

VIRUS ÉMERGENTS OU RÉ-ÉMERGENTS APPORT DIAGNOSTIQUE MOLÉCULAIRE EN RÉANIMATION

Pr Jérôme Le Goff

Hôpital Saint-Louis AHPH - Université Paris Diderot

Déclaration de liens d'intérêt

Biomérieux

GenMarkDx

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

- Quels virus ?
- Quel diagnostic moléculaire ?
- Quel apport ?
 - Détection de pathogène
 - Prise en charge des patients

Quels virus ?



Virus respiratoires communautaires

- Virus influenza A / B
- Virus respiratoire syncytial RSV
- Virus parainfluenza PIV 1-4
- Metapneumovirus HMPV
- Rhinovirus/Entérovirus HRV
- Coronavirus HCoV
OC43 – HKU1 – NL63 – 229E
- Adénovirus HAdV
- Bocavirus humain HBoV

Virus persistants

Herpesvirus

- HSV
- CMV
- HHV-6
- EBV

Polyomavirus

- KI
- WU

Virus émergents – ré-émergents

Virus émergents

- Les émergents : MERS-CoV Influenza
- Les ignorés

Virus ré-émergents

- ??????????
- Rougeole ?

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

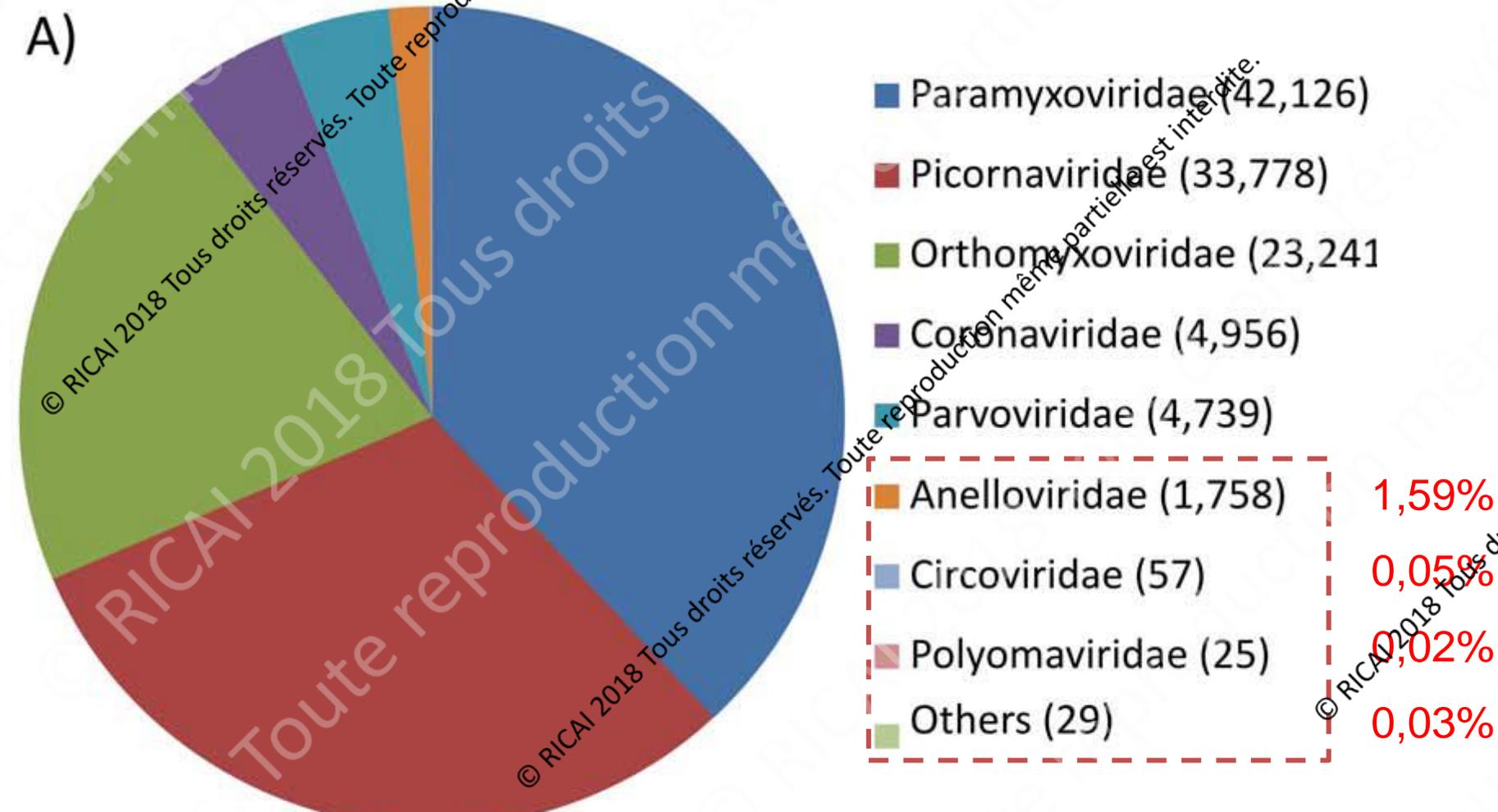
D'autres virus ? – Séquençage à haut débit

Karolinska University – Mars 2004 – mai 2005 - 210 patients

Lysholm F, PLoS One. 2012

Infections respiratoires aiguës

A)

