3

Sous-traitement

~ 10-15 % nécessitant une adaptation

Comment gagner du temps ?

- Les outils diagnostiques ?

- Gold standard : ED, cultures
= Délais 48/72h



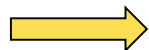
- Les PCR multiplexes
= 1 à 8 heures

Table 1. US Food and Drug Administration–Approved Syndromic Panels for Multiple Pathogen Detection

Characteristic	Test System					
	BD MAX	FilmArray	eSensor	Prodesse	Verigene	Luminex
Method	Real-time PCR	Nested PCR with melt curve analysis	PCR with electrochemical detection	Real-time PCR	PCR with low-density nucleotide array	PCR with liquid phase bead array
Degree of multiplexing	4 targets	14–22 targets	13 targets	3–4 targets	1–16 targets	9–20 targets
Panels	GI	Respiratory, GI, CNS	Respiratory	Respiratory, GI	Respiratory, GI	Respiratory, GI, CNS
Testing location	Clinical laboratory	Near patient facility or clinical laboratory	Clinical laboratory	Clinical laboratory	Near patient facility or clinical laboratory	Clinical laboratory
Complexity	Moderate	Moderate	High	High	Moderate	High
automation	Full	Full	Partial	Partial	Full	Partial
throughput	Low-medium	Low-medium	Medium	Medium	Low	Medium-high
Time to results	~3 h	~1 h	~6 h	3–4 h	~2 h	~5–8 h

Abbreviations: CNS, central nervous system; GI, gastrointestinal; PCR, polymerase chain reaction.

Exemple : PNEUMONIA PANEL PLUS - 34 CIBLES EN 1H environ



Type de l'échantillon : *Crachat, aspiration endotrachéale, LBA, mini LBA*

Bactéries

Semi - Quantitatif

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

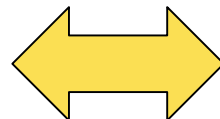
Bactéries intra-cellulaires

Qualitatif

Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia pneumoniae

Virus

Influenza A
Influenza B
Adenovirus
Coronavirus
Parainfluenza virus
Respiratory Syncytial virus
Human Rhinovirus/Enterovirus
Human Metapneumovirus
Middle East Respiratory Syndrome
Coronavirus (MERS-CoV)

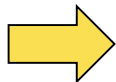


Marqueurs de résistance

RESISTANCE à la pénicilline
mecA/mecC et MREJ

BLSE (groupe A)
CTX-M

Carbapénémases
Sérine β - lactamases
KPC
Metallo β - lactamases (groupe B)
NDM
VIM
IMP
Oxacillinases
Oxa48 - like

