

Place de la PCR multiplex en 2024 dans les pneumopathies

Laurence Armand-Lefèvre

IAME INSERM UMR 1137, Université Paris Cité

Hôpital Bichat - Claude-Bernard, AP-HP, Paris

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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Laurence ARMAND
- **Titre** : Place de la PCR multiplex en 2024 dans les pneumopathies

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Pneumonies



- En France, 400 000 à 600 000 pneumonies par an avec 16 000 décès
- Aux USA, responsables de 1,5 M d'hospitalisations avec 8 - 40 % de mortalité selon les terrains
- Pneumonies communautaires (PAC), acquises à l'hôpital (HAP)
pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)
- Consommation majeure d'antibiotiques
- Recommandé de traiter sur la base de résultats microbiologiques plutôt qu'empiriquement

Jain S et al. N Engl J Med 2015
Bronzwaer et al, Emerg Infect Dis 2002
Magill et al, N Engl J Med 2014
Kalil et al, Clin Infect Dis 2016



Diagnostic bactériologique pneumonie infectieuse

Informatif



- Expectoration
- Aspiration trachéale/bronchique
- PDP/mini-LBA
- Liquide broncho-alvéolaire (LBA)

Invasif



Diagnostic bactériologique pneumonie infectieuse

Informatif

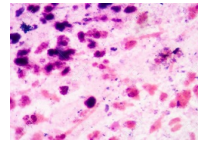


- Expectoration
- Aspiration trachéale/bronchique
- PDP/mini-LBA
- Liquide broncho-alvéolaire (LBA)

Invasif



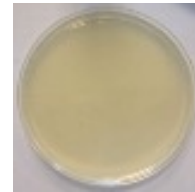
2/3h



Examen direct



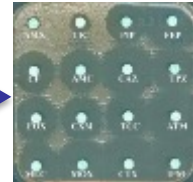
24-48 h



Culture +
identification



48-72h



Antibiogramme

Diagnostic bactériologique pneumonie infectieuse

Informatif

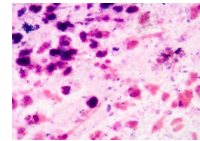


- Expectoration
- Aspiration trachéale/bronchique
- PDP/mini-LBA
- Liquide broncho-alvéolaire (LBA)

Invasif

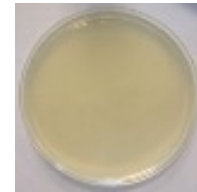


2/3h



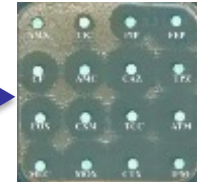
Examen direct

24-48 h



Culture +
identification

48-72h



Antibiogramme



PCR multiplex

Test FilmArray® (BIOFIRE®) : Pneumonia Panel *plus*

BACTÉRIES

(Résultats semi-quantitatifs)

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

BACTÉRIES ATYPIQUES

(Résultats qualitatifs)

Chlamydia pneumoniae
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

VIRUS

Adénovirus
Coronavirus
Métagenome humain
Entérovirus/rhinovirus humains
Virus de la grippe A
Virus de la grippe B
Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS CoV)
Virus parainfluenza
Virus respiratoire syncytial

GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistance à la méticilline
mecA/C et MREJ