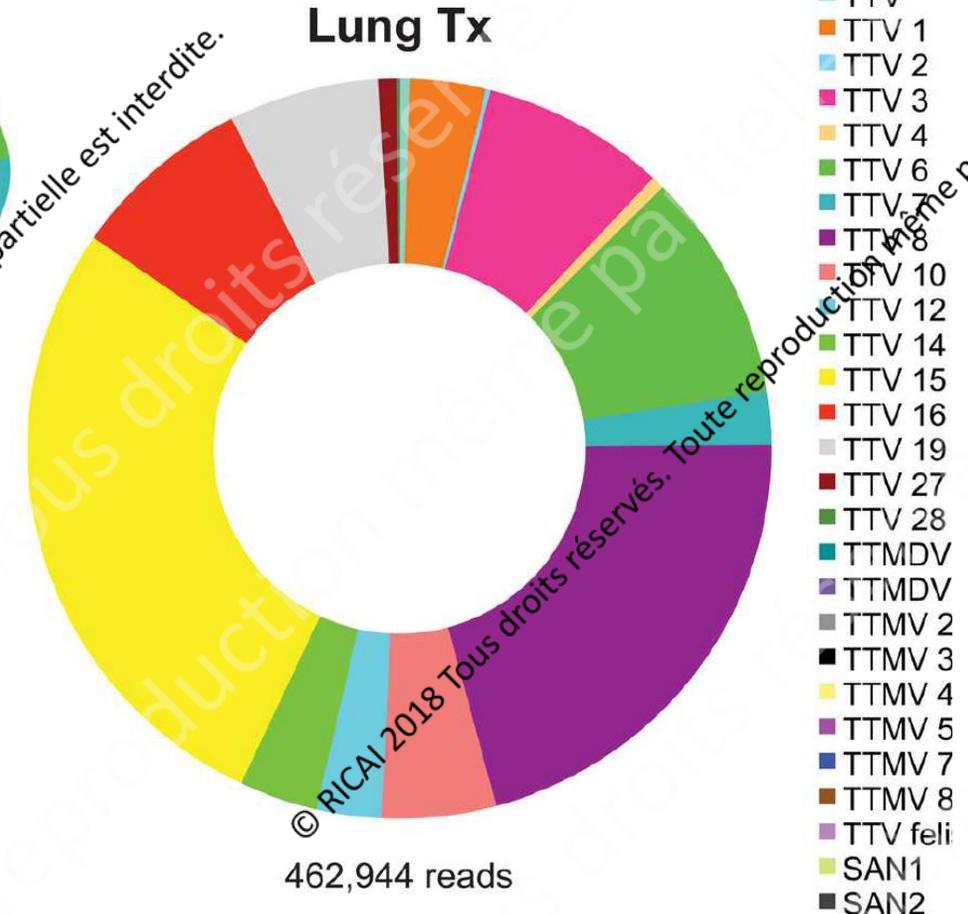


Lung Transplant Young, Am J Transplant. 2015

- Fibroscopie – surveillance de routine → LBA, Lavage buccal
- Pas d'infection respiratoire

• Anellovirus

Torque Teno virus (TTV)



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

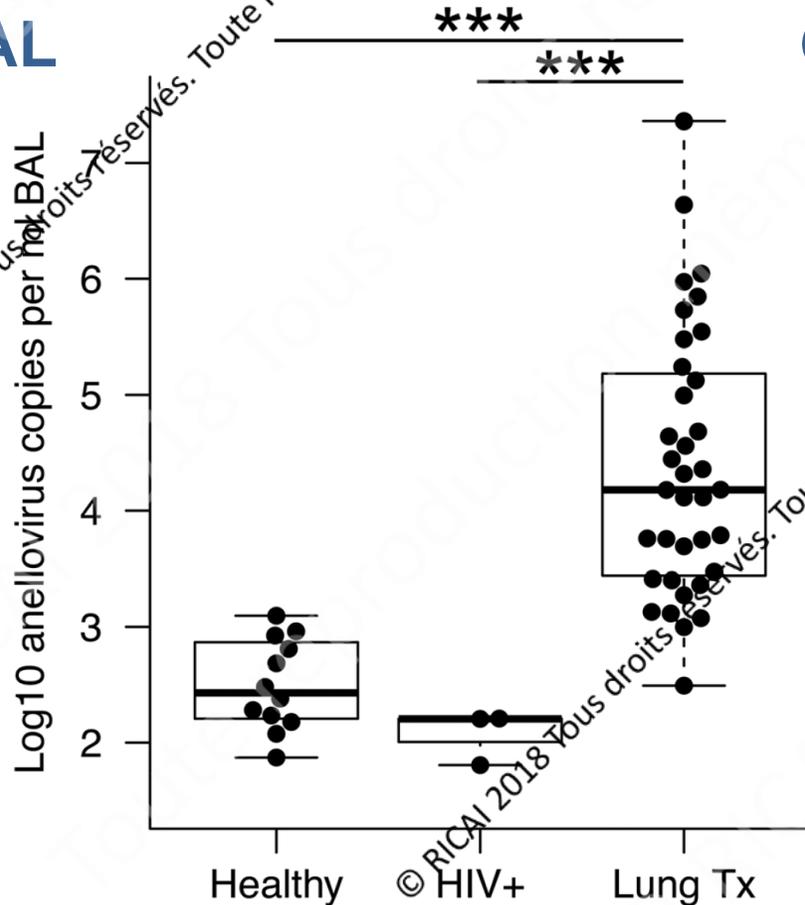
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Lung Transplant

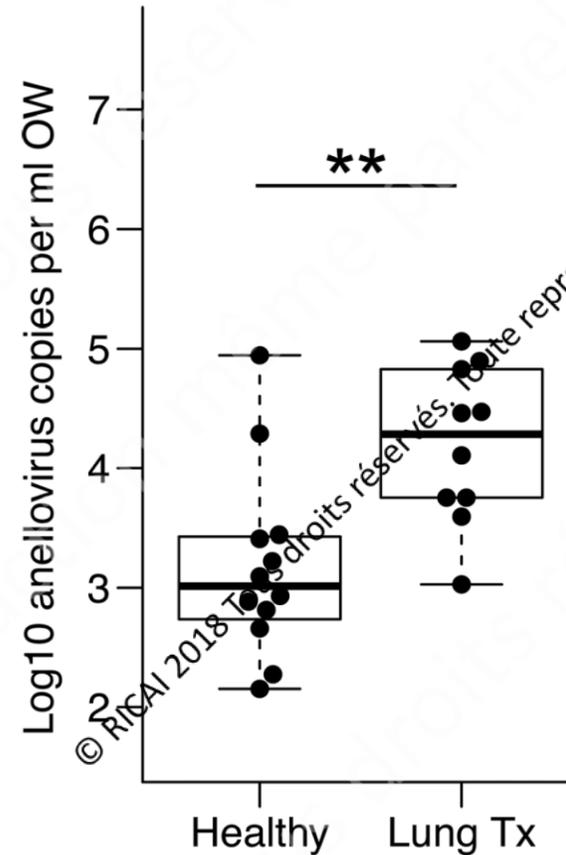
Young, Am J Transplant. 2015

- **Anellovirus** 56-fold more abundant in **BAL** from lung Tx
- Anellovirus loads correlated with **dysbiotic bacterial communities**

BAL



ORAL WASHES



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Infections respiratoires aiguës sévères

Cummings MJ, CID, 2018

Infections respiratoires sévères inexplicables – 2010-2015 Ouganda

- Identification de clusters d'infection
- Détection de virus respiratoires / écouvillons naso/oro-pharyngés
- NGS + Capture - oligonucleotide probe capture (VirCapSeq-VERT)

- **2901 infections, 9 clusters, 301 cas**

- RHV 34,5%
- CMV 26,9%
- RSV 17,9%
- PIV 11,7%
- Rougeole 12,4%

Quel diagnostic moléculaire ?



