

Approche syndromique pour le diagnostic rapide des maladies infectieuses : une révolution dans la microbiologie ?



La société bioMérieux et la revue Spectra Biologie ont organisé le 22 novembre dernier, un débat sur l'approche syndromique des maladies infectieuses. Plusieurs biologistes médicaux et cliniciens ont été conviés à partager leurs expériences, leurs recommandations et leur vision sur l'avenir de son déploiement : Madame le Pr Muriel FARTOUKH, PU-PH de réanimation médicale, pneumologue, qui dirige l'unité de réanimation polyvalente de l'Hôpital Tenon APHP à Paris, et fait partie du groupe pour la recherche et l'enseignement en pneumo-infectiologie (GREPI), particulièrement sur l'aspect infection communautaire, de la Société de Pneumologie de Langue Française, Monsieur le Dr Jean-Winoc DECOUSSER, MCU-PH responsable du laboratoire de bactériologie et d'hygiène du CHU Henri Mondor, Monsieur le Pr Alban LE MONNIER, PU-PH en Microbiologie, qui dirige le service de microbiologie clinique et dosage des anti-infectieux du Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph, Monsieur le Pr Bruno LINA, PU-PH en Virologie, Directeur du Centre National de Référence des virus respiratoires des Hôpitaux de Lyon, et Monsieur le Dr Benoît PILMIS, Infectiologue au Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph et à l'Hôpital Necker, rattaché à l'unité mobile de microbiologie clinique et d'infectiologie pour les deux établissements.

Comprendre l'approche syndromique

Spectra Biologie : Pour commencer ce débat, il me semble intéressant de comprendre ce qu'est l'approche syndromique des maladies infectieuses. Pouvez-vous en proposer une définition et nous indiquer les besoins cliniques auxquels elle fait référence ?



Pr Bruno LINA

Bruno LINA : C'est une approche diagnostique probabiliste qui cible un large éventail d'étiologies différentes sur un échantillon qui vient d'un prélèvement réalisé sur un organe. On a une entité clinique avec des étiologies probables et on va utiliser des outils prédéfinis sur l'éventail de pathogènes que l'on est en capacité de détecter. L'approche étant sans *a priori*, je la qualifie donc de diagnostic probabiliste. La cassette que l'on va utiliser est censée permettre le diagnostic et donc fournir une réponse rapide. Cela suppose d'avoir une parfaite connaissance des étiologies, ce qui semble être assez facile avec notre expérience. La démarche diagnostique est simplifiée puisqu'il s'agit au bout du compte d'un kit. Nous avons là un outil mobilisable par le clinicien, dont le propos est : « j'ai une infection pulmonaire, je veux savoir ce que c'est ». Quand je présente cette approche aux cliniciens, je leur dis : « c'est un système de la biologie pour les nuls, qui vous permet d'avoir plein de réponses, mais je n'aime pas trop vous donner des réponses alors que vous ne vous êtes pas posé de questions avant ». En effet, du point de vue du laboratoire, l'approche syndromique peut déresponsabiliser le clinicien qui ne se pose alors plus trop de questions et se contente de demander un diagnostic rapide pour l'échantillon à tester. Au bout du compte, en utilisant les outils de l'approche syndromique au laboratoire, le rôle du clinicien se focalise sur la prise en charge thérapeutique du patient pour lequel un diagnostic a été fait et ne s'implique plus dans une démarche de construction diagnostique. Voilà ce que je peux dire sur l'approche syndromique telle que je la conçois, au-delà de sa simple définition.



Pr Muriel FARTOUKH

Muriel FARTOUKH : Je suis entièrement d'accord. La première fois que j'ai été confrontée à l'approche syndromique, j'ai cherché à comprendre de quoi il s'agissait. J'en ai conclu que nous avions affaire à une technologie innovante qui nous permettrait « d'aller à la pêche » dans

le cadre d'un syndrome infectieux respiratoire, neurologique, etc. Les panels de pathogènes proposés (virus, bactéries) sont extrêmement complets, le diagnostic est d'une grande précision et va nous proposer, ou pas, un traitement anti infectieux à mettre en place. C'est extrêmement intéressant mais cela peut être aussi extrêmement dangereux en fonction de l'usage que l'on va faire de cette approche syndromique. Pour le poumon, réduire le diagnostic et la prise en charge à cette approche nous conduirait à abandonner toute réflexion sur le cadre nosologique dans lequel on se situe. C'est donc très séduisant mais nous ne savons pas encore très bien ce que nous allons en faire.



Dr Jean-Winoc DECOUSSER

Jean-Winoc DECOUSSER :

Je me suis toujours demandé si l'approche syndromique était obligatoirement définie par le fait de couvrir les trois grandes catégories de micro-organismes que comporte la microbiologie, c'est à dire virus, bactéries et champignons parasites. Peut-on avoir une approche syndromique limitée aux bactéries ? C'est un petit peu le cas avec une approche par

panel de PCR sur les hémocultures par exemple. A priori il y a de grandes chances que ce soient des bactéries, très éventuellement des champignons, mais certainement pas des virus. L'approche syndromique implique-t-elle forcément cette mixité microbiologique de cibles ou pourrait-on imaginer une approche syndromique qui ne comprendrait que l'une de ces trois classes ?

Muriel FARTOUKH : Personnellement, je défends la mixité notamment dans le domaine des infections respiratoires.

Jean-Winoc DECOUSSER : Cela veut donc dire que l'on exclut de la définition de l'approche syndromique toutes les approches PCR panel qui ne ciblent que les bactéries par exemple.

Muriel FARTOUKH : Pour la pneumonie, il serait dommage d'avoir une approche exclusivement bactérienne et de ne pas inclure les virus. Que faire alors des co-infections ou des infections précoces ? Je défendrais la mixité, la question étant en fait celle du contexte clinique dans lequel elle s'applique.

Bruno LINA : Il faut aussi comprendre que du point de vue du laboratoire, il peut y avoir un écueil à la mise en œuvre d'une approche syndromique. Il est compliqué de mélanger les démarches diagnostiques. Une ou deux des spécialités microbiologiques peuvent se sentir désinvesties, les niveaux de connaissances et de formations peuvent être disparates et il y a un

risque de « déshabiller » une activité. Il n'est donc pas simple de décider de partir sur une approche syndromique. Le domaine respiratoire est intuitivement un de ceux où la demande est la plus pressante mais certainement le plus compliqué à gérer avec une approche syndromique. Pour le neurotrope, c'est probablement plus simple, avec aujourd'hui les jeux de compétences en place au sein des laboratoires.



Pr Alban LE MONNIER

Alban LE MONNIER : La situation est différente selon l'organisation des laboratoires. Dans nos CHU, les services de bactériologie, virologie, parasitologie et mycologie sont différenciés. Dans notre établissement, l'Hôpital Saint-Joseph à Paris, nous sommes tous dans un même service du laboratoire. Il n'y a

donc pas plusieurs équipes en charge de différents départements. Le fait de ne pas scinder notre approche a du sens. L'approche syndromique, c'est d'abord et avant tout répondre à une question clinique posée avec un seul et unique prélèvement. Quand on veut faire des approches un peu différentes, par exemple purement bactériennes, avec potentiellement des mécanismes de résistance, avec des gènes de virulence que l'on va essayer de déterminer, on va s'orienter vers la PCR multiplex. Il peut aussi être intéressant d'avoir des approches purement virales. Le point commun entre la PCR multiplex et l'approche syndromique est la technologie mais la finalité est différente.

Jean-Winoc DECOUSSER : Je suis d'accord avec le fait que l'approche syndromique implique une mixité microbiologique.

Alban LE MONNIER : Oui, pour rapidement pouvoir exclure ou au contraire identifier quelque chose. Si je peux dire que c'est un virus, je vais arrêter les antibiotiques. Avoir cette approche par syndrome a du sens et je pense que cela doit impérativement être fait sur toutes les pathologies. A la limite j'aurais presque envie de dire que ce n'est pas encore exhaustif et qu'il faudrait l'être.

Benoit PILMIS : Dans la pratique, il est assez fréquent que le traitement ait déjà été commencé avec un antibiotique, parfois associé à un antiviral, avant que le prélèvement soit fait. Si on ne recherche et ne détecte que l'un des deux agents pathogènes, virus ou bactérie, comment décider l'arrêt de l'autre traitement ? Tester large permet une meilleure adaptation précoce des thérapeutiques aussi bien antivirales qu'antibactériennes et, à

mon avis, il faut absolument garder la mixité de l'approche à la fois bactérienne, virologique et fongique.

Jean-Winoc DECOUSSER : Sans oublier toutefois que cette mixité est limitée par le type de prélèvement. Une aspiration naso-pharyngée ne répondra jamais complètement sur les légionelles.



Dr Benoit PILMIS

Benoit PILMIS : Il est aussi un peu dangereux de perdre de vue l'aspect clinique du patient. Est-ce une infection communautaire, nosocomiale, le patient est-il immunodéprimé, immunocompétent ? Lorsqu'un patient communautaire arrive aux urgences, il n'est pas forcément pertinent de demander des tests sur la base de panels majoritairement orientés vers

les patients immunodéprimés. On n'évoquera pas les mêmes hypothèses diagnostiques et on demandera pas les mêmes tests selon son âge, son état immunitaire et l'origine de l'infection.