Carbapénémases

IMP
KPC
NDM
OXA-48-like
VIM

BLSE

CTX-M



Temps technique 5-10 minutes
Temps rendu résultat : 1h15
Cout ≈ 150 €

Test FilmArray® (BIOFIRE®) : Pneumonia Panel *plus*

FilmArray® Pneumonia Panel <i>plus</i> - IVD		BIOFIRE® A BIOMÉRIEUX COMPANY www.BioFireDx.com	
Run Information			
Sample ID	2001029	Run Date	10 Jan 2020 3:31 PM
Protocol	BAL v3.3	Serial No.	20998316
Pouch Type	Pneumoplus v2.0	Lot No.	509019
Controls	Passed	Operator	signara gueye (signara)
Run Status	Completed	Instrument	FA2741
Detection Summary			
Bacteria			
	Bin (copies/mL)	Bin (copies/mL)	
		10 ⁴	10 ⁵
Detected: ✓	10 ⁶ <i>Staphylococcus aureus</i>	10 ⁶	≥10 ⁷
<p>Note: Detection of bacterial nucleic acid may be indicative of colonizing or normal respiratory flora and may not indicate the causative agent of pneumonia. Semi-quantitative Bin (copies/mL) results generated by the FilmArray Pneumonia Panel <i>plus</i> are not equivalent to CFU/mL and do not consistently correlate with the quantity of bacterial analytes compared to CFU/mL. For specimens with multiple bacteria detected, the relative abundance of nucleic acids (copies/mL) may not correlate with the relative abundance of bacteria as determined by culture (CFU/mL). Clinical correlation is advised to determine significance of semi-quantitative Bin (copies/mL) for clinical management.</p>			
Antimicrobial Resistance Genes			
Detected:	None		
<p>Note: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A Not Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance does not indicate susceptibility to associated antimicrobial drugs or drug classes. A Detected result for a genetic marker of antimicrobial resistance cannot be definitively linked to the microorganism(s) detected. Culture is required to obtain isolates for antimicrobial susceptibility testing and FilmArray Pneumonia Panel <i>plus</i> results should be used in conjunction with culture results for the determination of susceptibility or resistance.</p>			
Atypical Bacteria			
Detected:	None		
Viruses			
Detected:	None		

Résultats semi-quantitatifs
Bin (copies/mL)

Test Unyvero (HPN) Hospitalized Pneumonia (CURETIS)

GROUP	PATHOGEN	GENE	RESISTANCE AGAINST
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>ermB</i>	Macrolide/Lincosamide
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>mecA</i>	Oxacillin
Enterobacteriaceae	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>mecC</i> (LGA251)	Oxacillin
	<i>Escherichia coli</i>	<i>tem</i>	Penicillin
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	<i>shv</i>	Penicillin
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>ctx-M</i>	3rd generation Cephalosporins
	<i>Proteus</i> spp.	<i>kpc</i>	Carbapenem
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>imp</i>	Carbapenem
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>ndm</i>	Carbapenem
	<i>Klebsiella varicola</i>	<i>oxa-23</i>	Carbapenem
	<i>Serratia marcescens</i>	<i>oxa-24/40</i>	Carbapenem
	<i>Morganella morganii</i>	<i>oxa-48</i>	Carbapenem
Non-fermenting bacteria	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>oxa-58</i>	Carbapenem
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>vim</i>	Carbapenem
	<i>Achromobacter baumannii</i> complex	<i>sul1</i>	Sulfonamide
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>gyrA83</i>	Fluoroquinolone
	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>gyrA87</i>	Fluoroquinolone
Others / Fungi	<i>Pneumocystis jirovecii</i>		
	<i>Haemophilus influenzae</i>		
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		



curetis

Temps technique : 10 minutes
 Temps rendu résultat : 4/5h
 Cout ≈ 150 €

Test Unyvero (HPN) Hospitalized Pneumonia (CURETIS) Test FilmArray® (BIOFIRE®) : Pneumonia Panel *plus*



Panels non exhaustifs

FilmArray : pas de détection de
Morganella morganii, *Citrobacter freundii*,
Stenotrophomonas maltophilia ...

