

Diagnostic étiologique des infections respiratoires par approche syndromique



Alexandre ROBERT
Médecine Intensive et Réanimation
Centre Hospitalier de Cannes



Approche syndromique ?



Agents pathogènes les plus fréquents d'un « syndrome »
Panel adapté à la nature du prélèvement (LCR, selles, respiratoire)
Délais de rendu court
Technologie « hybride » POC / PCR multiplex



Diarrhée fébrile



Fièvre + dyspnée + image radio



Fièvre + Syndrome
méningé

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, CNS	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

Hanson KE. Clin Infect Dis. 2016

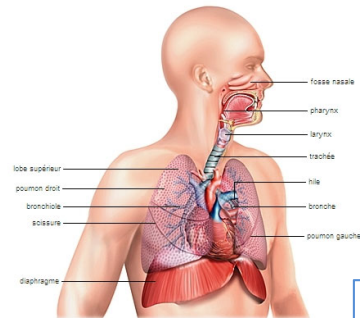
Infection respiratoires

Hautes :

- Otites
- Sinusites
- Rhinopharyngite

Basses :

- Bronchite
- Exacerbation BPCO
- PAC
- HCAP
- PAVM



Multiples paramètres :

- Poumon sain / pathologique
- Immunodépression
- Age (ht risque <5 / > 65 ans)
- Grossesse

Documentation + : 50%

Nombreux virus et bactéries

Enjeux majeur de santé public :

- Prévalence, gravité, dépense de santé
- Maîtrise du risque infectieux
- Exposition aux ATB, émergence résistances

Higgins et al. Clin Infect Dis. 2008

Rationnel en réanimation



Pneumonie aigue communautaire grave

- Antibiothérapie < 4h, <1h si choc
- Facteur de risque de BMR ? Adaptation aux BMR ?
- Adaptation modification Pk/PD ?



PAVM

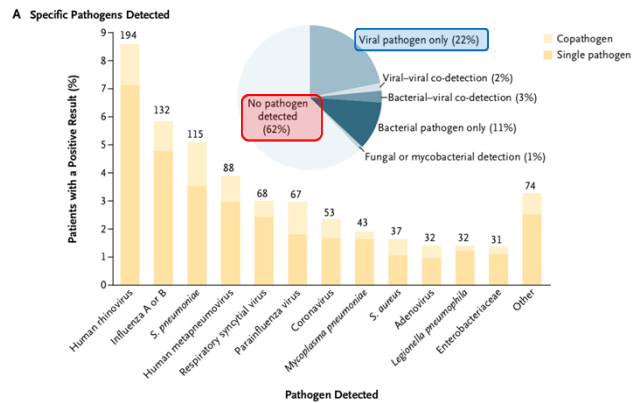
- 1ère cause d'infection nosocomiale en réa
- Difficultés diagnostiques connues, symptômes aspécifiques (CPIS...)

Intérêt théorique essentiel d'un examen diagnostique rapide efficace

=> Impact sur épargne antibiotique large spectre ?

Recommandation Spilf 2010
Kumar et al. Crit Care Med 2006
RFE SFAR SRLF 2016
IDSA guidelines 2019

PAC toujours bactériennes ?



PAC hospitalisées : taux d'infection viral décrit entre 22 et 49% selon les séries

3% de virus + bactérie

Rhinovirus > Influenza > pneumocoque

Choi S-H et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2012
 Luchsinger Vet et al. *Thorax* 2013
 Wiemken T et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013
 Karhu Jet et al. *Clin Infect Dis* 2014
 Jain et al. *NEJM*. 2015

Quels sont les besoins ?