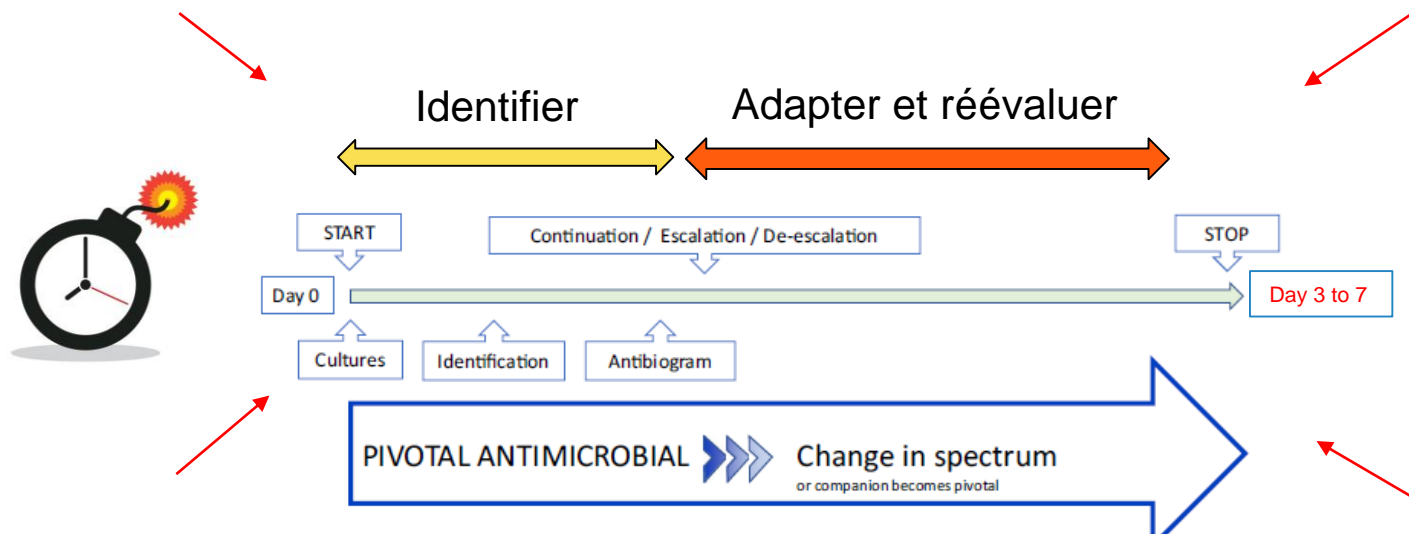


Quels impacts en vie réelle ?

Une optimisation du traitement avec les PCR multiplexes ?

1- Une optimisation plus précoce des traitements ?

3 – Améliorer l'identification des germes ?



2- Réduire le nombre d'initiation d'ATB inutile ?

4- Un outil d'épargne ATB, spectre, durée et pour quels patients ?

Optimisation précoce des traitements ?

• Quelles performances sur les virus

Prélèvements respiratoires hauts

Systematic review

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

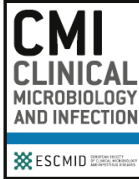
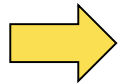


Table 3
Accuracy estimates of included studies

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.

- 20 études - 5 510 patients
- Evaluation de 3 kits pour la détection des virus respiratoires
 - FilmArray
 - Verigen
 - Prodesse



Bonne Se et Sp des tests multiplexes à partir de prélèvements respiratoires hauts

Optimisation précoce des traitements ?

Au cours des pneumopathies virales

Prélèvements respiratoires hauts

- Multicentrique, randomisée, UK, 2 saisons grippales
- Inclusion : symptômes respiratoires aigus (<16h d'hospitalisation)
 - PCR multiplex point-of care mPOCT dans le service (n= 307) Vs soins standard (n=306)

Pour la grippe (33%) :

100% de détection Vs 59% standard (RR1.7 95CI 1.7-1.7, p<0.0001)

Délai du traitement 1h Vs 6h (95CI 0-6 p<0.01)

Isolement respi. 70 % Vs 38% (RR1.8 95CI 1.4-2.4; p<0.0001)

Clinical impact of a routine, molecular, point-of-care, test-and-treat strategy for influenza in adults admitted to hospital (FluPOC): a multicentre, open-label, randomised controlled trial

Lancet Respir Med 2021
9: 419-29

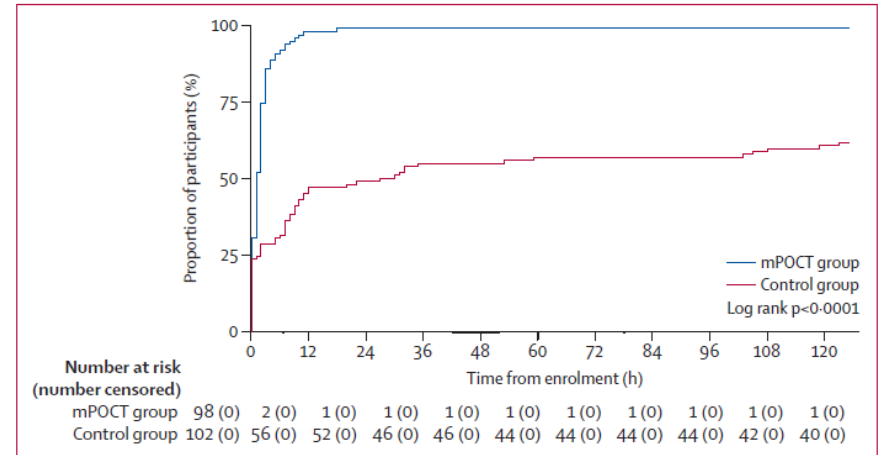
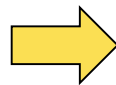


