



Les Biologistes
Médicaux

BIO MED · j **2021**

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

16 & 17 septembre - ASIEM, Paris

www.congres-biomedj.fr



Approche syndromique des infections respiratoires : nouveau paradigme après la Covid ?

Benoit Visseaux

Service de Virologie – Hôpital Bichat Claude Bernard – Paris



Université
de Paris



Infection • Antimicrobiels • Modelling • Evolution



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE
Bichat - Claude Bernard



ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS



Instituts thématiques
Inserm

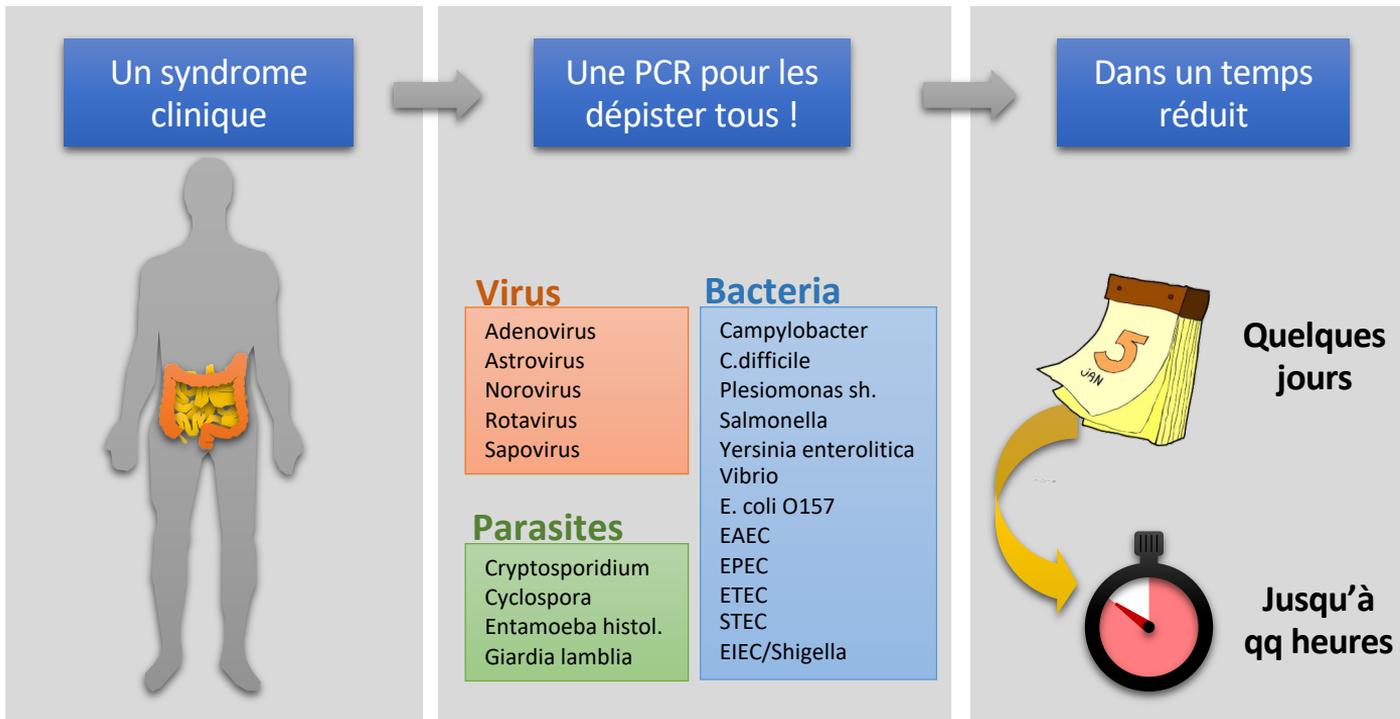


FRM
FONDATION
RECHERCHE
MEDICALE

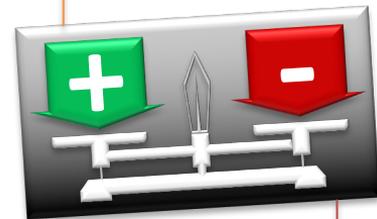


- **BioMérieux** : advisory board, congrès et symposium
- **Stat-Diagnostica/QIAGEN** : congrès, symposium et financement d'étude
- **Gilead** : symposium
- **Hologic** : congrès

- ... définition



Le diagnostic exact
avec (presque) tous
les agents
pathogènes...
... **et rapidement**

