



Année 2016

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Julia SONKE SIMO**

Né(e) le 07 Août 1986 à Douala (99)

---

**Utilisation de la PCR multiplex comme outil diagnostique dans la pneumopathie aigue communautaire au Centre Hospitalier Universitaire de Tours**

---

Présentée et soutenue publiquement le **27 Janvier 2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Alain GOUDEAU, Bactériologie, Virologie, Hygiène hospitalière, Faculté de Médecine– Tours

Membres du Jury :

Professeur Christian ANDRES, Biochimie et biologie moléculaire, Faculté de Médecine– Tours

Professeur Emmanuel RUSCH, Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention, Faculté de Médecine– Tours

Docteur Laurent PLANTIER, Physiologie, MCU-PH, Faculté de Médecine- Tours

Docteur Antoine GUILLON, Réanimation médicale, médecine d'urgence, MCU-PH, Faculté de Médecine– Tours

Docteur Sandra AYMERIC, Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention, PA, CHU-Tours

**Directeur de thèse : Docteur Leslie GUILLON-GRAMMATICO, Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention, MCU-PH, Faculté de Médecine– Tours**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ALISON Daniel .....	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis.....	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COSNAY Pierre.....	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles.....	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien..... Soins palliatifs  
POTIER Alain..... Médecine Générale  
ROBERT Jean..... Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David..... Physiologie

BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERNARD-BRUNET Anne.....	Cardiologie
BERTRAND Philippe .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès .....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia .....	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

#### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe .....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

RAOUL William..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM  
1100  
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

##### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire ..... Orthophoniste  
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier  
MONDON Karl ..... Praticien Hospitalier  
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

##### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier  
MAJZOUB Samuel ..... Praticien Hospitalier

##### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice..... Praticien Hospitalier

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alain GOUDEAU, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour les connaissances en virologie que vous m'avez apportées pour la réalisation de ce travail, pour votre disponibilité et votre accueil toujours de bonne humeur. J'espère que la suite de ce travail, quant au volet économique, sera pour vous un outil pertinent d'aide à la décision.

A Monsieur le Professeur Christian ANDRES, pour avoir accepté de faire partie de ce jury... Merci pour les bases en biochimie que vous avez posées lors de ma première année de médecine, sans imaginer un jour que ma thèse aurait un rapport avec ce domaine de la médecine.

A Monsieur le professeur Emmanuel RUSCH, pour avoir accepté de faire partie de ce jury, malgré le programme de cette journée déjà bien chargé pour toi. Merci pour tout ce que tu m'as apporté dans mon cursus jusqu'ici, merci d'avoir su me communiquer l'amour de la santé publique et d'avoir renforcé ma conviction de choisir cette spécialité mal connue...Merci pour les conseils, les réponses aux diverses sollicitations afin d'orienter et d'aider à bâtir au mieux la maquette de DES. Au-delà de tes capacités professionnelles admirables, merci d'être un modèle d'humilité et de sagesse qui me rappelle au quotidien l'importance de certaines valeurs fondamentales de la vie. Je suis honorée d'être un produit de ta formation.

A Monsieur le Docteur Laurent PLANTIER, Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour votre disponibilité et votre spontanéité.

A Monsieur le Docteur Antoine GUILLON, merci pour ta précieuse collaboration, ta gentillesse et ta disponibilité tout au long de ce travail. Merci pour ton bureau et la liaison avec les secrétaires de réanimation qui m'a permis de consulter les dossiers papiers dont j'avais besoin.

A Madame le Docteur Leslie GUILLONGRAMMATICO, je ne saurais tout verbaliser afin de te témoigner ma profonde reconnaissance pour ton accompagnement au cours de ce travail. Accompagnement qui n'a pas dû être facile... Mais tu as été un guide, un garde-fou, témoignant d'une patience et d'une gentillesse qui m'ont énormément touchée. Merci pour la motivation, les encouragements, tu n'es pas sans savoir l'admiration que je te voue, au regard de ton dynamisme et de ta personnalité.

A Madame le Docteur Sandra AYMERIC, tu as été un des piliers de ce travail. Merci pour toutes tes relectures, tes corrections et suggestions. Merci d'avoir pris de ton temps, pour me conseiller, m'aider à avancer, me communiquer ton expérience et ta science. Merci pour ta rigueur, ta patience, ta disponibilité, ton calme, ta gentillesse. Merci de faire partie de ce jury.

Au Docteur Solène BRUNET-HOUDARD, merci pour tes conseils sur la finalisation de ce document. Merci pour ton enthousiasme, ta gentillesse et ta disponibilité.

Au Docteur Gilles DEMIGNEUX, tu es une source d'inspiration pour moi. Merci pour la culture de santé communautaire que tu m'as apprise à cultiver. Merci pour tes conseils, tes réflexions, ta sagesse et ton enthousiasme qui m'apportent beaucoup.

Aux secrétaires de réanimation médicale, sans vous ce travail aurait été bien mis à mal, merci pour votre disponibilité et votre accueil toutes les fois où je vous ai sollicitées.

Je remercie également :

Ma mère...femme dynamique, rocher de foi et de détermination. Modèle de justice et de persévérance. Sans toi, tout ceci ne serait pas... Papa avait bien raison d'être fier de sa femme, tu le mérites, merci.

Cora (la sœur de l'autre ;-), Linda, Willy, vous êtes des aînés formidables. Merci pour le soutien, merci pour l'exemple, merci pour l'amour que vous me portez. Je vous aime.

Thierry, pour ta contribution non négligeable à ce travail, merci pour ta bienveillance.

Clives et Sacrée, pour vos encouragements, merci d'être une famille.

Papa Didier et maman Brigitte, pour votre soutien, vos encouragements, pour les corrections sans lesquelles ce manuscrit serait incomplet.

Ya Peggy, pour ta présence quand il le faut, pour ta motivation et tes encouragements. Que Dieu te bénisse !

Lolo la perle, Yasu, Juju, mon binôme et mon bébé, mes grandes filles vous êtes (sans le savoir peut-être) des catalyseurs pour ma marche.

Toutes les personnes qui m'ont porté et supporté pendant toutes ces années de près ou de loin, je ne saurais tous vous citer. Vous êtes chères à mon cœur, cette réussite est également la vôtre, Merci.

Yédijah-Anne, Eden-Lévi, Elikya-Danielle et K... vous faites partie de ce parcours et n'êtes pas les plus négligeables, au contraire ! Merci mes bébés.

Mon époux...les mots sont bien trop petits pour exprimer, les sentiments qui se bousculent...Ce travail est également le tien. Ta présence, ton soutien, ta motivation, tes encouragements,...ton amour tout simplement ! Je t'aime...chaque jour un peu plus...

Je ne saurais terminer sans témoigner ma reconnaissance à Dieu, à lui seul toute la gloire !

## RESUME

**Introduction :** La pneumopathie aigüe communautaire (PAC) représente un problème de santé publique majeur en France de par sa morbi-mortalité et ses complications. La *Polymérase Chain Reaction* (PCR) multiplex est un nouvel outil de détection rapide des microorganismes impliqués dans les PAC qui apporte un meilleur rendement diagnostique des pathogènes respiratoires. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact sur la décision thérapeutique des résultats de la PCR dans la prise en charge des patients.

**Méthode :** Cette étude rétrospective transversale concernait les patients majeurs des services de réanimation et de pneumologie hospitalisés pour PAC au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours sur 4 hivers sélectionnés entre 2008 (avant la PCR) et 2014. Les patients ont été sélectionnés à partir des bases du Système d'Information Hospitalier et d'un algorithme construit à partir des codes CIM10 (en excluant les mucoviscidoses et les exacerbations de BPCO). Un échantillon de 330 patients a ensuite été tiré au sort pour un retour au dossier. Ces données ont été croisées avec les données PCR du laboratoire de microbiologie.

**Résultats :** 432 PCR ont été réalisées dans les 2 services au cours des 3 hivers de déploiement de la PCR (2011-2012, 2012-2013, 2013-2014) sur 1 648 séjours, avec une augmentation du nombre de PCR réalisées par année et une diminution du délai de traitement des prélèvements de 68h à 8h. L'utilisation en réanimation était plus importante qu'en pneumologie avec une augmentation régulière de 41% (contre 7,2%) en 2011 à 70,2% (contre 2,9%) en 2013. Les patients de l'échantillon ayant eu un résultat PCR positif n'ont pas reçu moins d'antibiotiques que les autres. Les modifications de traitement n'ont pas été significatives.

