



STPI
Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse

Approche syndromique dans le diagnostic des infections du SNC: intérêt et limites

Pr Ag Naija Habiba
Centre Militaire de Transfusion sanguine

31^{ème} Congrès National de la STPI
20 mai 2022

INTRODUCTION

- ✓ **Les Infections du SNC sont associées à de fortes mortalité et morbidité.**
- ✓ **Urgence diagnostic et thérapeutique.**
- ✓ **Traitement souvent initiée alors qu'on a pas encore les résultats.**
- ✓ **La qualité de la prise en charge initiale des infections du SNC a un impact majeur sur le pronostic.**

INTRODUCTION

- ✓ **Les étiologies des infection du SNC sont multiples:**
 - ✓ **Bactérienne:** *S.pneumoniae, N. meningitidis, S. agalactiae, H. influenzae, E. Col, S. agalactiae, L. monocytogenes, T. pallidum B. burgdorferi, TBC...*
 - ✓ **Virale:** *Entérovirus, Oreillons, HSV1/2, VIH, CMV....*
 - ✓ **Parasitaire / fongique**



PL échantillons de LCS d'un patient suspect d'une méningite / Encéphalite

Approche classique



Cytologie Biochimie

1 heure



ED Gram

1 heure

Formation expérience (garde)



Tests rapides Ag pneumo meningo

1 heure

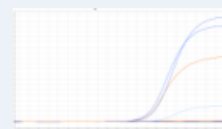
Mauvaise sensibilité



Culture antibiogramme

2 jours

Méningites bactériennes décapitées, bactéries fragiles



qPCR classique HSV, VZV, EV, CMV

1 à 3 jours

PCR ciblées, panel restreint, volume insuffisant, personnel expérimenté +++



Envoie vers l'étranger

2 Semaines

Volume souvent insuffisant

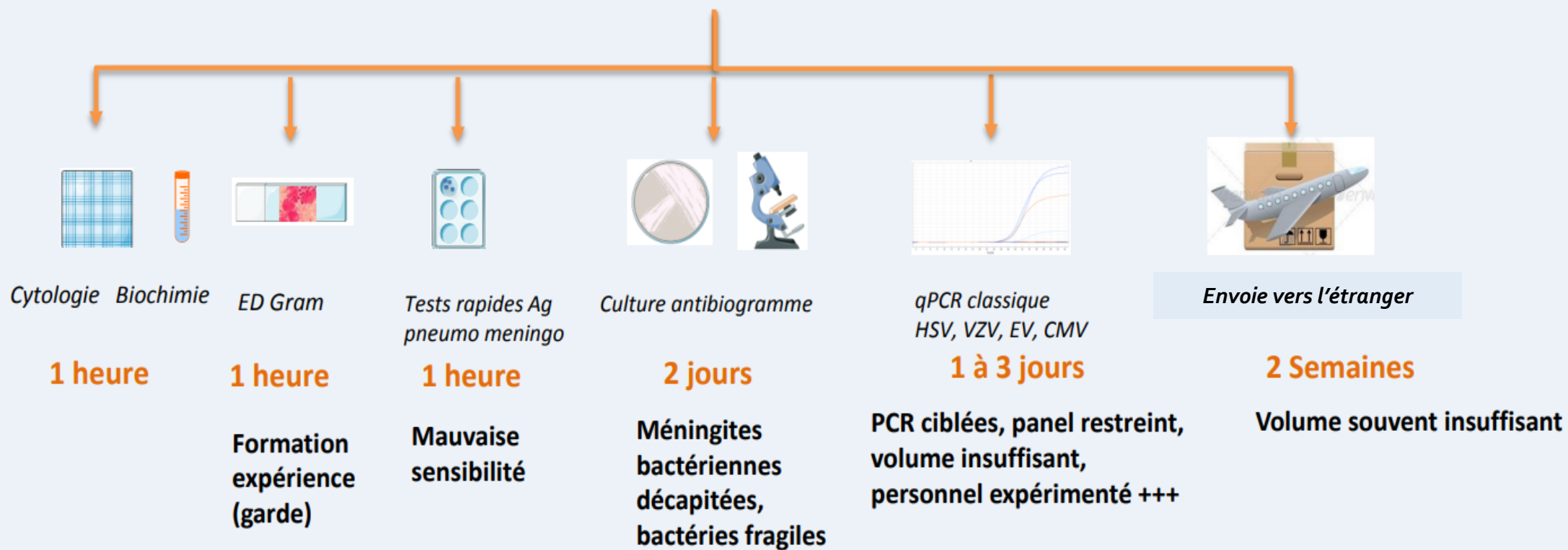
Eléments d'orientation biologique

	Virale	Bactérienne <i>Pneumo, méningo, E. coli, Strepto B</i>	Tuberculose <i>L. monocytogenes</i>
Aspect LCR	clair	trouble	clair
Leuco/mm ³ LCR	Le + svt qq dizaines ou centaines	Possiblement >1000	Le + svt qq dizaines ou centaines
Formule LCR	Lympho++ (sauf au début)	Polynucléaires++ (sauf décapitée)	Lympho++
Glycorachie	normale	abaissée	abaissée
Protéïnorachie	Normale ou peu élevée	élevée	Peu élevée