Alban LE MONNIER : Quand on fait des cours aux étudiants, pour la microbiologie on leur apprend à se dire : quelle est la question que tu te poses ? L'approche syndromique implique bien cette notion de questionnement. En partant d'un syndrome que j'arrive à décrire au microbiologiste, celui-ci va pouvoir répondre à ma question : ce syndrome est-il dû à une bactérie, un virus, un parasite ou un champignon ? Le danger, je suis d'accord, c'est de se dire : je ne me pose pas de question, j'envoie le prélèvement et ils me trouveront bien quelque chose. Avec l'approche syndromique, sans un dialogue entre cliniciens et biologistes, on s'expose à des engagements de dépenses inconditionnels, surtout si ce n'est pas forcément le médecin senior qui prescrit.

Jean-Winoc DECOUSSER : Nous avons eu le même écueil lors de l'introduction de toute nouvelle technologie. Quand nous aurons la métagénomique à large spectre, nous devons aussi nous battre contre les demandes « pour voir ». La définition de l'approche syndromique, c'est qu'on rentre par le syndrome, avant même de mettre en œuvre ce qu'on a toujours appris, comme la protéinorachie et la glycorachie sur un LCR pour s'orienter plus vers une bactérie ou un virus. Mais dès l'introduction de cette approche, il faut bien avoir en tête ce que l'on va faire en aval, c'est-à-dire anticiper les conséquences, comme avec toutes les nouvelles techniques. Des prescriptions seront faites « pour voir » sans avoir même anticipé les stratégies thérapeutiques qui vont aller derrière.

Alban LE MONNIER : En donnant un retour de résultat positif, il est fréquent d'avoir comme réponse de l'interne ou du chef de clinique : mais qui a prescrit ? Il n'avait pas anticipé le résultat et dans sa prise en charge thérapeutique, ça tombe comme un cheveu sur la soupe, ça ne colle pas du tout avec ce qu'il avait prévu. On se retrouve alors avec toute une interprétation difficile des contaminants et des colonisants parce qu'il n'y a pas eu de question posée avant la prescription, ni de stratégie en fonction de la réponse ou des réponses. Il faut partir du malade, le syndrome c'est d'abord un malade.

Une approche diagnostique coordonnée en microbiologie

Spectra Biologie : Quelle est votre approche actuelle utilisée pour le diagnostic des maladies infectieuses ? En quoi ces moyens sont-ils satisfaisants ou non ? Quelles sont les contraintes et les limites des techniques actuelles ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Aujourd'hui nous avons un problème d'organisation des laboratoires. Pour avoir une approche syndromique, on va demander au clinicien d'envoyer trois prélèvements, trois fois 200 microlitres, et de remplir trois feuilles différentes. Au CHU Henri Mondor nous avons trois feuilles de demandes qui arrivent dans un même laboratoire (qui est désormais un département) à destination de chacune des 3 unités de ce laboratoire. Dans d'autres hôpitaux, ce seront trois feuilles de demandes avec trois prélèvements qui partiront vers trois lieux différents. Nous travaillons sans coordination, avec une interprétation qui n'est pas non plus coordonnée. Je m'acharne à trouver une bactérie tandis que mon collègue à côté cherche un virus sans que je le sache. Or l'approche syndromique, par sa définition même, induit une recherche concomitante de cibles différentes avec une interprétation coordonnée. Pour nous, centre universitaire, c'est un peu nouveau. Comme le disait Alban, les centres hospitaliers qui ont un seul laboratoire polyvalent bénéficient d'une organisation plus centralisée qui profite déjà à d'autres situations de l'approche syndromique.

Alban LE MONNIER : Aujourd'hui, les attentes des cliniciens sont fortes. A peine ont-ils envoyé le prélèvement, ils demandent déjà l'antibiogramme. En bactériologie traditionnelle, le cycle s'étale sur plusieurs jours, avec un empilement successif de résultats, dont des résultats intermédiaires qui ne sont pas toujours accessibles en fonction des établissements. Face à cela, fournir le résultat dès J0, dès la première heure, est une demande récurrente depuis la nuit des temps.

Spectra Biologie : Quelle est votre perception de l'avenir de l'approche syndromique ? Quels en sont les bénéfices ?

Alban LE MONNIER : Avec l'approche syndromique, nous disposons à la fois d'une technique plus rapide et de réponses plus complètes. On identifie non seulement l'agent pathogène, mais également une résistance alors que cette dernière n'avait pas été anticipée. De ce fait, il est déjà possible de mettre en place une antibiothérapie orientée ou en tout cas très ciblée. L'approche syndromique est un vrai outil de bon usage pour l'avenir, un vrai outil permettant une prise en charge plus précoce et plus adaptée des patients. La rapidité de disponibilité des résultats va permettre de casser le processus actuel qui produit des résultats très tardifs qui ne sont en fait pour les cliniciens que des résultats de confirmation. Pour l'instant, on ne dispose que de quelques tests syndromiques. Mais si on assiste demain à une généralisation de ce genre d'approche, si demain on arrive à l'exhaustivité des pathogènes les plus importants, je pense que ce sera un tournant comme l'a été le MALDI-TOF en microbiologie, comme précédemment la miniaturisation des galeries d'identification API®. Chaque décennie apporte son lot d'innovations. Cette fois ci, c'est hyper impactant sur plein de choses. On a vraiment des outils nouveaux qu'il va falloir intégrer dans notre routine et à mon avis, c'est une mini révolution.

Jean-Winoc DECOUSSER : Il faut quand même que nos cliniciens comprennent que l'on n'a pas encore trouvé le Graal et notamment sur les gènes de résistance. Pour certains gènes de résistance, c'est très simple, j'allais dire simpliste. La résistance du *Staphylocoque* à la métilicine se recherche par la détection d'un ou deux gènes tout comme la résistance de l'*Enterocoque* à la vancomycine. On aura probablement réglé le problème avec une approche syndromique contenant ces gènes-là. Quand on voit la résistance aux bêta-lactamines là c'est une autre affaire puisque pour chaque type d'enzymes on a un nombre de variants qui peut aller jusqu'à 200-300 400 et là, il faut tout de suite calmer les ardeurs de nos collègues cliniciens. Il y a des limites quantitatives sur le nombre de cibles qui seront probablement réglées dans l'avenir. Mais aujourd'hui, il y a quand même des panels qui sont par définition techniquement limités quantitativement. La réflexion n'est donc pas terminée.

Alban LE MONNIER : Pour plein de raisons il faudra toujours continuer les techniques actuelles. On ne va pas s'affranchir de ça, mais par contre y avoir recours dans un second temps est moins impactant pour la prise en charge du patient.

Bruno LINA : Un des avantages de l'approche syndromique est la cohérence du délai de rendu des résultats. Actuellement, quoi qu'il arrive, entre la virologie, la bactériologie et la parasitologie, je choisis cet ordre à dessein, les informations ne parviennent pas au même moment au clinicien. Avec un outil qui permet de faire simultanément du diagnostic sur tout un éventail de pathogènes, le résultat permet d'emblée au clinicien d'écartier un certain nombre d'étiologies. Actuellement, il est obligé de faire en séquence, avec parfois des interlocuteurs différents, qui parfois ne sont pas au même endroit. La réduction de la taille de l'échantillon biologique prélevé est aussi un avantage important de l'approche syndromique. Par ailleurs, il faut aussi avoir à l'esprit que cette approche ne concerne que le patient entrant et non pas tous les patients de l'hôpital. Une fois son diagnostic posé, le patient sort du suivi syndromique et entre dans un suivi spécialisé. De ce fait, il s'agit le plus souvent de répondre au besoin du diagnostic en urgence : la pneumonie communautaire qui rentre, la grosse gastro-entérite déshydratée voire la pyélonéphrite.

Un facteur de regroupement des laboratoires

Spectra Biologie : L'approche syndromique peut-elle être un facteur de regroupement des laboratoires ?

Bruno LINA : C'est une évidence. On le voit dans mon établissement, les Hôpitaux de Lyon, où nous réfléchissons à la mise en place d'un laboratoire dont l'activité atteindra environ 90 à 100 millions de B de microbiologie, avec un effectif de 60 biologistes, tous microbiologistes. Il faudra travailler tous ensemble, avec un maillage de compétences partagées, par syndrome. C'est une organisation complexe à mettre en place mais c'est une révolution indispensable dans le cadre de l'évolution de la microbiologie. Quand on va faire du microbiome, ce qui va arriver assez rapidement, et d'ailleurs on en fait déjà un petit peu, on se rend bien compte qu'on est sur virome, bacteriome et mycome. On va au-delà d'un groupe de pathogènes et de nouveau, cela suppose probablement un changement de paradigme par rapport à l'organisation des laboratoires et au rendu des résultats, avec un double niveau de compétence : une compétence syndromique et une compétence verticale qui reste indispensable.

Jean-Winoc DECOUSSER : Il faut bien comprendre que cette séparation de la microbiologie en différentes sous-catégories avait un sens lorsqu'il y avait des approches techniques très différentes. La bactériologie faisait de la culture relativement simple mais longue, les virologues

faisaient de la culture virale qui prenait du temps et les parasites nécessitaient une approche un peu différente. C'est pour ça que l'on s'est spécialisés chacun de notre côté, avec des organisations très différentes et très particulières, des centres de référence différents. Avec l'approche syndromique et puis aussi avec le séquençage, on va revenir au point de départ : une approche globale de la microbiologie qui ne sera plus séparée par des approches techniques différentes. C'est vrai que cela va faire avancer la discipline microbiologie, sa cohésion. Il y aura toujours des spécialistes en mycobactérie comme en intracellulaire mais je pense que l'on va tout de même aller vers une refondation de la microbiologie au sens général.

De multiples besoins cliniques

Spectra Biologie : On a vu que l'approche syndromique était surtout destinée à la prise en charge du patient. Quels sont les besoins de prise en charge clinique ?