**Conclusion :** L'impact de la PCR sur la prise en charge des PAC demeure faible et difficile à démontrer en pratique quotidienne. Cet outil nécessiterait d'être évalué continuellement tant au niveau de la prise en charge du patient qu'au niveau économique au vu des coûts qu'il engendre, dans l'optique de définir dans l'avenir des indications d'utilisation précises de la technique.

**Mots clés :** Pneumopathies, infections respiratoires, PCR multiplex, diagnostique virologique, réanimation, pneumologie, système d'information hospitalier, PMSI

# Use of multiplex PCR as a diagnostic tool in acute community-acquired pneumonia at the University Hospital Center of Tours

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute Community Pneumonia (CAP) is a major public health problem in France due to its morbidity and mortality and complications. Polymerase Chain Reaction (PCR) multiplex is a new tool for the rapid detection of microorganisms involved in PACs, which provides better diagnostic performance of respiratory pathogens. The objective of our study was to evaluate the impact on the therapeutic decision of the results of the PCR in the management of the patients.

**Methods:** This retrospective cross-sectional study was carried out on patients over the age of 18 years who were hospitalized in Intense Care Unit (ICU) or the pulmonology department at the University Hospital Center of Tour. We selected four winters between 2008 (before PCR) and 2014. Patients were selected from hospital discharge databases (HDDs) and an algorithm constructed from CIM10 codes (excluding cystic fibrosis and exacerbations of COPD). A sample of 330 patients was then randomly selected for a return to file. These data were crossed with PCR data from the microbiology laboratory.

**Results:** 432 PCRs were performed in the 2 departments during the 3 winters of PCR deployment (2011-2012, 2012-2013, 2013-2014) out of 1,648 stays, with an increase in the number of PCRs carried out per year and a reduction in the processing time of samples from 68h to 8h. Intensive care utilization was higher than in pneumology, with a steady increase of 41% (compared to 7.2%) in 2011 to 70.2% (2.9%) in 2013. Patients in the sample whose had a positive PCR result did not receive fewer antibiotics than the others. Treatment changes were not significant.

**Conclusion:** The impact of PCR on the management of CAPs remains weak and difficult to demonstrate in everyday practice. This tool would need to be evaluated continuously both at the level of patient care and at the economic level in view of the costs that it generates, with a view to defining in the future precise directions for the use of the technical

**Key words:** Pneumonia, respiratory infections, multiplex PCR, virological diagnosis, intensive care unit, pneumology, discharge hospital database

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

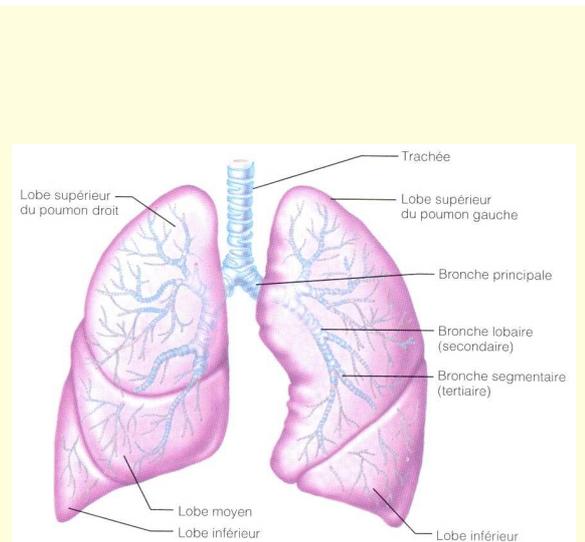
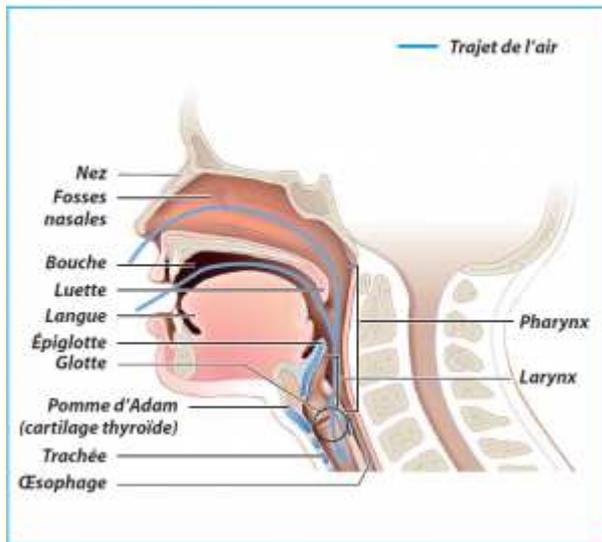
**Utilisation de la PCR multiplex comme outil  
diagnostique dans la pneumopathie aigue  
communautaire au Centre Hospitalier  
Universitaire de Tours**

# SOMMAIRE

I.INTRODUCTION .....	14
A. Epidémiologie des pneumopathies aiguës communautaires .....	15
En France.....	15
En Région Centre .....	15
B. La PCR multiplex .....	16
C. Le système d'information hospitalier et le PMSI.....	18
D. Objectif de l'étude .....	19
II.MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	20
A. Sélection des cas.....	20
Définition de cas de PAC selon le SIH .....	20
Validation de la définition de cas .....	21
Population d'étude.....	22
Echantillon d'étude .....	24
B. Données de la PCR multiplex et utilisation de la PCR multiplex selon les périodes de déploiement .....	25
C. Evaluation de l'utilisation de la PCR multiplex .....	25
Données recueillies .....	26
Analyses statistiques .....	27
III.RÉSULTATS .....	28
A. Population source .....	28
B. Utilisation de la PCR multiplex selon les périodes de déploiement (article 1 annexe 4).....	29
Description des délais de traitement des prélèvements.....	29
Utilisation de la PCR multiplex selon les services.....	30
C. Utilisation de la PCR multiplex dans l'échantillon .....	31
D. Impact de la PCR multiplex sur la prise en charge lors de l'hiver 2013-2014 en réanimation.....	33
IV.DISCUSSION .....	34
Limites de l'étude et perspectives. ....	36
BIBLIOGRAPHIE .....	40
ANNEXES .....	44
ANNEXE 1 : Codes CIM-10 utilisés dans la définition de cas de PAC PMSI.....	45
ANNEXE 2 : Croisements des données du SIH laboratoire et PMSI.....	46
ANNEXE 3 : Indice de gravité simplifié (Rapsang, 2014).....	52
ANNEXE 4: Article 1 .....	53

## I.INTRODUCTION

L'appareil respiratoire est constitué des voies aériennes supérieures et des poumons. Les voies aériennes supérieures sont constituées des fosses nasales, de la bouche, du pharynx, du larynx support des cordes vocales, de la trachée artère (cartilagineuse), de la luette, de l'épiglotte, de la glotte, des sinus, puis suivent les poumons.



**Fig 1. Voies aériennes supérieures**(1)

**Fig 2 : Poumons**(2)

Les infections respiratoires inférieures (IRI) sont des affections bactériennes, virales, parasitaires ou mycosiques qui touchent l'appareil respiratoire en dessous de la glotte. Elles occupent le 4<sup>ème</sup> rang parmi les principales causes de mortalité dans le monde (3). En Europe et aux États-Unis, l'incidence des IRI est de 1 à 5 cas pour mille dans la population générale (4).

La pneumopathie aigue communautaire (PAC) représente une cause de morbi-mortalité importante chez les patients hospitalisés en France (90 000 admissions annuelles dont 10 à 15 % de décès parmi les patients hospitalisés pour PAC) comme à travers le monde (5). Aux États-Unis, on rapporte un coût par an, par patient atteint de PAC, pour les Assurances Santé de 1,8 fois supérieur au coût des autres motifs d'hospitalisation (6), soit un coût annuel moyen de 11 500 dollars par patient (6). Ce constat a permis la mise en place, dans les années 90, de stratégies de santé publique axées sur l'amélioration de la qualité des soins et de prévention, notamment pour les pneumopathies à pneumocoque. Ces avancées ont permis une diminution des décès mais pas des hospitalisations et complications, ni du coût socio-économique (7-9).

## A. Epidémiologie des pneumopathies aiguës communautaires

### En France

L'incidence annuelle des PAC en France est estimée à environ 600 000 cas/an (10). Quinze pourcents des PAC nécessitent une hospitalisation (11,12). Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est le principal agent pathogène responsable des PAC (11,13).

La PAC à pneumocoque est la première cause de décès par maladies infectieuses, soit 10 à 15 % des cas (9). Elle est ainsi une infection préoccupante par sa fréquence, sa morbidité et sa mortalité (environ 130 000 cas/an pour environ 10 000 décès/ an). Nombreuses bactéries et virus peuvent être en cause dans les PAC avec un impact également important sur la morbi-mortalité (14,15).