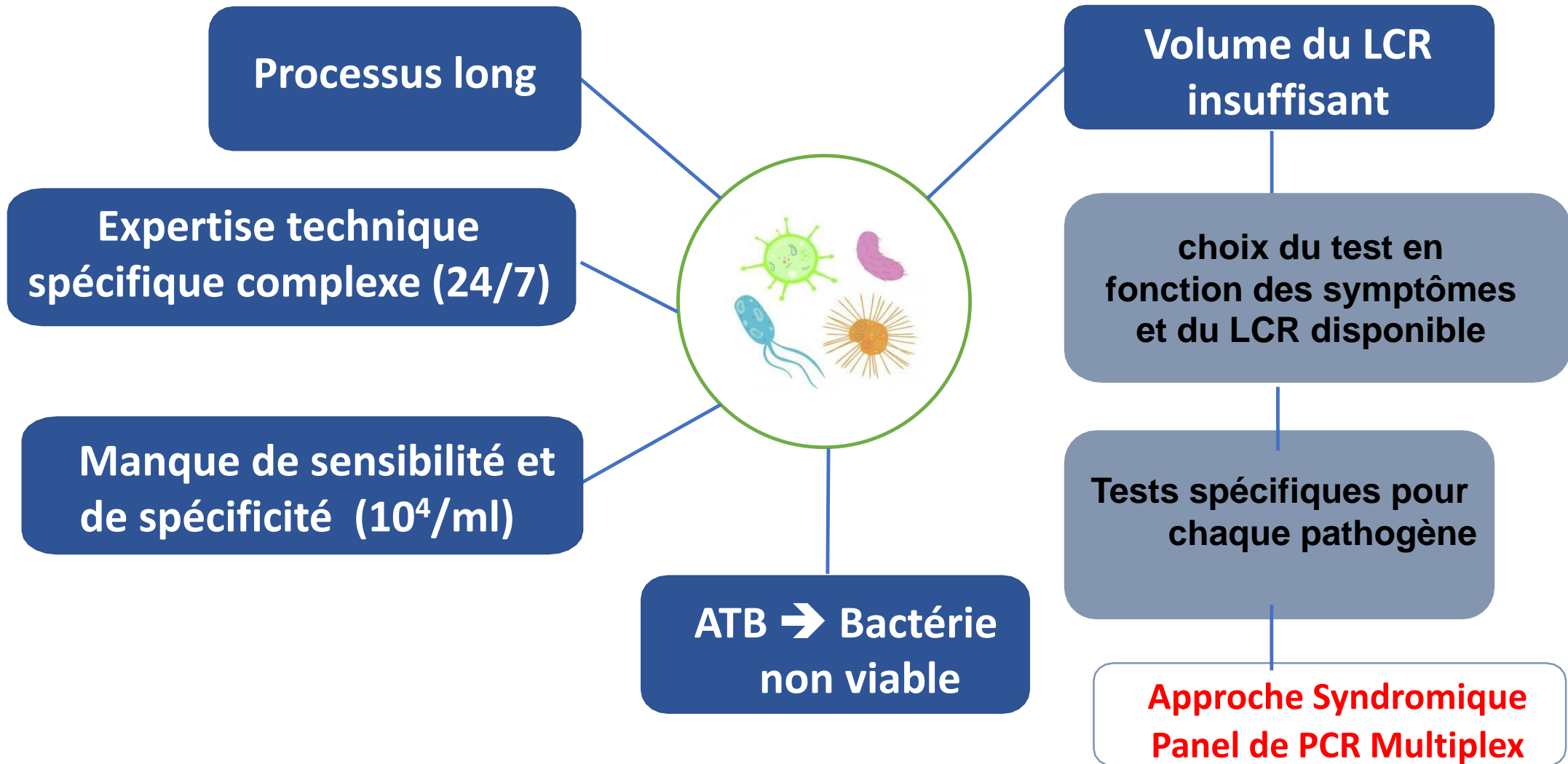


PL échantillons de LCS d'un patient suspect d'une méningite /Encéphalite

Approche classique



Limites du diagnostic classique des infection du SNC



Approche syndromique

