



4^{ème} journées du GREPI

2 décembre 2016

Intérêt de la recherche de virus respiratoires chez un patient non immunodéprimé

Guillaume Voiriot
Réanimation médicochirurgicale
Hôpital Tenon, AP-HP



Aucun conflit d'intérêt

Quels pourraient être les bénéfices à la recherche de virus respiratoires au cours de l'insuffisance respiratoire aigue ?

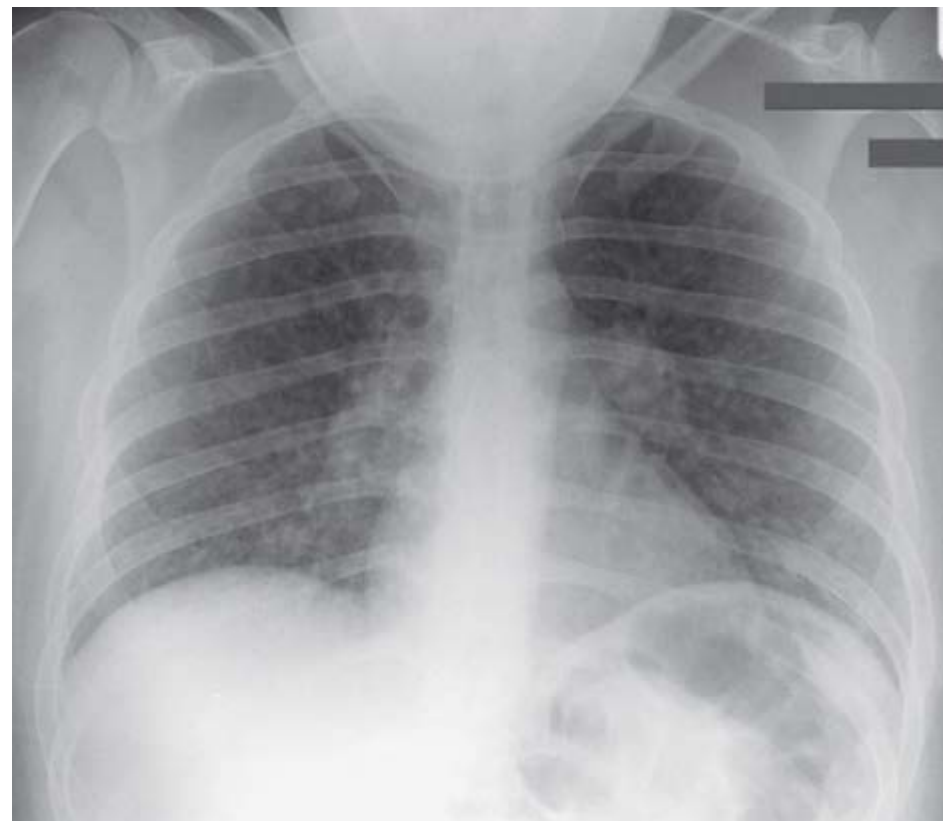
Quels pourraient être les bénéfices à la recherche de virus respiratoires au cours de l'insuffisance respiratoire aigue ?

- Diagnostic étiologique
- Diagnostic de gravité
- Gestion du risque viral (traitement, isolement)
- Epargne antibiotique (gain économique, gain écologique)
- Parcours de soins, pronostic

Et aussi veille épidémiologique, contrôle d'une épidémie,
amélioration des connaissances...

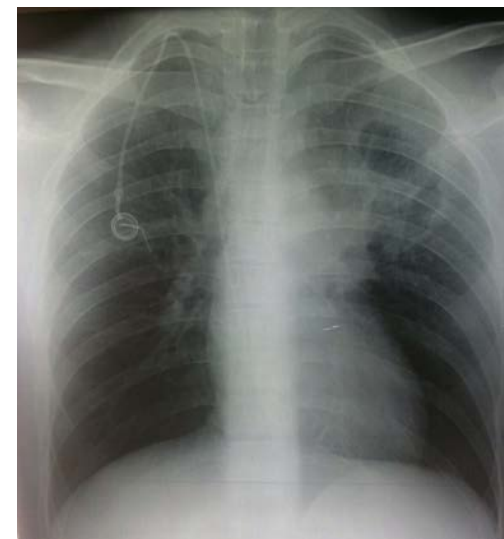
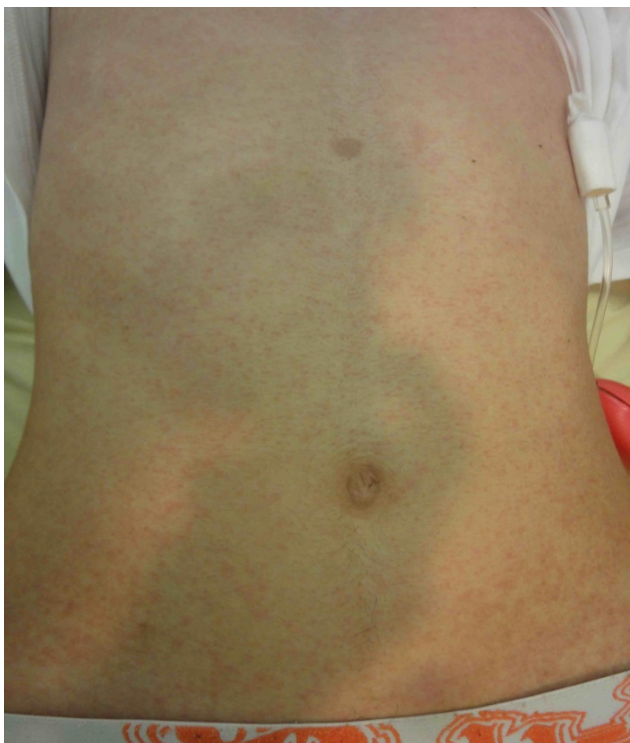
Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

La clinique...



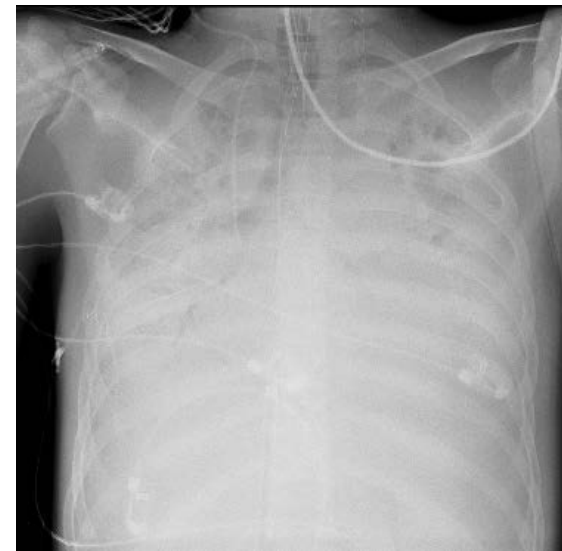
Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

La clinique...



Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

La clinique...



Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

Les outils paracliniques

Outil diagnostique	D iD	Type de prélèvement	Coût	Délai de réalisation	Intérêts / limites
Sérologie	iD	sang	++	3-4 sem	- Faible technicité - Confirmation (épidémiologie)
Cytologie	iD	respiratoire	+	1-3 h	- Intérêt limité à certains virus (HSV, CMV, VRS, Adénovirus..)
Antigène	D	respiratoire	++	1-3 h	- Faisable sur cellules lysées ou altérées - Technicité élevée si IF associée
Culture virale	D	respiratoire	++	2-10 j	- Gold standard - Haute technicité, milieux de cultures - Faible sensibilité pour certains virus
mPCR respiratoire	D	respiratoire	++++	1-10 h	- Sensibilité élevée - Large panel viral (+ bactéries)

Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

Les mPCR automatisées

- approche syndromique (*insuffisance respiratoire aigue suspecte de cause virale*)
- extraction et PCR intégrées
- totalement automatisées
- personnel polyvalent ou peu spécialisé
- accessible aux laboratoires polyvalents
- accessibilité étendue, probablement 24/7 dans le futur

Quels sont les outils de diagnostic viral disponibles ?