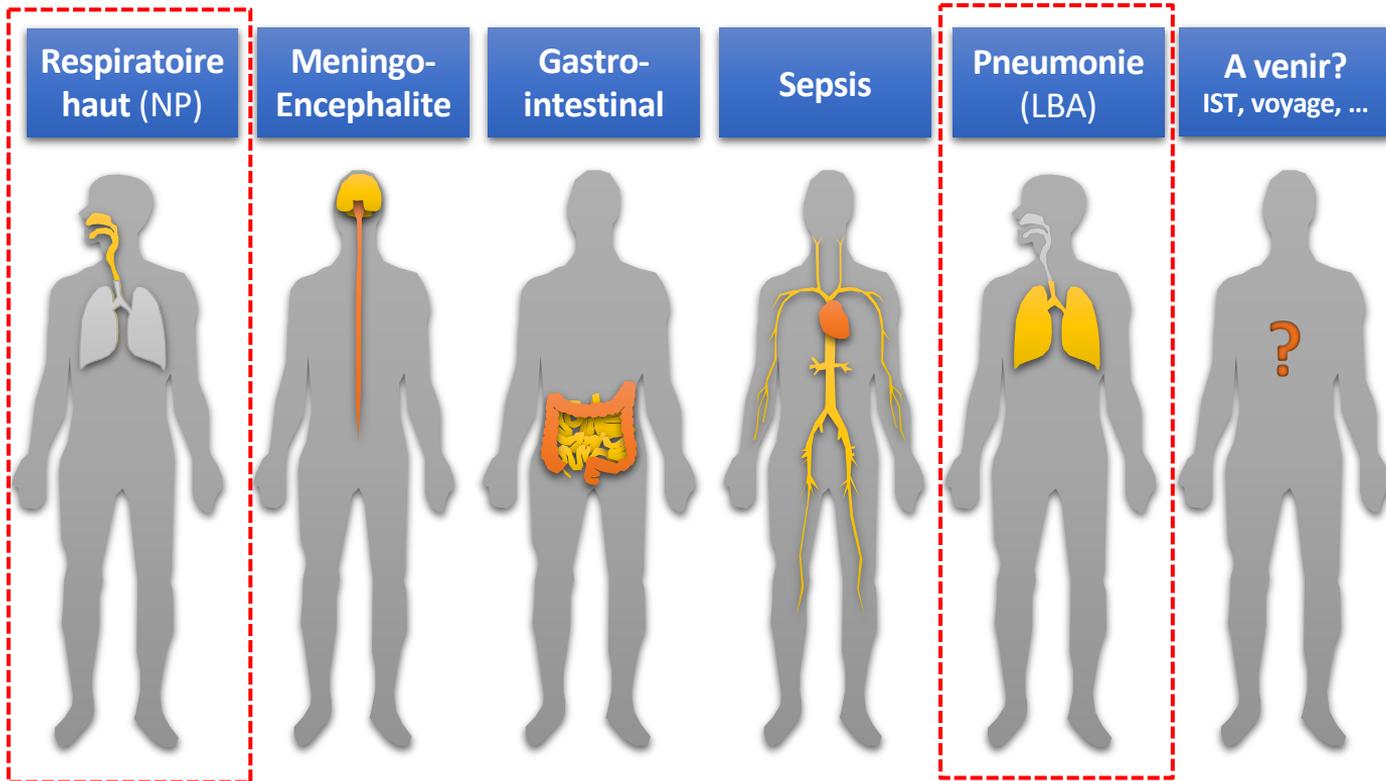


Mais pour un **coût important !**
Et avec des
précautions
d'interprétation

Quelques
jours

Jusqu'à
qq heures

- ... Un nombre de panels en augmentation



Les approches syndromiques des infections respiratoires



Prélèvements
naso-pharyngés

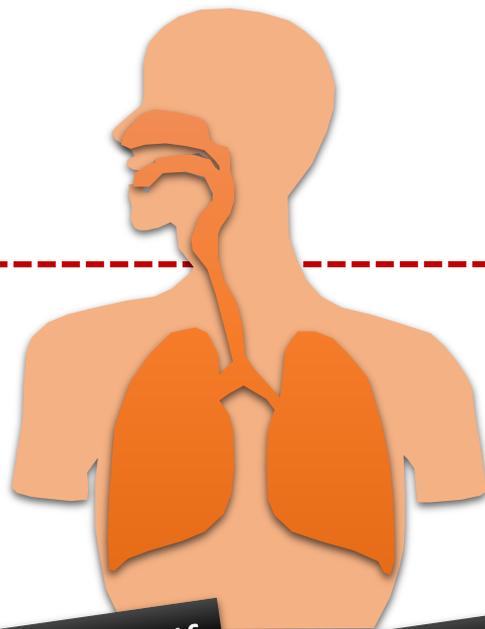


Sphère respiratoire haute

Sphère respiratoire basse



Aspi. trachéales
LBA
PDP
(...)



Semi-quantitatif

Résistance

Virus

Adénovirus
Coronavirus
Rhino./Entero.
Métapneumo.
Influenza
Parainfluenza
V.R.S.

Atypiques

L. pneumophila
C. pneumophila
M. pneumoniae

Virus

Adénovirus
Coronavirus
Rhino./Entero.
Métapneumo.
Influenza
Parainfluenza
V.R.S.

Bactéries

A. baumannii
E. cloacae
E. coli
H.influenzae
Klebsiella
M.catharralis
Proteus
P.aeruginosa
Serratia
S.aureus
Streptococcus
(...)

Atypiques

L. pneumophila
C. pneumophila
M. pneumoniae

- ... Un nombre d'acteurs en augmentation

	<i>Hologic (Panther fusion) Roche (Cobas) Qiagen (NeuMoDx) Beck. Dick. (BDmax) Mobidiag (Amplidiag) ...</i>	<i>Cepheid (Genexpert) Mobidiag (Novodiag) Roche (Liat) ...</i>	<i>Seegene (Anyplex) Pathfinder (Respifinder) ...</i>	<i>BioMérieux (FilmArray) Qiagen (QIAstat-Dx) GenMark Dx (ePlex) ...</i>	<i>Abbott (IDnow) ...</i>
Multiplexing	Faible (Inf./SARS-2/VRS)	Faible (Inf./SARS-2/VRS)	Fort	Fort	Non
Automatisation	Forte	Faible	Intermédiaire	Faible	Nulle
Délai de rendu	4h à 24h	1 à 4h	24h	1 à 4h	0.5 à 2h
Point of care	Non	Possible	Non	Possible à facile	Facile
Coûts	+	++	++	++++	+



Performances et impacts

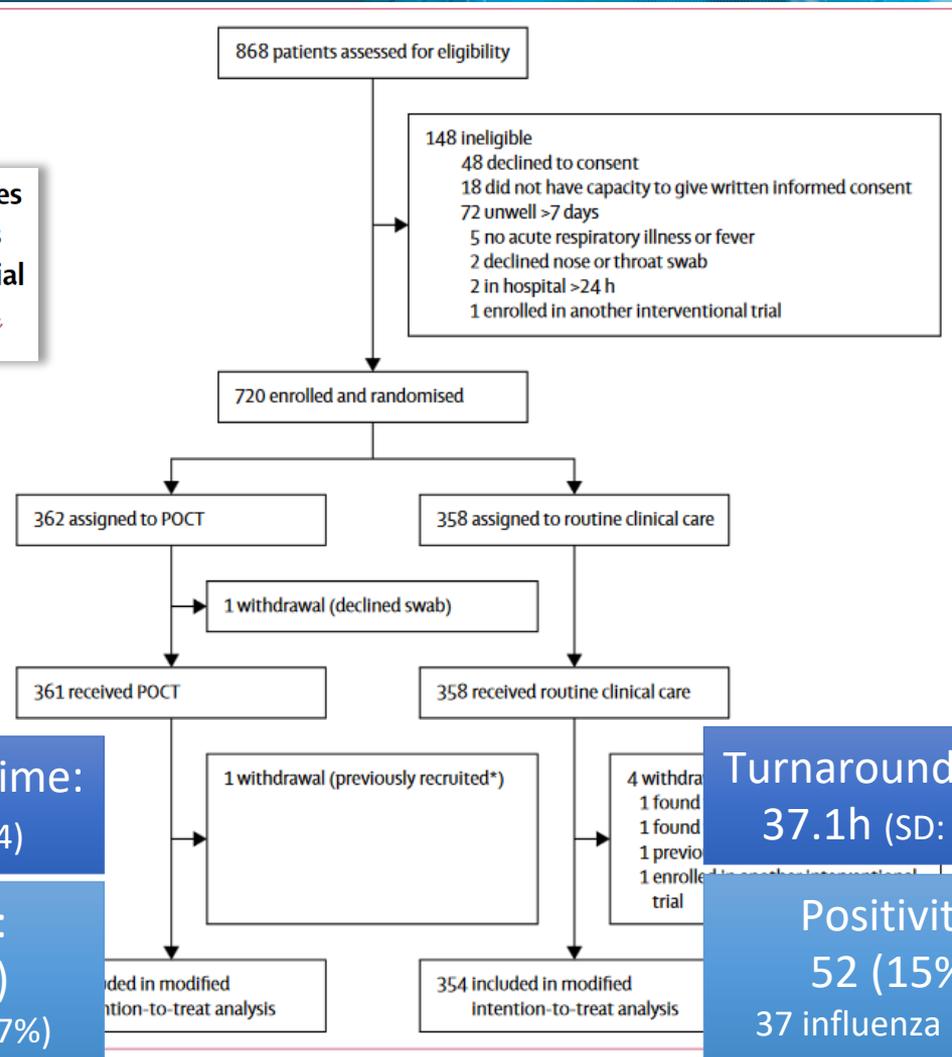
Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial

Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Lawrence Armstrong, Rebecca Houghton, Sandra Aitken, Esther Nyimbili, Sean Ewings, Patrick J Lillie, Tristan W Clark

- **mPCR respiratoire aux Urgences**
VS.
Tests usuels au laboratoire
(PCR pour influenza, VRS, hMPV, PIV, ADV)

Turnaround time:
2.3h (SD: 1.4)

Positivité:
161 (45%)
61 influenza (17%)



Turnaround time:
37.1h (SD: 21.5)

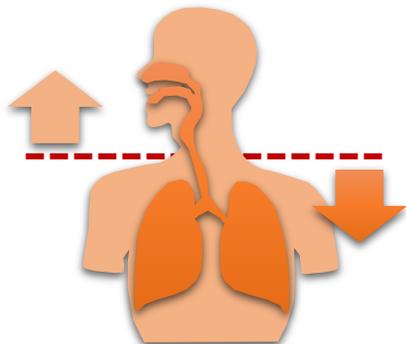
Positivité:
52 (15%)
37 influenza (10%)



Distribution des virus respiratoires

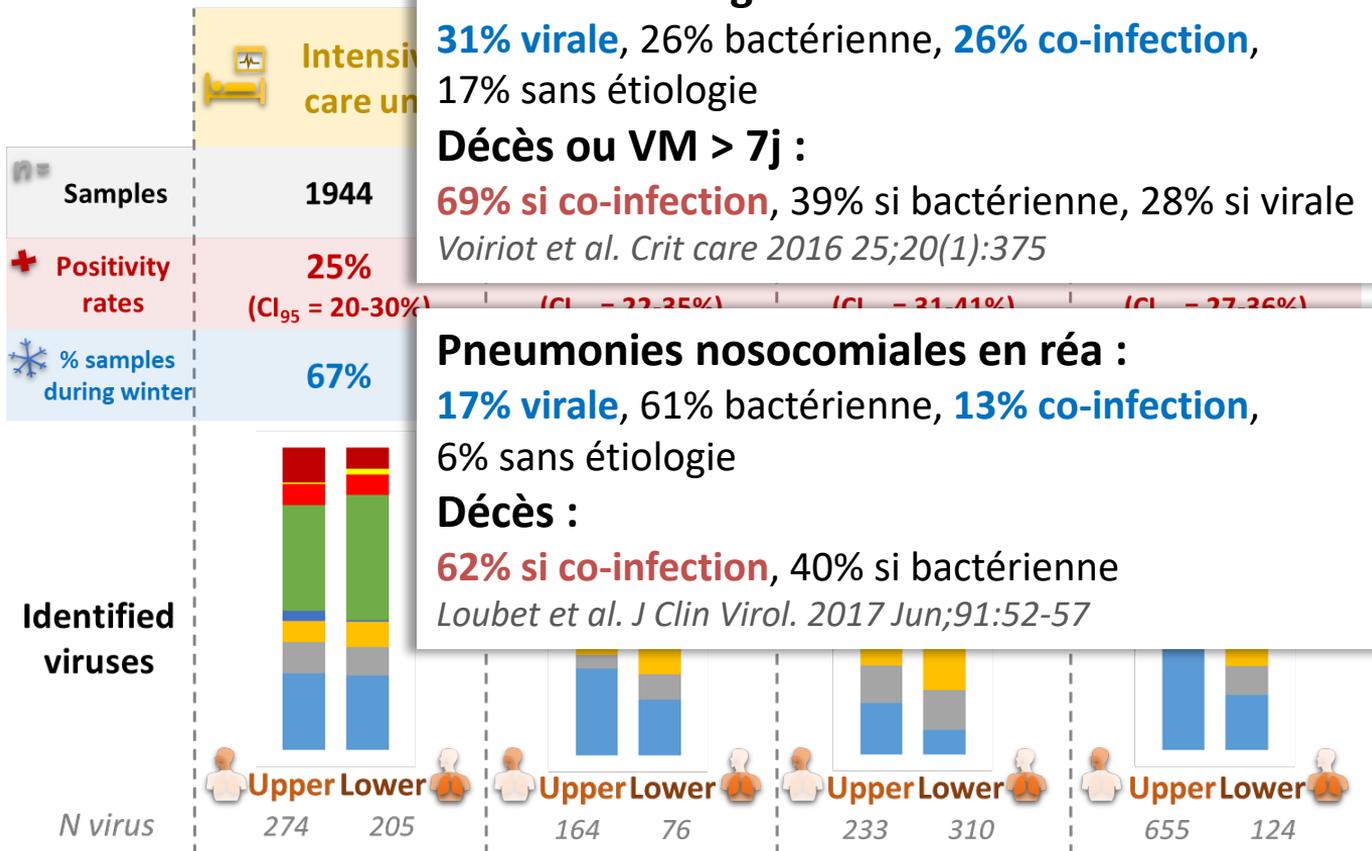
Upper respiratory tract

Nasopharyngeal swabs or aspirates



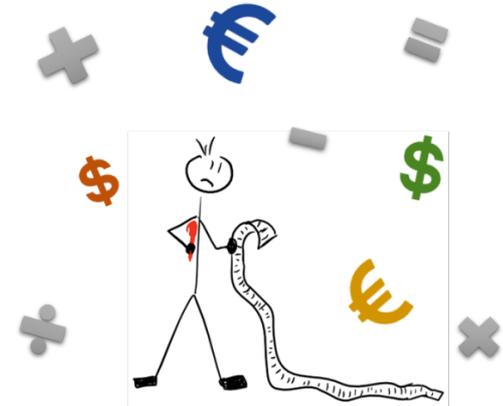
Broncho-alveolar lavages

Lower respiratory tract



Pneumonies aiguës communautaires en réa :
31% virale, 26% bactérienne, **26% co-infection**, 17% sans étiologie
Décès ou VM > 7j :
69% si co-infection, 39% si bactérienne, 28% si virale
Voirit et al. Crit care 2016 25;20(1):375