➤ **1 syndrome**

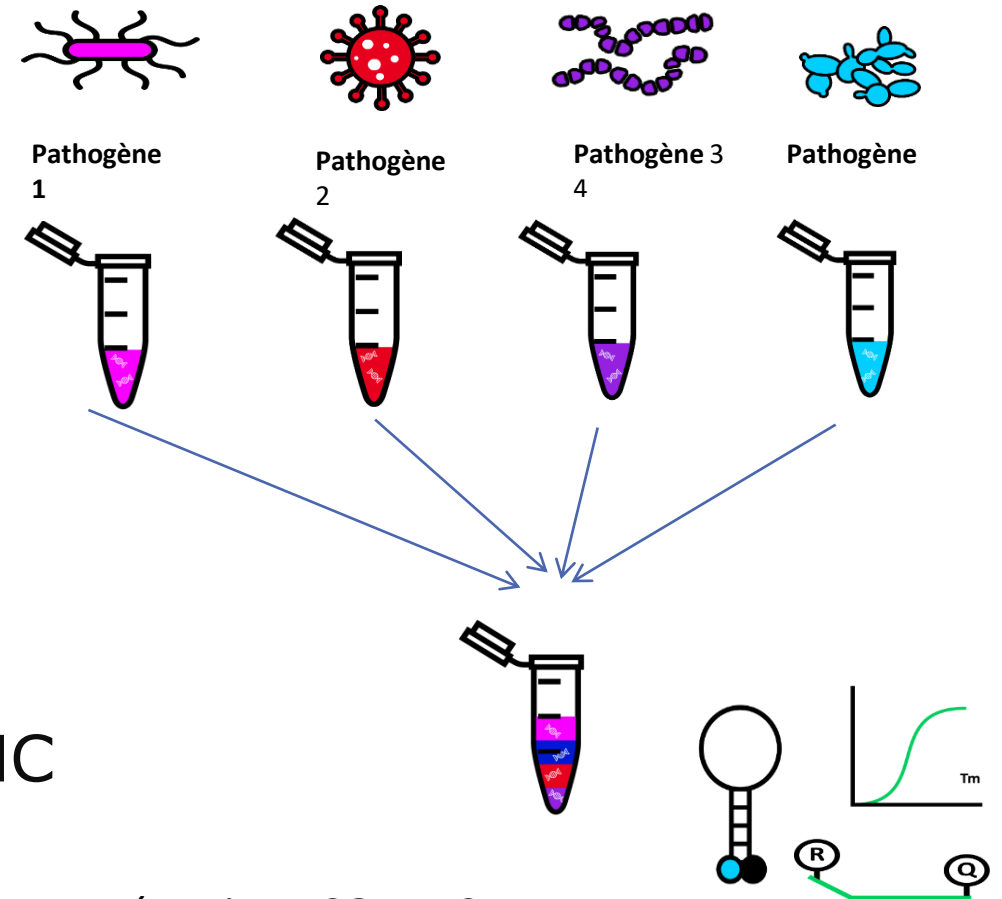
➔ pour multiples étiologies

➤ **1 syndrome**

➔ 1 seul prélèvement ➔ 1 seul test

➤ Rechercher les agents infectieux les + fréquents responsable d'infection du SNC