Les mPCR automatisées

	Time to result	Type of technology	Targets	Sensitivity	Specificity
Cepheid Xpert MRSA/SA SSTI ⁶²	1 h	Automated sample preparation of respiratory specimen, real-time PCR and detection using molecular beacon technology	MSSA and MRSA	99.0% compared with quantitative culture of endotracheal aspirates	72.2% compared with quantitative culture of endotracheal aspirates
Curetis Unyvero Pneumonia P50 Test ⁶³	4 h	Multiplex endpoint PCR and amplicon detection by hybridisation to oligo probes spotted on membrane arrays direct from respiratory samples	Detection of 17 bacterial and fungal pathogens in addition to 22 antibiotic resistance genes	80.9% overall; target specific values 50–100%	99.0% overall, target specific values 72.3–100%
Biofire Filmarray Respiratory Panel ^{64,65}	1 h	Pouch format comprising nucleic acid extraction, and nested PCR from nasopharyngeal swabs	20 targets including respiratory viruses, <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> and <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	84–100%	98–100%

MSSA=methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. MRSA=methicillin-resistant *S aureus*. SSTI=skin and soft tissue infection.

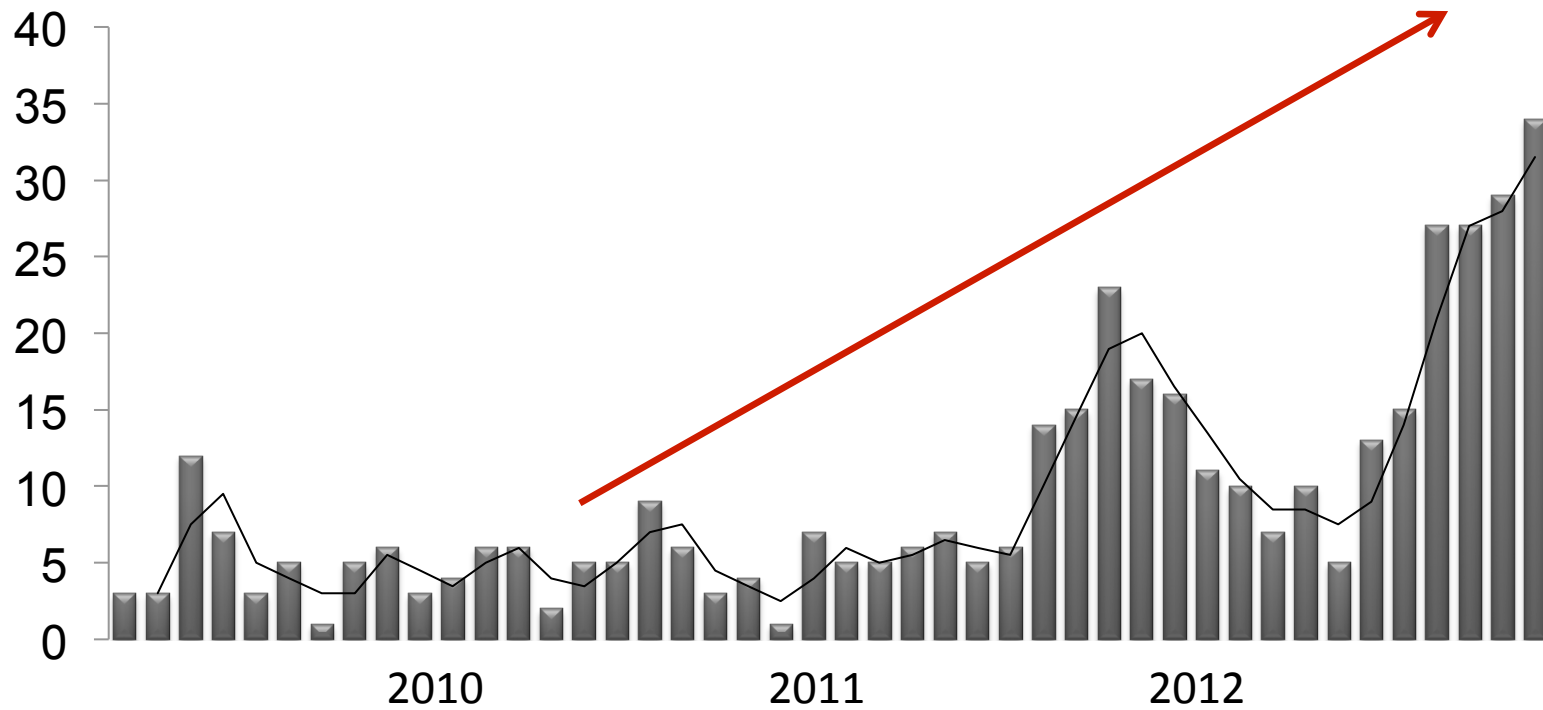
Table 2. Comparisons of US Food and Drug Administration–Approved Respiratory Panels

Pathogens	FilmArray	eSensor	Verigene	Luminex xTAG		
				RVP	RVP Fast	NxTAG
Viral						
Adenovirus	•	•	•	•	•	•
Coronavirus HKU1	•					•
Coronavirus NL63	•					•
Coronavirus 229E	•					•
Coronavirus OC43	•					•
Human bocavirus						•
Human metapneumovirus	•	•	•	•	•	•
Influenza A	•	•	•	•	•	•
Subtype H1	•	•	•	•	•	•
Subtype H3	•	•	•	•	•	•
Subtype 2009 H1N1	•	•				
Influenza B	•	•	•	•	•	•
Parainfluenza 1	•	•	•	•		•
Parainfluenza 2	•	•	•	•		•
Parainfluenza 3	•	•	•	•		•
Parainfluenza 4	•		•			•
Respiratory syncytial virus	•				•	•
Respiratory syncytial virus A		•	•	•		•
Respiratory syncytial virus B		•	•	•		•
Rhinovirus/enterovirus		•	•	•	•	•
Bacteria						
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	•					•
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	•					•
<i>Bordetella pertussis</i>	•		•			
<i>Bordetella parapertussis/Bordetella bronchiseptica</i>			•			
<i>Bordetella holmesii</i>			•			

Quels pourraient être les bénéfices à la recherche de virus respiratoires
(par mPCR) au cours de l'insuffisance respiratoire aigue ?

- **Diagnostic étiologique**
- Diagnostic de gravité
- Gestion du risque viral (traitement, isolement)
- Epargne antibiotique (gain économique, gain écologique)
- Parcours de soins, pronostic

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique



Nombre de documentation virale respiratoire en Réanimation Médicale à l' hôpital Bichat (AP-HP)

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

	France, 2016	Finlande, 2014	Chili, 2013	Corée, 2012
Site de prise en charge	réa	réa	réa	réa
N patients	174	49	83	198
Aucune (%)	17	8	35	33
Bactéries (%)	53	82	43	36
S. pneumoniae (%)	23	57	21	12
H. influenzae (%)	8	4	1	1
S. aureus (%)	7	4	2	6
Legionella sp. (%)	5	0	5	2
Mycoplasma (%)	3	16	9	1
P. aeruginosa (%)	4	2	0	5
Virus (%)	56	49	39	36
Virus + bactérie (%)	26	39	17	9
Rhinovirus (%)	13	31	12	9
PiV (%)	2	2	0	7
hMPV (%)	7	0	12	7
Influenza (%)	21	2	8	7
VRS (%)	5	2	14	5

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

- Études observationnelles
- de type avant / après ou comparant deux techniques de PCR multiplex
- situations cliniques variées
- Gain en sensibilité pour le diagnostic étiologique
- Réduction du délai diagnostique
- Disponibilité accrue des résultats aux cliniciens