Améliorer la qualité du dépistage de l'agent pathogène (+/- gène de résistance)

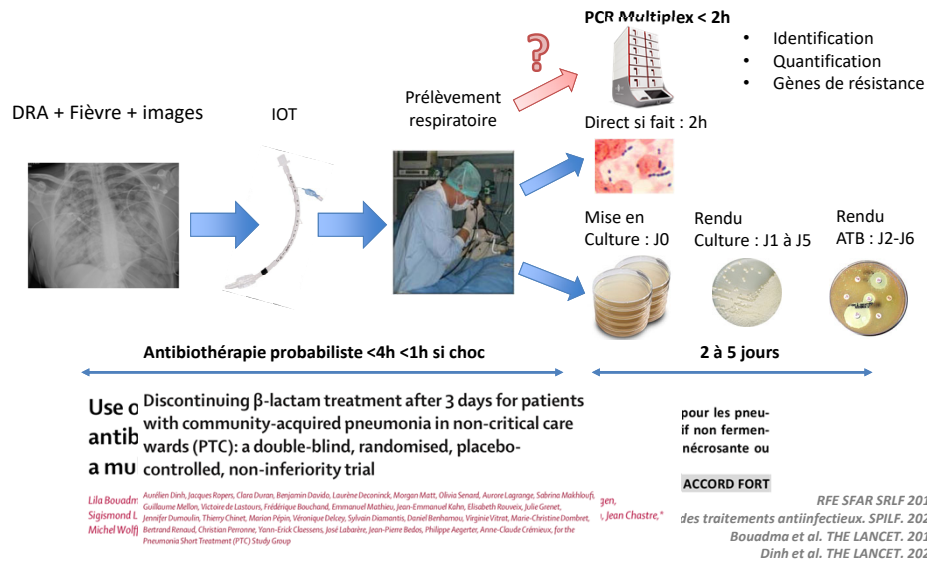
- Diminuer la pression de sélection
- Diminuer les effets indésirables
- Améliorer le pronostic
- Diminuer les coûts

Objectifs du test

- Rapide (<2h)
- Facile
- Nombreuses cibles d'intérêt (virale et bactériennes)
- Débit suffisant : plusieurs prélèvements simultanés
- Faibles coûts
- Analyse quantitative (distinction colonisation / infection)

Zumla et al. *Lancet*. 2014

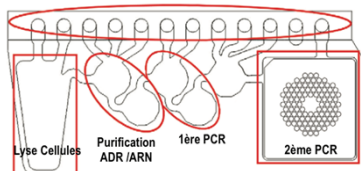
Culture = gold standard ?



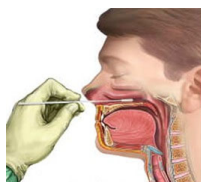
Technique PCR multiplex



Réactifs



Filmarray Respiratory panel (RP) 2 plus



Par écouvillon naso pharyngé

Essentiellement virus et intracellulaires

23 agents pathogènes

Intérêt théorique :

- Pédiatrie
- Intracellulaire (couplé à antigénurie)
- Décompensation BCPO

Viruses		Bacteria
Adenovirus	Influenza A	<i>Bordetella pertussis</i>
Coronavirus 229E	Influenza A/H1	<i>Bordetella parapertussis</i>
Coronavirus HKU1	Influenza A/H1-2009	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Coronavirus OC43	Influenza A/H3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Coronavirus NL63	Influenza B	
Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus (Mers-CoV)	Parainfluenza 1	
Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2)	Parainfluenza 2	
Human Metapneumovirus	Parainfluenza 3	
Human Rhinovirus/Enterovirus	Parainfluenza 4	
	RSV	

Filmarray panel Pneumonia plus

Validé sur :

- Expectoration
- Lavage Broncho Alvéolaire / PDP ?



Principales bactéries des PAC graves, semi-quantitatif (copie=UFC?)