PCR MULTIPLEX : Innovation et révolution en microbiologie



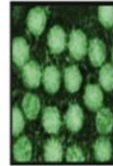
Détection : SONDÉS - Tm

Approche syndromique



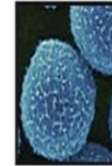
Bacteria

Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae



Viruses

Cytomegalovirus (CMV)
Enterovirus
Epstein-Barr virus (EBV)
Herpes Simplex virus 1 (HSV1)
Herpes Simplex virus 2 (HSV2)
Parechovirus (HPeV)
Varicella-zoster virus (VZV)



Fungus

Cryptococcus neoformans/gattii



**1 prélèvement
= 1 test**

Faible volume de LCR

Plusieurs pathogènes

**Délai de rendu des résultats: 1- 8
heures**

Approche syndromique

Systeme fermé	Systeme ouvert
•Point of care	•Nécessite une plateforme de BM
•Systeme de cartouche: extraction et amplification et la détection	•Etape d'extraction + étape d'amplification et de détection
•Résultats rapide en 1 à 2 h	•Résultats en 6 à 8 h
•Pas de grande expertise en BM	•Technicien expérimenté en BM



Automate FilmArray
Panel ME : 14 pathogènes



Article

Impact of a Multiplex Polymerase Chain Reaction Assay on the Clinical Management of Adults Undergoing a Lumbar Puncture for Suspected Community-Onset Central Nervous System Infections

Matthew A. Moffa ^{1,2,*}, Derek N. Bremmer ³, Dustin Carr ³, Carley Buchanan ⁴, Nathan R. Shively ^{1,2}, Rawiya Elrufay ¹ and Thomas L. Walsh ^{1,2}

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.

	Pre-Intervention (<i>n</i> = 81)	Post-Intervention (<i>n</i> = 79)	<i>p</i> Value
HSV PCR TAT, hours, median (IQR)	85 (77–99.6)	4.1 (2.9–5.4)	<0.001
VZV PCR TAT, hours, median (IQR)	124.1 (102–152.3)	4.1 (2.9–5.4)	<0.001
Enterovirus PCR TAT, hours, median (IQR)	112.4 (87.2–140.2)	4.1 (2.9–5.4)	<0.001
CMV PCR TAT, hours, median (IQR)	98.4 (79.6–123.4)	4.1 (2.9–5.4)	<0.001
Total antiviral DOT, median (IQR)	3 (1–5)	1 (0–2)	<0.001
Total antiviral DOT if negative HSV/VZV PCR, median (IQR)	2 (1–5)	1 (0–2)	<0.001
Total antimicrobial DOT, median (IQR)	7 (4–13)	5 (1–9.5)	<0.001
LOS, days, mean ± SD	6.6 ± 7.6	4.4 ± 3.5	0.02

Abbreviations: HSV: Herpes simplex virus, PCR: Polymerase chain reaction, TAT: Turnaround time, IQR: Interquartile range, CMV: Cytomegalovirus, VZV: Varicella-zoster virus, LOS: Length of stay, DOT: Days of therapy, SD: Standard deviation.

Optimiser la prise en charge du patient

↓ le temps de diagnostic
microbiologique de **3,3 j**

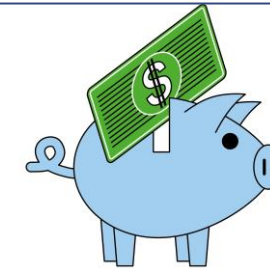


↓ la durée
d'hospitalisation
de **2,2 j**



↓ d'examens
complémentaires
inutiles et coûteux

**Approche
syndromique**



↓ du cout
d'hospitalisation



↓ la durée d'utilisation des anti-
infectieux de **3 j**

➤ Bon usage des anti-infectieux

Meilleur confort pour les
patients

Cout/efficace

TABLE 2. Studies of the BioFire FilmArray ME Panel Included in the 2019 Meta-analysis