Temps de manipulation technique



Durée de réalisation

Non intégré

Intégré

Extraction des acides nucléiques

- Extraction
- PCR
- Interprétation

PCR multiplex

Interprétation des résultats

20-30 min

1H-2H 1H-2H

5 min

50 min-2H30

2H30-9H



PCR multiplex Approche intégrée / non intégrée

Multiplex	Intégrée	Non intégrée
Etapes	1	>2
Environnement	Standard	Biologie Moléculaire
Automate	1	≥2
Analyse résultats	Intégrée	Variable
Technique	<5 min	≥1H
Délai rendu	<2H	≥4H
Flux	Unitaire	Série
Contamination	↓	↑
Coût « réactif »	+++	+

Pillet S, Le Goff J. La Lettre de l'Infectiologue / N° 2 / avril 2017.

Tests moléculaires multiplex : de nouveaux outils pour le diagnostic des pathologies infectieuses respiratoires

Quel apport ?

Mesurer l'impact d'un test multiplex respiratoire

- Durée de séjour
- Anti-infectieux
- Examens complémentaires
- Infections nosocomiales
- Mortalité



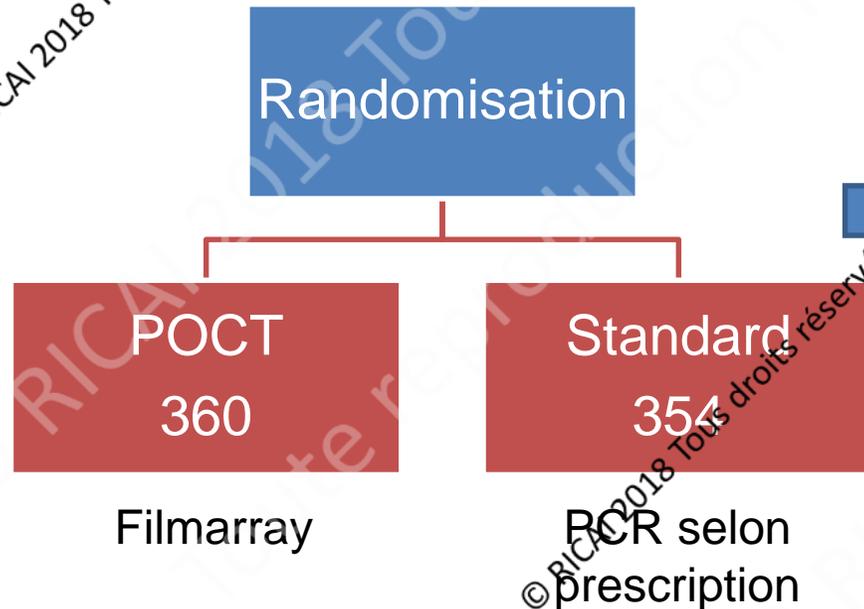
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

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

Brendish et al
Lancet Resp Med 2017

- Adultes ≥ 18 ans
- Urgences < 24 H
- Infection respiratoire (pneumonie, bronchite ou syndrome grippal, exacerbation asthme BPCO
- ou température $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$
- Hivers 2014-2015 et 2015-2016

Southampton General Hospital



Antibiotiques

Antiviraux

Durée de séjour

- % patients traités
- % 1 dose ATB ou Tt court
- Durée de traitement

Une meilleure détection des virus

	POCT	Control	p
Recherche Virus	100%	45%	0.0001
Détection +	45%	15%	0.0001
Grippe	17%	10%	0.012
Rhinovirus	15%	--	
Coronavirus	5%	--	
hMPV	14%	1%	0.06
PIV	3%	<1%	0.02
VRS	3%	2%	0.6

↘ Durée séjour ↗ Antiviraux

	POCT	Control	p
Durée de séjour jours	5,7	6,8	0.044
Antiviral approprié	91%	65%	0.003

→ BPCO Asthme

→ Impact

→ Importance de la population étudiée

Un arrêt des ATB plus précoce

	POCT	Control	p
Antibiotiques	84%	83%	0.96
Une dose	10%	3%	0.0010
< 48H	17%	9%	0.0047
Durée (jours)	7,2	7,7	0,17

→ BPCO Asthme

Isolement infectieux

	POCT	Control	p
Isolement général	33%	25%	0,12
Isolement virus+	17%	9%	0,02
Isolement grippe+	74%	57%	0,24
Délai isolement	0,5	1,0	0,007
Délai dé-isolement	1,0	3,1	0,006

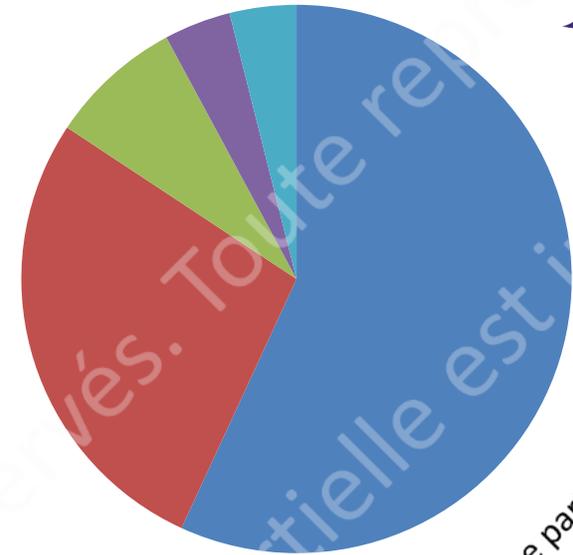
Enquête d'impact – Saint-Louis

1. Disponibilité des résultats

- Rapidité
- Transmission au prescripteur
- Interprétation du prescripteur

2. Analyse des éléments d'interprétation

- Enquête en ligne
- Le résultat modifie-t-il le traitement anti-infectieux ?
- Le résultat permet-il d'éviter des examens complémentaires ?
- Le résultat modifie-t-il de modifier l'isolement infectieux ?