Johansson N *Clin Infect Dis* **2010**; 50:202-9
Templeton KE *Clin Infect Dis* **2005**; 41:345-51
Gadsby NJ *Clin Infect Dis* **2016**; 62:817-23
Hammond SP *J Clin Microbiol* **2012**; 50:3216-21
Rand KH *J Clin Microbiol* **2011**; 49:2449-53
Xu M *Am J Clin Pathol* **2013**; 139:118-123
Rogers BB *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Technique	Situation clinique	Type de prélèvement	Références
mPCR vs techniques conventionnelles	Pneumonie aigue communautaire hospitalisée (adulte)	Sécrétions nasopharyngées 184 patients	Johansson N <i>Clin Infect Dis</i> 2010 ; 50:202-9
		Sécrétions nasopharyngées 105 patients	Templeton KE <i>Clin Infect Dis</i> 2005 ; 41:345-51
		Crachat (96%) et aspiration trachéale (4%) 323 patients	Gadsby NJ <i>Clin Infect Dis</i> 2016 ; 62:817-23
mPCR (FilmArray RP) vs techniques conventionnelles	Oncohématologie adulte (symptômes voies aériennes supérieures et inférieures; surveillance)	Aspiration nasopharyngée (38%) et LBA (62%) 87 patients (90 prélèvements)	Hammond SP <i>J Clin Microbiol</i> 2012 ; 50:3216-21
mPCR (FilmArray RP et xTAG RVP) vs culture virale/ détection d' antigènes	200 prélèvements cliniques	Écouvillons nasopharyngés, n=101; prélèvements de gorge, n=25; divers, n=15	Rand KH <i>J Clin Microbiol</i> 2011 ; 49:2449-53
		LBA, n=45; brosse, n=2; aspiration bronchique, n=11; autopsie, n=1	
mPCR (FilmArray RP) vs Direct Fluorescent Assay	Enfants, signes infectieux respiratoires, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 2537 vs 1399 échantillons	Xu M <i>Am J Clin Pathol</i> 2013 ; 139:118-123
PCR Influenza A et B, VRS (Focus Diagnostics, Cypress, CA) vs FilmArray RP	Enfants immuno compétents, infection respiratoire haute ou basse, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 365 vs 771 échantillons	Rogers BB <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2015 ; 139:636-641

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Improved Diagnosis of the Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Real-Time Polymerase Chain Reaction

Kate E. Templeton, Sitha A. Scheltinga, Willian C. J. F. M. van den Eeden,² A. Willy Graffelman,³ Peterhans J. van den Broek,² and Eric C. J. Claas¹

Clinical Infectious Diseases 2005;41:345–51

N=105	Conv	PCR	p
Influenza	8	9	0,8
Rhinovirus	2	18	< 0,001
Coronavirus	0	14	< 0,001
Mixed pathogen	3	28	< 0,001
No pathogen	53	25	< 0,001

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Technique	Situation clinique	Type de prélèvement	Références
mPCR vs techniques conventionnelles	Pneumonie aigue communautaire hospitalisée (adulte)	Sécrétions nasopharyngées 184 patients	Johansson N <i>Clin Infect Dis</i> 2010 ; 50:202-9
		Sécrétions nasopharyngées 105 patients	Templeton KE <i>Clin Infect Dis</i> 2005 ; 41:345-51
		Crachat (96%) et aspiration trachéale (4%) 323 patients	Gadsby NJ <i>Clin Infect Dis</i> 2016 ; 62:817-23
mPCR (FilmArray RP) vs techniques conventionnelles	Oncohématologie adulte (symptômes voies aériennes supérieures et inférieures; surveillance)	Aspiration nasopharyngée (38%) et LBA (62%) 87 patients (90 prélèvements)	Hammond SP <i>J Clin Microbiol</i> 2012 ; 50:3216-21
mPCR (FilmArray RP et xTAG RVP) vs culture virale/ détection d'antigènes	200 prélèvements cliniques	Écouvillons nasopharyngés, n=101; prélèvements de gorge, n=25; divers, n=15	Rand KH <i>J Clin Microbiol</i> 2011 ; 49:2449-53
		LBA, n=45; brosse, n=2; aspiration bronchique, n=11; autopsie, n=1	
mPCR (FilmArray RP) vs Direct Fluorescent Assay	Enfants, signes infectieux respiratoires, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 2537 vs 1399 échantillons	Xu M <i>Am J Clin Pathol</i> 2013 ; 139:118-123
PCR Influenza A et B, VRS (Focus Diagnostics, Cypress, CA) vs FilmArray RP	Enfants immuno compétents, infection respiratoire haute ou basse, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 365 vs 771 échantillons	Rogers BB <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2015 ; 139:636-641

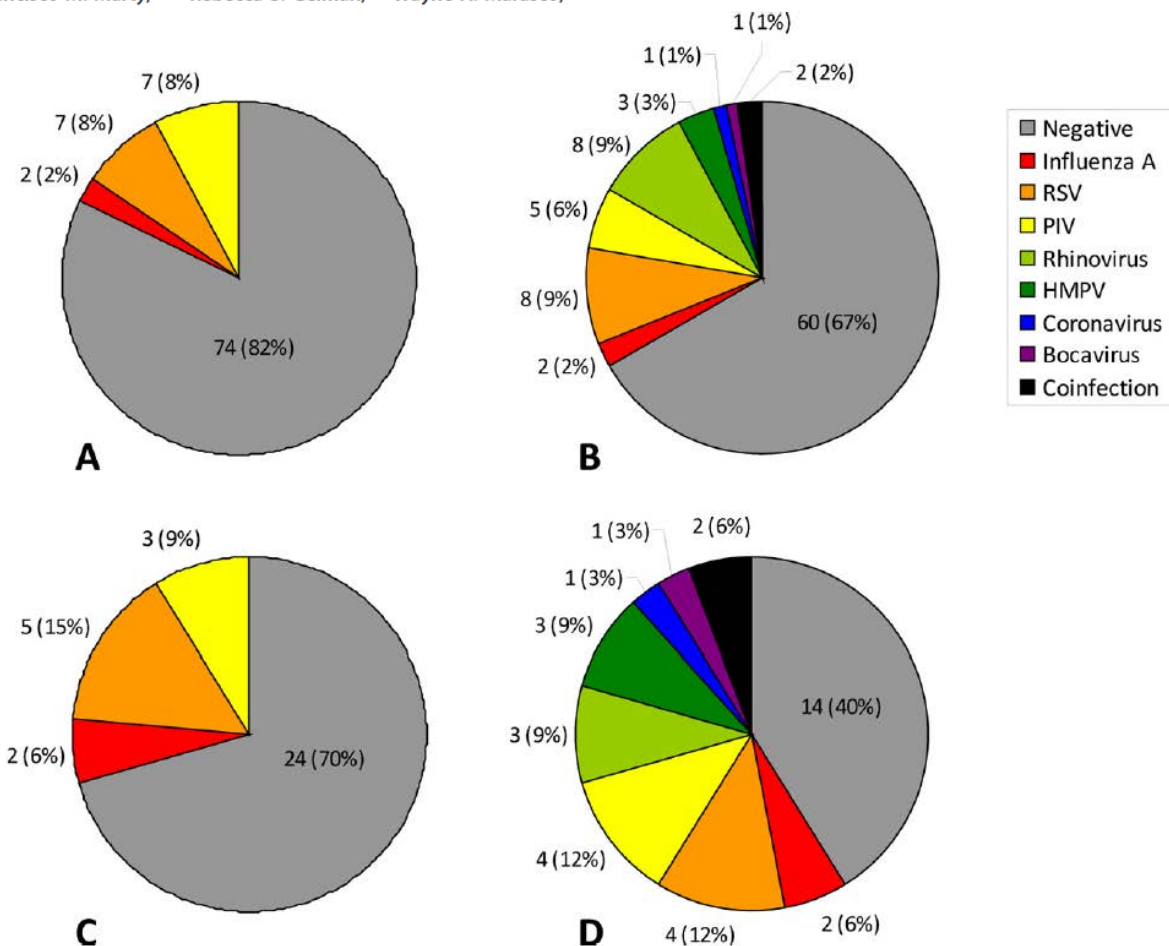
La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Respiratory Virus Detection in Immunocompromised Patients with FilmArray Respiratory Panel Compared to Conventional Methods