Study	Study Population	Total No. of Samples in the Study	Type of Study	Overall Sensitivity	Overall Specificity	PPV	NPV	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio
Leber et al ²⁵	Pediatrics and adults	1560	Prospective	94.2%	97.7%	74.8%	99.6%	41.6	0.06
Arora et al ²⁶	Pediatrics	62	Prospective	100.0%	93.4%	55.6%	100.0%	15.3	0
Lee et al ²⁷	Pediatrics and adults	42	Prospective	60.0%	100%	100.0%	86.7%	N/A	0.40
Radmard et al ²⁴	Pediatrics and adults	705	Retrospective	85.7%	98.3%	36.8%	99.9%	52.2	0.13
Hanson et al ²⁸	Pediatrics and adults	342	Retrospective	91.8%	88.3%	88.4%	91.7%	7.8	0.09
Messacar et al ²⁹	Pediatrics	138	Retrospective	91.1%	97.9%	95.3%	95.9%	43.3	0.09
Graf et al ³⁰	Pediatrics	133	Retrospective	92.5%	100.0%	100.0%	93.0%	N/A	0.07
Piccirilli et al ³¹	Pediatrics and adults	63	Retrospective	85.7%	100.0%	100.0%	77.8%	N/A	0.14



Il ne faut pas que ce nouvel outil conduit à abandonner le raisonnement clinique

“de toutes façons,
le multiplex
tranchera!”.



Multiplex, oui mais....

« ***On ne trouve que ce que on cherche*** »