Muriel FARTOUKH : Ils sont multiples. Prescrire une antibiothérapie plus rapidement, effectuer la désescalade et le ciblage, voire l'arrêt d'une antibiothérapie. Sur le plan du diagnostic, il faut accroître l'étendue du champ du diagnostic étiologique, améliorer sa sensibilité, maîtriser le risque infectieux. Par exemple pour les virus, administrer le plus précocement possible les antiviraux, savoir quand les arrêter, décider le maintien ou pas de l'isolement infectieux. Il y a aussi le grand champ du bon usage des antibiotiques : administrer le bon traitement au bon malade à bon escient. Sans oublier l'évaluation de l'impact médico-économique et sur ce plan nous devons progresser. Enfin de telles approches sont utiles pour tout ce qui relève des systèmes d'alertes.

Benoit PILMIS : La bonne adaptation d'une thérapeutique anti infectieuse, l'arrêt d'une thérapeutique non justifiée, qu'elle soit anti virale ou anti bactérienne sont des attentes majeures des cliniciens. Les patients qui ont une infection, notamment neuro méningée, ont déjà le plus souvent une antibiothérapie ou un traitement antiviral débuté avant la production du résultat. Il s'agit donc d'adapter le traitement, de réduire le délai de cette adaptation, de la possibilité de l'arrêter, notamment de façon précoce lorsqu'il s'agit d'antiviraux. Actuellement, dans certaines organisations, l'attente des résultats peut durer quatre à cinq jours. Entretemps, on peut avoir déjà mis en place une antibiothérapie efficace mais trop large et il faut pouvoir la désescalader. Il faut prendre en compte toute la problématique actuelle de l'antibio-résistance. Désescalader et arrêter suffisamment précocement un traitement a aussi des retombées médico économiques non négligeables liées aux économies de médicaments

parfois coûteux, à la diminution des effets secondaires des traitements qui parfois prolongent la durée d'hospitalisation des patients. Un retard peut avoir des conséquences assez importantes sur le délai de placement des patients à l'isolement. Il faut rappeler les patients, rappeler le personnel, faire les enquêtes.

Muriel FARTOUKH : Le plus important *in fine* est d'améliorer le pronostic. Si on administre le plus tôt possible le meilleur traitement, on espère améliorer le pronostic. Concernant les urgences, le délai de rendu est adapté. Les contacts avec les laboratoires sont excellents. Les biologistes font tout ce qu'ils peuvent mais avec les limites techniques actuelles. Compte tenu des délais de réponse avec les tests actuels, on va administrer une antibiothérapie extrêmement large ce qui est dramatique à l'échelon collectif.

Jean-Winoc DECOUSSER : Il est extrêmement important de limiter la transmission croisée. Un patient qui tousse sera moins bien isolé qu'un patient qui tousse parce qu'il a la grippe. Cela a été très bien démontré sur un panel gastro-intestinal. Les patients sont mieux isolés lorsqu'on sait qu'ils ont un norovirus. Ça ne change rien sur la prise en charge thérapeutique. Mais pour les cliniciens, pour les infirmières, une approche syndromique permettant un diagnostic rapide va augmenter le respect des précautions à prendre contre les transmissions croisées. Là, on est au-delà du bénéfice individuel mais plus dans la perception du risque par le soignant. Lorsque le risque est identifié, il sera pris en compte différemment d'un risque encore indéterminé.

Spectra Biologie : Les cliniciens ont-ils des comptes à rendre sur la consommation des antibiotiques ?

Muriel FARTOUKH : Oui nous avons des comptes à rendre. Cela dépend du fonctionnement des services, mais nous avons un staff avec le laboratoire de microbiologie et la pharmacie. Pour chaque molécule, sont revus les dossiers. Les plus anciens d'entre nous sont sensibles à l'éducation des jeunes médecins sur ce plan.

Benoit PILMIS : A la pharmacie, il y a une surveillance des antibiothérapies, selon les hôpitaux, soit uniquement les carbapénèmes, soit de manière plus large sur d'autres antibiotiques. Les cliniciens savent que quand ils vont prescrire telle molécule, on va leur demander dans quelle circonstance, si cela leur paraît justifié, s'il n'y a pas une autre alternative possible pour des antibiothérapies dites critiques. A la fin de l'année, chaque hôpital a une notion de sa consommation d'antibiotiques et peut essayer de l'améliorer.

Une meilleure offre biologique

Spectra Biologie : Vous avez évoqué plusieurs fois l'organisation du laboratoire. J'ai cru comprendre que c'était l'objet d'un véritable défi. Regrouper des techniques, concentrer des laboratoires dont l'activité devient très importante. La logique dans ces regroupements veut que tout le monde amène son savoir-faire et ses techniques. Existe-t-il en amont de ces regroupements, une réflexion sur les techniques qui permettront une meilleure coordination, comme l'approche syndromique par exemple ?

Bruno LINA : La réponse est un peu compliquée à donner. Au bout du compte, s'il n'y avait pas de problème budgétaire, on pourrait inventer ce que l'on veut et ensuite se mettre en ordre de marche dans la meilleure intégration possible. En réalité, l'approche est mixte, combinant une juxtaposition de l'existant pour maintenir une continuité avec la mise en oeuvre d'une nouvelle organisation pour être disponible 24h/24, 7j/7, proposant une capacité diagnostique qui permettrait de gérer tout ce que le clinicien juge important. On cible donc les situations cliniques pour lesquelles un délai de rendu est primordial pour la prise en charge thérapeutique, avec un impact sur la morbidité et la mortalité. On connaît beaucoup de situations cliniques dans lesquelles le délai de réponse des microbiologistes génère parfois des complications et des problèmes pour les patients. Donc, quand on se transpose dans un monde idéal par rapport à ce que nous sommes capables de faire, on essaye de gagner du temps sur les délais de réponse, en utilisant *a priori* les outils qui nous permettent de le faire. On essaye de mieux intégrer les données des trois spécialités et ce, par l'approche syndromique. On essaye aussi d'avoir une politique de fonctionnement plaçant tout le monde au même niveau. Aujourd'hui, l'existant des laboratoires de bactériologie, virologie et parasitologie est le suivant : la parasitologie commence à 8h30 et finit à 17h00, la virologie commence à 8h00 et finit à 18h30, avec une journée pleine le samedi, et la bactériologie, en fonction du site, fonctionne 7j/7, 24h/24 ou seulement le jour, etc. C'est très hétérogène. A Lyon, dans le cadre de notre projet de regroupement, nous avons mis le curseur au maximum en se disant qu'on ne peut pas faire moins que celui qui faisait le plus. A partir de ce moment-là, les outils d'approche syndromique prennent tout leur sens. On pense qu'un lieu qui ne serait plus différencié en parasito, viro, bactério, que nous appelons aujourd'hui le « point of care », est l'espace où il faut implanter les outils permettant de répondre dans le cadre d'une approche syndromique. Pour ce qui est après de la mixité complète pour tout le reste, il y a trop de cas individuels où on va suivre un pneumocoque, une pyélonéphrite à *Escherichia coli*, une septicémie avec une carbapénémase. Cela



sort de l'aspect syndromique. On aura toujours besoin de ces spécificités et de ces connaissances. Il y aura peut-être des outils qui seront utilisés en commun, le Next-Generation Sequencing (NGS) par exemple, mais il y aura l'expertise nécessaire de la spécialité. De toute façon, on n'est pas en train de noyer l'ensemble des spécialités en un gros « gloubi-boulga » qui ne ressemblerait plus à rien, mais on va développer une culture pour que les virologues connaissent un peu de bactériologie, que les bactériologistes connaissent un peu de virologie. Il y a un mouvement à faire vers les autres spécialités tout en sachant dire à un moment donné que l'on est au maximum de ses capacités. Les internes vont beaucoup nous aider pour cela. Ils sont transversaux, dans un certain nombre de situations ils vont en savoir plus que les seniors parce qu'ils seront dans l'une des autres spécialités. C'est un vrai défi pour le laboratoire de demain. Clairement il va nous falloir plus de compétences qu'aujourd'hui. Il va falloir être plus réactifs car nous allons disposer des outils qui vont répondre plus vite, sur des domaines différents et il va falloir faire le tri dans les réponses. Dans une approche syndromique, quand l'outil détecte quatre agents pathogènes, qu'est-ce qu'on en fait ? On ne sait pas faire aujourd'hui.