Sarah P. Hammond,^{a,b,c} Lisa S. Gagne,^a Shannon R. Stock,^b Francisco M. Marty,^{a,b,c} Rebecca S. Gelman,^{b,c} Wayne A. Marasco,^{b,c} Mark A. Poritz,^d and Lindsey R. Baden^{a,b,c}

Journal of Clinical Microbiology p. 3216–3221

- 87 patients d'onco-hémato hospitalisés
- Comparaison de la sensibilité de l'IF vs. la mPCR respiratoire (quelque soit la situation clinique)
- Panel A et B: tous prélèvements
- Panels C et D: prélèvements NP seulement



La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Technique	Situation clinique	Type de prélèvement	Références
mPCR vs techniques conventionnelles	Pneumonie aigue communautaire hospitalisée (adulte)	Sécrétions nasopharyngées 184 patients	Johansson N <i>Clin Infect Dis</i> 2010 ; 50:202-9
		Sécrétions nasopharyngées 105 patients	Templeton KE <i>Clin Infect Dis</i> 2005 ; 41:345-51
		Crachat (96%) et aspiration trachéale (4%) 323 patients	Gadsby NJ <i>Clin Infect Dis</i> 2016 ; 62:817-23
mPCR (FilmArray RP) vs techniques conventionnelles	Oncohématologie adulte (symptômes voies aériennes supérieures et inférieures; surveillance)	Aspiration nasopharyngée (38%) et LBA (62%) 87 patients (90 prélèvements)	Hammond SP <i>J Clin Microbiol</i> 2012 ; 50:3216-21
mPCR (FilmArray RP et xTAG RVP) vs culture virale/ détection d'antigènes	200 prélèvements cliniques	Écouvillons nasopharyngés, n=101; prélèvements de gorge, n=25; divers, n=15	Rand KH <i>J Clin Microbiol</i> 2011 ; 49:2449-53
		LBA, n=45; brosse, n=2; aspiration bronchique, n=11; autopsie, n=1	
mPCR (FilmArray RP) vs Direct Fluorescent Assay	Enfants, signes infectieux respiratoires, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 2537 vs 1399 échantillons	Xu M <i>Am J Clin Pathol</i> 2013 ; 139:118-123
PCR Influenza A et B, VRS (Focus Diagnostics, Cypress, CA) vs FilmArray RP	Enfants immuno compétents, infection respiratoire haute ou basse, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 365 vs 771 échantillons	Rogers BB <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2015 ; 139:636-641

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2011, p. 2449–2453
 0095-1137/11/\$12.00 doi:10.1128/JCM.02582-10
 Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 7

Comparison of Two Multiplex Methods for Detection of Respiratory Viruses: FilmArray RP and xTAG RVP[†]

Kenneth H. Rand,^{1*} Howard Rampersaud,² and Herbert J. Houck¹

TABLE 1. Viruses detected by FilmArray RP, xTAG RVP, and standard culture/antigen

Virus	No. detected by:		
	Culture/antigen (<i>n</i> = 185) ^a	FilmArray RP (<i>n</i> = 200) ^b	xTAG RVP (<i>n</i> = 200) ^c
Influenza A virus	32	32	33
Influenza B virus	7	7	7
RSV	36	45	37
Rhinovirus/enterovirus	6	43	41
Parainfluenza virus	14	16	15
Adenovirus	11	10	10
Metapneumovirus		7	6
None (negative)	82	62	68
Total no. of viruses	106	160	149

La recherche de virus par mPCR améliore le diagnostic étiologique

Technique	Situation clinique	Type de prélèvement	Références
mPCR vs techniques conventionnelles	Pneumonie aigue communautaire hospitalisée (adulte)	Sécrétions nasopharyngées 184 patients	Johansson N <i>Clin Infect Dis</i> 2010 ; 50:202-9
		Sécrétions nasopharyngées 105 patients	Templeton KE <i>Clin Infect Dis</i> 2005 ; 41:345-51
		Crachat (96%) et aspiration trachéale (4%) 323 patients	Gadsby NJ <i>Clin Infect Dis</i> 2016 ; 62:817-23
mPCR (FilmArray RP) vs techniques conventionnelles	Oncohématologie adulte (symptômes voies aériennes supérieures et inférieures; surveillance)	Aspiration nasopharyngée (38%) et LBA (62%) 87 patients (90 prélèvements)	Hammond SP <i>J Clin Microbiol</i> 2012 ; 50:3216-21
mPCR (FilmArray RP et xTAG RVP) vs culture virale/ détection d' antigènes	200 prélèvements cliniques	Écouvillons nasopharyngés, n=101; prélèvements de gorge, n=25; divers, n=15	Rand KH <i>J Clin Microbiol</i> 2011 ; 49:2449-53
		LBA, n=45; brosse, n=2; aspiration bronchique, n=11; autopsie, n=1	
mPCR (FilmArray RP) vs Direct Fluorescent Assay	Enfants, signes infectieux respiratoires, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 2537 vs 1399 échantillons	Xu M <i>Am J Clin Pathol</i> 2013 ; 139:118-123
PCR Influenza A et B, VRS (Focus Diagnostics, Cypress, CA) vs FilmArray RP	Enfants immuno compétents, infection respiratoire haute ou basse, période hivernale	Écouvillons nasopharyngés 365 vs 771 échantillons	Rogers BB <i>Arch Pathol Lab Med</i> 2015 ; 139:636-641

Quels pourraient être les bénéfices à la recherche de virus respiratoires
(par mPCR) au cours de l'insuffisance respiratoire aigüe ?

- Diagnostic étiologique
- **Diagnostic de gravité**
- Gestion du risque viral (traitement, isolement)
- Épargne antibiotique (gain économique, gain écologique)
- Parcours de soins, pronostic

La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults

L C Jennings,^{1,2} T P Anderson,¹ K A Beynon,¹ A Chua,¹ R T R Laing,³ A M Werno,^{1,2}
S A Young,¹ S T Chambers,² D R Murdoch^{1,2}
Thorax 2008