Figure 2: Antiviral use over time in patients with influenza (ITT influenza-infected population)



Meilleure détection de la grippe
Intérêt Vs test grippe seul ?

Réduire le nombre d'initiation d'ATB inutile (pneumopathies virales) ?

Impacts sur l'utilisation des ATB?

Prélèvements respiratoires hauts

- Monocentrique, randomisée, UK, 2 saisons grippales
- Inclusion dans les 24h du passage au SAU
- PCR multiplex point-of care POCT (n= 362) Vs soins standard (n=358)

Taux de patients sous ATB :

45% d'infections virales détectées Vs 15%

84% Vs 83% standard (95IC 4.9-6, p=0.84)

Durée ATB 7.2 Vs 7 jours (95CI -1.2-0.4 p=0.32)

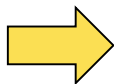
Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

Lancet Respir Med 2017;
5: 401-11

	POCT (n=360)	Control (n=354)	Risk difference (95% CI)	Unadjusted odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI)	Number needed to test (95% CI)	p value
All antibiotics							
Antibiotics given	301 (84%)	294 (83%)	0.6% (-4.9 to 6.0)	1.04 (0.70 to 1.54)	0.99 (0.57 to 1.70)	..	0.96*
Single dose only	31/301 (10%)	10/294 (3%)	6.9% (2.9 to 11.0)	3.26 (1.59 to 6.68)	..	15 (9 to 35)†	0.0010
Given for <48 h	50/301 (17%)	26/294 (9%)	7.8% (2.5 to 13.1)	2.05 (1.40 to 3.39)	..	13 (8 to 41)‡	0.0047
Duration (days)	7.2 (5.1)	7.7 (4.9)	-0.4 (-1.2 to 0.4)§	0.95 (0.85 to 1.05)¶	0.91 (0.80 to 1.04)	..	0.17*
Intravenous antibiotics							
Intravenous antibiotics given	196 (54%)	183 (52%)	2.7% (-4.6 to 10.0)	1.15 (0.83 to 1.50)	0.46
Single dose only	50/196 (26%)	37/183 (20%)	5.3% (-3.1 to 14.0)	1.35 (0.84 to 2.19)	0.22
Given for <48 h	106/196 (54%)	100/183 (55%)	-0.5% (-11.0 to 9.5)	0.98 (0.65 to 1.46)	0.91
Duration (days)	3.1 (4.6)	2.9 (3.7)	0.3 (-0.6 to 1.1)§	1.09 (0.86 to 1.40)¶	0.48

Data are n (%) or mean (SD). POCT=point-of-care testing. *Applies to adjusted effect sizes. †Number needed to test to change a standard course to a single dose. ‡Number needed to test to change a standard course to a brief course. §Mean difference. ¶Unadjusted rate ratio. ||Adjusted rate ratio.

Table 3: Comparison of antibiotic use



Pas de réduction du taux ATB, ni de leur durée globale
Plus d'arrêt ATB (48h)

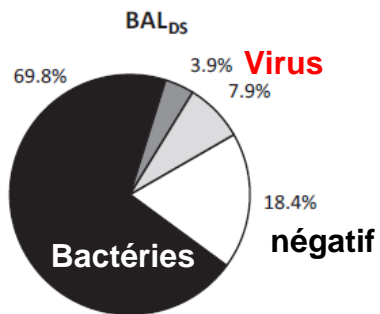
Brendish and al. Lancet Respi Med 2017

Un outil d'épargne antibiotique pour les pneumopathies bactériennes?