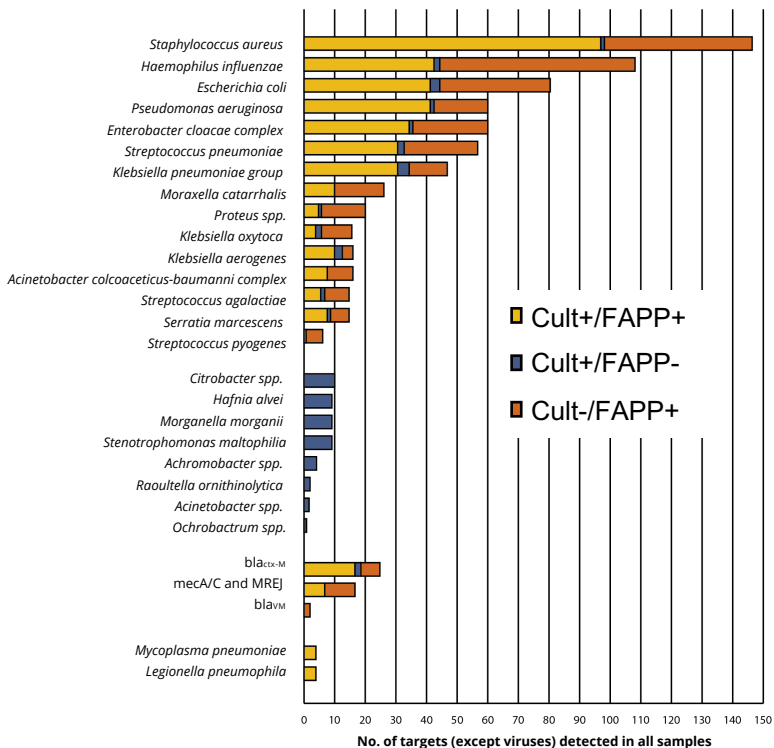
Tous : pas de détection d'*Hafnia alvei*,
Citrobacter diversus ...
et pas tous les gènes de résistance ...



BIO FIRE
BY BIOMÉRIEUX



FilmArray pneumonia - Performances



- Etude multicentrique 11 CHU français
515 prélèvements respiratoires (LBA, AT et expect)

- Performances comparées à la culture

Performances techniques

(prise en compte cibles du panel)

- Sensibilité : 94.4% (95% CI 91.7%-96.5%)
- Spécificité : 96.0% (95% CI 95.5%-96.4%)

Performances « cliniques »

(prise en compte des pathogènes non détectés par le panel)

- Sensibilité : 84,6%
- Spécificité : 96,0%
- VPP : 56,0%
- VPN : 99,0%

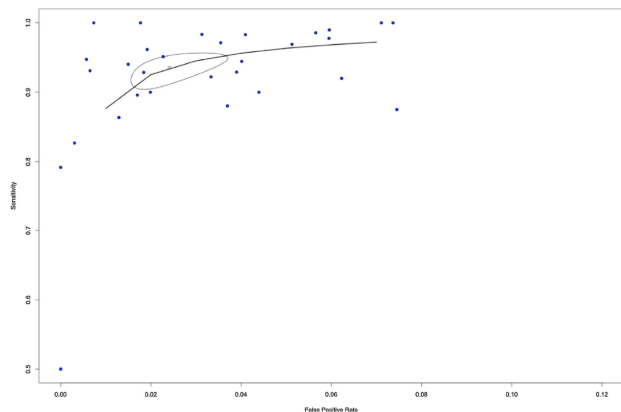


FilmArray pneumonia – Performances Méta-analyse

Review article

Performance evaluation of a PCR panel (FilmArray® Pneumonia Plus) for detection of respiratory bacterial pathogens in respiratory specimens: A systematic review and meta-analysis

Anne-Clotilde Moy^a, Antoine Kimmoun^{b,c}, Thomas Merklings^d, Béatrice Berçot^{e,f}, François Camélène^{e,f}, Thibaut Poncin^{e,f}, Benjamin Deniau^{a,g}, Alexandre Mebazaa^{a,g}, Emmanuel Dudoignon^{a,g,*1}, François Dépret^{a,g,1}, PCR Multiplex Study group (PMS group)², Nabil Gastli^h, Vincent Cattoir^{i,j}, Naouale Maataoui^{k,l}, Laurence Armand-Lefèvre^{k,l}, Barend Mitton^{m,n}, Jonathan Hoover^o, John R. Greenland^{o,p}, Brunella Posteraro^{q,r}, Maurizio Sanguinetti^{q,s}, Evdoxia Kyriazopoulou^t, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis^t, Giulia Menchinelli^{q,s}, Brune Joannard^u