Table 5 Independent associations with disease severity

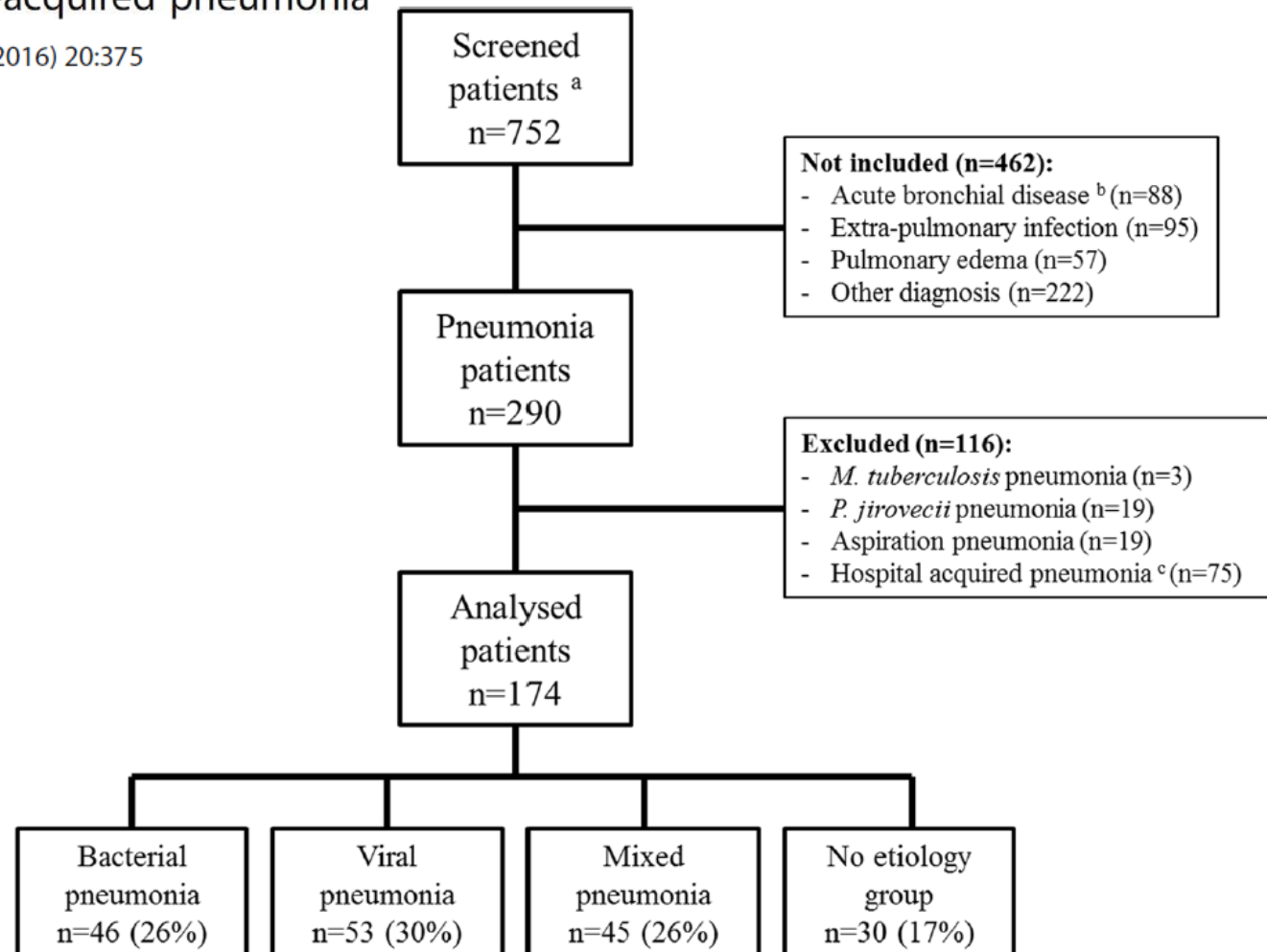
Outcome	Variable	OR (95% CI)	p Value
Severe disease (CURBage score)	Age (per 1 year increase)	1.09 (1.05 to 1.14)	<0.001
	Male sex	3.26 (1.36 to 7.82)	0.008
	Rhinovirus infection (with concomitant pneumococcal infection)	9.95 (1.31 to 75.34)	0.03
	Rhinovirus infection (without concomitant pneumococcal infection)	0.18 (0.02 to 1.81)	0.15
Severe disease (PSI risk class)	Age (per 1 year increase)	1.17 (1.11 to 1.23)	<0.001
	Male sex	2.50 (1.04 to 5.98)	0.04
	Current smoker	3.28 (1.03 to 10.45)	0.05
	Rhinovirus infection (with concomitant pneumococcal infection)	11.52 (1.09 to 121.89)	0.04
	Rhinovirus infection (without concomitant pneumococcal infection)	0.18 (0.04 to 0.87)	0.03

. Etude prospective monocentrique observationnelle, 304 patients hospitalisés pour une PAC.

La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia

Voiriot et al. *Critical Care* (2016) 20:375



La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia

Patients	Tous (n=174)	Groupe bactérien (n=46)	Groupe viral (n=53)	Groupe mixte (n=45)	Groupe sans étiologie (n=30)	p
----------	-----------------	-------------------------------	---------------------------	----------------------------------	------------------------------------	---

Gravité à l' admission en réanimation

Choc	32 (18.4)	14 (30.4)	3 (5.7)	11 (24.4)	4 (13.3)	< 0.01
SAPS II	38 [27;55]	39 [32;60]	36 [26;48]	46 [34;59]	33 [18;46]	0.02
PSI classes IV-V (admission hôpital)	114 (65.5)	31 (67.4)	33 (62.3)	36 (80)	14 (46.7)	0.03

Défaillances d' organes et thérapeutiques de support en réanimation

Ventilation mécanique	98 (56.3)	28 (60.9)	22 (41.5)	36 (80)	12 (40)	<0.01
SDRA	60 (34.5)	17 (37)	13 (24.5)	22 (48.9)	8 (26.7)	0.06

Pronostic

Durée de ventilation mécanique	9 [5;13]	6.5 [3;12.5]	7 [4;12]	9 [6;14]	10 [7.5;17.5]	0.34
Mortalité hospitalière	30 (17.2)	6 (13)	6 (11.3)	13 (28.9)	5 (16.7)	0.10
Pronostic altéré	74 (42.5)	18 (39.1)	15 (28.3)	31 (68.9)	10 (33.3)	<0.01

La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

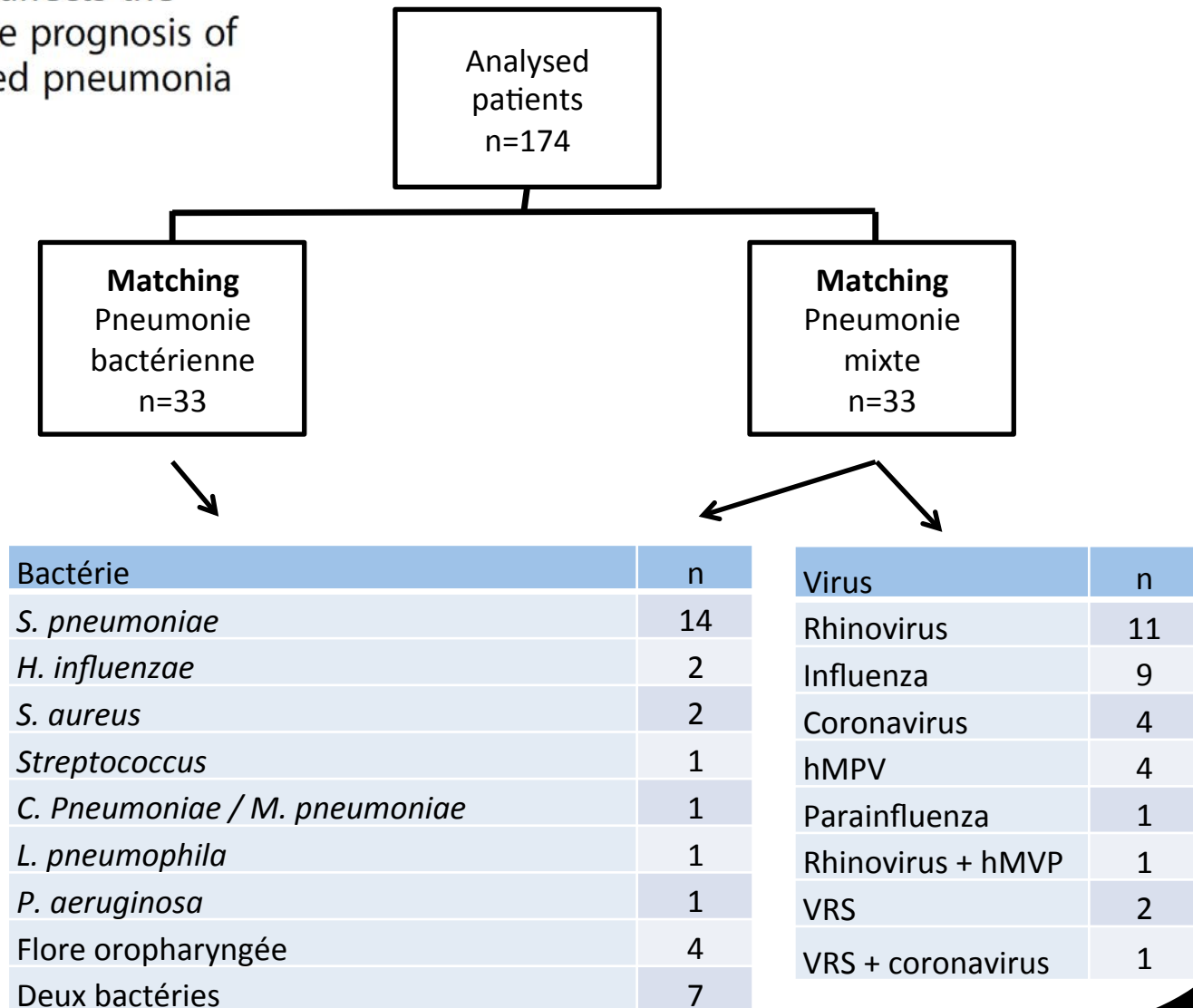
Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia

Facteurs de risque indépendants de pronostic altéré (VM > 7 jours ou décès en réanimation)

Variables	OR	95% CI	p
Diagnostic microbiologique			
Bactérienne	Ref	...	
Virale	0.573	0.177 - 1.858	0.35
Mixte	3.577	1.158 - 11.043	0.027
Sans étiologie	1.642	0.456 - 5.907	0.45
Coronaropathie	3.609	1.230 – 11.390	0.02
Choc à l' admission en réa	5.021	1.551 – 16.258	0.007
Lactate dehydrogenase > 245 U/L	3.479	1.202 – 10.073	0.02
PSI classes IV-V à l' admission à l' hôpital	5.054	1.908 – 13.385	0.001

La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia



La recherche de virus par mPCR pourrait améliorer le diagnostic de gravité

Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia

Patients	Groupe bactérien (n=33)	Groupe mixte (n=33)	p
Age, a	65 [53 ; 75]	65 [52 ; 76]	0.87
Immunodépression	13 (39.4)	10 (30.3)	0.61
Pneumonie associée aux soins	16 (48.5)	16 (48.5)	1.00
Antibiotiques avant l' admission en réa	8 (24.2)	9 (27.3)	1.00
Anomalies radiologiques à l' admission			
Infiltrats alvéolo-interstitiels	9 (27.3)	18 (60)	<0.01
Thérapeutiques de support			
Ventilation mécanique	19 (57.6)	26 (78.8)	0.14
Pronostic			
Durée de ventilation mécanique, d	5 [3 ; 17]	9.5 [6 ; 15]	0.72
Mortalité hospitalière	4 (12.1)	11 (33.3)	0.07
Pronostic altéré	12 (36.4)	23 (69.7)	<0.01

Quels pourraient être les bénéfices à la recherche de virus respiratoires
(par mPCR) au cours de l'insuffisance respiratoire aigüe ?

- Diagnostic étiologique
- Diagnostic de gravité
- **Gestion du risque viral (traitement, isolement)**
- **Épargne antibiotique (gain économique, gain écologique)**
- **Parcours de soins, pronostic**

La recherche de virus par mPCR facilite la gestion du risque viral et est associée à une épargne antibiotique et à une maîtrise des coûts

- **Études observationnelles et interventionnelles chez l' enfant**
avant/après, techniques rapides *Influenza A* vs. PCR *Influenza A* et *B*

Département d'urgence pédiatrique

Impact diagnostique et thérapeutique

- ✓ réduction du nombre de tests de laboratoire
- ✓ réduction du nombre de radiographies
- ✓ réduction de l'utilisation des antibiotiques
- ✓ augmentation de l'utilisation des antiviraux
- ✓ réduction de la durée de séjour aux urgences

Noyola DE *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19(4):303-7

Sharma V *Arch Pediatr Adolesc Med* **2002**; 156:41-3

Esposito S *Arch Dis Childhood* **2003**; 88:525-6

Bonner AB *Pediatrics* **2003**; 112:363-7

Poehling KA *Arch Pediatr Adolesc Med* **2006**; 160:713-8

La recherche de virus par mPCR facilite la gestion du risque viral et est associée à une épargne antibiotique et à une maîtrise des couts

- **Études observationnelles chez l' enfant et chez l' adulte**
 - de type avant / après, comparant deux techniques de PCR multiplex
 - situations cliniques variées
- Maitrise du risque infectieux viral
- **isolement ciblé précoce**
 - **traitement antiviral administré « à bon escient » et dans les meilleurs délais**

Rappo U. *J Clin Microbiol* **2016**; 54(8):2096-2103
Rogers B.B. *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139:636-641
Pettit NN *J Med Microbiol* **2015**; 64(Pt 3):312-3
Xu M *Am J Clin Pathol* **2013**; 139:118-123

Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes

*Beverly B. Rogers, MD; Prabhu Shankar, MD; Robert C. Jerris, PhD; David Kotzbauer, MD; Evan J. Anderson, MD;
J. Renee Watson, BSM; Lauren A. O'Brien, PhD; Francine Uwindatwa, MS, MBA; Kelly McNamara, BSBA; James E. Bost, PhD*

Arch Pathol Lab Med—Vol 139, May 2015

- Étude rétrospective avant / après (Nov. 2011 Janv. 2012 / Nov. 2012 Janv. 2013)
 - Focus Diagnostics + PCR Prodesse vs. PCR multiplex FilmArray rapid respiratory panel (BioFire Diagnostics)
- Sujets immunocompétents âgés de 3 mois à 21 ans hospitalisés pour une infection respiratoire haute ou basse non compliquée; co-infections exclues

Impact of a Rapid Respiratory Panel Test on Patient Outcomes

Beverly B. Rogers, MD; Prabhu Shankar, MD; Robert C. Jerris, PhD; David Kotzbauer, MD; Evan J. Anderson, MD; J. Renee Watson, BSM; Lauren A. O'Brien, PhD; Francine Uwindatwa, MS, MBA; Kelly McNamara, BSBA; James E. Bost, PhD

Arch Pathol Lab Med—Vol 139, May 2015

Variable	Tous prélèvements		
	Avant	Après	P
Délai d'obtention des résultats (min), moy (range)	1119 (255-3705)	383 (72-3143)	<0,001
Résultats disponibles aux urgences, n (%)	49 (13,4)	398 (51,6)	<0,001
Durée du maintien de l'isolement (h), moy (sd)	73 (41)	70 (38)	0,27
Nombre d'antibiotiques prescrits, n (%)	268 (73,4)	555 (72)	0,61
Durée de l'antibiothérapie (j), moy (sd)	3,2 (1,6)	2,8 (1,6)	0,003
Durée de séjour aux urgences (min), moy (sd)	256 (97)	282 (115)	0,002
Durée de séjour à l'hôpital (j), moy (sd)	3,4 (1,7)	3,2 (1,6)	0,16



AMERICAN
SOCIETY FOR
MICROBIOLOGY

Journal of
Clinical Microbiology

Copyright © 2016



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

Urania Rappo,^{a*} Audrey N. Schuetz,^{b,c*} Stephen G. Jenkins,^{b,c} David P. Calfee,^b Thomas J. Walsh,^{b,d} Martin T. Wells,^e James P. Hollenberg,^a Marshall J. Glesby^b

- Etude **avant** (*Antigènes ± Prodesse PCR PIV-hMPV ± Luminex PCR*) / **après** (*Film Array PCR*) (Nov 2010-Mars 2011 / Fev 2012-Juin 2012)
- Patients ≥ 18 ans, présentant un tableau de virose des voies aériennes, consultant au SAU ou hospitalisés, et testés durant les 48 premières heures (écouvillon nasopharyngé ou LBA)

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

Characteristic	No. (%) in season:	
	1 (n = 198)	2 (n = 139)
Positive test result		
Rapid antigen (alone)	51 (26)	
Prodesse (alone)	56 (28)	
Rapid antigen with reflex to Prodesse ^a	78 (39)	
Discordant (rapid antigen negative, Prodesse positive)	64	
Concordant (rapid antigen positive, Prodesse positive)	14	
Luminex	13 (7)	
Full-panel FilmArray		131 (94)
Individual orders for influenza virus or RSV FilmArray		8 (6)
Viruses detected		
Influenza A virus	142 (72) ^b	36 (26) ^c
Influenza B virus	16 (8)	18 (13)
RSV	29 (15)	9 (6)
Human metapneumovirus	3 (2)	27 (19)
Rhinovirus/enterovirus	8 (4)	42 (30)
Adenovirus	1 (0.5)	1 (0.7)
Coronavirus NL63	NA ^d	4 (3)
Coronavirus HKU1	NA	2 (1)
Parainfluenza virus 1	0	0
Parainfluenza virus 2	0	1 (0.7)
Parainfluenza virus 3	0	3 (2)
Parainfluenza virus 4	NA	1 (0.7)