Pneumonies nosocomiales en réa :
17% virale, 61% bactérienne, **13% co-infection**, 6% sans étiologie
Décès :
62% si co-infection, 40% si bactérienne
Loubet et al. J Clin Virol. 2017 Jun;91:52-57



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza^a

Timothy M. Uyeki,¹ Henry H. Bernstein,² John S. Bradley,^{3,4} Janet A. Englund,⁵ Thomas M. File Jr,⁶ Alicia M. Fry,¹ Stefan Gravenstein,⁷ Frederick G. Hayden,⁸ Scott A. Harper,⁹ Jon Mark Hirshon,¹⁰ Michael G. Ison,¹¹ B. Lynn Johnston,¹² Shandra L. Knight,¹³ Allison McGeer,¹⁴ Laura E. Riley,¹⁵ Cameron R. Wolfe,¹⁶ Paul E. Alexander,^{17,18} and Andrew T. Pavia¹⁹

12. Clinicians **should use multiplex RT-PCR** assays targeting a panel of respiratory pathogens, including influenza viruses, in hospitalized **immunocompromised patients** (A-III).

13. Clinicians **can consider using multiplex RT-PCR** assays targeting a panel of respiratory pathogens, including influenza viruses, in **hospitalized patients** who are not immunocompromised **if it might influence care** (eg, aid in cohorting decisions, reduce testing, or decrease antibiotic use) (B-III).



The Brendish study...



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

Nathan J Brendish, Ahalya K Malachira, Lawrence Armstrong, Rebecca Houghton, Sandra Aitken, Esther Nyimbili, Sean Ewings, Patrick J Lillie, Tristan W Clark

Brendish *et al.* Lancet Resp Med. 2017

When using mPCR in the ED:

- A (very shy) decrease of antibiotic duration (7.1 vs 7.7 days, $p=0.17$)
- A decreased of length of stay by 1 day (5.7 vs 6.8 days, $p=0.04$)



ECCMID 2019 - 00280 The impact on health care resource utilisation and cost of routine syndromic molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults hospitalised with acute respiratory illness: further analysis from a pragmatic randomised controlled trial (ResPOC).

Nathan Brendish^{*1,2}, Micah Rose³, Jo Lord⁴, Tristan Clark^{2,1}

Brendish *et al.* ECCMID 2019

When using mPCR in the ED:

- Costs were £64 less expensive than with usual cares

The other studies

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Multiplex PCR point of care testing versus routine, laboratory-based testing in the treatment of adults with respiratory tract infections: a quasi-randomised study assessing impact on length of stay and antimicrobial use

Denise Andrews¹, Yumela Chetty¹, Ben S. Cooper^{2,3}, Manjinder Virk⁴, Stephen K Glass⁵, Andrew Letters⁶, Philip A. Kelly¹, Malur Sudhanva⁴ and Dakshika Jeyaratnam^{3*}

Andrews et al. BMC Infect Dis. 2017

When using mPCR in the ED (TAT = 19h):

- No decrease of antibiotic duration (6 vs 6 days, $p=0.23$)
- No decrease of length of stay (54 vs 61 hours, $p=0.66$)



Added value of rapid respiratory syndromic testing at point of care versus central laboratory testing: a controlled clinical trial

Bouzid et al. JAC. Accepted

When using mPCR in the ED vs mPCR in the lab:

- No decrease of antibiotic duration
- No decrease of length of stay
- **A strong increase of correct isolation (influenza: 82 vs 40%)**



Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial

D. Shengchen^{1,2,3,†}, X. Gu^{4,5,6,†}, G. Fan^{4,5,6}, R. Sun^{4,5,6}, Y. Wang², D. Yu⁷, H. Li², F. Zhou², Z. Xiong⁸, B. Lu^{2,8}, G. Zhu³, B. Cao^{2,5,6,8,9,10,*}

Shengchen et al. CMI. 2019

When using mPCR in the ED:

- A (very shy) decrease of antibiotic duration (7 vs 8 days, $p<0.001$)
- A decreased of length of stay by 1 day (8 vs 9 days, $p<0.001$)
- About 200\$ less costly