Détection bactéries

Performances techniques

- **Sensibilité : 94%** (95% CI 91%-95%)
- **Spécificité : 98%** (95% CI 97%-98%)

Performances cliniques

- **Sensibilité : 82%** (95% CI 76%-86%)
- **Spécificité : 98%** (95% CI 97%-99%)

Détection gènes de résistance

- **Sensibilité : 91%** (95% CI 87%-95%)
- **Spécificité : 99%** (95% CI 99%-100%)
(SARM Se 89%, Sp 98%)



FilmArray pneumonia – Impact




INHALE WP3: Results of a multi-centre randomised controlled trial (INHALE) testing the utility of rapid multiplex PCR at point-of-care for the antibiotic management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in critical care. [🔗](#)

- Juillet 2019-Aout 2021
- 14 réanimations
- 545 patients inclus
 - 269 bras contrôle
 - 276 bras intervention
- 33% COVID
- Automate en « Point of care » placé dans la réanimation

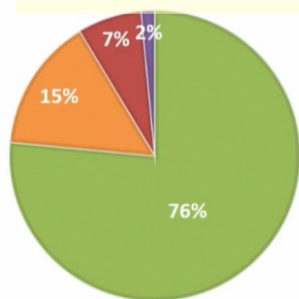




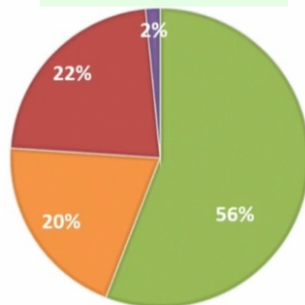
Results of a multi-centre randomised controlled trial (INHALE) testing the utility of rapid multiplex PCR at point-of-care for the antibiotic management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in critical care. 

Primary Outcome – Antibiotic Stewardship at 24h

INTERVENTION ARM (N = 268)



CONTROL ARM (N = 263)



- Active and Proportionate Antibiotics
- Active and Disproportionate Antibiotics
- Inactive antibiotics
- Outcome unavailable

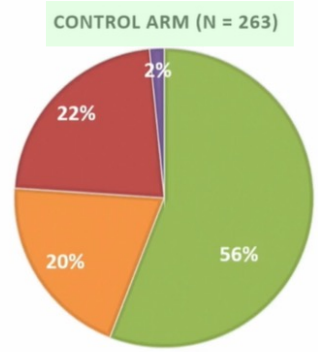
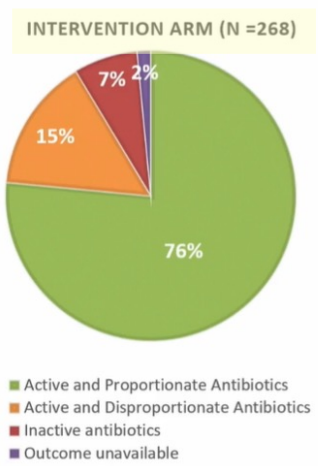
Difference in proportions for active and proportionate antibiotics at 24h:
0.21 (95% CI 0.13 – 0.28) $p < 0.001$





Results of a multi-centre randomised controlled trial (INHALE) testing the utility of rapid multiplex PCR at point-of-care for the antibiotic management of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in critical care.

Primary Outcome – Antibiotic Stewardship at 24h



Difference in proportions for active and proportionate antibiotics at 24h:
0.21 (95% CI 0.13 – 0.28) p <0.001

Intervention arm Control arm

Antibiothérapie efficace et appropriée à 72h

73,4% 58,8% p<0.01

Guérison clinique à 14 jours

56,7% 64,7% CI 0,15-0,02

Mortalité à 28 jours

31,3% 28,2% p=0,098

- Pas d'impact sur
 - durée de ventilation
 - durée de séjour en ICU



Molecular point-of-care testing for lower respiratory tract pathogens improves safe antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the ICU: Results of a randomised controlled trial

Stephen Poole^{a,b,*}, Alex R Tanner^b, Vasanth V Naidu^b, Florina Borca^{a,c}, Hang Phan^c, Kordo Saeed^{b,d}, Michael P W Grocott^{a,d,e}, Ahilanandan Dushianthan^{a,d,e}, Helen Moyses^a, Tristan W Clark^{a,b,d,f}

- Etude prospective monocentrique randomisée contrôlée
- Réanimation, UK
- 100 patients bras Standard of Care
- 100 patients mPOC PCR rendue avec conseil en antibiothérapie

Antimicrobial use.