Il est important de retenir que *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* (notamment en complication de la grippe), et les entérobactéries (patients âgés et/ ou avec comorbidités) peuvent être responsables de PAC. A ces pathogènes, se rajoutent les germes dits « atypiques », dont le bacille de Calmette-Guérin (tuberculose) (9). Les virus, quant à eux, sont en cause dans 11 à 50 % de cas de PAC selon le contexte et la gravité (13,14).

Dans près de 50 % des cas, le pathogène à l'origine de la PAC n'est pas retrouvé (16). Les épidémies respiratoires récentes, notamment grippales, ont rappelé la fréquence et la gravité de ces infections, en dehors même du pneumocoque (17). Ainsi, les PAC représentent un des motifs les plus fréquents de recours aux soins (12,18) (consultations et hospitalisations), générant ainsi un coût élevé en termes de dépenses de santé (12). Le nombre d'hospitalisations en réanimation pour PAC grave d'origine non étiquetée est actuellement préoccupant (16).

### En Région Centre

Quatrième région par sa superficie, la région Centre se situe au 10<sup>ème</sup> rang national en termes de population avec 2,53 millions d'habitants, soit 4,1 % de la population

métropolitaine<sup>1</sup>. Composée de six départements, la région ne compte que deux villes de plus de 100 000 habitants: Tours et Orléans. En région Centre, l'activité hospitalière s'élève à 934 000 hospitalisations annuelles.

Une étude a été menée en région Centre permettant d'étudier les hospitalisations pour PAC à pneumocoque sur la période 2004-2008 (19). Cette étude faisait un état des lieux des cas de pneumopathies à pneumocoque, domiciliés en région Centre, en utilisant les données hospitalières du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Elle retrouvait 1 541 hospitalisations pour PAC à pneumocoque, dont 20 % en soins intensifs/réanimation et 6 % de patients décédés. Elle démontrait l'impact de cette pathologie dans la région, reflet des estimations nationales et malgré les biais existants, la possible utilisation du PMSI comme outil épidémiologique (19).

Une autre étude menée en 2014 au CHRU de Tours (20) a permis d'observer la répartition des pathogènes chez les patients hospitalisés pour PAC lors de l'hiver 2011-2012 dans différents services grâce à une nouvelle technique de Polymerase Chain Reaction (PCR). *Haemophilus influenza* A était l'agent pathogène le plus retrouvé (50 patients sur 216 soit 23,1 %). Huit agents pathogènes représentaient plus de 5 % du total des étiologies : *Haemophilus influenza*, les rhinovirus et entérovirus (16,2 %), le Bocavirus humain (15,7 %), l'adénovirus (9,7 %), *Mycoplasma pneumoniae* (7,9 %), le métapneumovirus humain (6,9 %), les coronavirus humains et le virus respiratoire syncytial.

## B. La PCR multiplex

Des outils de détection rapide des microorganismes ont été développés grâce à des techniques de PCR et utilisés dans les infections pulmonaires (21–23), suite notamment à l'épisode de pandémie grippale A H1N1 en 2009 (21,23–26). Ces techniques sont progressivement entrées en routine dans les grands centres de microbiologie (27), permettant d'explorer simultanément la présence éventuelle de 22 pathogènes respiratoires (18 virus et 4 bactéries) (27), et d'acquérir une meilleure connaissance des pathogènes responsables des PAC.

---

<sup>1</sup> Recensement 2008, Institut National de la Statistique et des Études Économiques –INSEE.

Cet outil de détection permet un diagnostic rapide avec une sensibilité élevée (tableau I) comparé aux méthodes microbiologiques standards (22,23,26,28). Il permet, utilisé en routine, de fournir rapidement des données microbiologiques en lien avec les différents tableaux cliniques de PAC, notamment virales (20). Alors que les virus n'étaient, jusqu'à récemment, pas objectivables par les techniques classiques, en routine et dans un temps court (Tableau I) (27–29). L'adaptation précoce de la prise en charge n'était donc pas possible.

Le service de microbiologie du CHRU de Tours s'est doté de cette nouvelle technologie dans le contexte de pandémie grippale H1N1 en 2009-2010. Une étude menée au CHRU de Tours a mis en évidence que cette nouvelle technique apportait une meilleure précision dans le diagnostic des pathogènes respiratoires. Avec 72 % de plus d'échantillons positifs qu'avec la méthode conventionnelle, l'étude a montré que la PCR augmentait la fréquence de détection des agents pathogènes impliqués dans les PAC (20). Sur les 255 échantillons interprétables avec les deux techniques, la PCR permettait de détecter au moins un pathogène dans 65 % des échantillons contre 11% avec la méthode conventionnelle (20).

**Tableau I. Techniques disponibles pour le diagnostic microbiologique traditionnel (28).**

Tableau I : techniques disponibles pour le diagnostic microbiologique traditionnel.			
Méthodes	Délai d'obtention du résultat	Avantages	Désavantages
Détection d'antigènes	15 - 30 min	Résultat rapide Facilité Bonne spécificité pour les VRS et le virus Influenza	Moins sensible que la culture cellulaire Disponible pour VRS et Influenza A et B Nécessite une autre technique quand le résultat est négatif
IF	30 - 90 min	Résultat rapide Meilleure sensibilité que la culture cellulaire pour le VRS	Moins sensible que la culture cellulaire (adénovirus en particulier) Nécessite un lecteur expérimenté
Culture cellulaire conventionnelle	3 - 10 jours	Large possibilité de détection Plus sensible que les méthodes de détection d'antigènes Permet l'isolement du virus	Long délai d'obtention du résultat Moins sensible pour le VRS que les méthodes de détection antigénique Nécessite une personne qualifiée pour la lecture des effets cytopathiques (classiques ou après coloration immunoenzymatique)
Sérologie	3 - 4 semaines	Suivi de patients ayant une infection documentée épidémiologie	Nécessité de 2 sérums à 3-4 semaines d'intervalle

Il faut cependant reconnaître que les techniques de PCR sont coûteuses (22,23). De plus, leur efficacité sur la prise en charge des PAC en termes économiques et d'amélioration de la

qualité des soins (diminution des prescriptions antibiotiques et des coûts grâce à l'identification du pathogène) n'a jamais été évaluée en France, contrairement à d'autres pays (30,31).

Il serait pourtant intéressant d'étudier les impacts médicaux et économiques de la mise en place de la PCR au sein de l'hôpital. Ce qui permettrait de voir si le surcoût de l'appareil à l'achat ne serait pas compensé par une optimisation de la filière de soins du fait du résultat de l'examen. Mais l'utilisation de cette nouvelle technique de PCR multiplex coûteuse n'a pas encore démontré son impact dans la prise en charge clinique des PAC en hospitalisation (31–33).

### **C. Le système d'information hospitalier et le PMSI**

Le système d'information hospitalier (SIH), indispensable à toute structure de soins, contient l'ensemble des informations des établissements de santé. Plusieurs études ont démontré l'intérêt de l'utilisation des données du SIH dans l'identification de malades atteints d'une pathologie spécifique, notamment par l'utilisation d'algorithmes de détection et de surveillance issus du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) (19,34–37). Le SIH est actuellement incontournable pour les établissements de santé, publics et privés car il permet une diminution du temps de collecte et de classement des informations. Il permet l'intégration des informations de séjour en temps réel dans des bases de données dont l'analyse peut permettre une meilleure performance médico-économique (38).

Au sein du SIH, le PMSI, mis en place dans les années 90 à des fins budgétaires dans tous les établissements de santé publics et privés, permet la description de l'activité médicale et repose sur le recueil systématique et standardisé de données médico-administratives. Le PMSI génère une base nationale de données permanentes de tous les séjours hospitaliers (39). Les données recueillies dans le cadre du PMSI sont chaînées depuis 2001 ; un numéro d'anonymisation unique patient permet de relier les séjours d'un même patient (numéro ANO). Pour tout séjour, un fichier administratif de chaînage est généré à partir du numéro d'assuré social, de la date de naissance, du sexe et du numéro d'hospitalisation du patient. Ce fichier, traité par un logiciel ministériel spécifique (MAGIC), fournit en retour un fichier anonymisé qui, grâce à un numéro anonyme, permet le chaînage ANO. La génération de l'ANO n'a été satisfaisante qu'à partir de 2004, permettant ainsi un chaînage de qualité. Grâce

à cette procédure de chaînage, la trajectoire de chaque patient peut être reconstituée et l'utilisation du PMSI comme outil épidémiologique et médico-économique peut s'envisager (19,34–37), à la condition d'utiliser des algorithmes validés de sélection des cas (19).