Trou du spectre : *Enterococcus* / *Hafnia alvei* / *Citrobacter Koseri* / *Morganella morganii* / *Stenotrophomonas maltophilia*

27 agents pathogènes + 7 gènes de résistances :



Bacteria	Viruses
<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex	Adenovirus
<i>Serratia marcescens</i>	Coronavirus
<i>Proteus</i> spp.	Human Rhinovirus/Enterovirus
<i>Klebsiella pneumoniae</i> group	Human Metapneumovirus
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Influenza A
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	Influenza B
<i>Escherichia coli</i>	Parainfluenza Virus
<i>Haemophilus influenzae</i>	Respiratory Syncytial Virus
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Atypical Bacteria	Antibiotic Resistance Markers
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>bla</i> _{CTX-M} (ESBL)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{NDM} (Carbapenemase)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{OXA} (Carbapenemase)
	<i>mecA/C</i> – MREI (methicillin resistance)
	<i>bla</i> _{NDM} (Carbapenemase)
	<i>bla</i> _{OXA-48} (Carbapenemase)
	<i>bla</i> _{VIM} (Carbapenemase)

Diagnostic plus fréquent ?

Table 3. The most frequently identified pathogens detected by conventional methods or real-time PCR, according to patient age and outcome.

Pathogen	Total ^c		
	Conv	PCR	P
Single pathogen			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	22	...	...
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	...	...
<i>Legionella</i> species	2	6	.43
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5	10	.32
Influenza A virus	8	9	.8
Rhinoviruses	2	18	<.001
Coronaviruses	0	14	<.001
Single pathogen ^b	49	52	.77
Mixed pathogen ^b	3	28	<.001
No pathogen	53	25	<.001

Table 2. Pathogen Detection in Patients With Community-Acquired Pneumonia Using Molecular Methods (n = 323)

Pathogen	N (%)
Bacteria	
Any bacteria	202 (81.1)
With $\geq 10^3$ 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>Chlamydia psittaci</i>	2 (0.6)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0 (0)

Détection des pathogènes augmentée :

- 49,5% => 76%

- 39% => 87%

Templeton. Clin Inf Dis 2005

210 patients, Pays-bas

PAC au SAU sur ECBC

PCR multiplex maison

Vs combiné ECBC/serol/IF

Gadsby. Clin Inf Dis. 2016

325 patients, UK

PAC au SAU ou REA

qPCR multiplex maison

Vs culture bactérienne

Diagnostic plus fréquent ?

Adultes en réanimation

- 100 patients, Singapour
- PAC sévères
- ECBC / Aspiration trachéale / hémoculture / Antigénurie
- PCR multiplex :
 - Seegene Respi panels viraux
 - Seegen sepsis : sang et respi

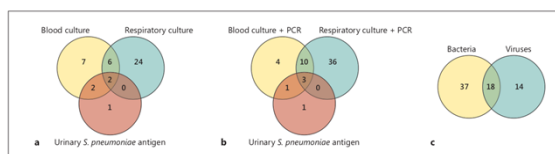


Table 4. Bacterial pathogens detected in the study cohort

	Blood samples, n			Endotracheal aspirates or sputum, n		
	only culture positive	only PCR positive	both culture and PCR positive	only culture positive	only PCR positive	both culture and PCR positive
Bacteria in the PCR test menu						
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	0	2	2	13	7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	2	4	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	1	3	2	1
<i>Escherichia coli</i>	3	0	0	1	3	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	2	2	2
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0	1	1	2	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	3	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1	0	0	0	0
<i>Enterococcus faecium/faecalis</i>	0	0	0	0	1	0
Bacteria not in the PCR test menu						
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	1	–	–	2	–	–
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	–	–	1	–	–
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	–	–	1	–	–
<i>Citrobacter koseri</i>	0	–	–	1	–	–

Data are presented as number of patients with the specific bacteria detected. Some patients had more than one bacterial pathogen detected. PCR = Polymerase chain reaction.

Détection des pathogènes augmentée dans approche combinée :

- 42% => 69%

- Pronostic moins sévère si viral

Siow WT et al. Respiration 2016

Diagnostic plus rapide ?