Outcome	mPOCT group n = 100	Control group n = 100	Absolute difference (95% CI)	p value
Primary outcome				
Results-directed therapy	80 (80)	29/99 (29)	51 (39-63)	<0.0001
Secondary outcomes				
Time to results-directed therapy, hours ^a	2.3 [1.8-7.2]	46.1 [23.0-51.5]	-43.8 (-48.9 to -38.6)	<0.0001
Results-directed de-escalation	42 (42)	8/98 (8)	34 (23-45)	<0.0001
Time to results-directed de-escalation, hours ^b	4.8 [2.4- 13.0]	46.5 [26.3-48.9]	-41.4 (-53.0 to -29.7)	<0.0001
Results-directed escalation	9 (9)	1/98 (1)	8 (2 to 14)	0.034
Time to results-directed escalation, hours ^c	5.1 [2.7-26.0]	27.5 [27.5-27.5]	-22.4 (-165.0 to 120.3)	0.38
Ineffective antimicrobial therapy at recruitment	14/100 (14)	14/99 (14)	-0.1 (-10 to 10)	0.98
Ineffective antimicrobial therapy at 48 hours post recruitment	12/99 (12)	8/95 (8)	4 (-5 to 12)	0.40
Duration of ineffective therapy, hours ^d	71.5 [46.0-113.0]	60.5 [18.5-127.5]	26.8 (-35.0 to 88.5)	0.38
De-escalatable therapy at recruitment	58 (58)	58/99 (59)	-0.6 (-14 to 13)	0.93
De-escalatable therapy at 48 h post-recruitment	29/99 (29)	40/95 (42)	-13 (-26 to 0.6)	0.063
Duration of all antimicrobial therapy, days ^e	7.6 [5.0- 10.8]	7.0 [4.7-9.8]	0.6 (-0.7 to 1.9)	0.35
Number of antimicrobial classes used ^f	2 (1-3)	2 (1-2)	0.1 (-0.2 to 0.2)	1.00
Antimicrobial free hours in following 14 days ^g	145.6 [77.4-233.4]	170.9 [82.3-239.5]	-24.9 (-65.4 to 15.6)	0.23

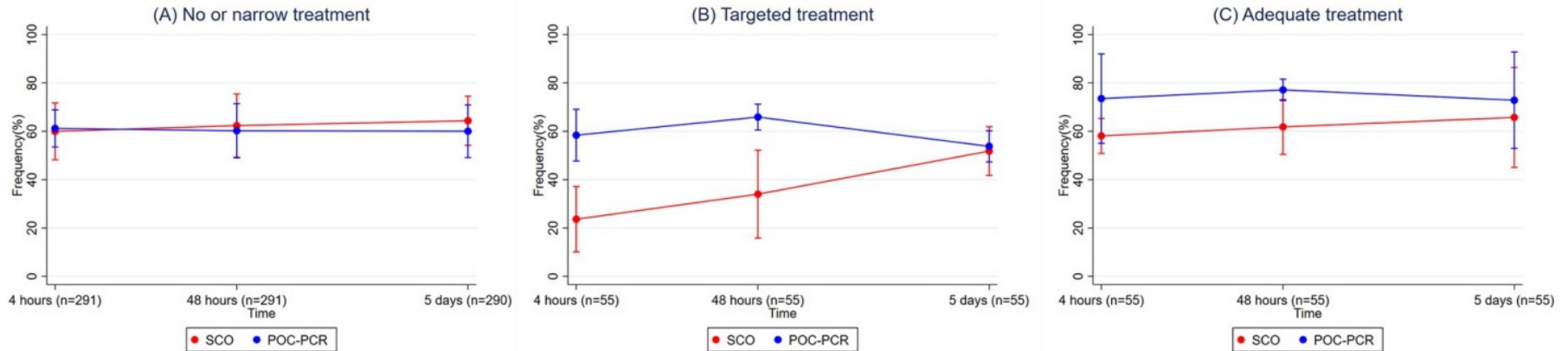
Antibiothérapie appropriée ET désescalade plus fréquentes et plus rapides dans le groupe mPOC PCR