Ainsi, l'étude régionale sur les PAC à pneumocoque a permis d'établir que le PMSI pouvait être un outil performant pour la détection et la surveillance des séjours hospitaliers pour PAC (19).

Par ailleurs, parmi les données collectées au sein du SIH, les résultats des analyses médicales sont également recueillis par les différents laboratoires de biologie médicale. La microbiologie est ainsi renseignée et tracée pour l'ensemble des prélèvements biologiques, qu'ils soient positifs ou négatifs.

#### ***D. Objectif de l'étude***

L'objectif de cette étude était évaluer l'impact sur la décision thérapeutique de l'apport microbiologique fourni par la PCR dans la prise en charge des patients avec PAC hospitalisés au CHRU de Tours, dans les services de réanimation et de pneumologie, lors de son déploiement progressif sur 4 années, en utilisant les données du SIH.

Pour cela nous avons procédé en 3 étapes :

- 1- Nous avons regardé le déploiement de la PCR sur les différentes années d'études à partir du PMSI. Cette section a été hiérarchisée en deux objectifs secondaires :
  - a. la description des délais de traitement des prélèvements PCR
  - b. l'utilisation de la PCR selon les services.
- 2- Nous avons recherché les différences de prise en charge selon les résultats de la PCR sur un échantillon de patients.
- 3- Nous avons fait un focus sur la prise en charge des PCR positives du dernier hiver 2013-2014.

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une étude rétrospective transversale a été menée à partir des données du PMSI des hivers 2008-2009, 2011-2012, 2012-2013 et 2013-2014 au CHRU de Tours.

La méthode que nous avons suivie se décompose en plusieurs parties qui elles-mêmes s'échelonnent en différents niveaux :

- 1- La sélection de cas :
  - a. avec un premier niveau de définition de cas selon un algorithme SIH et une validation de cette définition de cas.
  - b. Puis un deuxième niveau de recrutement de la population cible d'étude, suivi d'une sélection de l'échantillon d'étude analysé dans un second temps selon nos objectifs définis.
- 2- Le procédé de récupération des données de PCR de la base de microbiologie
- 3- L'explication de la démarche d'évaluation de l'utilisation de la PCR :
  - a. Avec un premier temps d'exposition des critères de jugements
  - b. Puis un deuxième temps de recensement des différentes données recueillies lors de ce travail.

### A. Sélection des cas

#### Définition de cas de PAC selon le SIH

Dans le cadre d'un travail de mémoire de recherche de Master I de santé publique (Annexes 1 et 2), un algorithme PMSI de détection des PAC a été construit. Il était basé sur des codes diagnostiques spécifiques de pneumopathie ou évocateurs (infections respiratoires) retrouvés dans le résumé de séjour.

Les patients retenus comme cas étaient ceux présentant un des critères suivants (Tableau II) :

- Un code CIM-10 spécifique de pneumopathie aiguë communautaire en diagnostic principal (DP)
- Un code de pneumopathie aiguë communautaire et d'infection quelle que soit leur position
- Un code d'infection évocateur de pneumopathie aiguë communautaire en DP au niveau du RUM

**Tableau II. Algorithme de sélection des cas de PAC**

Si	DP du RSS= <b>PAC</b>
Si non, si	<b>PAC+Inf</b> quelles que soient les positions
Si non, si	DP du 1 <sup>er</sup> RUM= <b>PAC</b>
Si non, si	Le RUM groupant ou le 1 <sup>er</sup> RUM contient à la fois un code <b>PAC</b> (toute position) et un code <b>IR</b> en DP de ce RUM

*Inf* : Infection, *IR* : Insuffisance respiratoire aigüe, *DP* : diagnostic principal; *RSS* : résumé de sortie standardisé, *RUM* : Résumé d'unité médicale

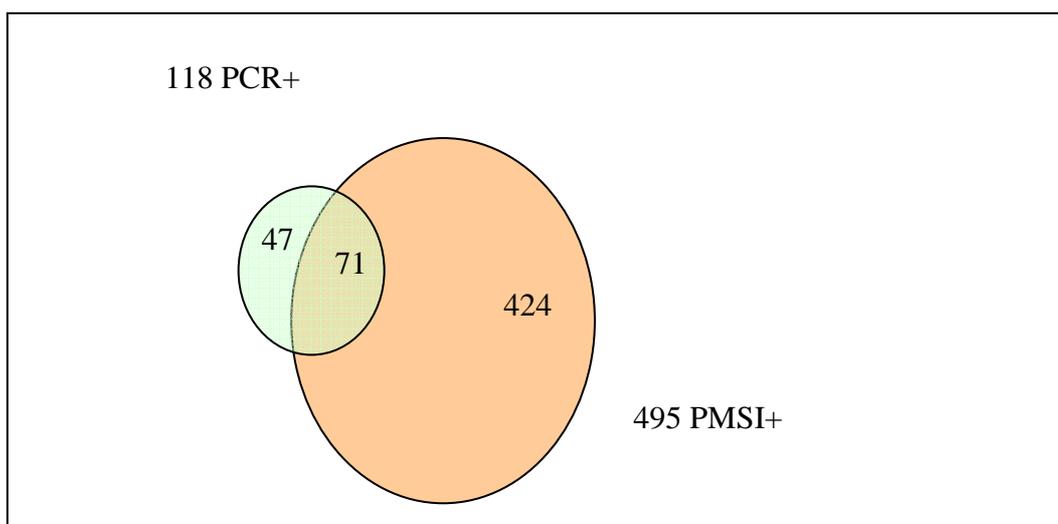
### Validation de la définition de cas

Une validation de la définition de cas a été réalisée en utilisant le retour aux dossiers médicaux comme *gold standard* au sein du CHRU. La validation a été menée par les cliniciens, en aveugle, afin d'établir les paramètres de performance : 570 dossiers ont été revus avec 287 cas PMSI et 283 non cas PMSI. Ce retour aux dossiers a permis le calcul de la sensibilité et de la spécificité de l'algorithme, respectivement 94 % et 85 %, et des valeurs prédictives positive (VPP) et négative, respectivement 83 % et 95 %.

Après cette étape de détection par le PMSI, un croisement avec les données de la PCR multiplex a été fait sur un hiver (2011-2012) à partir des 118 prélèvements bronchiques microbiologiques positifs à la PCR multiplex.

Le croisement des 118 prélèvements positifs avec les 495 cas de pneumopathies selon le PMSI sur la même période a permis de retrouver (Figure 3):

- 71 cas superposables, positifs par les 2 méthodes de détection issues du SIH,
- 47 cas PCR positive non retrouvés par le PMSI comme des cas de pneumopathie infectieuse.



**Figure 3 – Répartition des cas selon la définition PMSI et microbiologique**

Le retour aux dossiers de ces 47 cas discordants (ayant une PCR positive mais non validés par l’algorithme PMSI) a permis de retrouver 17 cas supplémentaires de pneumopathie dans les dossiers médicaux, et 28 non cas (PCR positive mais pas de prise en charge médicale de pneumopathie) (Annexe 2).

La revue des cas discordants a mis en évidence de nombreuses PCR positives pour des virus. Sur les 28 non cas relevés après retour au dossier, les rhinovirus et entérovirus étaient retrouvés en majorité (50 %), puis les adénovirus (17,9 %). Ces virus n’étaient pas pris en compte durant la prise en charge car sans implication clinique pour le clinicien (flore commensale hivernale).

Le traitement des données croisées des 2 bases n’a pas permis d’augmenter significativement la VPP de la définition de cas. A partir de là, la suite de l’enquête s’est basée sur la définition de cas PMSI uniquement.