Performances pour les bactéries?

Prélèvements respiratoires profonds
(aspi/LBA)

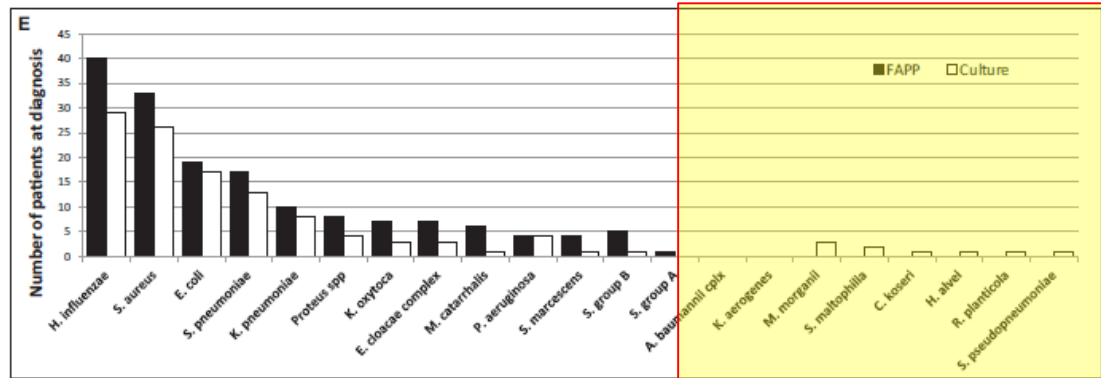
- Prospective, monocentrique, observationnelle
- 100 Patients sous VM avec suspicion HAP
- Analyse PCR multiplexes Vs bactériologie standard
 - 237 échantillons : LBA (76) VS aspiration endotrachéale (82)



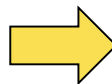
Délais 4h15 Vs 65h

Evaluation of the FilmArray® Pneumonia Plus Panel for Rapid Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit Patients

Lise Crémet^{1,2*}, Benjamin Gaborit^{2,3}, Marwan Bouras^{2,4}, Thomas Drumel¹, Florian Guillotin⁴, Cécile Poulain⁴, Elise Persyn¹, Karim Lakhal⁵, Bertrand Rozec⁶, Marie-Anne Vibet¹, Antoine Roquilly^{2,4†} and Sophie Gibaud^{1†}



* *Citrobacter koseri*, *Hafnia alvei*, *Morganella morganii*, *Raoultella planticola*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Streptococcus pseudopneumoniae*



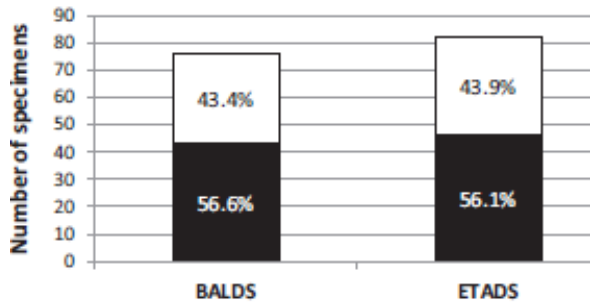
Attention aux «trous» dans le spectre

Meilleure identification des germes et des résistances antibiotiques?

Analyse des discordances ?

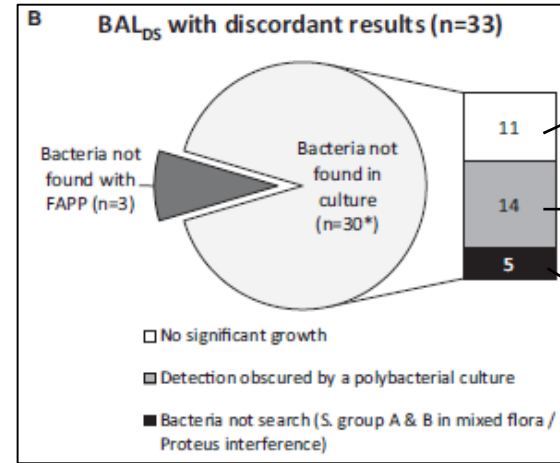
Prélèvements respiratoires profonds
(aspi/LBA)