• Ne cherche **pas tous les agents** responsables d'infections du SNC

• *M. tuberculosis*

• *West Nile virus*

• *Legionella pneumophila*

• *Influenza virus*

• *Tick-borne encephalitis*

• *Zika Virus*

• *M. pneumoniae*

• *Virus JC*

• *Borrelia burgdorferi*

• *Japanese encephalitis virus*

• *Rougeole*

• *R. conorii*

• *Legionella*

•



FAUX POSITIFS

Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens

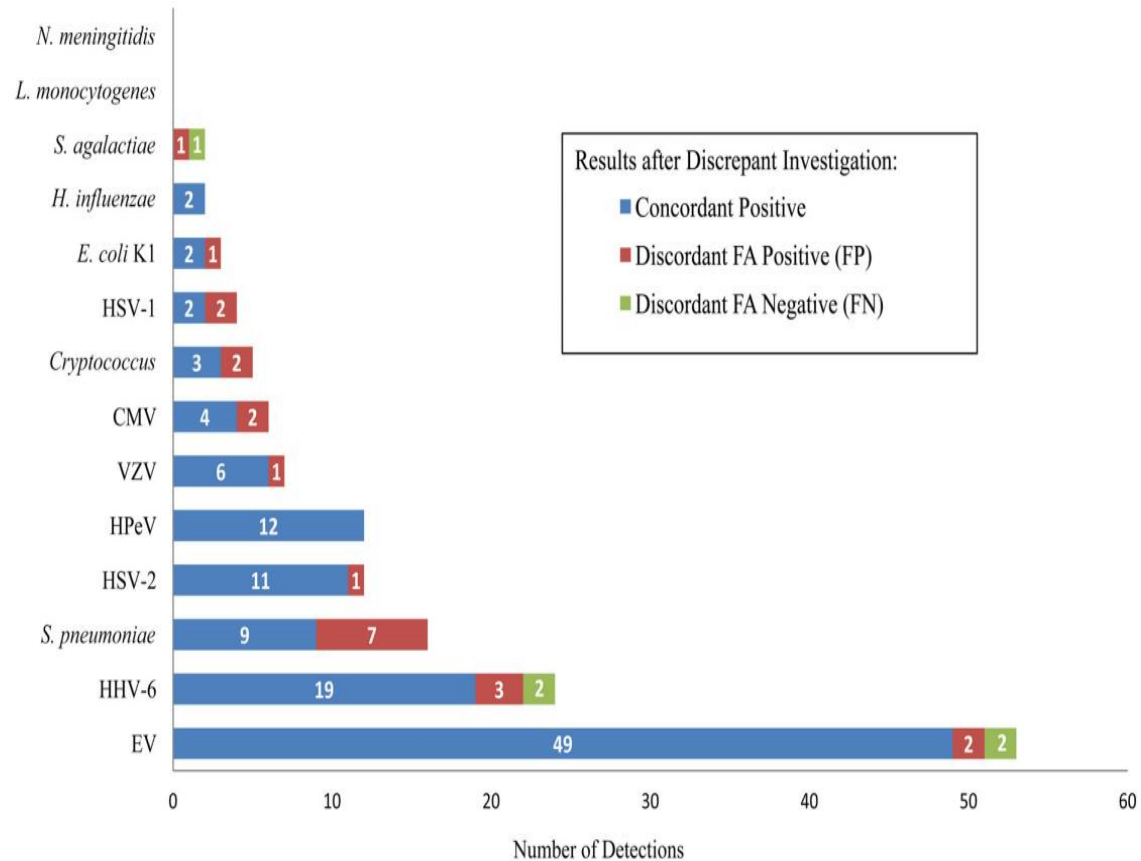


FIG 1 Relative performance of the FilmArray ME Panel versus comparator assays after additional discrepancy investigation. Additional discrepancy investigation included other laboratory testing and clinical data (see Table S2 in the supplemental material). FA, FilmArray ME Panel result; FP, false positive, FN, false negative.

Table 1. Positive Predicted Value of the FilmArray ME Panel*

Analyte	Confirmed Positives/Total Positives (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9 of 16 (56)
<i>Haemophilus influenzae</i>	2 of 2 (100)
<i>Streptococcus agalactiae</i> [†]	No positives
<i>Escherichia coli</i> K1	2 of 3 (66)
<i>Listeria monocytogenes</i> [†]	No positives
<i>Neisseria meningitidis</i> [†]	No positives
HSV-1	2 of 4 (50)
HSV-2	11 of 12 (92)
CMV	4 of 6 (66)
VZV	6 of 7 (86)
HPeV	12 of 12 (100)
HHV-6	19 of 22 (79)
EV	49 of 51 (96)
<i>Cryptococcus</i> spp	3 of 5 (60)

FAUX POSITIFS

- Expliquer par une **Contamination du prélèvement???**
- Éviter la contamination des prélèvements (EPI, PSM..)
- **Interpréter les résultats positifs en fonction de la clinique, des résultats cyto-chimiques et microscopiques.**
- Informer le clinicien de la nécessité de confirmer les résultats positifs en cas de résultats discordant.

Interprétation des résultats

CMV – EBV

- Fréquentes **réactivations** chez l'immunodéprimé
- Charge virale / comparaison avec CV sanguines
- Contexte clinique

HHV6

- Encéphalites du sujet transplanté → urgence thérapeutique
- Possible HHV6 intégré → pas de traitement


FAUX NEGATIFS

- Tests multiplex sont moins sensibles que les tests simplex (virus)

Agent	LOD (multiplex)	LOD (Simplex)
EBV	1 10 ⁴ cp/ml	157 cp/ml
HSV1	1,5 10 ³ cp/ml	30 cp/ml
HSV2	1,3 10 ³ cp/ml	43.2 cp/ml
VZV	1,7 10 ³ cp/ml	19,2 cp/ml

FAUX NEGATIFS

A case of a FilmArray® ME false negative in meningococcal meningitis

Patricia González-Donapetry, Julio García-Rodríguez,  Emilio Cendejas-Bueno

Published: 1 September 2019 by Elsevier BV in Journal of Infection

Journal of Infection, Volume 79, pp 277-287; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.002>

suspicion de méningo-encéphalite,
femme de 36 ans
CFS: GB:9200 cell/mm³, 82%PNN
Hypo-glucorachie, hyper-protéinorachie