### Population d’étude

Tous les patients majeurs hospitalisés pendant la période d’étude ont été sélectionnés selon l’algorithme PMSI validé. Les patients majeurs des services de réanimation et de pneumologie entrant dans la définition de cas étaient inclus sur la période hivernale définie entre la semaine 38 de l’année N-1 et la semaine 18 de l’année N, sur les 4 hivers retenus :

- 2008-2009 (hiver 2008) : avant la pandémie grippale et l'acquisition de la PCR multiplex
- 2011-2012 (hiver 2011): après l'acquisition de la PCR multiplex avec une réalisation de l'examen hebdomadaire
- 2012-2013 (hiver 2012) : après l'acquisition de la PCR multiplex avec une réalisation de l'examen bihebdomadaire
- 2013-2014 (hiver 2013) : après l'acquisition de la PCR multiplex avec une réalisation de l'examen quotidienne, en routine (Figure 4- Diagramme de flux)

Les critères de non inclusion étaient :

- les personnes de moins de 18 ans,
- les personnes atteintes de mucoviscidose,
- les personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) hospitalisées pour exacerbation

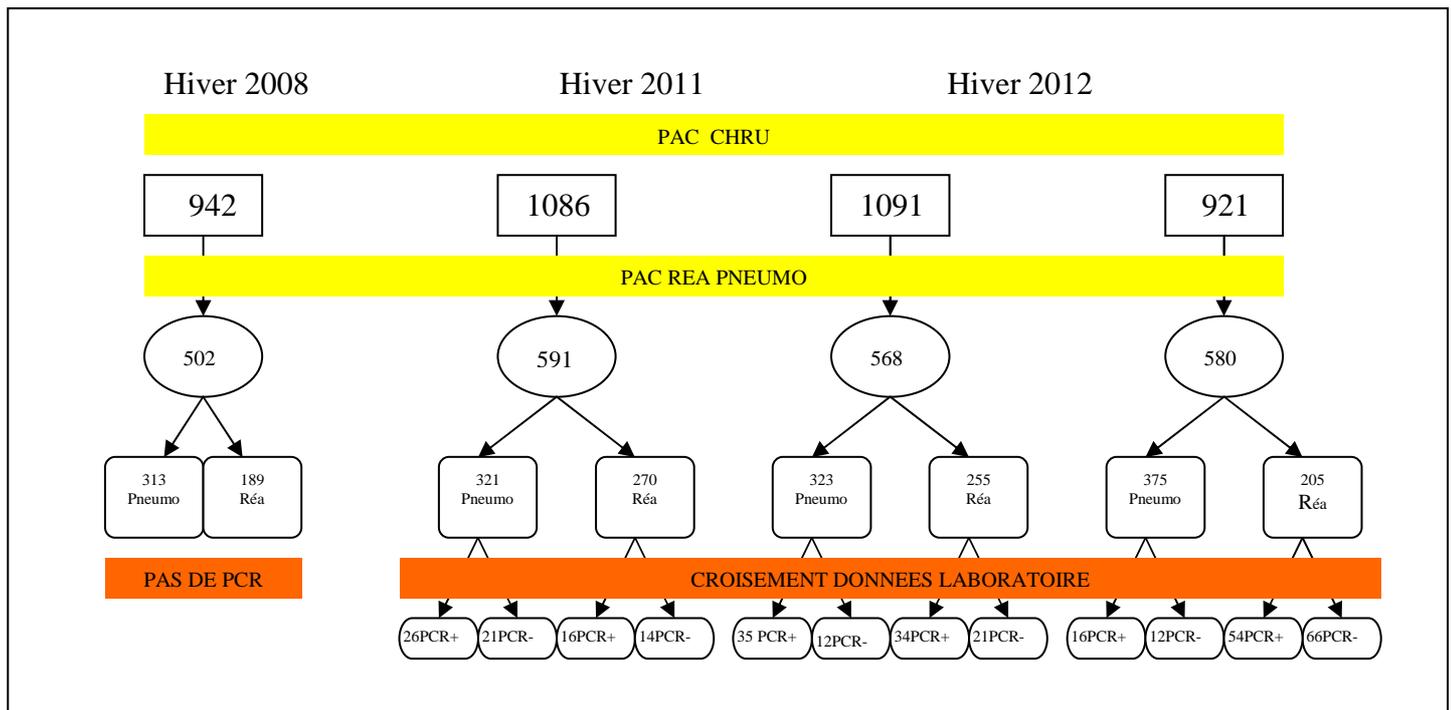


Figure 4 - Diagramme de flux de la sélection des séjours

## Echantillon d'étude

Un échantillon de dossiers représentatif de chacune des années d'enquête a été tiré au sort, avec objectif de regarder les différences de prises en charge des patients fonction du résultat de PCR. Face à l'absence de données dans la littérature sur ces effets attendus, le nombre de dossiers étudiés a été défini sur des critères de faisabilité et de différence minimale. Un nombre de dossiers a été tiré au sort et calculé sur les différentes années d'étude. La qualité du codage étant moins fiable en 2008 (la VPP de la définition de cas était moins bonne, notamment il n'existait pas de valorisation du codage de la microbiologie en 2008 –guide méthodologique de l'ATIH 2010 (40)), le nombre de dossiers tirés au sort a tenu compte de la VPP de PAC avérées. Ainsi, 330 dossiers dont 120 (1/3) en 2008 et 70 pour chacune des 3 autres années (20 %) ont été sélectionnés (Figure 5).

Le retour au dossier s'est fait pour tous les dossiers tirés au sort sur le dossier patient informatisé. Les patients de réanimation ont bénéficié en plus d'un retour au dossier papier.

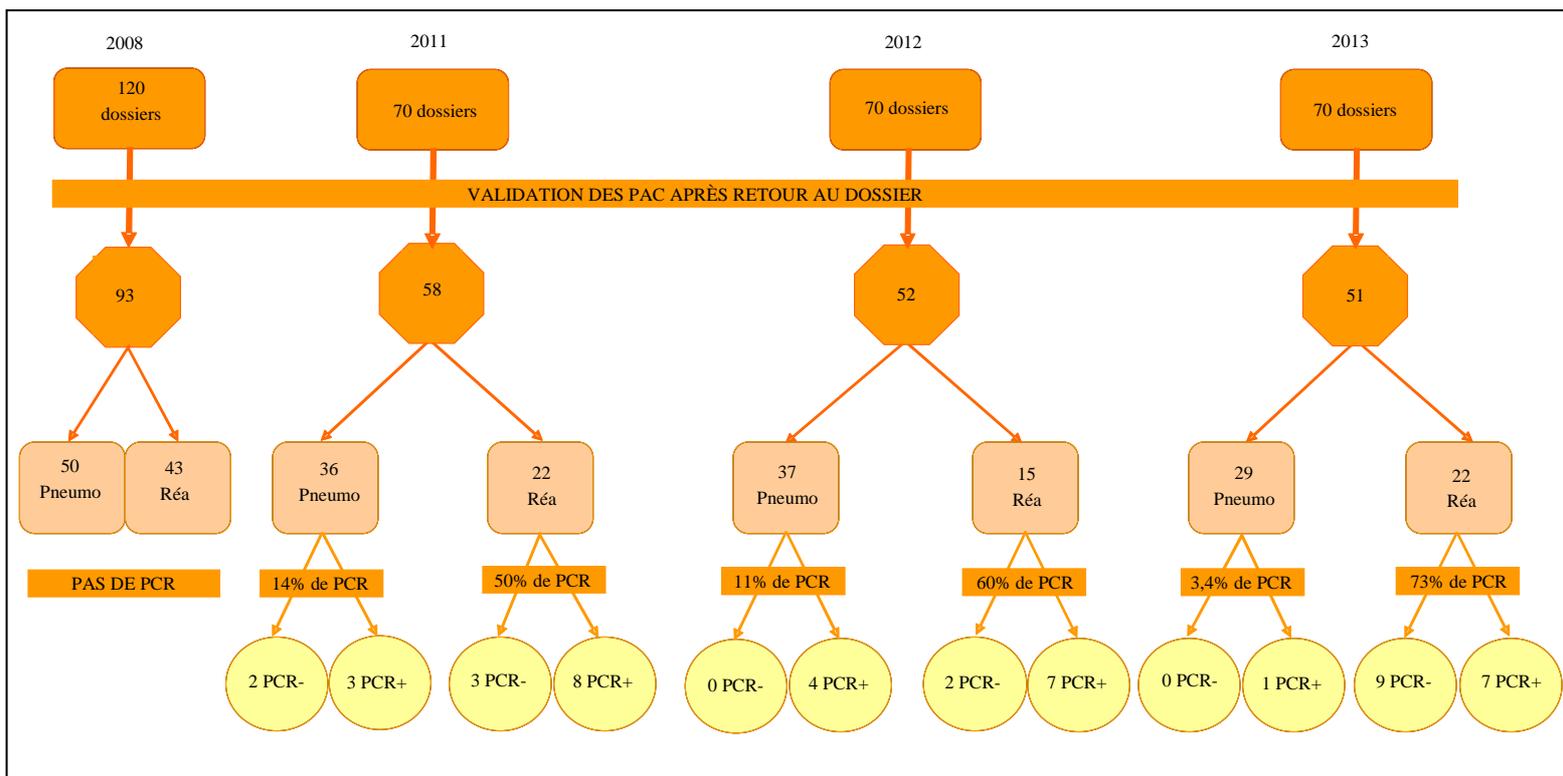


Figure 5 - Diagramme de flux de l'échantillon d'étude

## **B. Données de la PCR multiplex et utilisation de la PCR multiplex selon les périodes de déploiement**

La PCR multiplex s'est progressivement mise en place au sein du CHRU. La première année d'étude (2011-2012) les examens étaient réalisés une fois par semaine, deux fois durant la deuxième année, et quotidiennement en 2013-2014.