- Les discordances entre FAPP et culture standard



□ Discordant results

■ Concordant results

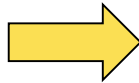


Colonisation

Polymicrobien

Échec culture

* *H. influenzae*, *S. aureus*, *E. coli*, *S. pneumoniae*, and *K. pneumoniae*



Seuils d'interprétation (10^4 copies/mL BAL et 10^5 copies/mL ETA)?
Plus de détection de colonisation ou de co-infections ?

Meilleure identification des germes et des résistances antibiotiques?

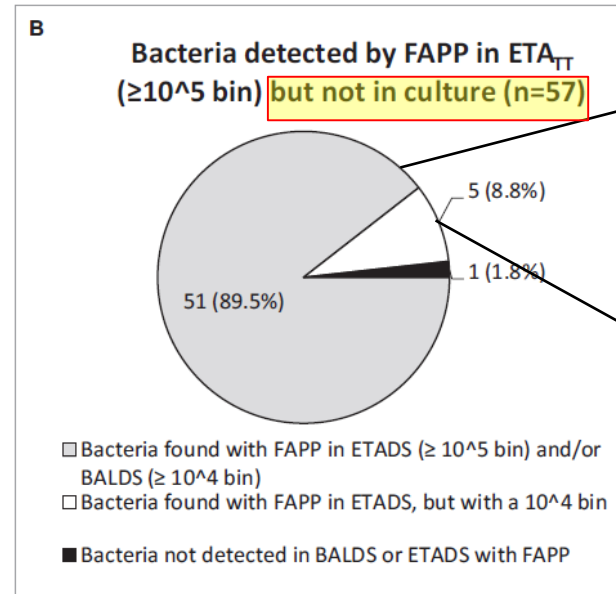
Effet de l'exposition aux ATB au moment du prélèvement ?

Prélèvements respiratoires profonds
(aspi/LBA)

Prélèvements sous ATB :

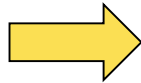
- ETA chez les mêmes patients sous traitement (J3)
- Comparaison FAPP Vs culture

Les discordances



Bactéries
présentes de
manière
significative
au diagnostic

Bactéries
présentes de
manière **non**
significative
au diagnostic



La mPCR reste positive alors que la culture se négative
Intérêt pour le diagnostic tardif (sous traitement)

Un outil d'épargne ATB, spectre, durée ?

Quel impact en terme d'épargne ATB ?

Prélèvements respiratoires profonds
(aspi/LBA)

Unyvero Hospitalized Pneumonia (HPN, Curetis)

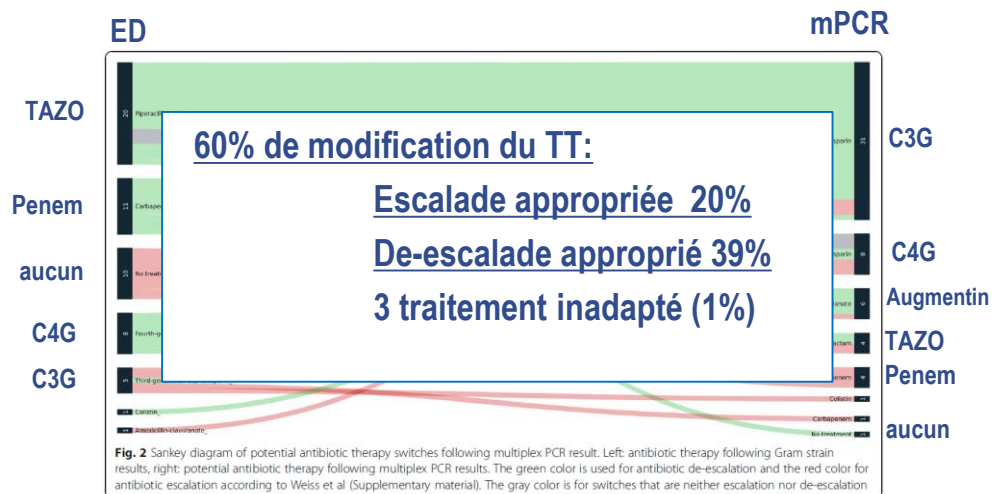
- Prospective, monocentrique
- Analyse de 95 échantillons avec HAP ou VAP
- LBA (ou PTC) avec ED+
- Impacts sur l'adaptation théorique des ATB (ref: culture)