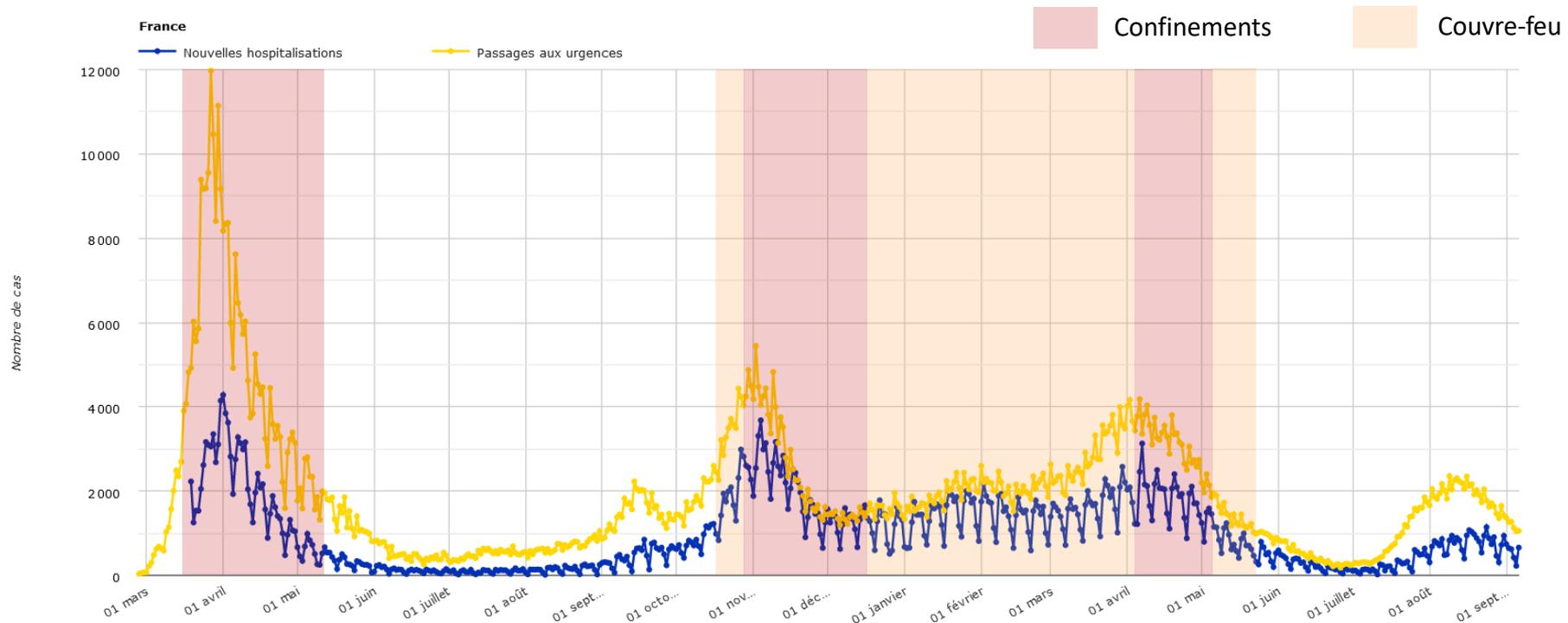




Décembre 2019 : découverte du SARS-CoV-2

Des changements épidémiologiques curieux...

Et puis est arrivé le SARS-CoV-2 !

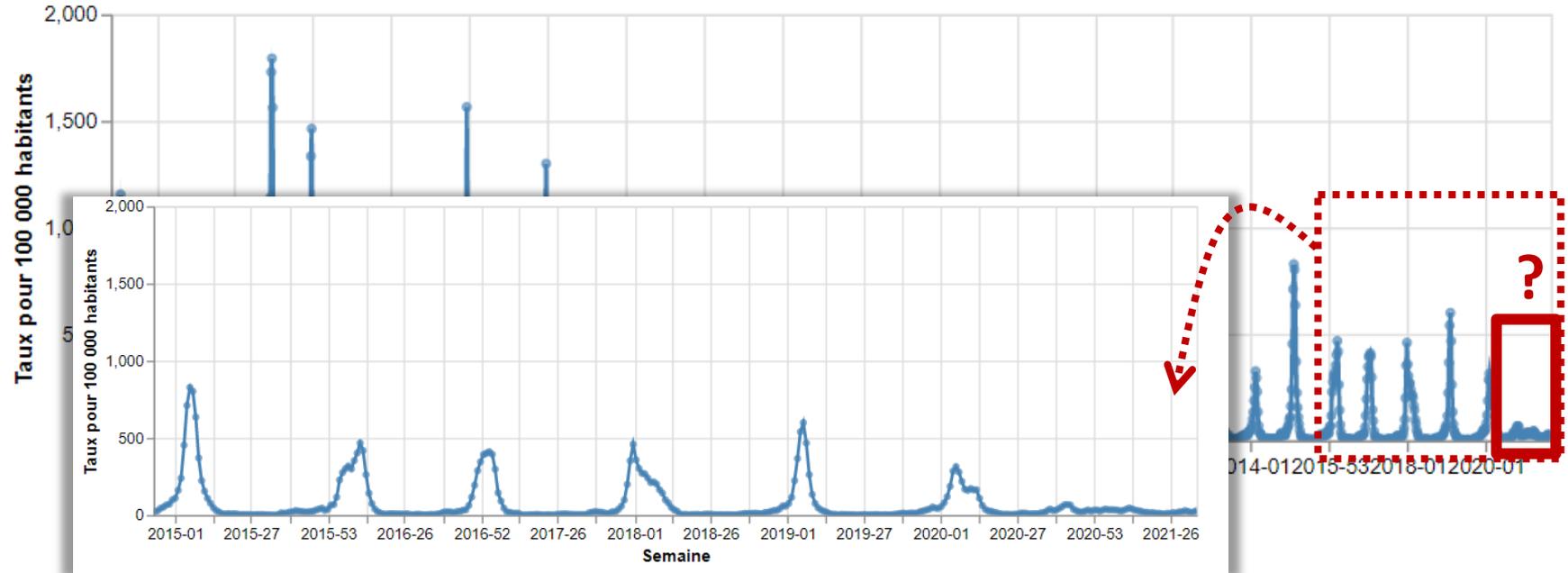


La grippe (virus influenza A et B)



- La force d'une certaine régularité...

Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Syndromes Grippaux en France métropolitaine



La grippe (virus influenza A et B)

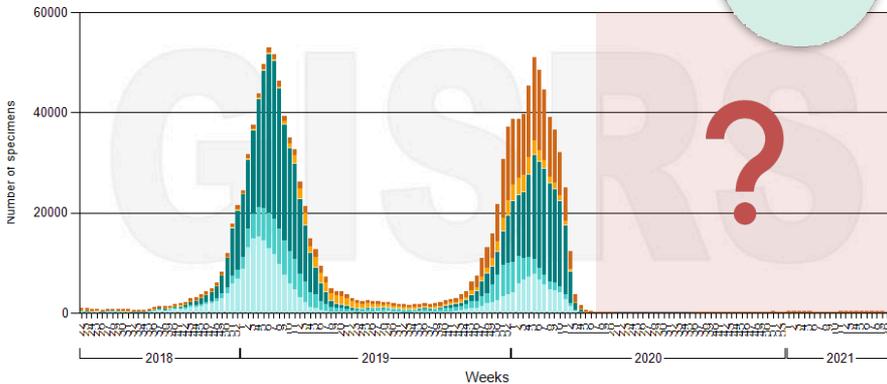
- Un phénomène mondial !