Evaluation of point-of-care multiplex polymerase chain reaction in guiding antibiotic treatment of patients acutely admitted with suspected community-acquired pneumonia in Denmark: A multicentre randomised controlled trial

Mariana Bichuette Cartuliales^{1,2*}, Flemming Schønning Rosenvinge^{3,4}, Christian Backer Mogensen^{1,2}, Thor Aage Skovsted⁵, Steen Lomborg Andersen⁶, Claus Østergaard⁷, Andreas Kristian Pedersen⁸, Helene Skjot-arkil^{1,2}

- Etude multicentrique randomisée contrôlée
- 3 Services d' Accueil des Urgences (SAU) au Danemark
- 78.4% AT, 21.6% expectorations
- 148 patients bras POC-PCR
- 146 patients bras standard of care (SOC)

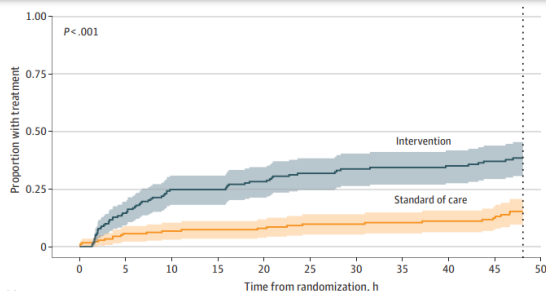


Pas d'impact sur l'utilisation d'antibiotique à spectre étroit ni sur l'absence de prescription
Antibiothérapie appropriée plus fréquente chez les sujets avec documentation



Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing A Randomized Clinical Trial

Dagfinn L. Markussen, MD; Sondre Serigstad, MD, PhD; Christian Ritz, PhD; Siri T. Knoop, MD, PhD; Marit H. Ebbesen, MD, PhD; Daniel Faurholt-Jepsen, MD, PhD; Lars Heggelund, MD, PhD; Cornelis H. van Werkhoven, MD, PhD; Tristan W. Clark, MD; Rune O. Bjørneklett, MD, PhD; Øyvind Kommedal, MD, PhD; Elling Ulvestad, MD, PhD; Harleen M. S. Grewal, MD, PhD



No. at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Standard of care	187	163	160	159	155	142	136	134	133	124	0
Intervention	187	149	131	130	120	108	101	100	99	91	0

Tous les patients inclus

- Etude monocentrique randomisée contrôlée
- Service d'Accueil des Urgences (SAU), Bergen Hospital, Norvège
- Pneumonies communautaires
- 187 patients bras POC-PCR
- 187 patients bras SOC

Primary outcome	Intervention arm, No. (%) (n = 187)	Standard-of-care arm, No. (%) (n = 187)	Intervention vs standard of care ^a			Adjusted for season (2020 vs 2021)		
			Unadjusted Difference, % (95% CI)	Ratio (95% CI)	P value	Adjusted Difference, % (95% CI)	Ratio (95% CI)	P value
Binary outcomes								
Provision of pathogen-directed treatment	66 (35.3)	25 (13.4)	21.9 (13.5 to 30.3)	OR: 3.53 (2.13 to 6.02)	<.001	22.1 (13.8 to 30.5)	OR: 3.54 (2.13 to 6.02)	<.001
Provision of any antibiotics	159 (85.0)	157 (84.0)	1.1 (-6.3 to 8.4)	OR: 1.09 (0.62 to 1.91)	.78	0.9 (-6.4 to 8.1)	OR: 1.09 (0.62 to 1.91)	.77
Event-time outcomes								
Time to provision of pathogen-directed treatment, median (IQR), h ^b	34.5 (31.6 to 37.3)	43.8 (42.0 to 45.6)	-9.4 (-12.7 to -6.0)	HR: 3.08 (1.95 to 4.89)	<.001	-9.4 (-12.7 to -6.0)	HR: 3.08 (1.95 to 4.89)	<.001