- 7,7h => 1,7h pour diagnostic de grippe / 13,5h => 1,5h autres virus

TABLE 4 Admit decisions, lengths of stay, turnaround times, and ancillary testing

Characteristic ^a	Value in patients positive for:			Non-influenza viruses		
	Influenza virus only					
	Season 1 (n = 158)	Season 2 (n = 54)	P value	Season 1 (n = 40)	Season 2 (n = 85)	P value
Turnaround time (h) of positive viral test, median (IQR)	7.7 (4.8–14)	1.7 (1.6–2.2)	0.015	13.5 (8.4–38.7)	1.5 (1.4–2.1)	<0.0001
Discordant subgroup	13.3 (10–16.9)			<0.0001 ^b		

Rappo U et al. J Clin Microbiol 2016

- 7h => 1,6h pour diagnostic de grippe

Comparison of TAT for Respiratory Viral Testing Between FilmArray and DFA

Method	Collection Time	Total Volume	TAT, h		% of Samples Completed in	
			Mean	Median	< 2 h	<3 h
FilmArray	12/14/2011 - 4/19/2012	2,537	1.6	1.4	82	95
DFA	12/14/2010 - 4/19/2011	1,399	7	6.5	0	2

DFA, direct fluorescence assay; TAT, turnaround time.

Xu et al. Am J Clin Pathol 2013

Effet sur prescription d'antibiotique ?

RESEARCH

Open Access

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

Céline Monard¹, Jonathan Pehlivan², Gabriel Auger^{3,4}, Sophie Alviset⁵, Alexy Tran Dinh^{6,7}, Paul Duquaire¹, Nabil Gastil⁸, Camille d'Humières^{9,10}, Adel Maamar^{11,12}, André Boibieux¹³, Marion Baldeyrou¹⁴, Julien Loubinoux¹⁵, Olivier Dauwalder^{16,17}, Vincent Cattot^{3,18,19}, Laurence Armand-Lefèvre^{9,10}, Solen Kernès^{5,10*} and the ADAPT study group



Panel filmarray pneumonia *plus* Vs Cultures standards et direct

Retrospectif multicentrique : 4 CHU

Bichat / Cochin / CHU Rennes / CHU Lyon

159 patients dont 129 en ICU (81%)

68(43%) HCAP, 54 (34%) PAC, 37 (23%) PAVM

Avis retrospectif d'un comité (Réa/Microbio/Infectio)

Expert panel with multiplex PCR results and medical files



Monard et al. Critical Care. 2020

Effet sur prescription d'antibiotique

159 prélèvements bactériologiques

Aspirations endo-trachéales 71(45%), expectorations 33(21%), LBA 34(21%), PDP 21(13%) (!)

Cultures standards ≥ 1 microorganisme dans 95 cas (60%) Vs 132(83%) pour PCR

Pour les 95 cultures + : ATB appropriés dans 73 (77%) pour culture Vs 83 (87%) des PCR multiplex

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)

Results are presented as n (%)

CAP community-acquired pneumonia, HAP hospital-acquired pneumonia, VAP ventilator-associated pneumonia

Monard et al. Critical Care. 2020

Table 2 Comparison of microbiological documentation obtained by conventional techniques versus rm-PCR in 159 pneumonia episodes

Pathogen identification	Conventional techniques	rm-PCR
Targets included in the rm-PCR panel		
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
Atypical bacteria		
<i>Legionella pneumophila</i>	1	1
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	1
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	0	0
Resistance		
mecA		5
CTX-M		11

Table 2 Comparison of microbiological documentation obtained by conventional techniques versus rm-PCR in 159 pneumonia episodes

Pathogen identification	Conventional techniques	rm-PCR
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	–

14 cas (9%) PCR a guidé vers une antibiothérapie active plus rapidement

4 cas (3%) invers...

**1 cas ou l'ATB aurait été stoppé mais trou du spectre...
Morganella morganii (NB : pas d'accès au direct)**

Monard et al. Critical Care. 2020

Effet sur prescription d'antibiotique ?