Une approche diagnostique simplifiée

Jean-Winoc DECOUSSER : J'ai deux points à ajouter sur l'aspect organisationnel. L'approche syndromique telle que définie aujourd'hui, outre l'aspect « transbiologique » que l'on a défini ensemble, a aussi un aspect de simplification. Avec ces outils, on va pouvoir faire des choses

groupées certes, mais également les faire beaucoup plus simplement. Avant, pour faire une PCR pneumocoque et un antigène cryptocoque, il fallait avoir une certaine technicité. L'approche syndromique permet de les regrouper d'une part et de les simplifier à l'extrême d'autre part. Ce qui fait que l'on va pouvoir les proposer à nos collègues cliniciens sur des horaires pendant lesquels on proposait l'analyse microbiologique « *ad minima* ». La nuit, pour une suspicion de méningite / encéphalite on ne faisait que l'antigène cryptocoque et l'antigène pneumocoque. Le week-end commençait le vendredi 15h30- 16h et se terminait le lundi 8h30, nous éloignant de nos collègues cliniciens. Ces outils sont intéressants parce qu'ils permettent de simplifier et de proposer, à des moments où on ne proposait rien, une approche techniquement assez pointue. Deuxième point extrêmement important, démontré récemment dans un article paru dans *Clinical Microbiology Review* : ces approches de techniques rapides ne sont rentables d'un point de vue clinique (morbidity), que si vous avez quelqu'un en amont, et surtout en aval. Il faut savoir prescrire l'examen, recevoir des résultats et réfléchir sur les voies de communication. Nous avons reçu récemment un prélèvement d'un autre hôpital. On a fait le panel syndromique et quand on a voulu communiquer le résultat, le numéro qu'on nous avait donné ne répondait pas. Résultat : j'ai transmis l'information le lendemain après-midi à l'interne, alors que j'avais fait la PCR multiplexe dans la soirée. On peut espérer avoir une meilleure prise en charge clinique, qui se traduit par une morbidité moindre, dans les situations où une chaîne de transmission de l'information a été bien établie auparavant. Des équipes transversales aident à l'organisation de ce réseau de communication. Au CHU Henri

Mondor, nous avons notre propre équipe mobile d'infectiologie à l'intérieur du laboratoire. En amont de l'implémentation de ces nouveaux outils, nous avons également mis en place des discussions avec les cliniciens afin de se mettre d'accord sur ce que l'on va en faire. Nous avons identifié les personnes capables de prescrire ces examens, de recevoir les résultats et prendre en charge les patients en fonction. De temps en temps ça ne sera pas simple. Lorsque vous avez un *E. Coli* entéro-pathogène, 3 virus et un parasite pour une gastro-entérite, on ne sait pas trop quoi en faire, mis à part d'isoler le patient. Les dispositions de communication sont essentielles. Quand vous êtes dans un petit hôpital, vous connaissez vos cliniciens. C'est plus compliqué dans un grand hôpital.

Spectra Biologie : Du fait de la distance et du délai de rendu, il y a une perte de contact entre la prescription et le rendu du résultat. La personne qui reçoit le résultat n'est pas celle qui a prescrit, d'où un délitement de l'intérêt et de la pertinence du diagnostic fourni par le laboratoire. Est-ce que ces techniques rapides ne sont pas révélatrices d'un dysfonctionnement existant aujourd'hui, avec les techniques traditionnelles ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Je pense hélas que les cliniciens ont appris à faire sans nous, parce que le laboratoire ferme à 15h30 le vendredi.

Muriel FARTOUKH : Oui, souvent à cause de problèmes de restructuration, de rapprochement de différents laboratoires, ou de laboratoires qui sont situés sur d'autres hôpitaux. Si on veut que le prélèvement arrive au laboratoire en temps et en heure, le clinicien doit le faire à 13 heures au plus tard pour l'envoi par le coursier à 14 heures pile. Sinon le prélèvement ne part que le lendemain, ce qui retarde le rendu des résultats de 48 h. Nous nous sommes adaptés aux contraintes des services. C'est donc absolument terrible, alors qu'on a appris qu'il fallait un examen direct, on fait l'impasse sur l'examen direct. On fait le prélèvement, mais on n'attend plus l'examen direct. On maintient une antibiothérapie pendant 24 ou 48 heures, très large, pour ne pas prendre de risque pour les patients. Je ne crois toutefois pas que le dialogue entre cliniciens et microbiologistes ait jamais été entaché.

Spectra Biologie : Ce sont là des contraintes réciproques de services auxquelles vous devez faire face quotidiennement ?

Muriel FARTOUKH : Exactement.

Jean-Winoc DECOUSSER : D'ailleurs il est possible que ce ne soit pas pour les patients les plus graves que l'approche syndromique apportera une plus-value. Ces patients auront leur traitement

antiviral et leur antibiothérapie à large spectre. Le patient qui ira très bien n'aura peut-être besoin de rien. C'est entre les deux où on peut discuter d'un apport, pour une décision thérapeutique qui peut être soit l'abstinence, soit une antibiothérapie adaptée.

Maîtriser le risque de désengagement des cliniciens

Spectra Biologie : Nous avons la chance d'avoir dans ce débat un clinicien infectiologue et un biologiste du même établissement. C'est ce que vous confirmez, ces stratégies réciproques, ces distorsions de fonctionnement de services auxquelles vous devez faire face ?

Alban LE MONNIER : Gros avantage de notre établissement : l'équipe d'infectiologues est immergée dans le laboratoire. Ils ont l'information presque avant le biologiste, ils la partagent avec lui en temps réel, sont en capacité de la transmettre en temps réel. Nous devons éviter toute perte de chance pour les patients et notamment rester vigilants en dehors des périodes de garde et pour tous ceux qui ne sont pas hébergés en soins intensifs. L'organisation du circuit d'information doit être pensée en fonction de l'urbanisation des établissements : hôpital pavillonnaire, site unique pour les laboratoires, ... A l'Hôpital Saint-Joseph, la situation nous est favorable. Par contre, le corollaire c'est un désengagement des cliniciens vis à vis de l'antibiothérapie, son bon usage etc. Ce désengagement est patent et on le constate dans les COMAI (NDLR : Commission des Anti Infectieux) et le CLIN (NDLR : Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales). Dans la pratique courante, dès que les cliniciens ne savent pas, ils appellent l'équipe transversale pour faire la prescription et le compte rendu à leur place, voire même le codage. On constate une dérive inquiétante parce que cela implique que le jour où notre organisation tombe, il n'y a plus rien derrière. La perte de compétence générale fait que les jeunes ne sont plus formés et ils viennent de structures qui ne bénéficient pas de la même organisation que la nôtre. L'enseignement qu'ils reçoivent est maintenant tellement spécialisé, il comporte tellement de connaissances à acquérir qu'ils se sont désengagés de ce qui leur était facile. Nous avons donc un gros travail à faire sur l'organisation de l'aval. Si personne ne prend en charge l'arrêt des antibiotiques qui n'avaient pas lieu d'être, on ne fait que dépenser de l'argent en pure perte. Quand je disais que c'est une mini révolution qui se met en place, il faut que nos organisations s'adaptent dans les laboratoires mais encore plus dans les services.

On parlera aussi de la prescription car on a mis en place quelque chose d'un petit peu innovant à ce sujet.

Benoit PILMIS : A l'Hôpital Saint-Joseph, nous maîtrisons l'organisation du rendu des résultats. L'équipe mobile d'infectiologie est informée très tôt, souvent même avant la réalisation du prélèvement. Une fois qu'on sait que le prélèvement est arrivé au laboratoire, on va suivre l'obtention du résultat et le retourner au service concerné dès qu'il est disponible.

Jean-Winoc DECOUSSER : L'AP-HP a mis en place une garde d'infectiologie au service de l'ensemble de ses établissements. Ne croyez-vous pas qu'une hyperspécialisation en matière d'infectiologie soit inéluctable au vu de l'augmentation énorme des connaissances nécessaires ? Avec les panels utilisés par l'approche syndromique, on va sortir des virus dont les internes n'ont jamais entendu parler.

Alban LE MONNIER : Sur ces situations là je suis d'accord. Plus grave est le comportement que nous constatons dans certaines situations simples comme une mise en isolement. Puisqu'il y a une équipe transversale qui va venir faire toute la mise en place des précautions nécessaires, la décision n'est pas prise par le clinicien. En dehors des cas graves qui seront bien gérés, des retards pourront être générés en fonction du moment où le laboratoire est sollicité, des équipes disponibles et de la taille de l'établissement.

Bruno LINA : La tendance est telle que nous aurons de plus en plus de machines et nous aurons besoin de plus en plus de monde pour interpréter et ensuite expliquer aux cliniciens.

Jean-Winoc DECOUSSER : Pour les hémocultures par exemple, on sait que nous avons un gros problème de contaminations. En Amérique du nord, des équipes ont été mise en place pour réaliser les hémocultures avec un certain succès en termes de contamination et de qualité du service rendu. C'est peut-être poussé à l'extrême puisque l'acte de prélèvement des hémocultures est finalement assez simple. Y dédier une équipe peut être une solution lorsqu'on doit faire face à un énorme turn-over de personnel, pas très bien formé, peu qualifié et en quantité insuffisante. Dans certains domaines, on a besoin d'avoir des référents qui vont réaliser mieux que d'autres le diagnostic ou la thérapeutique. C'est une vraie question : jusqu'où va la compétence standard et à partir de quand commence la spécialisation ? L'interprétation de nos panels, pour certains paramètres, relève véritablement de l'expertise.

Une mise en place concertée et planifiée

Spectra Biologie : Vous avez tous évalué un ou plusieurs panels d'approche syndromique dans vos établissements. Est-ce que vous pouvez nous en faire le compte rendu ?

Jean-Winoc DECOUSSER : En premier lieu nous avons désigné, avec l'équipe mobile d'infectiologie, des interlocuteurs privilégiés concernés par le panel FilmArray Méningite-Encéphalite. Nous leur avons proposé de le mettre en place plutôt la nuit et le week-end, périodes durant lesquelles nous n'avions aucune offre.

Ils nous ont confirmé leur intérêt pour cibler les patients en dehors des cas les plus graves, plus le week-end que la nuit. La personne de nuit ne remettra pas en cause un traitement commencé le jour, quel que soit le résultat du diagnostic, et une décision de changement de thérapie ne sera prise que le lendemain. Le week-end, c'est différent. La prise en charge de certains patients était ralentie par le délai d'obtention des résultats, avec par ailleurs des conséquences financières. Nous avons informé les cliniciens sur les performances de la solution, ce qu'on pouvait en attendre ou pas, ce qu'elle remplaçait ou non. L'accord était le suivant : à nous de mettre en place l'outil, à eux de se l'approprier. Aujourd'hui, les cliniciens des services d'urgences, de réanimation médicale et les immunologistes font appel à ce circuit

Muriel FARTOUKH : Ce sont donc ceux qui ont une porte d'entrée urgences.