- Infection respiratoire basse d'un patient immunodéprimé
- Infection respiratoire haute: patient immunodéprimé, risque pulmonaire
- Pneumopathie sévère
- Suspicion d'une infection par Mycoplasma pneumoniae
- Autres (contrôle coqueluche, infection virale BPCO)

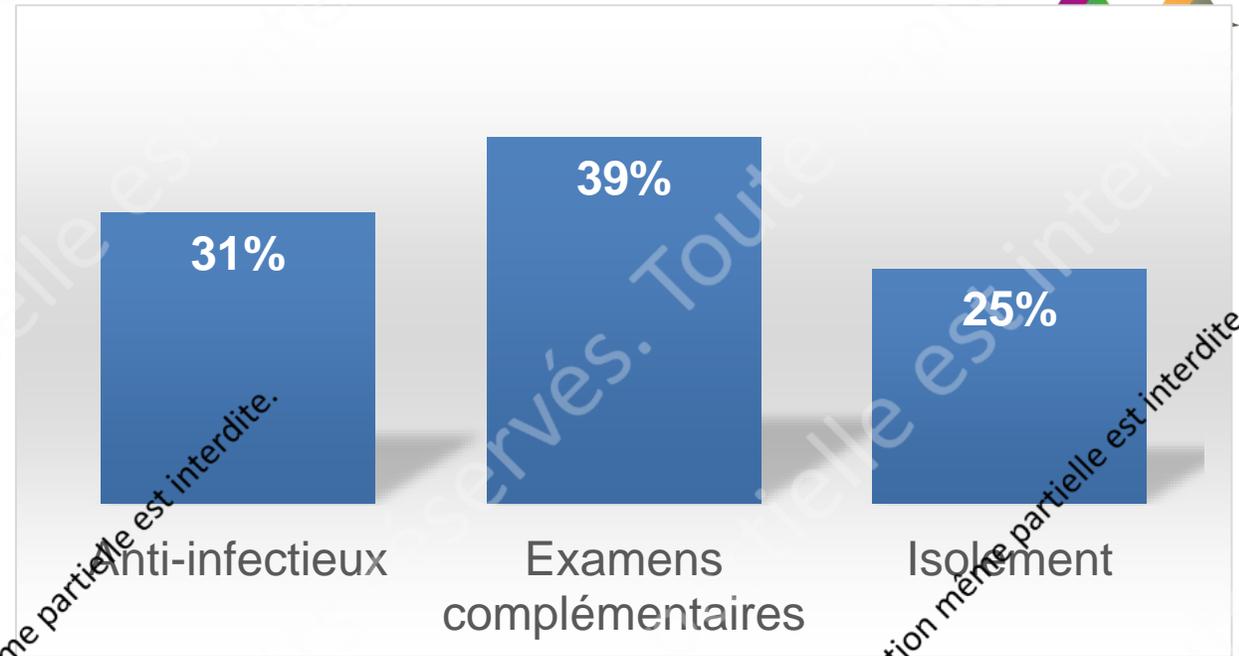


Mars-juin 2017
229 requêtes
51 réponses

➤ Influence du résultat multiplex

• Non randomisé

- Effet de l'enquête
- Biais de sélection des répondants



Arrêt
des antibiotiques



Examens évités
Biologie
Imagerie
LBA (10)



Prescription
Isolement

Multiplex



Rapidité



Interprétation

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

En réanimation



➤ Insuffisance respiratoire aigue

➤ Pneumonie aigue communautaire

CAP

➤ Pneumonie associée aux soins

HAP

➤ Pneumonie acquise sous ventilation

VAP

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA I 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission

Choi SH et al, Am J Respir Crit Care Med. 2012

- Analyse rétrospective - Réanimation médicale 28 lits
- 198 patients **64 CAP, 134 HCAP**
 - 115 patients LBA
 - 35.9% infection bactérienne
 - **36.4% infection virale**
 - Rhinovirus (23.6%), PIV (20.8%), HMPV (18.1%), influenza virus (16.7%), RSV (13.9%)
 - **Mortalités similaires** infections bactériennes, **virales**, co-infections B/V (25.5, 26.5, and 33.3%, respectively; $P = 0.82$).

Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit

Loubet et al, J Clin Virol. 2017

Analyse retrospective HAP - Mai 2014 - avril 2016

95/999 maladies en reanimation testées (10%) → HAP

	Influenza	RHV		Aucun pathogène
	27%	27%		
	Virus	Virus/bactérie	Bactérie	
	17,18%	13,14%	60,63%	5,5%
Mortalité	35%	62%	40%	$p = 0.3$
Durée de Séjour (j)	5	31	14,5	$p < 0.01$

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Etude TRIAL-OH

Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study.

Azoulay E et al
J Clin Oncol. 2012

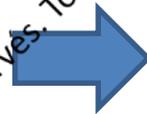
- **1011 malades**
 - 38.2% Hémopathies malignes diagnostiquées
 - 23.1% En rémission
 - 24.9% Greffe de cellules souches hématopoïétiques

- **Admission en réanimation**

- Détresse respiratoire (62.5%)
- Choc septique (42.3%)