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

Nathan Pfeiffer-Smadja^{1,2*}, Lila Bouadma^{1,3}, Vincent Mathy⁴, Kahina Allouche⁴, Juliette Patrier³, Martin Reboul⁴, Philippe Montravers^{5,6}, Jean-François Timsit^{1,3} and Laurence Armand-Lefevre^{1,4}

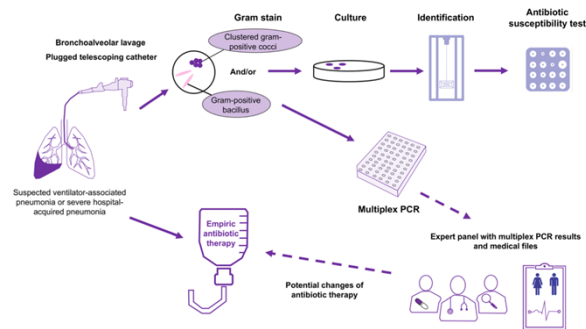


Fig. 1 Visual summary of the study



Pfeiffer-Smadja et al. Critical Care. 2021

Effet sur prescription d'antibiotique ?

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

Nathan Pfeiffer-Smadja^{1,2*}, Lila Bouadma^{1,3}, Vincent Mathy⁴, Kahina Allouche⁴, Juliette Patrier³, Martin Reboul⁴, Philippe Montravers^{5,6}, Jean-François Timsit^{1,3} and Laurence Armand-Lefevre^{1,4}

95 prélèvements respiratoires de VAP analysés (72 LBA / 23 PDP)

- Délais rendu médian : 4,6h (4,4-5)
- 90/112 bactéries détectées
- Se 80% (95% IC, 73-88%) Sp 99% (95% IC 99-100)
- 5/8 BLSE détecté et 4/4 carbapénèmes
- 2 diagnostic de légionellose non dépisté aux antigenurie

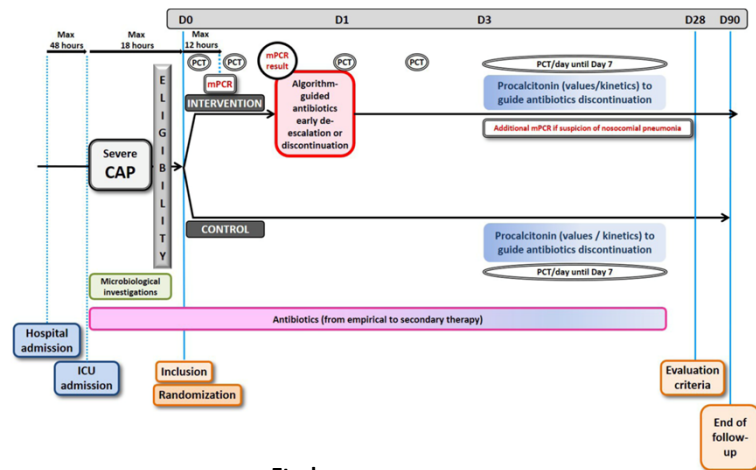
Possibilités :

- Antibiothérapie efficace plus précoce dans 20/95 cas (21%)
- De-escalade potentielle plus précoce dans 37/95 cas (39%)
- 1 (1%) antibiothérapie inadéquate possible
- 10 / 17 traitement probabiliste par carbapénèmes potentiellement arrêtés

Pfeiffer-Smadja et al. Critical Care. 2021



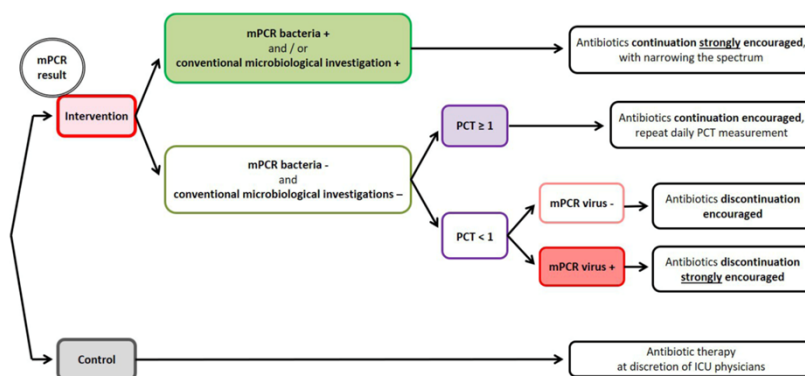
Prospectif avec algorithmes ?