Délais m-PCR **4.6 h**

Se 80% (95IC 73-88%) Sp 99% (95IC 99-100)

Meilleure Se pour BGN (90%) > CCP (62%) (p=0.005)

Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia



Un outil d'épargne pour quels patients ?

Quels patients en bénéficient le plus ?

Prélèvements respiratoires profonds
(ECBC/aspi/LBA)

- Rétrospective, sur CAP, HAP, VAP
- Bichat, Cochin, Rennes, Lyon
- Analyse de 159 épisodes
- Seuil 10^{3.5} copies/mL (Biofire filmarray)

80% des patients en ICU: 34% CAP, 43% HAP, 23% VAP

> 1 agent infectieux 83% (mPCR) Vs 60% (standard)

Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia



	Standard	PCR
Gram-negative bacilli		
<i>Escherichia coli</i>	24	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	28
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	13	22
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	13	14
<i>Haemophilus influenzae</i>	11	33
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	3	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	7
<i>Serratia marcescens</i>	3	5
<i>Proteus spp.</i>	2	8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	5
Gram-positive cocci		
<i>Staphylococcus aureus</i>	26	42
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0

Echecs

Targets not included in the rm-PCR panel

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4
<i>Morganella morganii</i>	3
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	3
<i>Citrobacter sp.</i>	4
<i>Hafnia</i>	1
Others*	11

Un outil d'épargne ATB pour quels patients?

Quels patients en bénéficient le plus ?

Prélèvements respiratoires profonds
(ECBC/aspi/LBA)

Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia



Table 4 Impact of the rm-PCR results on antibiotic prescription, according to the multidisciplinary committee (n = 159)

	Overall, n = 159	CAP, n = 54	HAP, n = 68	VAP, n = 37
Antibiotic modification	123 (77)	37 (69)	54 (79)	32 (87)
De-escalation	63 (40)	20 (37)	25 (37)	18 (49)
Escalation	35 (22)	8 (15)	18 (27)	9 (24)
Undetermined	25 (16)	9 (17)	11 (16)	5 (14)
No change	36 (23)	17 (32)	14 (21)	5 (14)

Impact VAP > HAP > CAP
De-escalade des PAVM
Analyse des crachats : moins d'impact

*Les échecs : 4 patients avec mPCR Vs 14 avec TTT probabiliste (sans PCR)

Au cours du COVID ?

Utilisation au cours du COVID-19

Prélèvements respiratoires profonds
(LBA)

- Cohorte, monocentrique, analyse des LBA ++ de patients sous VM
- Analyse standard + mPCR
- 386 LBA de 179 patients :
- 24/48h de IOT ou si suspicion de PAVM

21 % des patients avec « superinfection » bactérienne (48h)
44% développent une PAVM
Résultat en 3H