- **Survie**

- Hospital 60.7%
- J-90 52.5%
- 1 an 43.3%



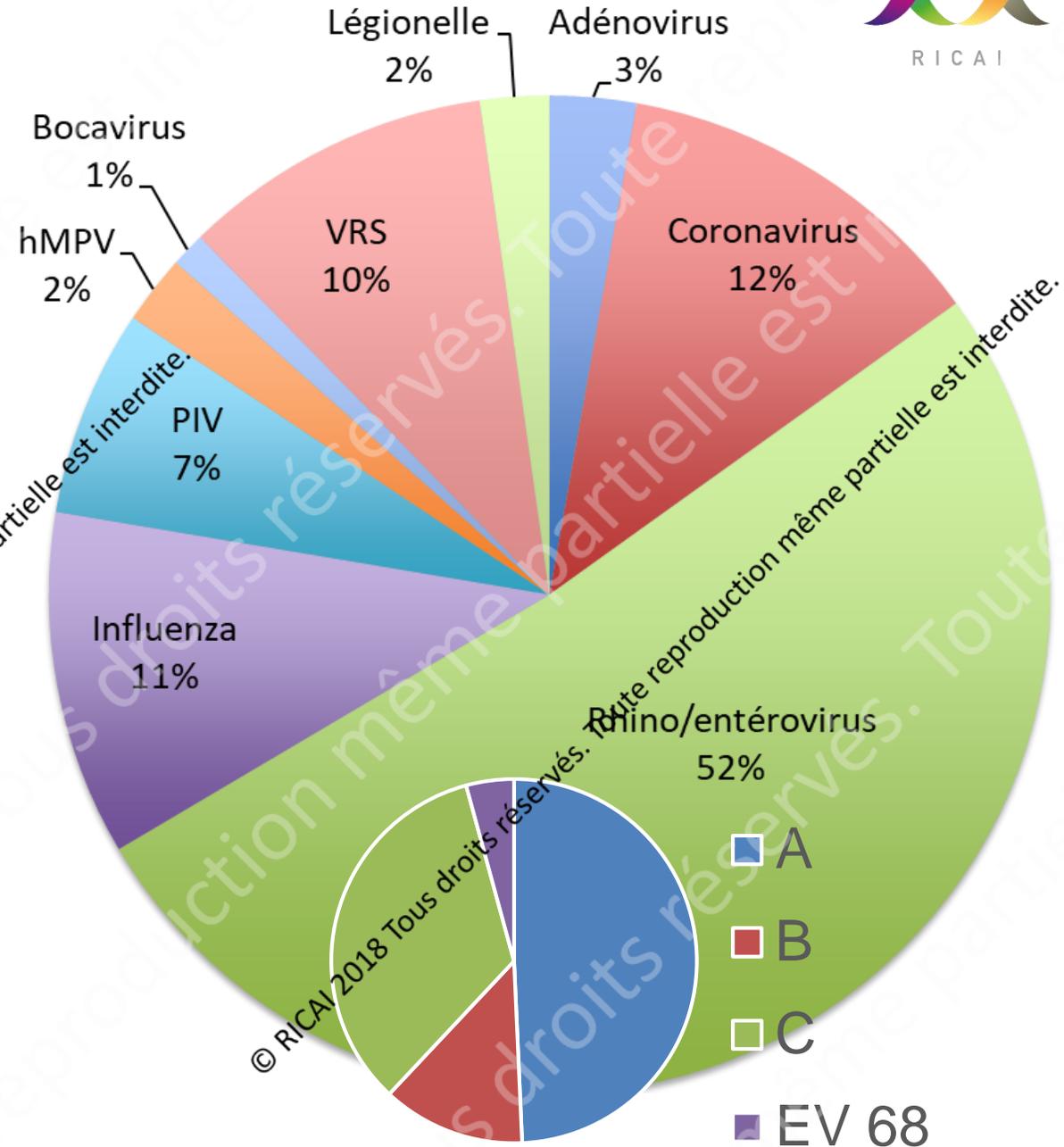
Allogeneic HSCT
Organ dysfunction
Cardiac arrest
Acute respiratory failure
Malignant organ infiltration
Invasive aspergilosis

Etude TRIAL-OH - Virus

- Ecouvillonnage nasal à l'admission
 - 747 malades
 - Multiplex (ePlex RPP, GenMarkDx)
- Maladies à l'admission
 - 37.5% Hémopathies malignes diagnostiquées
 - 23.3% En rémission
 - 25.5% Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Admission en réanimation
 - Détresse respiratoire (59.8%)
 - Choc septique (42.4%)

TRIAL-OH-Virus

- **163 ePlex + 21,8 %**
- 179 pathogènes identifiés
- 149 infections uniques (83.2%)
- 14 co-infections



Trial-OH Virus - sévérité

Virus respiratoires + Fréquents

- Hémopathie maligne, Greffe CSH, Tt immunosupresseurs
- Détresse respiratoire (25.5% vs. 16.3%, $P=0.004$)
- Décès en reanimation (28.9% vs. 19.3%, $P=0.008$)

Virus influenza/PIV/RSV

- Détresse respiratoire 10.1% vs. 1.7%, $P<0.0001$

Mortalité globale + élevée chez les patients avec une infection virale

- 34.3% vs. 23.6%, $P=0.008$

Trial-OH Virus - sévérité

- **Pneumonie bactérienne - fréquente chez les patients Virus+**
32.1% virus- vs 27.2 virus+
imputabilité