Etude en cours ...

Voiriot et al. Procol. MULTI-CAP. BMJ 2021

Prospectif avec algorithmes ?



Etude en cours ...

Voiriot et al. Procol. BMJ 2021

Qui y gagne ?

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

Données locales :

Étude rétrospectives multicentrique : CHU Nice, CH Cannes, CH Grasse

Mars 2020 – Mars 2021 : tous patients SarsCoV2 avec PCR multiplex et culture simultanée

Evaluation de l'impact sur les prescriptions des PCR multiplex respiratoire :
adaptation des traitements, caractère contributif ou pas, effet délétère/dangereux éventuel

103 épisodes sur 48 patients 100% SARS CoV2
39 (81%) sous ventilation mécanique invasive
51(49%) de PAVM tardive > 5 jours



*Thèse Léopold Touzé 2021. Données non publiées
Mémoire DESC François Durand. En cours.*

Données locales :

Temps de rendu médian : 2,5h (gain de 2,5 jours Vs culture)

Types de prélèvements

- PDP 59 (57%)
- Aspiration trachéale 26(25%)
- Crachats 10(9%)
- Lavage broncho-alvéolaire 8(7%)

	Nombre de résultats (%) (n=103)
Taux de rm-PCR positives	50 (48%)
Taux de rm-PCR + sans germe en culture	9 (8%)
Taux de rm-PCR Polymicrobienne	18 (17%)

*Thèse Léopold Touzé 2021. Données non publiées
Mémoire DESC François Durand. En cours.*

Données locales :

- Taux de concordance de **60%** - **62 tests** concordants avec culture
 - Analyse significativité résultats appariés selon χ^2 de Pearson : $p < 0.001$
- Détection complète des **déterminants génétiques BLSE** – 4 cas avec concordance sur antibiogrammes

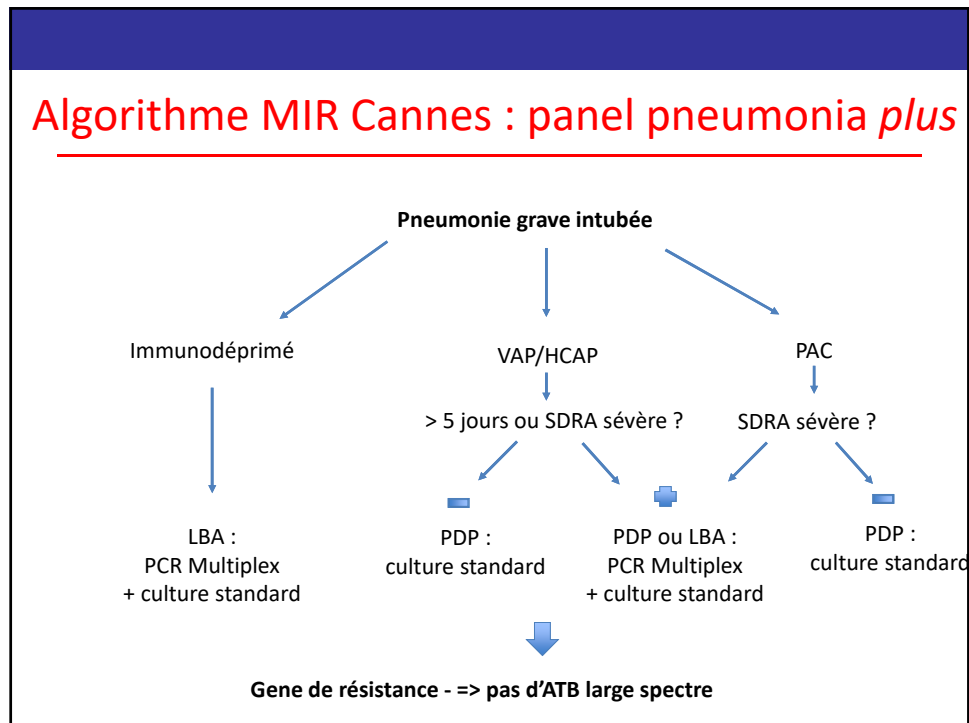
Performances diagnostiques de la rm-PCR	
Sensibilité	71.7%
Spécificité	84.2%
Valeur prédictive positive	78.6%
Valeur prédictive négative	78.7%