Influenza Laboratory Surveillance Information
by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

generated on 25/05/2021 14:04:53 UTC

Northern hemisphere

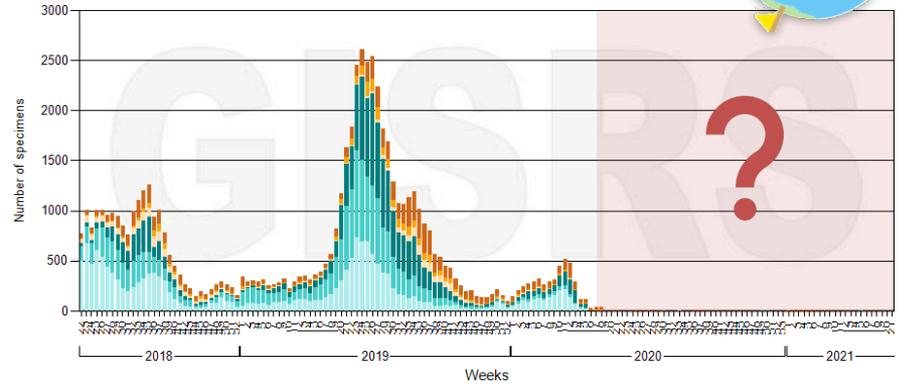
Number of specimens positive for influenza by subtype



Data from: All sites

Southern hemisphere

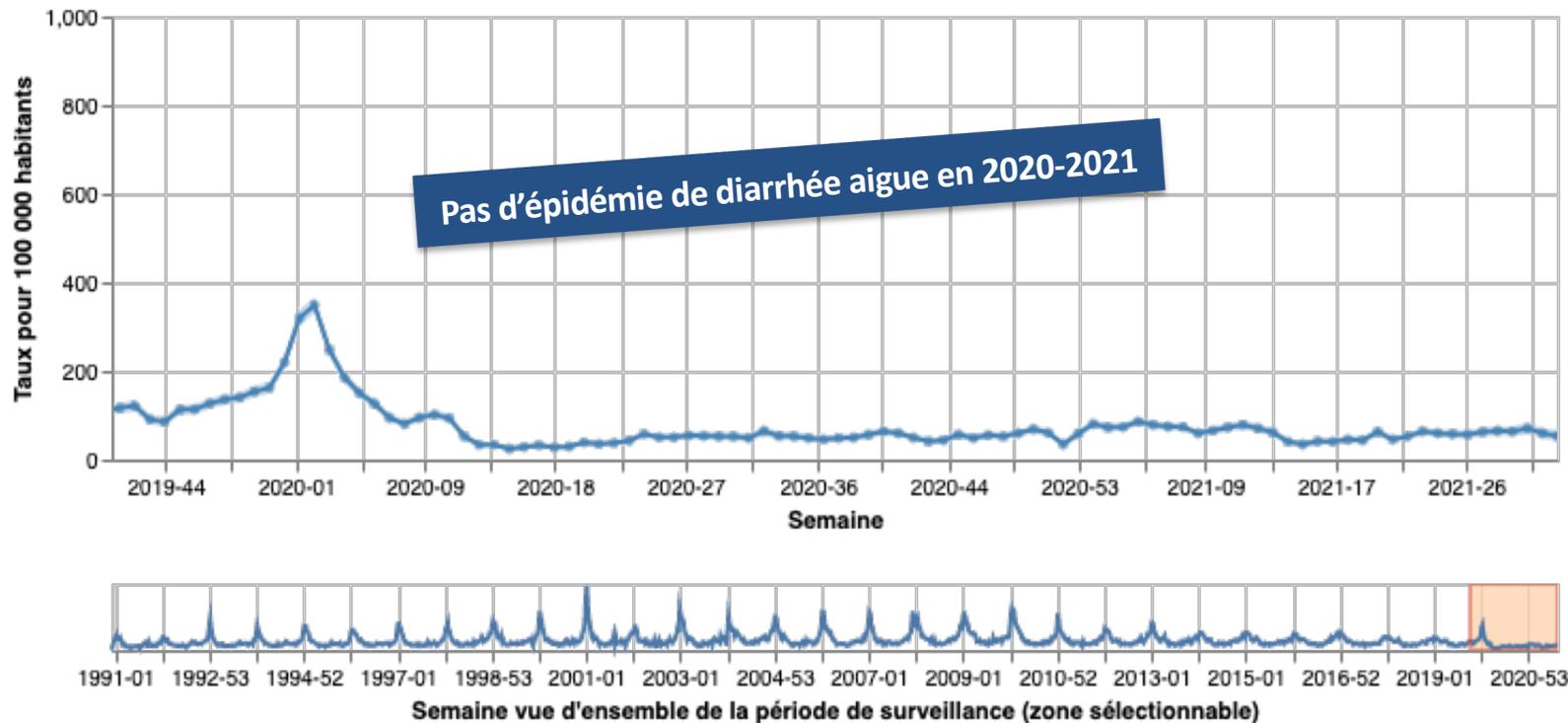
Number of specimens positive for influenza by subtype



D'autres « victimes » de la crise COVID !



Evolution du taux d'incidence de l'indicateur Diarrhée aiguë en France métropolitaine



Pourquoi ?



- **Compétition virale ?**
 - Problème de cohabitation dans une même niche écologique ?
- **Changement des comportements ?**
 - Volontaires (une partie de la population s'isole par crainte)
 - Imposés (mesures de confinement et d'isolement)



INFORMATION CORONAVIRUS COVID-19

**PROTÉGEONS-NOUS
LES UNS LES AUTRES**

- Se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique
- Tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir à usage unique
- Se mouchoir dans un mouchoir à usage unique
- Porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée
- Respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres
- 6
- Limiter au maximum ses contacts sociaux (6 maximum)
- Éviter de se toucher le visage
- Aérer les pièces le plus souvent possible, au minimum quelques minutes toutes les heures
- Saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades
- Utiliser les outils numériques (TousAntiCovid)

Mesures barrières au travail

- Limitez les déplacements et les contacts au strict nécessaire, évitez les rassemblements.
- Respectez une distance de sécurité avec les collègues, les clients et les fournisseurs.
- Saluez vos collègues sans leur serrer la main, sans leur faire la bise et sans accolade.
- Portez un masque. Une fois le masque bien ajusté, ne pas le toucher.
- Lavez-vous régulièrement les mains avec de l'eau et du savon et essuyez-les avec du papier à usage unique, ou utilisez une solution hydroalcoolique.
- Tousses ou éternuez dans votre coude, mouchez-vous et crachez dans un mouchoir en papier que vous jetiez immédiatement à la poubelle.

www.inrs.fr

- Et en France ? Quels facteurs ont influencé la transmission du SARS-CoV-2 ?