- **Aspergillose pulmonaire invasive (IPA)**

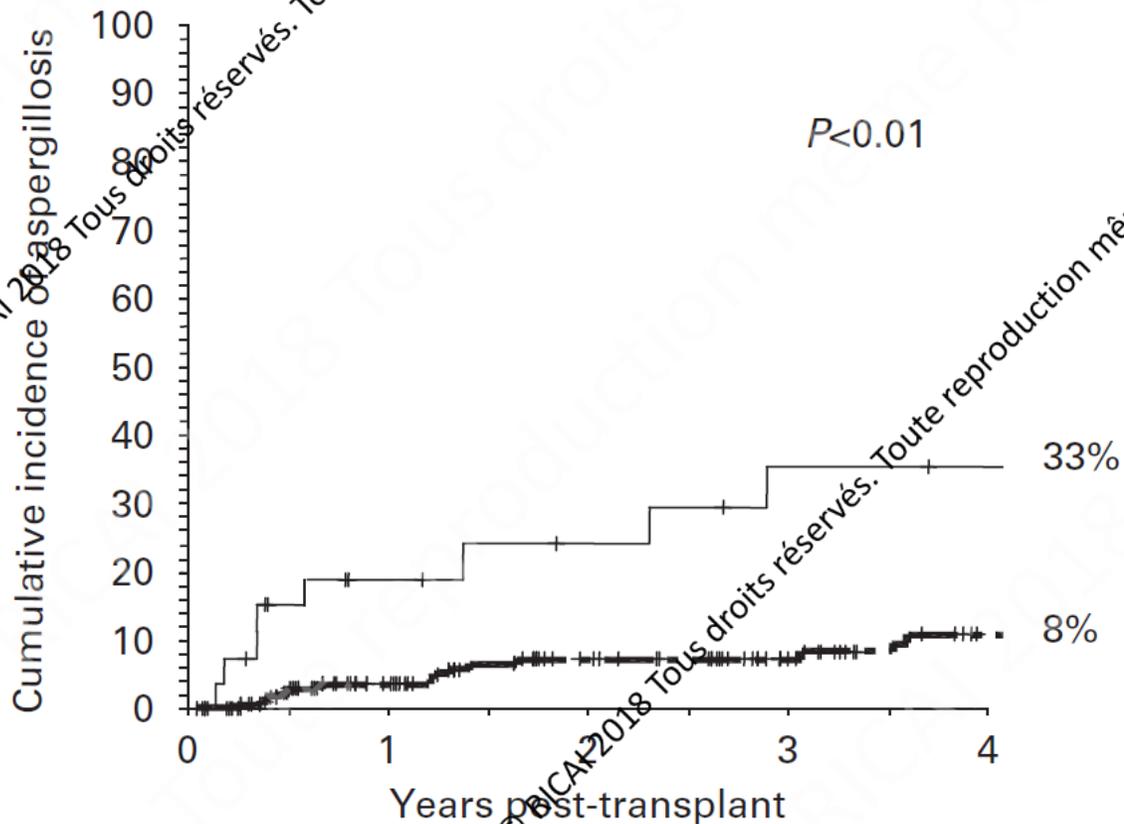
9.7% virus+ vs 3.9% virus-

facteurs de risque ?

Infections virales et aspergillose

Martino R et al.
Bone Marrow Transplant. 2009

Lower respiratory tract respiratory virus infections increase the risk of invasive aspergillosis after a reduced-intensity allogeneic hematopoietic SCT.



Facteurs liés à la survie	HR
Corticoides pour GVH	2.2
GVH	4.3
Maladie à CMV	2.0
Infection respiratoire basse / virus	3.4

Infections virales et aspergillose

Predicting invasive **aspergillosis** in haematology patients by combining clinical and genetic risk factors with early diagnostic biomarkers.

White PL
J Clin Microbiol. 2017

- Incidence d'**aspergillose invasive (IA)** chez les patients d'hématologie **<10%**
- **322** patients d'hématologie

	n
IA prouvé	6
IA probable	48
IA possible	20
Aucun signe d'IA	268

• Facteurs de risque

- **Génétique** – Maladie – Environnement (Virus)
- **Modèle prédictif de survenue d'IA**



Infections virales et aspergillose

• Facteurs de risque

- Mutations Dectin-1
- Mutations DC-SIGN
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques
- Infection respiratoire virale

	Probabilité IA
3 facteurs	56,7%
4 facteurs	79,7%

Parameter	Disease classification			NEF (N=268)	Significance ^f (proven/probable vs NEF)
	Proven (n=6)	Probable (N=48)	Possible (n=20)		
Respiratory Virus (n)	1	34	4	38	P: 0.0025^k
Influenza A or B	0	9	1	11	P: 0.2113 ^k
Parainfluenza	1	7	1	8	P: 0.0988 ^k
Rhinovirus	0	5	0	10	P: 0.4879 ^k
RSV	0	12	2	9	P: 0.0046^k
Adenovirus	0	1	0	0	P: 0.2996 ^k

➔ Stratification des patients en fonction des risques de IA

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

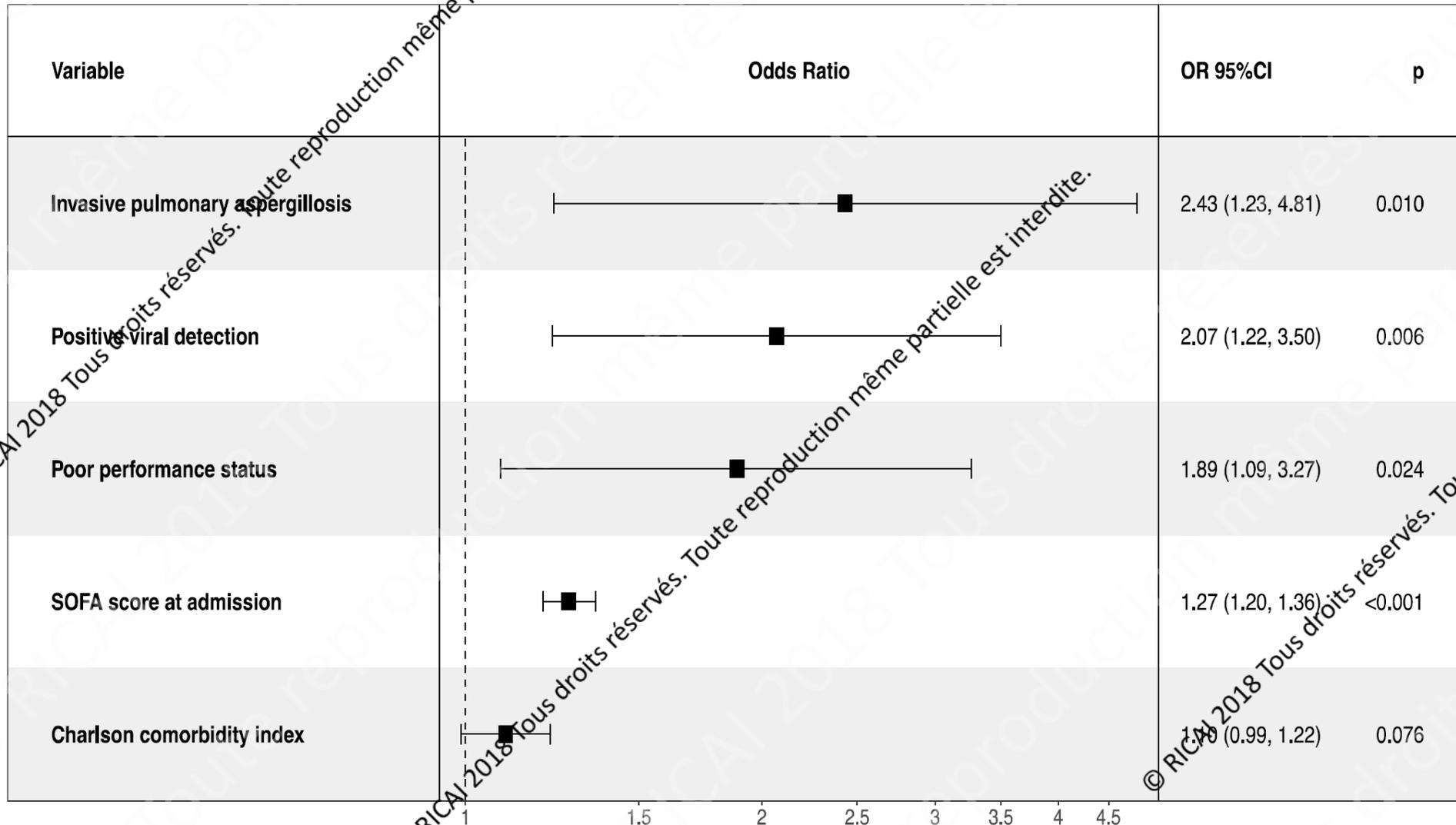
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