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

Traitement antiviral (influenza)

Variable	Influenza	p
Patients ayant reçu au moins 1 dose d'antiviral à l'hôpital, n (%)		
Tests conventionnels, n=158	96 (61)	0,96
FilmArray, n=54	33 (61)	
Délai d'initiation du traitement antiviral (h), médiane		
Tests conventionnels, n=158	9,5	0,74
FilmArray, n=54	5,2	
Délai d'initiation du traitement antiviral (h), médiane		
Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=60	15,9	0,013
FilmArray, n=54	5,2	
Patients traités par antiviral durant l'hospitalisation, n (%)		
Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=60	33 (55)	0,034
FilmArray, n=54	40 (74)	

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

Parcours de soin

Variable	Virus <i>Influenza</i>	p
Non admission, n (%) Tests conventionnels, n=158 FilmArray, n=54	50 (50) 19 (61)	0,25
Non admission, n (%) Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=46 FilmArray, n=54	17 (37) 19 (61)	0,036
Durée de séjour (h), médiane [IQR] Tests conventionnels, n=158 FilmArray, n=54	49,8 [9,6-134,4] 38,8 [8,2-116,2]	0,63
Durée de séjour (h), médiane [IQR] Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=46 FilmArray, n=54	56,8 [12,8-123,3] 38,8 [8,2-116,2]	0,26

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

Traitement antibiotique

Variable	<i>Influenza</i>	p
Patients ayant reçu au moins 1 dose d'atb à l'hôpital, n (%)		
Tests conventionnels, n=158	89 (56)	0,92
FilmArray, n=54	30 (56)	
Durée de traitement atb (h), médiane		
Tests conventionnels, n=158	48,1	0,24
FilmArray, n=54	23,7	
Durée de traitement atb (h), médiane		
Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=46	58,1	0,17
FilmArray, n=54	23,7	
Patients traités par atb durant l'hospitalisation, n (%)		
Tests conventionnels, sous groupe discordant, n=46	17 (37)	0,15
FilmArray, n=54	13 (24)	

Problème:

La recherche de virus respiratoires par mPCR pourrait être bénéfique en terme d' épargne antibiotique... sous réserve de prendre en compte son résultat !

The Use of Antimicrobial Agents after Diagnosis of Viral Respiratory Tract Infections in Hospitalized Adults: Antibiotics or Anxiolytics?

Infect Control Hosp Epidemiol. 2010

Kevin T. Shiley, MD, Ebbing Lautenbach, MD, MPH, MSCE, and Ingi Lee, MD, MSCE

- Étude rétrospective sur 2 ans
- 196 patients admis dans un tableau d'infection virale des voies aériennes, avec mPCR nasopharyngée positive pour au moins un virus (influenza, parainfluenza, adénovirus, VRS)
- Parmi les 132 patients avec une radiographie thoracique normale, l'antibiothérapie était poursuivie chez 79 patients (60%)

Problème:

La recherche de virus respiratoires par mPCR pourrait être bénéfique en terme d' épargne antibiotique... sous réserve de prendre en compte son résultat !

**Impact of Rapid Diagnosis
on Management of Adults
Hospitalized With Influenza**

Ann R. Falsey, MD; Yoshihiko Murata, MD, PhD; Edward E. Walsh, MD

Arch Intern Med. 2007;167:354-360

- Étude rétrospective sur 4 ans
- 166 patients admis dans un tableau d'infection virale des voies aériennes, avec PCR influenza nasopharyngée
- 44 patients avaient une PCR influenza positive et un risque d'infection bactérienne évalué faible; l'antibiothérapie était pourtant poursuivie chez 39 patients (88%), et 28 patients (64%) quittaient l'hôpital sous antibiotique

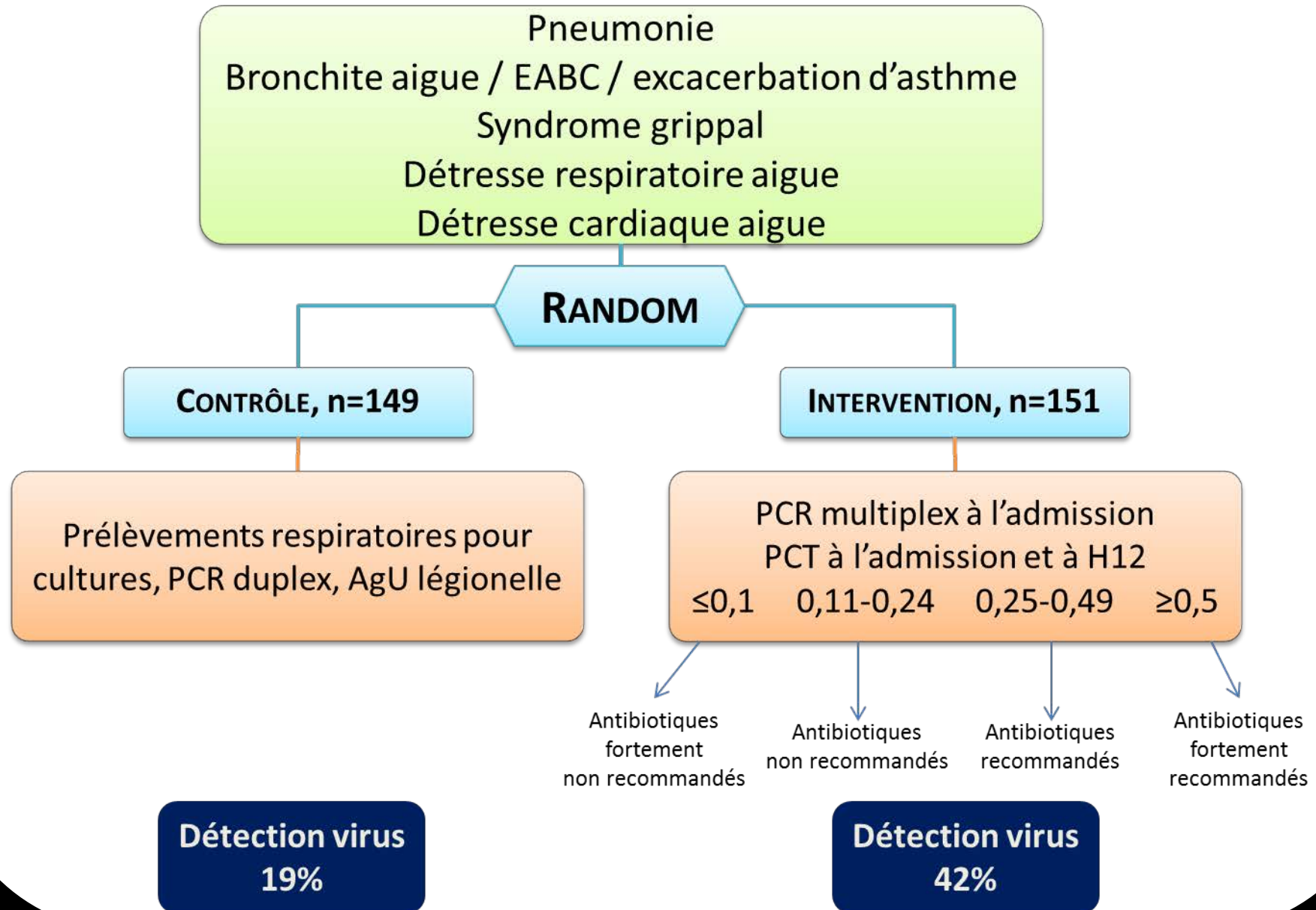
La prise en compte du résultat de la mPCR pourrait permettre une épargne antibiotique

Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

Angela R. Branche,¹ Edward E. Walsh,^{1,3} Roberto Vargas,⁴ Barbara Hulbert,⁴ Maria A. Formica,³ Andrea Baran,² Derick R. Peterson,² and Ann R. Falsey^{1,3}

The Journal of Infectious Diseases[®] 2015;212:1692–700

- Étude ouverte randomisée contrôlée
 - stratégie guidée sur une combinaison PCT/PCR multiplex
 - stratégie conventionnelle : PCR influenza et VRS
- Patients adultes immunocompétents hospitalisés pour une infection des voies respiratoires « non pneumonique » sans critères de gravité et sans antibiothérapie préalable
- Critère de jugement: exposition aux antibiotiques



Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

	PCT et PCR	Contrôle
Diagnostic, n (%)		
Pneumonie	28 (19)	29 (19)
Grippe	9 (6)	11 (7)
Décompensation cardiaque	9 (6)	16 (11)
Exacerbation BPCO	58 (39)	58 (38)
Astme	32 (12)	27 (18)
PCT initiale, médiane [IQR]	0,05 [0,05-0,11]	0,05 [0,05-0,11]
≤0,10, n (%)	112 (74)	107 (74)
0,11-0,24, n (%)	14 (9)	19 (13)

Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial

Characteristic	Intervention Group	Nonintervention Group	P Value
Subjects, no.	151	149	
Antibiotic use for ≤ 48 h	69 (46)	61 (41)	.42
Discharged receiving oral antibiotics	51 (35) ^a	64 (44) ^b	.09
Total antibiotic-days	3.0 (1.0–7.0)	4.0 (0.0–8.0)	.71
	Intervention Subgroup Positive for Virus With Low PCT Values	Nonintervention Group	
Subjects, no.	49	149	
Antibiotic use for ≤ 48 h	28 (57)	61 (41)	.07
Discharged receiving oral antibiotics	10 (20)	64 (45) ^b	.002
Total antibiotic-days	2.0 (1.0–6.0)	4.0 (0.0–8.0)	.11
	Intervention Subgroup Adherent to Algorithm	Nonintervention Group	
Subjects, no.	96	149	
Antibiotic use for ≤ 48 h	63 (65)	61 (41)	.002
Discharged receiving oral antibiotics	19 (20) ^c	64 (45) ^b	.002
Total antibiotic-days	2.0 (0.0–3.0)	4.0 (0.0–8.0)	.004

Perspectives: la mPCR élargie

- Détection bactérienne semi quantitative avec profil de résistance
- Détection qualitative des bactéries « atypiques »
- Détection virale et fungi
- LBA, aspiration bronchique, crachat

→ très bonne sensibilité

→ impact thérapeutique et pronostique (en réanimation)

Graham B ECCMID 2016, #2021
Alberti-Segui C ECCMID 2016, #2490
Martinez RM CVS 2016, C368

THE FILMARRAY LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION (LRTI) PANEL

Simultaneous detection of 30 Pathogens and 7 Antibiotic Resistance Markers:



Bacteria

- *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex
- *Chlamydomonas pneumoniae*
- *Enterobacter cloacae/aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Proteus* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*
- *Staphylococcus aureus*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*



Antibiotic Resistance Markers

- CTX-M (ESBL)
- IMP (Carbapenem resistance)
- KPC (Carbapenem resistance)
- mecA/C - MREJ
- NDM (Carbapenem resistance)
- OXA-48-like (Carbapenem resistance)
- VIM (Carbapenem resistance)



Viruses

- Adenovirus
- Coronavirus
- Human Rhinovirus/Enterovirus
- Human Metapneumovirus
- Influenza A
- Influenza B
- Parainfluenza Virus
- Respiratory Syncytial Virus
- Coronavirus MERS



Fungi

- *Aspergillus* spp.
- *Cryptococcus* spp.
- *Pneumocystis jirovecii*

Perspectives: la mPCR élargie en pratique clinique

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,¹ Clark D. Russell,^{1,2} Martin P. McHugh,¹ Harriet Mark,¹ Andrew Conway Morris,³ Ian F. Laurenson,¹ Adam T. Hill,⁴ and Kate E. Templeton¹

Clinical Infectious Diseases® 2016;62(7):817–23

- Etude Britannique, 2012-2014
323 patients hospitalisés pour une pneumonie, 55% hommes, âge médian 67 ans
Admission en réanimation : 18,6%
Mortalité J30 : 6,2%
- **PCR multiplex élargie « maison »**
26 pathogènes, dont 13 bactéries (Fast multiplex real-time PCR):
S.pneumoniae; H.influenzae; M.catarrhalis; S.aureus; E.coli; K.pneumoniae; P.aeruginosa;
A.baumannii; M.pneumoniae; C.pneumoniae; C.psittaci; L.pneumophila; Legionella spp.
+ Quantification de la charge bactérienne pour 6 bactéries
Influenza A et B; VRS; para-influenza types 1–3; adénovirus; coronavirus 229E, HKU1, NL63,
et OC43; métapneumovirus; rhinovirus

Perspectives: la mPCR élargie en pratique clinique

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Pathogen	N (%)
Bacteria	
Any bacteria	262 (81.1)
With $\geq 10^5$ CFU/mL cutoff where quantified	231 (71.5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	130 (40.2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	115 (35.6)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	44 (13.6)
<i>Escherichia coli</i>	37 (11.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	33 (10.2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13 (4.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (2.8)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6 (1.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (0.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	3 (0.9)
Non-pneumophila <i>Legionella</i> spp.	3 (0.9)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	2 (0.6)
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	0 (0)

Perspectives: la mPCR élargie en pratique clinique

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Pathogen	N (%)
Virus	
Any virus	98 (30.3)
Rhinovirus	41 (12.7)
Influenza	23 (7.1)
A	16 (5.0)
B	7 (2.2)
Parainfluenza virus	11 (3.4)
PIV-1	3 (0.9)
PIV-2	6 (1.9)
PIV-3	2 (0.6)
Coronavirus	9 (2.8)
HCoV-OC43	6 (1.9)
HCoV-NL63	2 (0.6)
HCoV-229E	1 (0.3)
HCoV-HKU1	0 (0)
Adenovirus	7 (2.2)
Respiratory syncytial virus	4 (1.2)
Human metapneumovirus	3 (0.9)

Perspectives: la mPCR élargie en pratique clinique

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
De-escalation		247 (77.2)
Remove 1 agent		113
	CLR	108
	AMC	2
	Other ^a	3
Remove 2 agents		12
	CLR + AMX	6
	CLR + DOX	6
Reduce spectrum of agent		12
	AMC to DOX	8
	AMC to AMX	2
	Other ^b	2
Reduce number and spectrum		110
	AMC + CLR to DOX	61
	AMC + CLR to AMX	22
	AMX + CLR to AMC	12
	AMX + CLR to DOX	5
	CRO + CLR to DOX	4
	AMC + CLR to LEV	2
Other ^c		4

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
Escalation		19 (5.9)
Add 1 agent		2
	CIP	1
	DOX	1
Increase spectrum of agent		15
	CLR to DOX	6
	CLR to CIP	3
	DOX to AMC	3
	Other ^d	3
Increase number and spectrum		2
	AMX to DOX + CLR	1
	CLR to AMX + CIP	1

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
No change		54 (16.9)

Synthèse

La recherche de virus respiratoires par mPCR dans différentes situations cliniques (infection virale suspectée, pneumonie communautaire, voire pneumonie nosocomiale) pourrait être bénéfique pour :

1. Améliorer le diagnostic étiologique
2. Identifier les patients les plus à risque (diagnostic de gravité)
3. Faciliter la gestion du risque viral (isolement, traitement antiviral)
4. Epargner les antibiotiques
5. Assurer une veille épidémiologique

L'impact pronostique d'une stratégie diagnostique étiologique reste à démontrer...