Plus d'antibiothérapie appropriée et plus rapidement avec la PCR multiplex



Diagnostic Stewardship in Community-Acquired Pneumonia With Syndromic Molecular Testing A Randomized Clinical Trial

Dagfinn L. Markussen, MD; Sondre Serigstad, MD, PhD; Christian Ritz, PhD; Siri T. Knoop, MD, PhD; Marit H. Ebbesen, MD, PhD; Daniel Faurholt-Jepsen, MD, PhD; Lars Heggelund, MD, PhD; Cornelis H. van Werkhoven, MD, PhD; Tristan W. Clark, MD; Rune O. Bjørneklett, MD, PhD; Øyvind Kommedal, MD, PhD; Elling Ulvestad, MD, PhD; Harleen M. S. Grewal, MD, PhD

Patients avec CAP
(adjudication a posteriori)

- Etude monocentrique randomisée contrôlée
- Service d'Accueil des Urgences (SAU), Bergen Hospital, Norvège
- Pneumonies communautaires
- 187 patients bras POC-PCR
- 187 patients bras SOC

	Intervention arm, No. (%) (n = 97)	Standard-of-care arm, No. (%) (n = 103)	Intervention vs standard of care ^a		
			Difference, % (95% CI)	Ratio (95% CI)	P value
Outcomes on provision					
Any antibiotics	93 (95.9)	98 (95.1)	0.7 (-5.0 to 6.5)	OR: 1.19 (0.30 to 4.92)	.80
Pathogen-directed treatment	46 (47.4)	16 (15.5)	31.9 (19.7 to 44.0)	OR: 4.90 (2.57 to 9.77)	<.001
Continuation of appropriate empirical treatment	16 (16.5)	7 (6.8)	9.7 (0.9 to 18.5)	OR: 2.66 (1.07 to 7.33)	.03
Escalation from narrow-spectrum to more broad-spectrum treatment	14 (14.4)	4 (3.9)	10.5 (2.6 to 18.5)	OR: 4.04 (1.37 to 15.14)	.009
De-escalation from broad-spectrum to more narrow-spectrum treatment	10 (10.3)	5 (4.9)	5.5 (-1.9 to 12.8)	OR: 2.21 (0.74 to 7.52)	.14

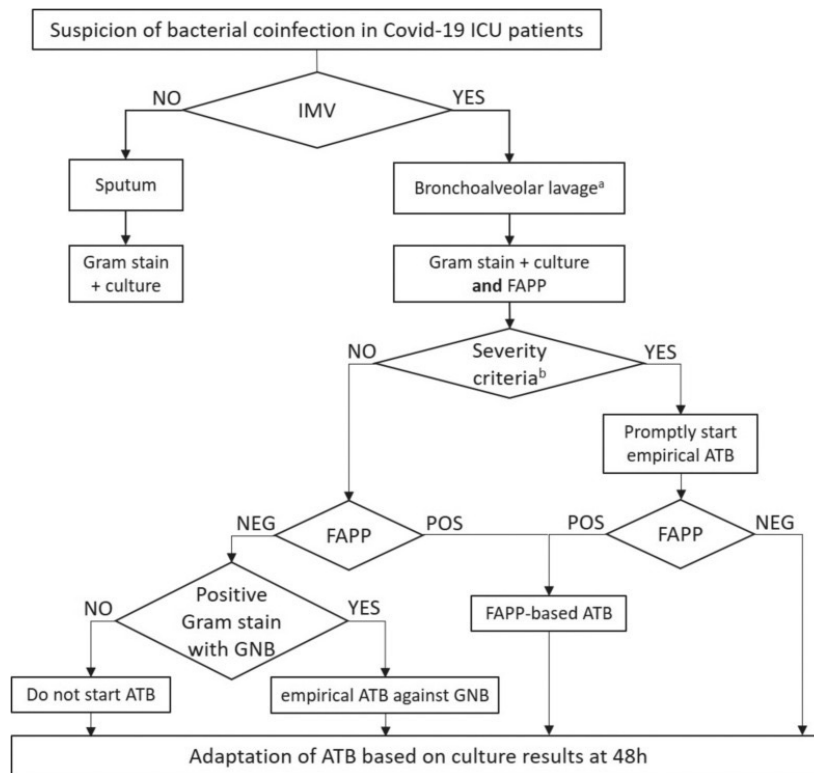
Elargissement du spectre antibiotique plus fréquent
(pénicilline G → amoxicilline avec la PCR multiplex)