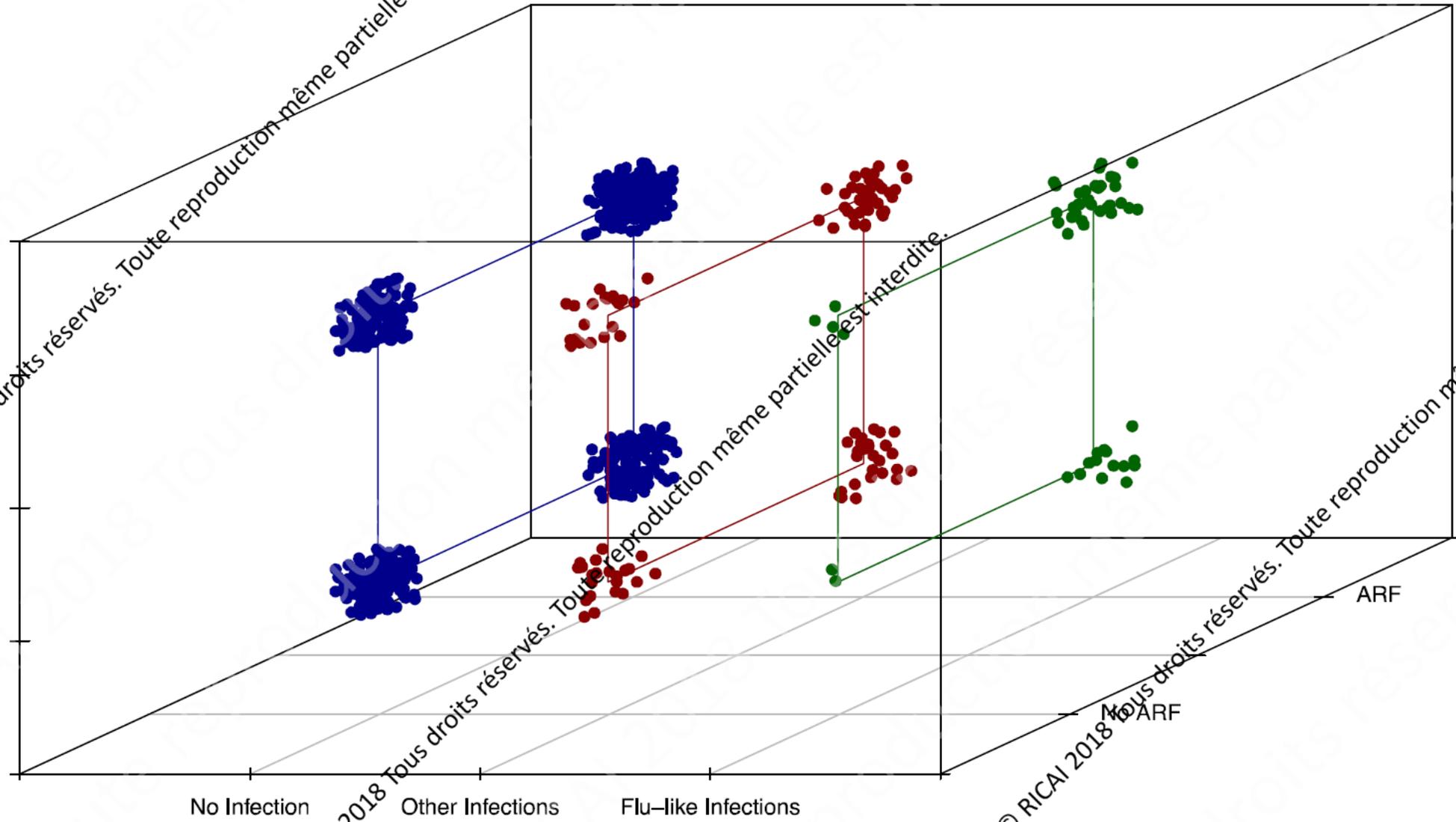
Analyse multivariée – mortalité des patients avec IRA



40.3 % vs 24.3%



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Trial-OH Virus - Rhinovirus

No difference of rhinovirus prevalence in patients who died in ICU vs Patients discharged alive

- **Death more frequent in patients**
 - with **RHV-C** (17/24, 45.8%) vs RHV A or B (9/44, in 20.5%) (p.value=0.049)
- **Death in patients with ARF**
 - with **RHV-C** (9/17, 52.9%) vs RHV A or B (6/28, 21.4%) (p.value=0.049)

Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: comparison with severe influenza virus-associated pneumonia [J Clin Virol.](#) 2015 Jan;62:41-7

- Cohorte prospective adultes avec pneumonie sévère (Réa) – 4 ans.
- 356 patients avec un LBA - Virus le + fréquent → Rhino (8.1%)
- Comparaison 27 LBA Rhino+ / 51 pneumonies Influenza+
- Patients avec Rhino + fréquemment immunodéprimés que ceux avec Influenza (81.5% vs. 33.3%, $p < 0.001$).
- Coinfection bactérienne moins fréquente avec Rhinovirus (18.5% vs. 37.3%, $p = 0.09$)
- Choc septique moins fréquent avec Rhinovirus (29.6% vs. 54.9%, $p = 0.03$)
- Mortalité à 28 jours équivalente (Rhino 29.6% vs. Influenza 35.3% respectively, $p = 0.61$).

Rhinovirus

Seo S et al, Haematologica. 2017
Human rhinovirus detection in the lower respiratory tract of hematopoietic cell transplant recipients: association with mortality.