Jean-Winoc DECOUSSER : Oui, ceux qui ont des capacités d'interprétation des résultats, une volonté d'intégrer les stratégies antibiotiques, qui ont en cela une démarche concernant l'impact collectif versus individuel bien plus avancée que, par exemple, un chirurgien.

Spectra Biologie : Comment avez-vous procédé à l'Hôpital Saint-Joseph ?

Alban LE MONNIER : Notre démarche est partie du postulat suivant : bénéficier d'un retour sur investissement et ne commencer la mise en place qu'après avoir envisagé la méthode de valorisation. Nous avons aussi ciblé certains services : les urgences, la médecine interne, la neurologie pour le panel neuro-méningé et la pneumologie pour le panel respiratoire. Nous vivons des situations qui méritaient que l'on mette en place de nouvelles solutions. Par exemple, une demande qui nous parvenait à la veille d'un week-end et qui ne correspondait pas à une série que nous devions lancer conduisait à un rendu de résultat très tardif. Les neurologues se sont montrés enthousiastes. Les réanimateurs étaient dans une dynamique différente, plutôt subie : on y va mais ne comptez pas trop sur nous pour être

proactifs dans cette démarche. Par contre, une énorme demande est venue des Urgences. Le chef du service, arrivé il y a trois ans, répétait qu'il était pour lui inadmissible d'avoir une perte de chance pour un tiers de ses patients accueillis pour de la permanence des soins. Nous avons aussi une autre situation purement interne au laboratoire. La nuit, la garde de microbiologie était gérée par un interne. Il est très stressant ou anxiogène pour un jeune interne, à trois heures du matin, de prendre en charge un diagnostic de méningite. Dans cet environnement, l'approche syndromique sécurisait énormément de situations, apportait de réponses à des cliniciens qui étaient demandeurs, comblait des manques. Nous avons donc mis en place notre approche syndromique en mai 2016 et nous avons commencé à l'évaluer. Par contre, je me suis engagé auprès des cliniciens à une condition : ne prendre en compte aucune prescription faite autrement que de senior à senior, que ce soit le jour ou la nuit, jamais par un interne, encore moins un externe et même pas par un chef de clinique. Notre démarche est coercitive. Nous exigeons une demande faite directement par un senior, qui prend sa plume la journée ou son téléphone la nuit pour l'argumenter. Nous, microbiologistes, nous nous réservons la possibilité de réorienter la prescription par rapport à la situation constatée, sur des cas particuliers, ou en situation d'errance diagnostique. Tous les midis, nous organisons au laboratoire une RCP (NDLR : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire), une heure d'infectiologie, pour explorer tous les cas d'infection nécessitant une expertise. Si nous avons un cas pour lequel on tourne autour depuis trois jours, alors on le prescrit à nouveau, le LCR ayant été conservé, il y a une grande chance qu'on arrive à trouver. L'évaluation de cette pratique nous a montré qu'environ un tiers de tous les LCR qu'on a passé ont été positifs, avec des situations où on a vraiment décortiqué et fait avancer énormément des choses. Cela nous a permis d'arrêter l'Acyclovir très tôt, d'arrêter les antibiotiques, y compris l'amoxicilline. En réanimation néonatale, nous avons été *a posteriori* très satisfaits d'avoir mis en place l'approche syndromique car sur 3 LCR reçus, 2 sont positifs. Pour un laboratoire comme le nôtre, site polyvalent mais qui restait dépendant de la sous-traitance pour certains tests, le bilan est très positif en termes de rapidité de réponse et d'amélioration de notre expertise. Sur le plan médico-économique, concernant le PMSI (NDLR : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information), nous avons aussi constaté un effet très positif en termes de codage et de recodage des séjours et un effet sur les DMS (NDLR : Durée Moyenne de Séjour). Nous craignons un afflux de prescriptions sans rapport avec l'enveloppe financière dont nous disposons. Grâce à l'organisation mise en place, cela ne s'est pas produit. Par précaution, pour éviter toute prescription incontrôlée, on a retiré l'approche syndromique des bons de demandes et des

outils de prescription connectée. Elle n'est donc accessible à personne, sauf aux cliniciens seniors que nous avons informés. Nous avons observé une dérive chez les pneumologues qui voulaient faire le suivi épidémiologique sur tous les LBA. Une prescription type sous forme d'une lettre recopiée s'est mise à circuler et les conditions d'accès à la démarche n'étaient plus respectées. Nous ne voulions pas perdre le dialogue et au contraire nous pensions que cette organisation nous permettrait de renforcer notre dialogue avec les cliniciens. C'est ce qui s'est produit et cela démontre tout l'intérêt d'avoir mis en place cette organisation à la fois très restrictive et très partagée sur le plan de la circulation des informations.



Pr Bruno LINA

Bruno LINA : Cette démarche est intéressante. Au bout du compte, on se rend compte que la mise en place de l'approche syndromique impose de rediscuter, ce qui ne se faisait plus. En fait, c'est un levier pour que les cliniciens et les biologistes se parlent

à nouveau, parce que vu l'investissement, on ne peut pas laisser cet outil en accès libre. Pour notre part, après avoir pris connaissance des trois panels disponibles, neurotrope, respiratoire et entérique, nous avons d'emblée pensé que l'entérique serait probablement le plus difficile à maîtriser et pour l'instant nous l'avons mis de côté.

Muriel FARTOUKH : Pourquoi le plus difficile à maîtriser ?

Bruno LINA : Parce qu'en partant du principe que l'on ne peut pas le proposer à tout le monde, on est incapable de dire à qui on va le proposer. Par ailleurs, les recherches de pathogènes qu'on est amené à faire dans les situations particulières sont toujours très ciblées. C'est la gastro-entérite de l'enfant, c'est l'adulte qui est hospitalisé sous antibiothérapie. Donc, au bout du compte, on s'est dit qu'il ne fallait certainement pas commencer par celui-là. Le panel neurotrope est le plus simple parce qu'on peut inventorier l'ensemble des LCR que l'on sera amené à passer, ce qui permet de se projeter en termes de dépenses. Si on choisit de restreindre ce panel neurotrope aux LCR où il y a de la cellularité, pour éviter les entérovirus, et que l'on prend des patients qui sont signalés, cela représente un volume parfaitement acceptable. On peut alors s'organiser pour le proposer 24 h/24. Nous en sommes à ce stade de réflexion. Il faut maintenant que nous allions voir les cliniciens. Il est intéressant de constater que nous sommes dans la même logique. Nous sommes en capacité de mettre en place cet outil et nous comprenons le service qu'il peut

rendre dans certaines situations. Nous allons gagner du temps, avoir vraiment des étiologies beaucoup plus rapidement, en particulier pour la bactériologie. Mais en aval, il faut qu'il se passe quelque chose. Notre laboratoire étant centralisé au sein des HCL, nous devons tenir compte du délai d'acheminement des prélèvements. Si en plus, une fois la réponse générée, il y a un délai de prise en charge du patient, cela ne va pas être tenable. Nous sommes persuadés que l'outil est utile puisque nous en avons fait l'évaluation. Nous avons documenté énormément de choses de façon très intéressante. Mais nous ne pouvons pas le mettre en place en ouvrant les vannes car l'outil ne montrera son utilité qu'en étant très maîtrisé dans le cadre d'une collaboration clinico-biologique. Pour le panel respiratoire, il est difficile de trouver des interlocuteurs. Les réanimateurs pédiatres sont partants. Ils disent vouloir documenter leurs petits qui ne vont pas bien, ceux qui viennent en hiver à l'âge de trois ou quatre mois. Ils ont donc besoin d'avoir les étiologies. Ils savent ce qui va sortir mais ils ont besoin d'avoir une image claire, rapide de ce qu'ils ont. Le problème est qu'en ayant cette approche pour tous les petits, on expose les coûts en période épidémique. Toutefois, on devrait pouvoir définir avec eux la sous-population pour laquelle une question se pose vraiment. Nous n'avons pas encore travaillé dessus. Quant aux réanimateurs adultes, ils n'en veulent pas du tout. Pour eux, cela ne sert à rien, c'est une dépense inutile.

Muriel FARTOUKH : Je ne partage pas cet avis.

Bruno LINA : Quand j'en parle à notre réanimateur chef de service, il me dit qu'il veut simplement savoir si c'est de la grippe, à l'exclusion de tout autre virus. Si c'est la grippe, il traite, si ce n'est pas la grippe, la bactériologie classique va lui apporter une information.

Muriel FARTOUKH : C'est très caricatural.

Bruno LINA : C'est un peu caricatural mais c'est un peu la tendance en réanimation adulte.

Spectra Biologie : Pour bien comprendre, est-ce une question de prise en charge thérapeutique ? Est-ce qu'un dialogue complémentaire permettra de faire évoluer ce point de vue ?

Bruno LINA : Ils se posent vraiment une question par rapport à la prise en charge thérapeutique. Derrière, à nous de leur expliquer que ça peut aller au-delà. Documenter un patient c'est aussi faire un diagnostic différentiel par rapport à une infection bactérienne. Documenter un coronavirus sur un prélèvement de LBA où il n'y a rien d'autre et que le patient est un peu immuno-déprimé, on sait que c'est une situation qui arrive. Il y a très certainement

un travail beaucoup plus important à faire en amont, une exploration avec eux des quelques situations, pour lesquelles peut s'établir un consensus sur l'utilisation d'un tel outil pour les infections respiratoires. Après, on a fait une étude sur les patients qui rentrent du pèlerinage de La Mecque avec une suspicion de MERS-CoV. Le diagnostic multiplex est un outil parfait, car on peut rapidement mettre fin à l'isolement. Les conséquences de la prise en charge de ces patients dans des contextes très particuliers vont rentabiliser l'approche syndromique respiratoire. Il va falloir trouver d'autres situations idéales et nous ne les avons pas encore explorées.