Covariate	Modification of the transmission rate			
	scale	increase/decrease		
NPI				
Confinements	Lockdown 1 - delay of 7 days	-78% [-82% ; -74%]	↘	
	Post lockdown 1 - Phase 1	-54% [-56% ; -52%]	↘	
	Post lockdown 1 - Phase 2	-48% [-50% ; -47%]	↘	
	Lockdown 2 - delay of 7 days	-54% [-57% ; -49%]	↘	
	Lockdown 2 with opened shops	-51% [-53% ; -49%]	↘	
Ecoles	Closing schools	- 7% [- 8% ; - 5%]	↘	
	Gestes barrières			
Couvre-feux	Barrier gestures	-46% [-48% ; -44%]	↘	
	Curfew at 6PM	-30% [-33% ; -26%]	↘	
Bar et restaurants	Curfew at 8PM	-28% [-31% ; -25%]	↘	
	Bar and restaurant closure (ref. $W = 0$)	-10% [-13% ; - 8%]	↘	
	Bar and restaurant closure, summer (vs. ref.)	- 8% [-11% ; - 4%]	↘	
	winter (vs. ref.)	-11% [-14% ; - 8%]	↘	
Other factors				
Les VoC (α, β, γ)	100% of VoC circulating	22% [15% ; 28%]	↗	
	Été ou hiver	Weather effect during summer (ref. $W = 0$)	-22% [-24% ; -21%]	↘
		during winter (ref. $W = 0$)	10% [9% ; 11%]	↗

TABLE 2

Estimation and 95% confidence intervals of the effects of seasonal weather conditions, VoC proportion, and NPI on the transmission rates. Model AIC = -1,388.

Et la suite ???



- Les deux leviers pour lutter contre une épidémie virale :

Très efficace
contre la grippe

R_0 influenza
 $\approx 1,5$

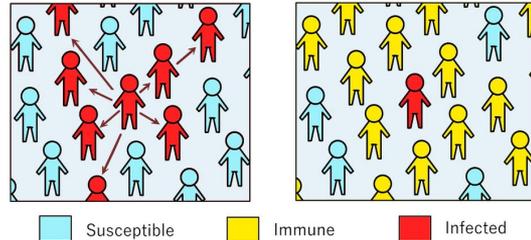
R_0 SARS-CoV-2
 $\approx 2,5$
(8 pour le δ)

Réduction
des
contact



Immunisation
et
vaccination

Ne limitera pas les
autres maladies
infectieuses



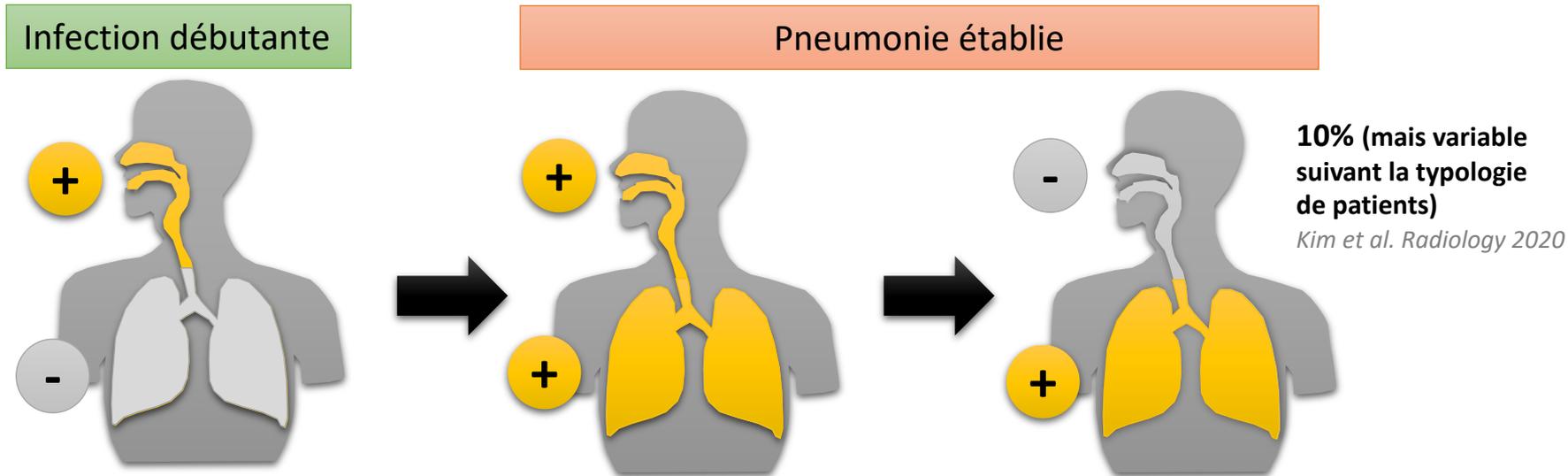
- Les virus influenza pourraient donc de nouveau circuler avec une intensité qui va dépendre :
 - Des confinements en cas de nouvelles vagues importantes
 - Des gestes barrières qui seront maintenus (adhésion sur le long terme)
 - Des conséquences de la circulation réduite ou absente de la grippe en 2020/21
 - Moindre circulation mais le drift génétique s'est poursuivi
 - Moindre circulation = baisse de l'immunité ?
- A noter...
 - Des épidémies de VRS en avril mai en France... En juillet en Angleterre... En aout aux USA ???





**Qu'est ce que le SARS-CoV-2 a changé
à notre vision des infections respiratoires virales ?**

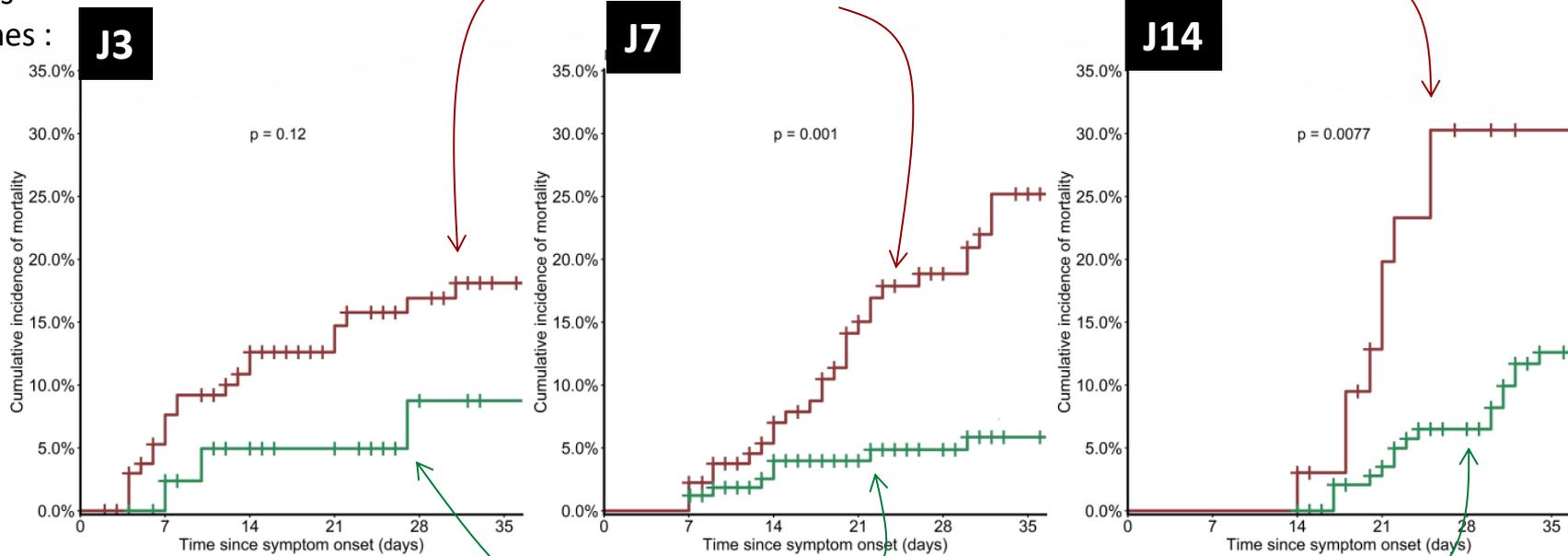
- Encore un peu tôt pour savoir ce qu'il va en rester...
- Quelques aspects qui ont changé dans notre exercice hospitalier :