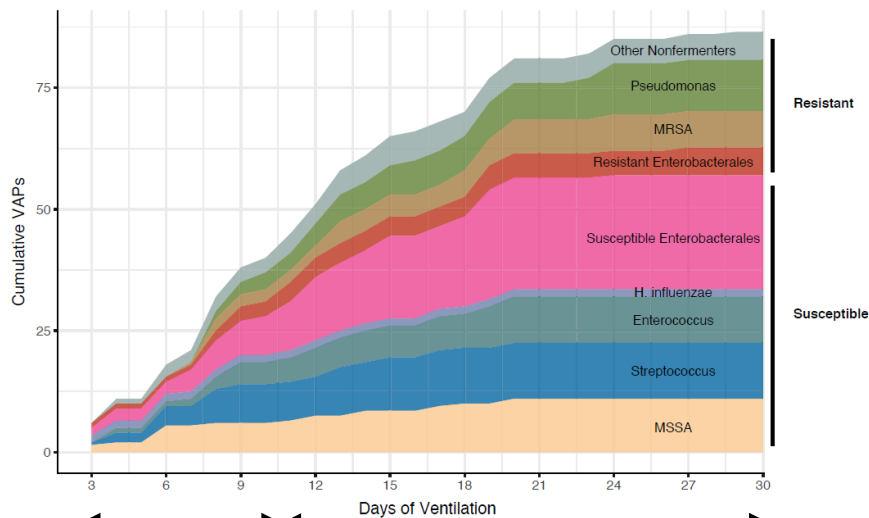
* Seulement 2 cas de pneumopathie précoces et 7 cas de PAVM détectées par la PCR seule

Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19

Pneumonia

Chiagozie O. Pickens MD,¹ Catherine A. Gao MD,¹ Michael J. Cuttica MD,¹ Sean B. Smith

BLUE
JOURNAL



10 jours
75% d'épargne
ATB=CAP

44% de PAVM
Intérêt des mPCR

Conclusion

Un intérêt de la PCR multiplexe dans la prise en charge des pneumonies sévères ?

Oui,

- Permettre une adaptation plus précoce du traitement : de-escalade > escalade
- Gain de rendu des résultats en vie réelle 4h Vs > 48h
- Intérêt essentiellement pour HAP/PAVM en complément des méthodes standards ++

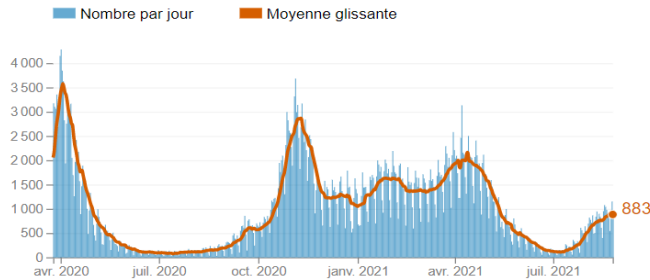
Mais,

- Nécessite de connaître les « trous du spectre » et les cibles de résistance (*morganella, citrobact., steno., AmpC..*)
- Nécessite une interprétation critique prenant en compte : seuils, antécédents du patients, clinique
- Nécessite une logistique adaptée pour un rendu 24/24h des résultats et l'intégration dans un programme d'épargne ATB
- Nécessite une expertise microbiologique et clinique
- Rapport coût/bénéfice ?

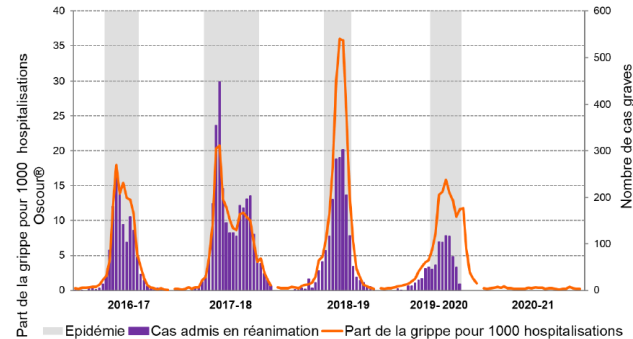
Perspectives ?



Evolution des admissions à l'hôpital des patients Covid-19 depuis le 25 mars 2020



Source : [Santé publique France](#)



Quelles seront les prochaines vagues?

MERCI DE VOTRE ATTENTION

benjamin.gaborit@chu-nantes.fr

24