Pr Alban LE MONNIER

Alban LE MONNIER :

Pour notre part, nous en avons déterminé entre 50 et 60, ce qui n'est vraiment pas grand-chose. Les volumes ne sont pas démentiels, et en faisant ce travail, cela permet de renouer le dialogue s'il a été rompu. Par exemple, nous avons reparlé avec notre neurologue d'une filiarisation des

encéphalites qui étaient un peu disséminées partout dans l'hôpital, en médecine interne, un peu en neurologie, parfois un peu hébergées ailleurs. Nous avons parlé filières de soins, parcours patients, organisation de l'établissement. C'est toute la portée de ce nouvel outil d'approche syndromique. Il y a beaucoup de bénéfices potentiels pour un établissements, ne serait-ce qu'un meilleur codage grâce à l'identification d'un pathogène.

Spectra Biologie : L'identification des agents pathogènes a un impact positif sur le codage des actes pour la T2A. Avez-vous des exemples ?

Benoit PILMIS : Pour un patient sur deux, nous avons un diagnostic étiologique, ceci très majoritairement sur le panel neuro-méningé. Pour un patient sur quatre, nous avons un arrêt d'une ou plusieurs molécules antibiotique ou antivirale, avec à la clé une diminution des durées d'hospitalisation. Je prends un exemple : une patiente qui est venue avec un tableau clinique de méningo-encéphalite, hospitalisée un vendredi. Si on avait dû envoyer le LCR pour la PCR HSV à l'extérieur, le résultat ne serait pas revenu avant le début de la semaine suivante. Nous avons eu le résultat le jour même : Entérovirus. Le traitement a été interrompu et le lendemain la patiente est rentrée chez elle. Auparavant, elle aurait eu 3 jours d'hospitalisation pour le même diagnostic. Globalement, la diminution de la

durée de traitement combinée à l'économie liée aux molécules et à la réduction des durées d'hospitalisation, représente une économie de l'ordre de 200 à 250 euros par patient concerné. A cela peut s'ajouter la valeur d'un recodage. J'ai d'autres exemples des patients avec une méningo-encéphalite documentée : à cryptocoque, haemophilus HSV2, VZV, HSV1.

Jean-Winoc DECOUSSER : Il est vrai que cette approche syndromique nous a permis de retourner vers les cliniciens en leur apportant une solution nouvelle à un moment où on les avait un peu abandonnés, la nuit et le week-end. Il y a aussi un défi à relever pour nous laboratoires en matière de tests rapides. Si nous ne les proposons pas, s'ils ont vraiment un intérêt, les cliniciens tôt ou tard vont les faire. Alors, ils vont nous échapper complètement tant au point de vue de leur contrôle que de la comptabilisation de cette activité. Quand la technique est bonne, on n'a pas trop le choix. Si nous n'y allons pas, cela va se faire sans nous. Ce sera très embêtant pour notre activité de biologistes, notre visibilité et je pense aussi pour le patient.

Une nouvelle opportunité pour renouer ou approfondir le dialogue

Spectra Biologie : Il est temps d'approfondir la manière dont doivent interagir cliniciens et biologistes pour réussir l'implémentation de ces nouvelles technologies pour déboucher sur quelques recommandations solides grâce à votre expérience. Il y a peut-être aussi un focus à faire sur le rôle particulier de l'infectiologue dans cette relation.

Alban LE MONNIER : Ce que l'on a mis en place me paraît une stratégie adaptée pour des sites comme le mien. L'avantage d'être un site unique et de pouvoir discuter de service à service avec les autres équipes médicales pour l'implantation de l'approche syndromique est une vraie opportunité pour renouer le dialogue, en tout cas pour aller plus loin que les discussions habituelles. C'est un vrai point positif, nous en avons pris le pari, nous en sommes très contents et cela confirme que c'était la bonne stratégie.

Spectra Biologie : Vous avez parlé de RCP quotidiennes. Pouvez-vous nous donner plus de détails sur votre organisation ?

Alban LE MONNIER : Notre organisation est simple. Les infectiologues sont rattachés à l'équipe du laboratoire de microbiologie. Ils sont physiquement dans le laboratoire au quotidien. Ils y sont rattachés pour gérer tout ce risque infectieux mais aussi tout ce qui est avis diagnostique et thérapeutique.

L'infectiologue est un médecin et il a le droit d'aller dans les services, de palper le malade, de regarder si ça suinte, si ça coule, si c'est une infection ou pas. Cela change tout pour nous. Clairement, la notion de dialogue clinico-biologique est dans l'hôpital, dans les couloirs, dans les services, à l'intérieur même du service de biologie. Nous avons un échange synergique, sur la base d'un enrichissement mutuel. Le laboratoire donne les informations biologiques mais les infectiologues, nous en avons trois, vont dans les services pour aller chercher et nous rapporter toutes les informations utiles pour notre travail. La journée, tout le monde est appelé, tout le monde donne les avis. Tous les jours à 13 h, nous avons une réunion de concertation, une RCP, durant laquelle tout est mis sur la table : « j'ai été appelé par tel clinicien », « nous allons probablement recevoir un prélèvement de LCR », « il va falloir le pister »... Cela nous permet d'être réactifs à la fois sur l'amont et sur l'aval. Dans nos RCP, très peu de cliniciens viennent. Ils nous font complètement confiance, ce qui a été confirmé par les enquêtes de satisfaction que nous avons réalisées. Ils nous donnent les clés du dossier médical qui est partagé donc accessible, et on revient vers eux avec une réponse qui est consensuelle : pharmaciens, pharmacologues, microbiologistes des trois disciplines de parasitologie, mycologie, virologie et bactériologie. Nous discutons tous les jours de tous les cas. Par contre, auparavant, les infectiologues sont systématiquement passés en réanimation. L'équipe mobile d'infectiologie joue un rôle transversal dans l'hôpital et complémentaire des spécialistes des cas cliniques.

Jean-Winoc DECOUSSER : On peut faire un parallèle avec l'hygiène. Tout le monde devrait être hygiéniste et n'avoir besoin d'un avis d'expert que lorsque se pose sur une question hyper pointue. Mais dans la vraie vie, cela ne fonctionne pas. Nous avons besoin d'avoir des personnels qui viennent quotidiennement soutenir les équipes dans une thématique évolutive. L'infectiologie, comme l'hygiène, est dans une dynamique très évolutive qui demande des compétences mises à jour en permanence. Faut-il regretter d'avoir à mettre en place ces équipes mobiles ? Peut-être mais, *in fine*, les patients sont-ils mieux pris en charge grâce à ces équipes ? La réponse est oui.



Pr Muriel FARTOUKH

Muriel FARTOUKH : L'équipe mobile est très utile mais il faut toutefois que les jeunes apprennent à prescrire un antibiotique. L'infectiologie est dans tous les domaines : la pneumologie, la gastro-entérologie, la neurologie, laréanimation, etc.

Alban LE MONNIER : Que cela ne nous empêche pas d'émettre un signal d'alarme. Depuis déjà un peu plus d'un an, nous avons vu se désertifier la COMAI. C'est normalement un lieu d'échange pour, chaque trimestre, parler de nouveaux protocoles, d'antibioprophylaxie, d'antibiothérapies, éventuellement du référencement d'un nouvel antibiotique. Actuellement, nous y retrouvons les mêmes participants que ceux qui sont autour de la table tous les midis. J'ai fait une alerte en CME, en demandant aux cliniciens de revenir en COMAI pour qu'ils ne nous laissent pas seuls, pour maintenir l'échange même s'ils nous font entièrement confiance.

Benoit PILMIS : Je pense qu'il y a une grande différence entre les hôpitaux qui ont une équipe transversale et ceux qui n'en ont pas. Lorsque j'étais interne à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière où il n'y avait pas encore d'équipe mobile transversale d'infectiologie, tout le monde était obligé de gérer un peu individuellement et donc tout le monde s'y intéressait de force. Quand les cliniciens savent qu'à 11 heures, l'équipe transversale va passer comme tous les jours, ils ne vont pas mettre un antibiotique à 10h30.

Spectra Biologie : Concrètement, c'est donc vous Benoit PILMIS qui jouez ce rôle de passerelle entre le laboratoire et les services cliniques ?



Dr Benoit PILMIS

Benoit PILMIS : Les cliniciens appellent soit directement le laboratoire, soit l'équipe mobile d'infectiologie. En général, nous sommes appelés en première ligne. Lorsque la question est un peu compliquée nous allons voir le patient pour l'examiner et nous rapportons les informations au laboratoire. Le midi, nous débattons des explorations complémentaires à proposer.

Nous filiarisons un peu les prélèvements pour être sûr que tout soit pris en charge le plus rapidement possible. Après avoir pris connaissance des résultats, l'équipe mobile retourne vers les cliniciens pour fournir la réponse et proposer une prise en charge thérapeutique.

Spectra Biologie : Que se passe-t-il durant le week-end ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Dans notre établissement, l'équipe mobile d'infectiologie n'est pas opérationnelle le week-end alors que le laboratoire est ouvert 7 jours sur 7. Il faut donc une bonne coordination. Nous avons un débriefing le vendredi soir sur tous les cas un peu compliqués avec notre infectiologue et son équipe. En fonction des résultats qui vont arriver le samedi et le dimanche,

avec des microbiologistes seniors présents au laboratoire, nous déterminons les conseils qu'il va falloir donner aux cliniciens. Quant aux nouveaux cas du week-end, c'est le microbiologiste qui les gère. Depuis peu, nous avons un infectiologue de garde pour l'ensemble de l'APHP.