Le test de marque Respifinder SMART 22 (Pathofinder) a été utilisée pendant les 2 premières années (2011-2012 et 2012-2013). Ce test permettait la détection simultanée de 18 virus respiratoires- influenza A, B, et le virus A-H1N1pdm2009, les virus respiratoires syncytiaux A et B, les virus parainfluenza 1 à 4, les coronavirus OC43, 229E, NL63 et HKU1, les rhinovirus/enterovirus, le métapneumovirus humain, l'adenovirus, le bocavirus humain- et 4 bactéries (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Bordetella pertussis*). Le test Anyplex II RV16 et RB5 assays (Seegene) a été utilisée en 2013-2014, ces versions étaient capables de détecter *Bordetella pertussis* en plus des précédents pathogènes.

Le fichier de l'ensemble des PCR effectuées au CHRU, au cours des périodes d'étude, a été fourni par le laboratoire de microbiologie. Un croisement des données a ensuite été effectué entre ces fichiers et le fichier des patients atteints de PAC, sélectionnés dans les deux services d'intérêt à partir du PMSI. Nous avons ainsi pu obtenir les informations, pour chaque patient, sur la réalisation de la PCR et sur le résultat.

## **C. Evaluation de l'utilisation de la PCR multiplex**

La première phase du travail a été de regarder le déploiement de la PCR sur les années d'études. Il s'agissait d'évaluer le délai de réponse de la microbiologie avec la PCR par rapport à la date et l'heure du prélèvement d'une part et d'autre part d'observer l'utilisation dans les différents services au fil du temps.

Dans un deuxième temps, des différences de prise en charge des patients selon le résultat de la PCR ont été recherchées dans l'échantillon tiré au sort.

Enfin, pour évaluer l'impact en termes de prise en charge médicale, un focus sur l'ensemble des PCR positives du dernier hiver étudié (2013-2014) a été réalisé avec retour à l'ensemble des dossiers médicaux, pour étudier l'utilisation du résultat de PCR positive par les cliniciens. Un impact sur la prise en charge était retenu si :

1. le clinicien mentionnait dans la conclusion du séjour le microorganisme comme responsable
2. cela était pris en compte dans la démarche thérapeutique. C'est à dire si la thérapeutique était effectivement modifiée (arrêt ou simplification) suite à la PCR positive durant l'hospitalisation

### **Données recueillies**

Le retour au dossier patient nous a permis de recueillir plusieurs variables en plus de celles obtenues via le PMSI (tableau III). Les données recueillies sont présentées dans le tableau III. Les variables socio démographiques (âge, sexe) et de séjour (service et durée de séjour) ont été obtenues à partir du PMSI. Les variables de traitement (prescription d'antibiotique (ATB), arrêt ou modification du traitement antibiotique, prescription d'antiviral, mesures d'isolement) ainsi que les variables de prise en charge spécifique de réanimation et d'examen complémentaires ont été recueillies par le retour au dossier. Parmi les variables spécifiques de réanimation nous avons sélectionné l'IGS<sup>2</sup> (Index de gravité simplifié) (Annexe3) et l'ECMO<sup>3</sup> (Oxygénation par membrane extra-corporelle).

---

<sup>2</sup> L'IGS est un score prédictif de gravité utilisé en réanimation qui comporte 12 variables physiologiques dont la profondeur du coma évaluée par le score de Glasgow, l'âge et le type d'admission. Il s'étend de 0 à 163 points dont 116 points pour les 12 variables physiologiques (Annexe score de gravité)

<sup>3</sup> L'ECMO (acronyme anglais de Extra-Corporeal Membrane Oxygenation), est une technique de circulation extra-corporelle en réanimation, offrant une assistance à la fois cardiaque et respiratoire à des patients dont le cœur et/ou les poumons ne sont pas capables d'assurer l'échange gazeux nécessaire.

**Tableau III : Variables patients et séjours**

<b>Variables sociodémographiques</b>	<b>Variables de traitement</b>	<b>Variables de séjour</b>	<b>Variables de prise en charge spécifique de réanimation</b>	<b>Examens complémentaires</b>
- sexe - âge	- prescription d'antibiotiques : O/N  - arrêt ou adaptation d'antibiotiques selon la PCR  - prescription d'antiviral : O/N  - mesures d'isolement	- service d'hospitalisation : réanimation/pneumologie/ les deux  - durée du séjour  - hiver concerné  - diagnostic principal  - décès hospitalier	- ventilation invasive : O/N, durée  - usage de la circulation extracorporelle : O/N, durée  - durée du séjour en réanimation  - IGS (Indice de Gravité Simplifié) (annexe 3)	- PCR multiplex : O/N, résultat  - agent bactérien ou viral, délais d'identification entre l'enregistrement du prélèvement et le résultat (délai PCR)

### Analyses statistiques

Une étude descriptive a été menée permettant d'évaluer l'utilisation de la PCR chez les patients atteints de PAC en réanimation et en pneumologie au CHRU de Tours et son impact sur la pratique clinique. Cette évaluation s'est faite selon la montée en fréquence de l'utilisation de la PCR durant les différents hivers, liée à la fréquence de réalisation des PCR par le laboratoire de microbiologie du CHRU de Tours.

Les caractéristiques des patients de l'échantillon ont été analysées. Le test de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives, le test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives, avec un p significatif à 0.05. Des tests non paramétriques ont été utilisés lorsqu'ils étaient nécessaires.

### III.RÉSULTATS

#### A. Population source

Sur la période des 4 hivers sélectionnés, notre étude a porté sur 2 129 patients (ayant effectué 2 242 séjours). La répartition du nombre de patients et de séjours sur les différentes années était comparable d'une année à l'autre. Il en était de même pour le sexe ratio et le nombre de séjours selon les services. (Tableau IV)

**Tableau IV : Cas de Pneumopathies hospitalisés au CHRU de Tours dans les services de Réanimation et Pneumologie au cours des hivers 2008, 2011, 2012 et 2013**

		2008-09	2011-12	2012-13	2013-14	p value
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
<b>Patients</b>		481	563	537	548	
<b>Sexe</b>	SR H/F*	1,5	1,5	1,4	1,6	>0,05
	Hommes	286 (59,5)	335 (59,5)	312 (58,1)	336 (61,3)	
	Femmes	194 (40,5)	228 (40,5)	225 (41,9)	212 (38,7)	
	NR*	1	-	-	-	
<b>Décès</b>		42 (8,7)	64 (11,4)	43 (8,0)	40 (7,3)	>0,05
<b>Age</b>						
	moyenne	69,1	68,1	69,5	68,7	
	médiane (étendue)	74 (18-99)	72 (18-99)	73 (20-100)	71 (19-105)	
<b>Réhospitalisations</b>		22 (4,4)	28 (4,7)	31 (5,5)	32 (5,5)	>0,05
<b>Séjours</b>		503	591	568	580	
<b>Service</b>						
	Réanimation/USC	202 (40,2)	270 (45,7)	256 (45,1)	205 (35,3)	
	Pneumologie	301 (59,8)	321 (54,3)	312 (54,9)	375 (64,7)	
<b>DMS* (en jours)</b>		11,1	10,0	10,3	9,3	<0,05
<b>Médiane des séjours</b>		7 (2-57)	1 (1-120)	7 (1-167)	6 (1-160)	
<b>Prise en charge en réa</b>						>0,05
	VM*	85 (42,1)	91 (33,7)	85(33,2)	87 (42,4)	
	ECMO*	0	1	0	0	
<b>PCR*</b>		-	128 (21,7)	163 (28,7)	141 (24,3)	<0,05

\*SR sexe ratio ; NR non renseigné ; DMS durée moyenne de séjour ; VM ventilation mécanique ; ECMO Extracorporeal membrane oxygenation ; PCR polymérase chaîne réaction

## B. Utilisation de la PCR multiplex selon les périodes de déploiement (article 1 annexe 4)

Au cours de ces trois années (2011, 2012 et 2013), 432 PCR ont été réalisées dans les deux services d'intérêt. (Tableau V)