→ Forte suspicion d'une méningite
bactérienne

286

Letters to the Editor/Journal of Infection 79 (2019) 277–287

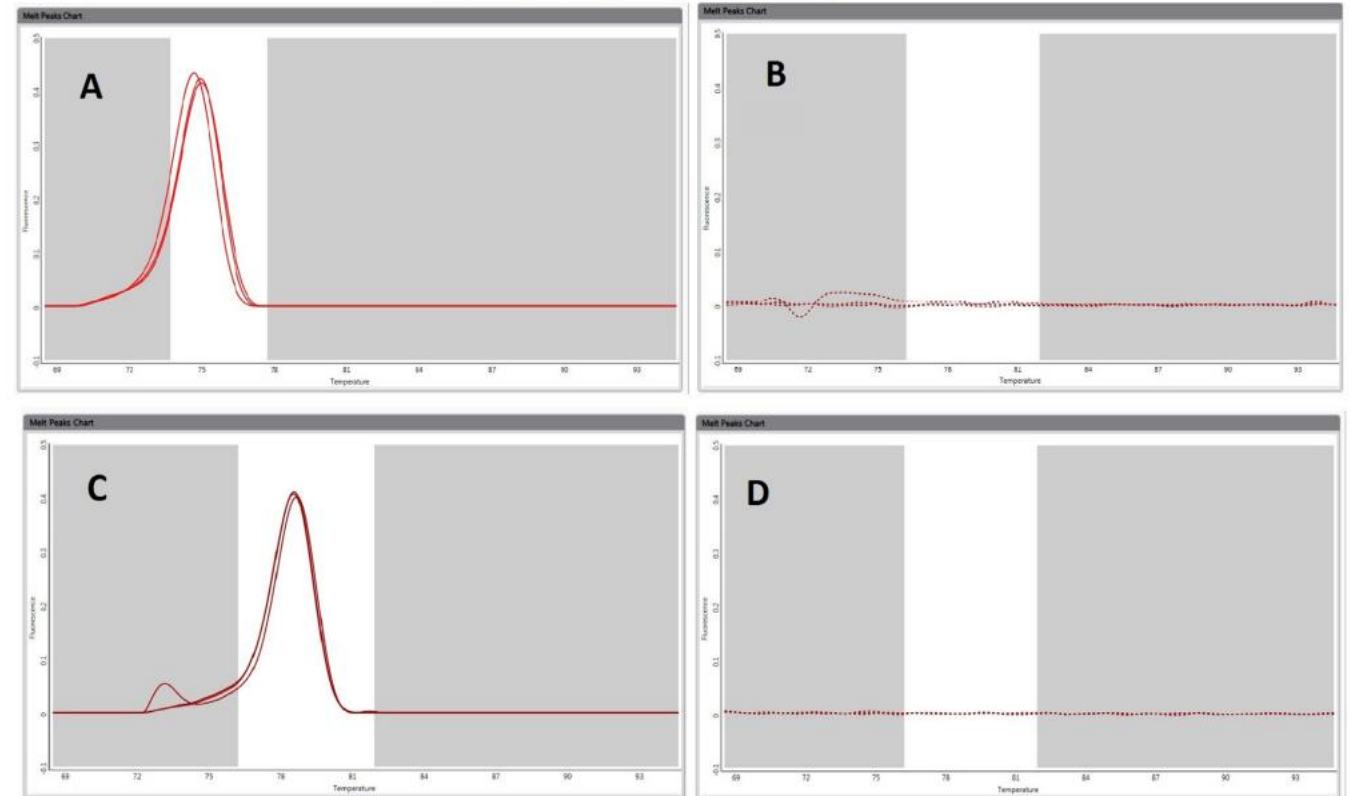


Fig. 1. (a) Internal control melting curves; (b) *Neisseria meningitidis* melting curves of the sample undiluted; (c) *Neisseria meningitidis* melting curves of the sample diluted 1/5; (d) *Neisseria meningitidis* melting curves of a negative sample.

Multiplex mais....

- Ne permet pas de l'étude de la sensibilité aux antibiotiques
- Ne doit pas être réalisé dans le diagnostic des infections du SNC postopératoire (germe différents)

→ Ne remplace pas l'approche classique

Conclusion

- ✓ Les infections du SNC ont un enjeu vital et sont associées à un grand nombre d'hospitalisations, un coût élevé et la surconsommation d'ATB
- ✓ Une identification rapide des pathogènes en cause est cruciale pour diminuer le fardeau sanitaire
- ✓ L'approche syndromique permet:
 - ✓ Diagnostic précis et rapide → réduction des antibiothérapies inutiles
 - ✓ Réduction du coût par réduction de la durée d'hospitalisation.
 - ✓ amélioration des soins

Conclusion

- ✓ **Diagnostic rapide** qui facilite la prise en charge des infections
- ✓ Importance de **l'interprétation des résultats** en fonction de la clinique et des résultats des autres examens biologiques
- ✓ On ne trouve que ce que on cherche: le panel commercialisé ne couvrera jamais tous les pathogènes
- ✓ Place dans l'algorithme diagnostique et la **stratégie d'utilisation** optimale à définir

« Appliquez-vous à garder en toute chose le juste milieu »



Confucius.



**Merci pour votre
attention**