Spectra Biologie : Tous les laboratoires ne disposent pas d'une équipe mobile d'infectiologues. Quelles recommandations pouvez-vous leur faire s'ils veulent malgré tout mettre en œuvre une approche syndromique ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Effectivement, bioMérieux ne vend pas des infectiologues que l'on met à côté de la machine. A mon avis, et cela peut-être une recommandation, on ne peut mettre en place une approche syndromique qu'après avoir eu une réflexion en amont. Il faut avoir établi un réseau, un processus entre la demande, la validation de la demande, la réalisation du prélèvement et de l'analyse, et la transmission du résultat. Il faut que les étapes en amont et en aval de ce test soient bien définies, avec un processus bien structuré sinon cela n'apportera rien, si ce n'est une dépense inutile. L'objectif doit être l'amélioration de la prise en charge du patient. Cela nécessite de passer un vrai « deal » avec les cliniciens pour générer un changement de comportement. Sans engagement de leur part, il ne faut pas passer à la mise en œuvre.

Spectra Biologie : Jusqu'à où faut-il aller dans ce travail préalable ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Il faut aller jusqu'à la définition des algorithmes décisionnels. Négatif, on fait ça, positif, on fait ça. Il faut le faire à froid, autour d'une table, bien tranquillement. On ne peut pas décider cela avec le clinicien à deux heures du matin avec le patient qui ne va pas bien. Il faut que cela soit validé en amont, comme toutes les stratégies d'antibiothérapies qui sont validées par la COMAI. Il faut définir les stratégies diagnostiques impliquées par l'approche syndromique, validées pourquoi pas par la COMAI et le CLIN.

Un cercle vertueux au service de la prise en charge des patients

Bruno LINA : Ce qui vient d'être dit est très intéressant. L'apparition de ces diagnostics en approche syndromique déclenche un cercle vertueux qui concerne à la fois la prescription et les demandes de microbiologie, l'utilisation des antibiotiques, l'arrêt des antibiotiques ou des antiviraux lorsque cela n'est plus nécessaire et puis probablement aussi la maîtrise des prélèvements envoyés au laboratoire. On se plaint tous d'être submergés de prélèvements

redondants qui ne servent à rien. L'approche syndromique est donc pour les microbiologistes un très bon levier pour aller refaire de l'apprentissage auprès des cliniciens en leur disant : attendez, 12 hémocultures il y en a peut-être quelques-unes en trop, une sérologie VIH tous les trois jours ce n'est peut-être pas utile, pas plus qu'un suivi de décroissance de la charge virale de la grippe tous les jours. Les volumes d'activité des laboratoires sont parfois tellement importants que nous ne pouvons pas être vigilants en permanence pour contrer ces pratiques. Nous sommes pris dans une espèce de cercle infernal dans lequel nous recevons tellement de demandes d'examens qu'il devient impossible de faire le tri entre ce qui est pertinent ou non. Nous réalisons des volumes d'examens très importants qui consomment à la fois du temps, biologistes et techniciens, et de l'argent. Réfléchir sur l'approche syndromique avec les cliniciens est un véritable atout pour se reposer toutes les bonnes questions avec eux et ne pas s'interdire d'aller regarder ce qui se passe ailleurs. La démarche peut nous entraîner très au-delà du simple cadre constitué par les grands syndromes classiques, gastro-intestinal, neuro-méningé et respiratoire, éventuellement urinaire. C'est l'opportunité de réenclencher beaucoup de connaissances et surtout, d'optimiser les moyens disponibles pour faire ces diagnostics.

Muriel FARTOUKH : Je pense que la rencontre entre le laboratoire et les services cliniques est fondamentale pour bien se comprendre. L'attente d'un service d'urgence n'est-elle pas différente d'autres services d'hospitalisation ? Définir les règles de bonne prescription d'un examen, senioriser la prescription, identifier un numéro de téléphone par lequel passe la communication, ces mesures me paraissent importantes.

Alban LE MONNIER : J'ai oublié de préciser que les échanges téléphoniques ne passent pas non plus par les internes.

Muriel FARTOUKH : Exactement, c'est de senior à senior. On responsabilise l'appelant et l'appelé. On sait qui rappeler et à quel numéro. Après, il faut discuter des attentes des réanimateurs et des urgentistes qui sont différentes de celles du pneumologue et définir des grandes situations cliniques. Ce ne sont pas les mêmes questions, peut-être même pas les mêmes panels demain. Il faut aussi impliquer les administrations pour évaluer l'impact médico économique à l'échelle des établissements

Spectra Biologie : Justement, pouvons-nous maintenant évoquer ensemble les aspects médico-économiques de l'approche syndromique ?

Alban LE MONNIER : La T2A est ainsi faite qu'à partir du moment où un pôle médico technique

va investir sur une nouvelle technologie permettant de réduire les coûts en aval, ce sont les pôles cliniques qui vont bénéficier de ces diminutions de coûts dans leur comptabilité analytique. Chaque trimestre, quand je vais défendre ma comptabilité analytique auprès de la direction de mon établissement, on pointe l'augmentation de mes dépenses, alors qu'il s'agit d'investissements utiles pour toute la collectivité. Je suis contraint à ne devoir assumer que les coûts alors que les recettes sont comptabilisées ailleurs. La situation est simple en face d'une direction capable d'écouter, de discuter et qui me permet d'aller jusqu'au bout de la démonstration. Mais lorsqu'il n'y a pas d'espace de discussion, on se retrouve à ne présenter que les chiffres en rouge, tous le vert étant du côté des services cliniques. Lorsque la collectivité médicale se porte bien, cela ne pose pas de problème. On en revient à la notion de « deal » de départ : si je mets en place une approche syndromique, tu vas en recevoir tous les bénéfices, mais n'oublie pas de me défendre le jour où j'en aurai besoin. C'est d'ailleurs vrai pour tous les tests. Ceux destinés à sécuriser l'établissement (prélèvements d'hygiène, environnementaux, l'air, l'eau, les surfaces) ont un coût. Bien qu'on nous dise qu'il faudrait peut-être les arrêter, on continue. Cette situation est dépendante des interlocuteurs et de la façon dont s'est construit le dialogue avec la direction et les services supports.

Bruno LINA : Souvent les économistes disent : « donnez-nous les indicateurs ». Il n'est pas évident d'avoir les bons indicateurs. Confronté à la notion de coût efficacité, on se demande ce que l'on va mesurer et comment l'estimer. Et quelle est la cible à atteindre ? L'arrêt de la prescription des antibiotiques dans les méningites à entérovirus c'est simple. Mais tout n'est pas aussi simple que cela.



Dr Jean-Winoc DECOUSSER

Jean-Winoc DECOUSSER : Par exemple, en matière d'étude médico économique, nous avons eu une grande discussion sur le dépistage et la décolonisation du *S. aureus* par la mupirocine en chirurgie cardiaque. Fallait-il faire le dépistage avant d'administrer de la mupirocine en cas de positivité ou bien administrer de la mupirocine à tout le monde sans faire de dépistage ? La réponse a été la suivante : ce qui est coût économique, c'est d'administrer de la mupirocine à tout le monde. Parce que, quand on dépiste et que l'on doit attendre le résultat pour administrer de la mupirocine, on laisse passer un certain nombre de cas qui vont faire des infections et qui vont donc coûter très cher. Il faut bien faire

attention à ces études de coût économique qui ne vont pas aller forcément dans le sens que l'on peut souhaiter. Et puis il y a tout le problème de la prévention et du bénéfice collectif. Faire une PCR à 150 euros pour arrêter de l'amoxicilline un ou deux jours pour un risque de *Listeria*, il va falloir prouver que c'est coût effectif. Il y a un intérêt lié à la pression antibiotique mais le bénéfice est alors collectif et on n'en est pas là. Si c'était le cas, la vaccination contre la grippe serait remboursée pour tout le monde, elle serait gratuite, ce qui n'est franchement pas le cas. Probablement que face à une direction économique très stricte, les arguments vont être assez difficiles à étayer.

Muriel FARTOUKH : C'est peut-être pour cela qu'il faut réfléchir à des situations cliniques que je qualifierais presque de caricaturales.

Jean-Winoc DECOUSSER : Les infections ostéo-articulaires par exemple.

Spectra Biologie : Cela implique un véritable travail au sein d'un établissement sur des cas d'usage bien référencés ?

Bruno LINA : Cela doit être conduit à l'échelon inter établissements.

Muriel FARTOUKH : Il faut de grands effectifs de malades pour être en mesure de fournir une réponse pertinente.

Spectra Biologie : Qui va prendre en charge la démarche à l'échelon inter établissements ?

Jean-Winoc DECOUSSER : Les instances qui peuvent promouvoir, organiser, soutenir la démarche seront les COMAI et les CLIN.

Muriel FAROUKH : Les PHRC (NDLR : Programme hospitalier de recherche clinique) aussi, si on veut fédérer et trouver les budgets nécessaires à la démarche.

Jean-Winoc DECOUSSER : Surtout qu'il va falloir résoudre encore plus de problèmes avec les panels respiratoires.