- Information suivie d'une modification thérapeutique **dans 50% des cas**

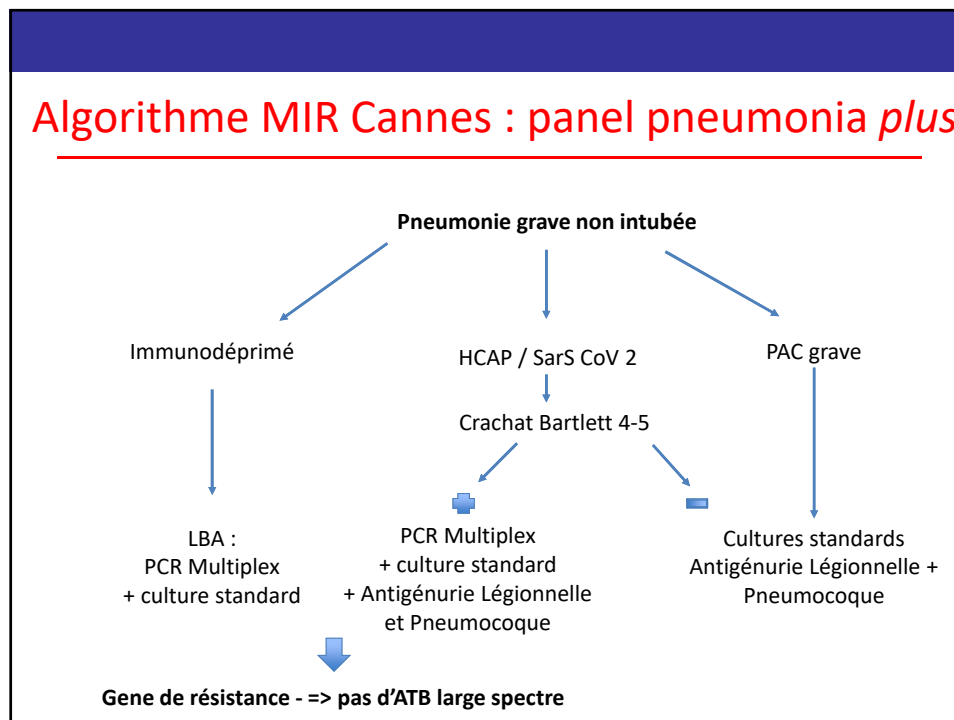
Impact thérapeutique global de la rm-PCR	
Contributivité	52 cas (50%)
Non-dangereux	81 cas (79%)
Contributivité & innocuité	43 cas (41% totalité – 86% des positives)

*Thèse Léopold Touzé 2021. Données non publiées
Mémoire DESC François Durand. En cours.*

Algorithme MIR Cannes : panel pneumonia *plus*



Algorithme MIR Cannes : panel pneumonia *plus*



Conclusion :

- Gain de temps sur résultat
- Plus d'agents pathogènes détectés
- Limite de l'outil à connaître : trous dans le spectre encore présents
- Utilisation en synergie avec cultures standard
- Rôle dans la désescalade thérapeutique potentiel...
- Impact en prospectif au sein d'un algorithme encore à démontrer...
- Intérêt medico-économique à prouver...