PCR multiplex - Algorithmes

Algorithm for rational use of Film Array Pneumonia Panel in bacterial coinfections of critically ill ventilated COVID-19 patients

Emmanuel Novy^{a,b}, Antoine Goury^c, Carine Thivilier^d, Thomas Guillard^{e,f},
Corentine Alauzet^{b,g,*}



Film Array Pneumonia panel - positionnement

Positionnement – Bichat Claude Bernard

- **Demande seniorisée sur appel téléphonique**
- **Services de réanimation**
 - FA PP réalisé 7j/7 24h/24
 - PAVM, pneumonie sévère
 - Bonne connaissance du panel par les réanimateurs
 - Discussion clinico-biologique



Film Array Pneumonia panel - positionnement

- **En dehors des réanimations**
 - FA PP réalisé 6j/7, en dehors des périodes de permanence des soins
 - Indications discutées avec l'équipe mobile d'antibiothérapie
 - Pneumonie sévère communautaire ou liée aux soins
 - Forte suspicion de légionellose avec antigénurie négative
 - Pneumonie sous antibiothérapie évoluant de manière défavorable
 - Discussion clinico-biologique



Conclusion

- Réel impact des tests de diagnostic rapides pour la **gestion des antibiothérapies** dans les pneumonies
 - **Individuel** : adaptation du traitement plus tôt
 - **Collectif** : épargne des antibiotiques à large spectre
- Importance +++ du **type de prélèvement**
- **Relations** entre cliniciens et microbiologistes pour interprétations
- Cout +++ → **Balance** complexe, structure de soin, type de patients ...
- Besoin d'études à grande échelle pour **impact économique**



Remerciements

Bactériologie

Valentine Berti

Nathalie Grall

Camille d'Humières

Stéphane Lo

Naouale Maataoui

Etienne Ruppé

Emilie Rondinaud



Service de maladies infectieuses et l'équipe mobile d'antibiothérapie

Réanimation médicale et infectieuse

Réanimation chirurgicale

Et les autres



FilmArray pneumonia – Impact

Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit

Naouale Maataoui^{1,2} • Lotfi Chemali² • Juliette Patrier³ • Alexy Tran Dinh^{4,5} • Lucie Le Fèvre³ • Brice Lortat-Jacob⁴ • Mehdi Marzouk³ • Camille d'Humières^{1,2} • Emilie Rondinaud^{1,2} • Etienne Ruppé^{1,2} • Philippe Montravers^{4,5} • Jean-François Timsit^{1,3} • Laurence Armand-Lefèvre^{1,2}

Etude retrospective monocentrique
67 patients COVID+ suspects
de co- ou sur-infection bactérienne
112 épisodes de pneumonies



- 58 (52%) des antibiothérapies inchangées (patients sévères +++)
- 29 (26%) patients non traités : **attente résultats pour traitement** ←
 - 16 FA négatifs → pas d'initiation d'ATB
 - 13 FA positifs → initiation ATB adéquates
- 25 (22%) changement de l'antibiothérapie
 - 16 arrêts, 3 adéquations, 5 désescalades, 1 inadéquation

Impact de la PCR multiplex sur la mise en route d'une antibiothérapie adéquate et sur la consommation des ATB