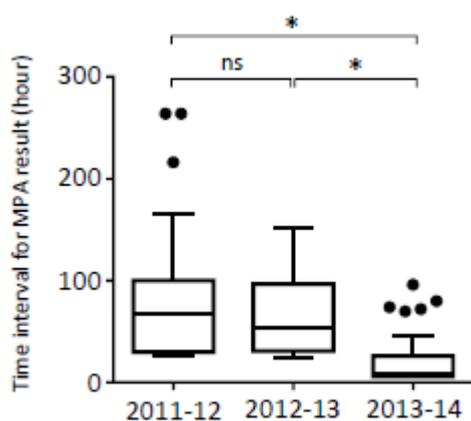
**Tableau V. Répartition des PCR chez les patients atteints de pneumopathies au cours des années de déploiement.**

	2008	2011 N (%)	2012 N (%)	2013 N (%)	Total N (%)	p value
<b>PCR (/PNP)</b>		128 (21,7)	163 (28,7)	141 (24,3)	432 (19,3)	<0,05
		Réa Pneu 105 23	Réa Pneu 139 24	Réa Pneu 130 11		
<b>1ère PCR+ (PCR+ /PNP)</b>		75 (58,6)	121 (74,2)	71 (50,4)	267 (61,8)	<0,05
		Réa Pneu 63 12	Réa Pneu 102 19	Réa Pneu 63 8		
<b>DMS</b>		13,3 5,6	11,0 6,5	12,6 7,3	11,3	>0,05

*PNP : pneumopathies ; Réa : Service de Réanimation, Pneu : Service de Pneumologie ; PCR+ : PCR positives*

### Description des délais de traitement des prélèvements

La fréquence d'utilisation de la PCR a progressivement augmenté de 2011 à 2013, ce qui a entraîné une réduction du délai de traitement des prélèvements de 68 à 8 heures (figure 6).



**Figure 6. Délais de traitement des prélèvements selon l'année.**

La figure 7 met en parallèle l'augmentation du nombre de PCR réalisés et la diminution du délai moyen de traitement des prélèvements.

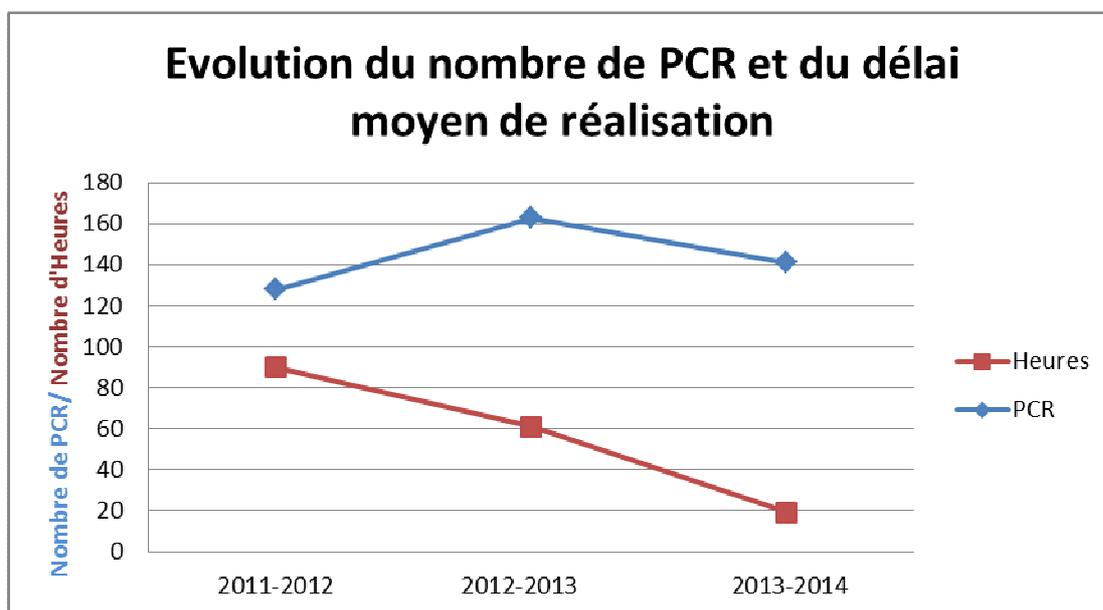


Figure 7: Déploiement de la PCR sur les 3 années et évolution du délai moyen de réalisation de la PCR

### Utilisation de la PCR multiplex selon les services

Cette technologie innovante a été utilisée de manière différente dans les deux services. Dans le service de réanimation, le nombre de sujets testés avec PCR a augmenté régulièrement au cours des trois années: 41,5 % des patients ont été testés la première année d'utilisation de la PCR et 70,2 % deux ans plus tard (figure 8a).

En revanche, le service de pneumologie a rarement eu recours à la PCR. Des tests ont été effectués pour seulement 7,2 % des patients de pneumologie en 2011, et cette proportion a diminué au fil du temps, avec seulement 2,9 % testés en 2013 (figure 8b).

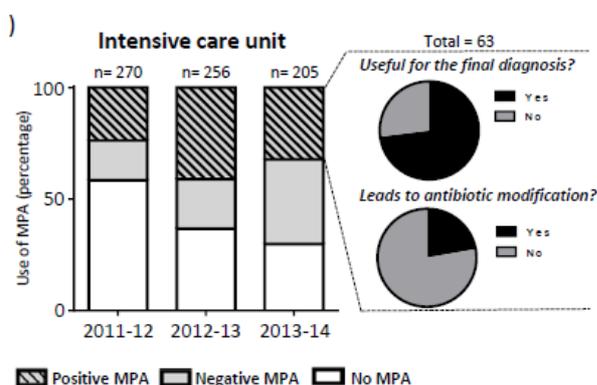


Figure 8a. Utilisation de la PCR en réanimation  
MPA : Multiplex PCR Assays

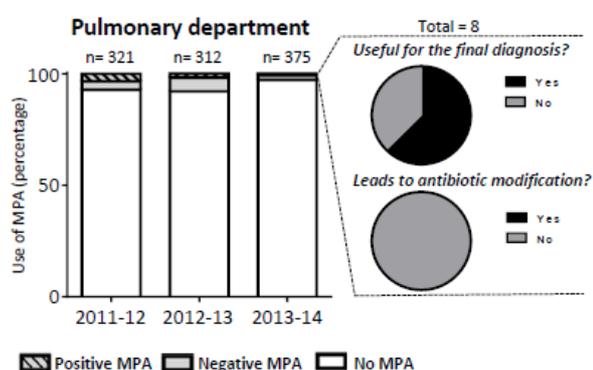


Figure 8b. Utilisation de la PCR en pneumologie

## C. Utilisation de la PCR multiplex dans l'échantillon

L'échantillon tiré au sort pour le retour au dossier était représentatif des patients hospitalisés pour PAC pour les variables d'âge et de sexe (Tableau VI).

**Tableau VI : Caractéristiques des patients de la population source et de l'échantillon dans les services de réanimation et de pneumologie du CHRU de Tours**

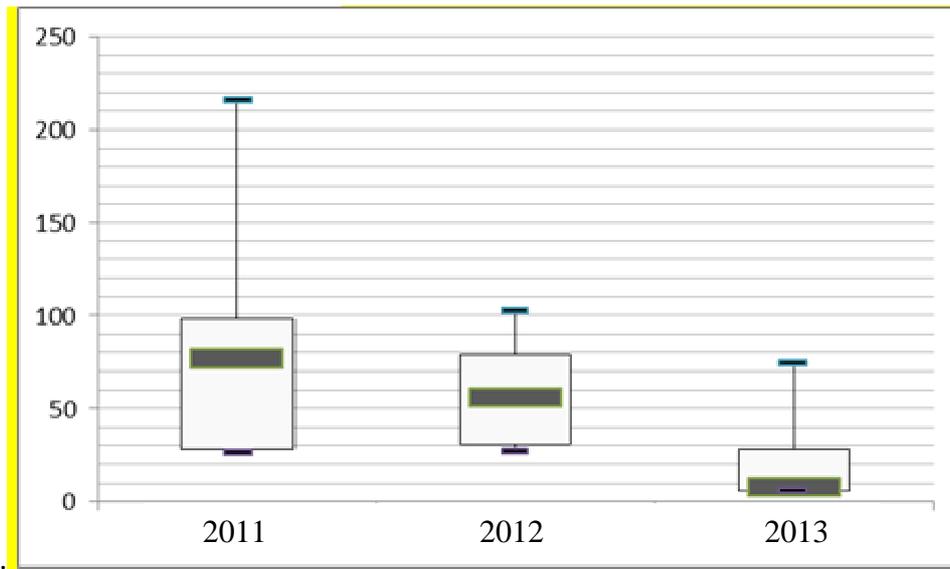
	2008-2009		2011-2012		2012-2013		2013-2014	
	Source	Échant.	Source	Échant.	Source	Échant.	Source	Échant.
<b>Caractéristiques patient</b>								
Nb séjours	502		591		568		580	
Nb patients	481	93	563	58	537	52	548	51
Age moyen	68,4	69	68,1	65	69,5	72	68,7	63
Sex Ratio	1,3	1,0	1,5	1,6	1,4	1,6	1,6	1,3
Décès (%)	42 (8,7)	3	64(11,4)	3	43(8,0)	2	40(7,3)	4
<b>Microbiologie</b>								
PCR réalisées			128	16	163	13	141	17
PCR + (%)			54,5	68,8	67,6	84,6	47,1	47
Délai moyen PCR (heures)			75,2	84,25	64,7	59,7	19,4	22,9
médiane (min max)			90	77 (26 ;216)	61	56 (27 ;102)	19,3	8 (6 ;74)
<b>Caractéristiques des séjours</b>								
Réa	189	43	270	22	255	15	205	22
Pneumo	313	50	321	36	323	37	375	29
DMS	11,1	10,5	10,0	10,1	10,3	8,9	9,3	8,8