References

- Bertholom C. Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique. *Option/Bio*. 2017;28(555):20-2.
- Bousbia S, Papazian L, Saux P, Forel JM, Auffray JP, Martin C, et al. Repertoire of intensive care unit pneumonia microbiota. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e32486.
- Bouzid D, Casalino E, Mullaert J, Laurent O, Duval X, Lescure FX, et al. Added value of rapid respiratory syndromic testing at point of care versus central laboratory testing: a controlled clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 2021 Sep 23;76(Supplement_3):iii20-7.
- Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Aug 15;186(4):325-32.
- Dinh A, Ropers J, Duran C, Davido B, Deconinck L, Matt M, et al. Discontinuing B-lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1195-203.
- Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 1;62(7):817-23.
- Hanson KE, Couturier MR. Multiplexed Molecular Diagnostics for Respiratory, Gastrointestinal, and Central Nervous System Infections. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 15;63(10):1361-7.
- Higgins K, Singer M, Valappil T, Nambiar S, Lin D, Cox E. Overview of recent studies of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47 Suppl 3:S150-156.
- Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, Rotimi VO. Evaluation of Curetis Unyvero, a multiplex PCR-based testing system, for rapid detection of bacteria and antibiotic resistance and impact of the assay on management of severe nosocomial pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014 Jul;52(7):2487-92.
- Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):62-70.
- Leo S, Gaia N, Ruppé E, Emonet S, Girard M, Lazarevic V, et al. Detection of Bacterial Pathogens from Broncho-Alveolar Lavage by Next-Generation Sequencing. *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 20;18(9).
- Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, Piedra PA, et al. Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax*. 2013 Nov;68(11):1000-6.
- Monard C, Pehlivan J, Auger G, Alviset S, Tran Dinh A, Duquaire P, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Crit Care*. 2020 Jul 14;24(1):434.
- Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2020 Jun 19;24(1):366.
- Rappo U, Schuetz AN, Jenkins SG, Calfee DP, Walsh TJ, Wells MT, et al. Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients. *J Clin Microbiol*. 2016 Aug;54(8):2096-103.
- Ruppé E, Baud D, Schicklin S, Guilgon G, Schrenzel J. Clinical metagenomics for the management of hospital- and healthcare-acquired pneumonia. *Future Microbiol*. 2016;11(3):427-39.
- Siow WT, Koy ESC, Lee CK, Lee HK, Ong V, Ngering WJ, et al. The Use of Polymerase Chain Reaction Amplification for the Detection of Viruses and Bacteria in Severe Community-Acquired Pneumonia. *Respiration*. 2016;92(5):286-94.
- Templeton KE, Schellings SA, van den Eden WCFM, Graffelman AW, van den Broek PJ, Claas ECL. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 1;41(3):345-51.
- Viseaux B, Armand-Lefevre L. Approche syndromique multiplexe en réanimation. *Médecine Intensive Réa*. 2019 Jun 1;28(3):217-31.
- Voitrot G, Fartoukh M, Durand-Zaleski I, Berard L, Rousseau A, Armand-Lefevre L, et al. Combined use of a broad-panel respiratory multiplex PCR and procalcitonin to reduce duration of antibiotics exposure in patients with severe community-acquired pneumonia (MULTI-CAP): a multicentre, parallel-group, open-label, individual randomised trial conducted in French intensive care units. *BMJ Open*. 2021 Aug 18;11(8):e048187.
- Wiemken T, Peyrany P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 May;32(5):705-10.
- Xu M, Qin X, Aston ML, Rutledge JC, Simpson J, Jerome KR, et al. Implementation of filmarray respiratory viral panel in a core laboratory improves testing turnaround time and patient care. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jan;139(1):118-23.
- Zumla A, Al-Tawfig JA, Enne VI, Kidd M, Drosten C, Breuer J, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis*. 2014 Nov;14(11):1123-35.

Approche syndromique ?



Panel adapté à la nature du prélèvement (LCR, selles, respiratoire)
Agents pathogènes les plus fréquents d'un « syndrome »
Délais de rendu court
Technologie « hybride » POC / PCR multiplex



Fièvre + dyspnée +
radio compatible



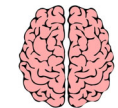
FilmArray
RP 2+ / Pannel « haut »
Pneumonia *plus* /
Pannel « bas »



Diarrhée aigue



FilmArray GI
(Gastro Intestinalis
panel)



Fièvre + Syndrome
méningé



FilmArray ME
(Meningo
Encephalite panel)