Systematisation des tests à visée virologique dans les prélèvements profonds ?

- **Un indice pronostic (imparfait) :**

Délai depuis de
début des
symptômes :



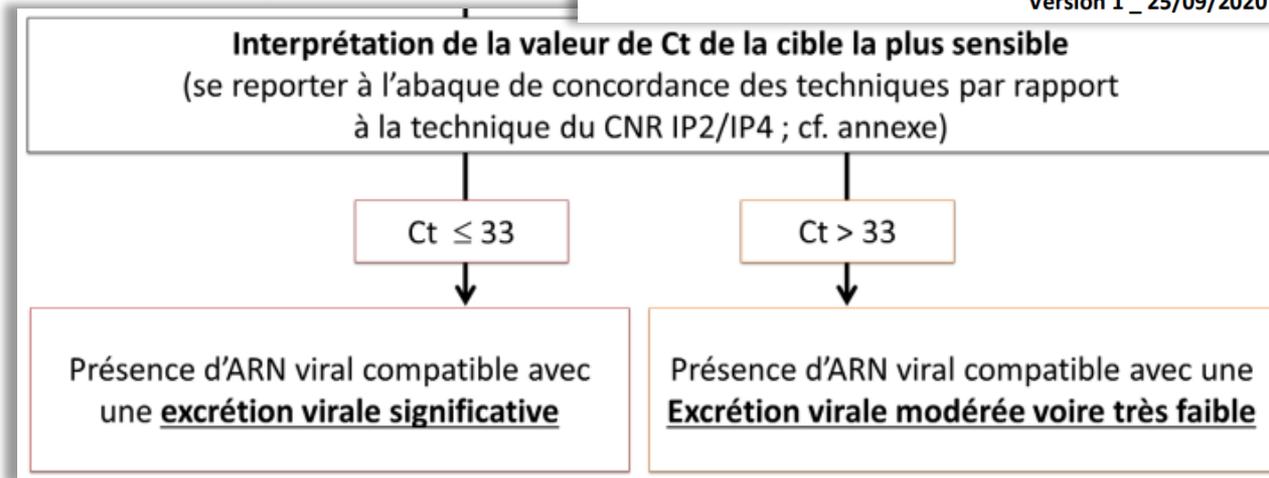
Charge virale initiale
 $< 6 \log/\text{mL}$

- **Un indice sur le timing...**
 - PCR positive sans symptôme avec Ct fort (>30) : plutôt un COVID ancien...
 - ... A vérifier à 24h en cas de tout début d'infection

- **Un indicateur d'infectiosité...**



Avis du 25 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive sur les prélèvements cliniques réalisés à des fins diagnostiques ou de dépistage
Version 1 _ 25/09/2020





- **Un résultat rapide est nécessaire pour désengorger les urgences...**
- **... et sécuriser les soins !**
- De très nombreux hôpitaux se sont équipés en « point of care »
 - Au SAU
 - En laboratoire de garde
 - ...

	Point-of-care testing*	Control*	Between-group difference (95% CI)†	p value
Time to results, h	1.7 (1.6 to 1.9)	21.3 (16.0 to 27.9)	-19.6 (-19.0 to -20.3)	<0.0001
COVID-19 positive	197/499 (39%)	155/555 (28%)	11.5% (5.8 to 17.2)	0.0001
Admitted for >24 h	428/499 (86%)	421/555 (76%)	10.0% (5.0 to 14.7)	<0.0001
Transferred from assessment area to correct definitive clinical area on the basis of test result‡	313/428 (73%)	242/421 (57%)	15.7% (9.1 to 22.0)	<0.0001
Time from admission to arrival in a definitive clinical area‡, h	8.0 (6.0 to 15.0)	28.8 (23.5 to 38.9)	-20.8 (-18.4 to -21.2)	<0.0001
Bed moves between admission and arrival in definitive clinical area‡	<0.0001
0	43/313 (14%)	0/236
1	244/313 (78%)	163/236 (67%)
2	26/313 (8%)	56/236 (23%)
3	0/313	12/236 (5%)
4	0/313	4/236 (2%)
5	0/313	1/236 (<1%)
Mean (SD)	0.9 (0.5)	1.4 (0.7)	-0.5 (-0.4 to -0.6)	<0.0001



- **Être prêt ! A tout !**
 - **Être adaptable... Une fois de plus...**
 - A l'émergence de nouvelles vagues ?
 - A l'émergence de nouveaux variants ?
 - A une épidémie hivernale mixte (SARS-CoV-2 / influenza... et autres)
 - A des retours d'épidémies inhabituelles (incidence et saisonnalité)
- Un minimum de syndromique/multiplexing va être nécessaire

Quel sera le paradigme du syndromique respiratoire ?



- Ici... Ca n'est que ma propre liste de souhait très personnelle...
- **Une dynamique des épidémies virales à venir qui va être perturbée**
 - Tout tester pour mieux anticiper ?
 - Tout tester pour mieux comprendre !
- **Un rôle des infections virales dans les infections respiratoires basses renforcée**
 - Aucun virus respiratoire n'est souvent sévère...
 - Tous peuvent l'être en fonction du terrain.
- **Un besoin de rendu rapide** et en cohérence avec le parcours des patients
- **Une interprétation mieux maîtrisée** (importance des prélèvements profonds, Ct, ...)
- **Des coûts en baisse ???**

Merci pour votre attention



2019



2020