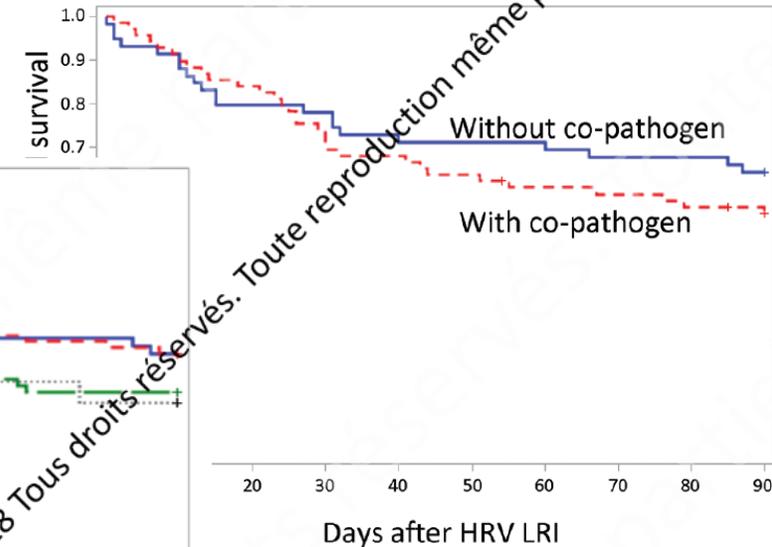
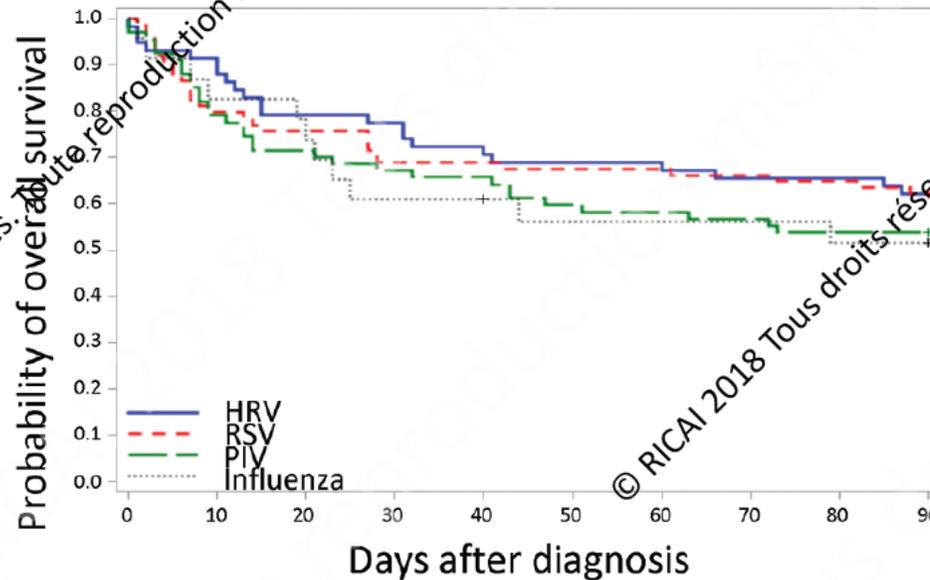
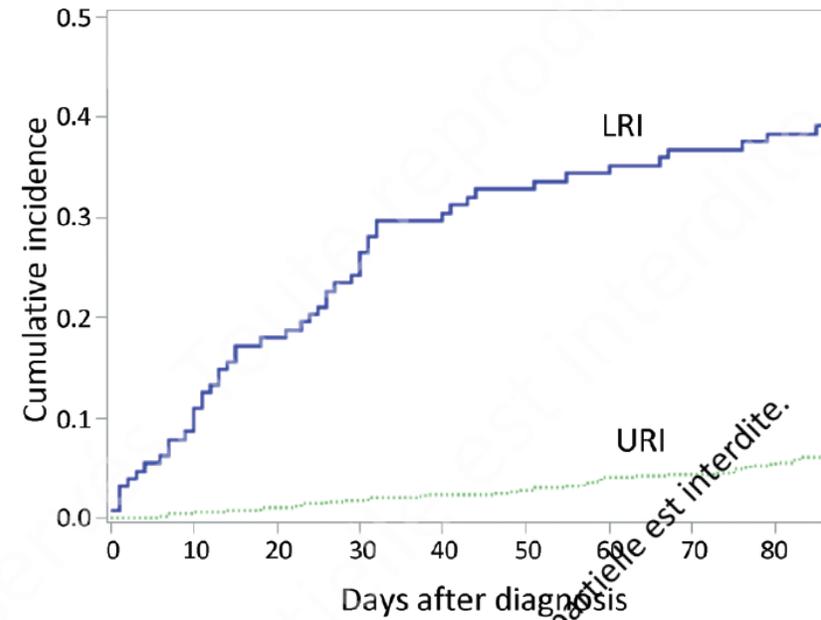
- 1993 - 2015
- 697 Rhinovirus +
 - 569 URTI
 - 128 LRTI
- 273 LRTI (RSV, PIV, Influenza)
- Facteurs prédictifs de mortalité
 - Taux de monocyte
 - Oxygène
 - Corticoïdes > 1 mg/kg/j

Mortalité à 90 jours

6%

41%

(45% + copathogène – 36% sans, NS)



Quel apport ?



Stratification du risque d'évolution

- Signe d'immunodépression
- Renforcer les soins de support
- Admission précoce
- Prophylaxie aspergillose invasive

Identification rapide et traitement antiviral précoce

- Grippe
- RSV – PIV ?

Intensive Care Med. 2018. Hernu R

Early oseltamivir therapy improves the outcome in critically ill patients with influenza: a propensity analysis.

*Survivors were more likely to have received early oseltamivir therapy
Oseltamivir within 2 days of the onset of symptoms as the sole
independent determinant of a favorable outcome*

Anti-infectieux

- Réduire iatrogénie
- Réduire sélection de résistance
- Eviter altération microbiote commensal

Remerciements

- Noémie Zucman
- Virginie Lemiale
- Matthieu Resche-Rigon
- Séverine Mercier-Delarue
- Francis Sanchez
- **Elie Azoulay**
- **Grrr-OH** Groupe de recherche en réanimation respiratoire en Onco-Hématologie
- GenMarkDx