Bruno LINA : Après avoir un peu réfléchi au panel respiratoire, nous allons sans doute commencer par deux ou trois niches pour lesquelles le besoin d'un diagnostic rapide est cohérent (par exemple pneumopathie grave en réanimation avec détresse respiratoire). Si on doit d'emblée l'étendre à tous ceux qui ont des signes respiratoires, l'évaluation sera impossible car les types d'infections sont trop hétérogènes. Souvent chez l'enfant, une situation compliquée s'aggrave rapidement. Il y a alors tellement d'étiologies possibles que l'errance s'installe. Dans ce cas, le recours aux panels est vraiment utile.

Une évolution attendue de la nomenclature

Spectra Biologie : Peut-on faire le point sur l'intégration de l'approche syndromique dans le projet Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) ?

Bruno LINA : Il y a eu 4 lettres d'intentions qui ont été faites sur l'approche syndromique, dont une principale multicentrique sur la partie respiratoire en pédiatrie. Elles correspondent aux panels qui ont été mis sur le marché. Elles ont une composante médico économique, ce qui n'a pas forcément été compris par tout le monde. Il en faudrait sans doute beaucoup plus. Pour l'instant, les projets qui ont été envoyés sont toujours en cours d'évaluation et aucune décision n'a été prise sur les lettres d'intention qui seront retenues pour engager les travaux d'analyses médico-économiques. Cela n'a pas empêché de commencer à faire et à facturer du RIHN. C'est un effort fédératif avec ceux qui ont bien voulu participer. Une des problématiques est le temps de mise en place de ces études qui ne répond pas forcément aux besoins d'évaluation médico-économique d'aujourd'hui.

Spectra Biologie : Aujourd'hui, on n'a aucune visibilité sur la suite donnée à ces lettres d'intention ?

Bruno LINA : Non, surtout que les lettres d'intention n'étaient pas toutes au même niveau. Certaines étaient relativement abouties, d'autres l'étaient moins pour pouvoir être enclenchées et nécessitent encore un peu de travail. De toute façon, *a priori*, on peut considérer que faire une évaluation pour les quatre panels a du sens. Je ne sais pas si nous aurons des réponses très précises. Les sociétés savantes souhaitent que par principe, l'évaluation commence dès qu'un consortium se monte et qu'un groupe existe, mais en étant attentif à ne pas partir en vrille et en étant sûr d'avoir à un moment donné quelque chose qui puisse être évalué.

Spectra Biologie : En 2017, il va donc se passer quelque chose ?

Bruno LINA : Sûrement et s'il ne se passe rien en 2017, cela deviendra un vrai problème.

Une approche révolutionnaire

Spectra Biologie : En synthèse, pensez-vous pouvoir miser sur l'approche syndromique ?

Muriel FARTOUKH : L'approche syndromique est très prometteuse. Il faut rester vigilants pour ne pas perdre l'approche clinique et les différentes étapes du raisonnement clinique. Il faut un



dialogue avec les microbiologistes et conduire la réflexion à l'échelon de l'établissement. Dans un premier temps, les critères d'accès à l'approche syndromique doivent être bien définis, contraignants, pour cibler les populations et les types de prise en charge concernés. L'intérêt d'une telle approche est bien sûr la rapidité d'obtention du résultat, dans les deux heures, et même selon les recommandations des sociétés savantes, dans l'heure en cas de choc infectieux. Nous allons vraiment gagner en rapidité et en ciblage de l'antibiothérapie. Reste à en mesurer l'impact pronostique et médico-économique.

Jean-Winoc DECOUSSER : Au-delà du concept d'approche syndromique, le fait d'aborder la microbiologie dans sa globalité plutôt que par ses sous-ensembles artificiellement créés par l'homme, est intéressant. L'approche syndromique n'est qu'un outil, capable, comme tous les outils, du meilleur comme du pire. Le pire serait que cela coûte du temps, de l'argent et que cela n'apporte rien. Il faut avoir de nouveaux outils et plus nous en aurons, mieux ce sera puisqu'aujourd'hui il y a des questions qui ne sont pas traitées de façon satisfaisante. Néanmoins, comme l'a montré notre débat, ils n'apporteront des réponses qu'aux questions qui seront posées. Si la question est mal posée, voire pas posée, les outils n'auront aucun intérêt.

Peut-on miser sur l'approche syndromique ? Oui comme on a pu miser sur l'ELISA, comme on a pu miser sur la PCR, comme on a pu miser sur d'autres outils encore. Est-ce que ça va révolutionner nos pratiques professionnelles ? Cela dépendra de ce que nous en ferons. Comme tout nouveau jouet, on a envie de le montrer aux copains, donc aux cliniciens, et puis de discuter. C'est très appréciable. Je ne dirais pas que ça renoue le dialogue, parce que le dialogue a toujours existé, mais c'est comme une petite bouffée d'oxygène. C'est donc un outil intéressant qui permet de revenir aux fondamentaux : quelle est la question posée ? qu'est-ce que le résultat va changer ? le patient sera-t-il individuellement mieux pris en charge, c'est à dire vivre, ne pas vivre, rester moins longtemps à l'hôpital ? Le niveau collectif est plus compliqué à appréhender. Je pense que c'est un très bel outil auquel il faut faire subir la même punition qu'à tous les nouveaux outils, c'est à dire le confronter à la réalité clinique, aux besoins, et à ses performances. Il faudra aussi que l'outil demeure en phase avec la rapidité d'émergence de nouveaux virus pour maintenir son intérêt dans la pratique quotidienne.

Alban LE MONNIER : Je pense que l'outil en lui-même n'est pas loin d'être révolutionnaire. L'approche syndromique va impacter nos

organisations, notre capacité de réaction. Il va falloir l'implémenter dans le cadre d'une organisation bien définie. L'approche syndromique vient enrichir l'ensemble des stratégies diagnostiques en se positionnant vraiment très tôt dans la démarche. C'est là qu'elle prend toute sa valeur et où potentiellement il y a quelque chose à gagner. Mais elle porte aussi en elle d'autres avantages notamment relatifs à la sécurisation et au codage. Ces aspects dépassent nos fonctions autour de cette table mais il faut tenir compte de ce potentiel. Et puis, c'est un outil d'aide à la décision absolument gigantesque à condition qu'on mette les moyens adaptés à l'interprétation que l'on va faire des résultats. L'approche syndromique peut aussi se positionner avantageusement dans les établissements qui n'ont pas les moyens de mettre en place une plateforme de biologie moléculaire en temps réel, pour traiter les situations critiques. Les prélèvements concernant les autres situations pourraient être orientés sans problème vers la sous-traitance. L'outil est tellement simple à utiliser qu'il révolutionne aussi la permanence des soins. Répondre aux attentes des cliniciens, dans un premier temps 7 jours sur 7, puis comme nous l'avons fait 24 h/24, n'est pas très compliqué à mettre en œuvre. Nos internes ont été formés et habilités pour le faire la nuit, ce qui est sécurisant pour l'équipe de garde, pour le microbiologiste d'astreinte, pour les cliniciens qui savent qu'ils peuvent y avoir recours. L'approche syndromique a un impact fort sur l'organisation générale. Elle tient déjà sa place et est amenée à se positionner de manière plus ou moins importante selon les demandes, les besoins, les organisations et le coût.

Bruno LINA : Beaucoup de choses très intéressantes ont été dites. Nous sommes tous dans des laboratoires où il se fait déjà plein de choses, et donc on est obligé de positionner cet outil par rapport à l'existant et l'expérience en place. Il n'est pas forcément très simple de l'organiser. Par ailleurs, l'approche syndromique est en compétition avec d'autres techniques dont le coût d'utilisation est moins élevé. Personne n'en conteste la performance ni la facilité de mise en service au laboratoire. Personne ne conteste non plus le fait de

pouvoir la rendre opérationnelle 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, avec une parfaite maîtrise de tous les techniciens quelle que soit leur spécialité. L'outil est robuste, sans risque de contamination. C'est vraiment de la biologie moléculaire hyper simplifiée, avec peu d'écueils, si ce n'est l'interprétation qui est faite des résultats en aval et la nécessité de canaliser les demandes en amont. L'approche syndromique va s'installer, c'est une évidence. Elle prendra de plus en plus de place et on va de mieux en mieux savoir s'en servir. D'autres outils sortiront sans doute aussi car il y a encore un espace de progression, notamment en ce qui concerne l'aspect quantitatif. Dans un certain nombre de cas, la connaissance de la quantité est importante pour répondre aux questions posées.

Benoit PILMIS : Je pense que l'approche syndromique est un outil d'avenir qu'il faut manier avec beaucoup de précautions. Il faut qu'elle s'inscrive dans une démarche diagnostique globale et ne pas être comme un filet jeté à la mer pour effectuer une recherche à l'aveugle. Il faut vraiment savoir ce que l'on cherche avant de prescrire et s'attendre au résultat. Le nombre de panels va probablement s'élargir mais il faudra qu'ils demeurent multi agents pathogènes car, pour nous cliniciens, tout est imbriqué, notamment chez les patients immuno-déprimés qui sont parmi ceux qui doivent le plus profiter de ces panels. Chez ces patients on a beaucoup de difficultés de diagnostic, on se pose des questions très longtemps, avec des cas qui sont potentiellement très graves. Je pense qu'il faudra toujours être très attentif à l'interprétation de ces résultats. Une vraie discussion entre le clinicien, le biologiste et, si elles existent, les équipes mobiles transversales d'infectiologie, sera toujours nécessaire pour bien interpréter ces résultats. Le côté non quantitatif peut parfois poser problème dans l'interprétation des résultats, plus particulièrement pour le panel respiratoire. Enfin, il va nous falloir réaliser les évaluations sur les apports de l'approche syndromique pour la clinique, du point de vue de la morbidité, de la mortalité, sans oublier les aspects médico-économiques, essentiels au positionnement et au déploiement de cet outil très prometteur.