Source = population hospitalisée pour PAC selon la définition de cas PMSI

Échant. = échantillon de l'enquête

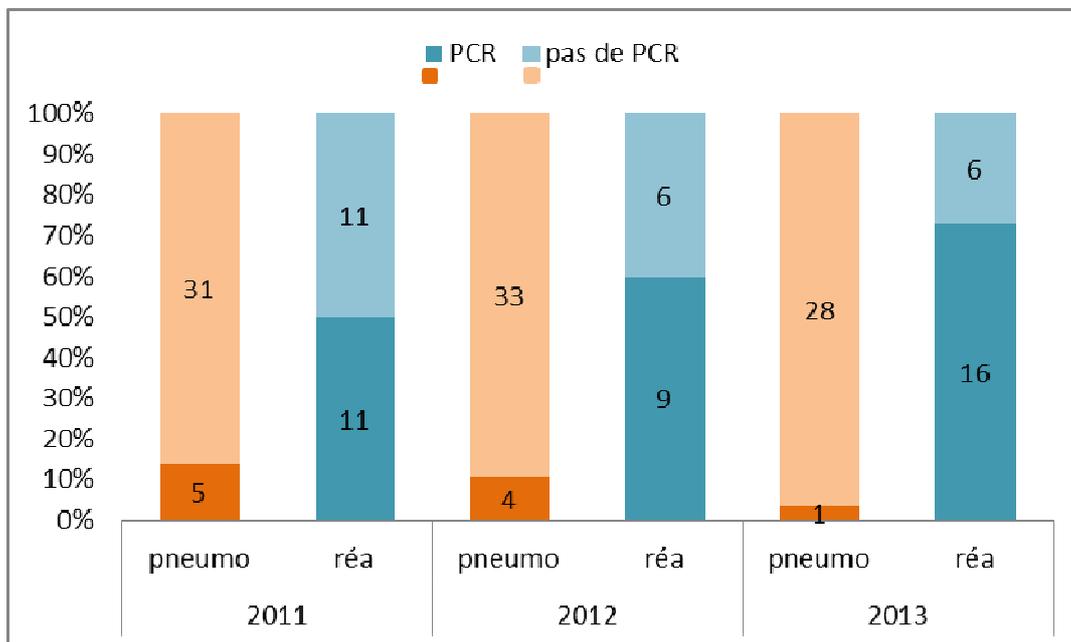
Une diminution significative du délai de réalisation de la PCR a été observée entre l'hiver 2012 et l'hiver 2013 ( $p < 10^{-3}$ ), alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre l'hiver 2011 et l'hiver 2012 ( $p = 0,1$ )

Nombre d'heures



**Figure 8 : Délai de réalisation de la PCR dans l'échantillon**

La proportion de PCR réalisées au sein de l'échantillon d'étude n'était pas significativement différente entre les années ( $p=0,6$ )<sup>4</sup>. La proportion de PCR réalisées était significativement plus importante en réanimation qu'en pneumologie et ce, quelle que soit l'année ( $p<0,001$ ) (figure 9).



**Figure 9: Proportion de PCR réalisées dans les deux services sur les 3 années dans l'échantillon**

<sup>4</sup>  $p=0,7$  entre 2011 et 2012 ;  $p=0,3$  entre 2012 et 2013,  $p=0,5$  entre 2011 et 2013

Parmi les patients ayant bénéficié de la PCR, la majorité ont été mis sous traitement antibiotique (15 en 2011, 11 en 2012 et 16 en 2013). Chez ceux n'en ayant pas bénéficié, seuls 3 patients (2012) n'ont pas eu de traitement antibiotique.

Le résultat de la PCR est revenu négatif chez 5 patients en 2011, 2 en 2012 et 9 en 2013. L'arrêt de l'antibiothérapie après les résultats de la PCR n'a été observé qu'une fois en 2012 chez un des patients, sans que celui-ci soit mis sous antiviral.

Le traitement antiviral a été introduit chez 2 patients en 2011 et 2 patients en 2013. Ces 4 patients étaient sous traitement antibiotique également.

La médiane des IGS mesurés en réanimation variait d'une année à l'autre et se situait autour de 30 [27,5 ; 36].

En 2008, 16 patients de l'échantillon ont été mis sous ventilation invasive. Les autres années le nombre était de 6 patients dans chaque échantillon.

Un patient a été mis sous ECMO en 2011, 2 patients ont été mis en isolement en 2012. Aucune infection nosocomiale n'a été observée sur les différentes années.

## **D. Impact de la PCR multiplex sur la prise en charge lors de l'hiver 2013-2014 en réanimation**

Une identification microbiologique positive a été obtenue pour 48 % des patients testés en réanimation.

La prise en compte de l'information d'un résultat positif dans le processus de décision clinique a été retrouvée dans le compte-rendu médical de 73 % des patients.

L'identification de l'agent pathogène a conduit à des changements dans le traitement antibiotique de 22 % des patients.

Très peu de patients du service de pneumologie ont été testés. Les résultats de PCR étaient notés sur le dossier médical du patient sans pour autant influencer la décision thérapeutique.

## IV.DISCUSSION

Nous avons tenté par ce travail de recherche d'évaluer l'impact de l'utilisation de la PCR dans le processus de prise en charge d'une PAC au sein de deux services du CHRU de Tours. Ce travail d'évaluation est le premier mené en France. Il a permis une première approche d'évaluation des nouvelles techniques disponibles en microbiologie et biologie moléculaire en routine.

En effet, la PCR multiplex est un nouvel outil dans l'arsenal diagnostique des PAC qui n'avait jamais été évalué à notre connaissance. Ce travail montre la difficulté de démontrer l'utilité de son utilisation en pratique quotidienne.

Les premiers résultats du travail montraient que l'utilisation de ce nouvel outil mis à disposition des cliniciens en routine quotidienne était très variable d'un service à l'autre. Et lorsque la PCR donnait un résultat positif, l'impact sur la prise en charge était lui aussi variable mais toujours faible.

La seconde partie de l'étude sur des données de déploiement montrait que l'intérêt de la PCR pour la pratique thérapeutique n'était pas différente selon la fréquence de réalisation de l'examen microbiologique au CHRU, malgré des délais de retour de résultats plus courts la dernière année. Ce travail ne permet donc pas de démontrer un impact positif de la PCR sur la prise en charge clinique des patients atteints de PAC au cours des années de déploiement au CHRU de Tours à partir de l'hiver 2009-2010, avec des différences d'investissement des cliniciens.

Cependant, notre étude montre que la PCR multiplex, bien que d'implantation récente au CHRU de Tours, avec un déploiement progressif sur la période d'enquête, était utilisée de façon différente entre les années avec une tendance à une augmentation d'utilisation.

Parmi les 1 738 séjours pour PAC sur les trois années, nous avons recensé 327 PCR réalisées, avec une augmentation au fil des années : de 13 % en 2011-2012 à 25 % en 2013-2014, en parallèle de l'intégration en routine de la méthode et de la diminution du délai des résultats de 68 à 6h en moyenne. Ces éléments essentiels pour l'orientation diagnostique et de prise en charge ont certainement participé à l'augmentation de son utilisation.

Cette évolution aurait pu expliquer la diminution de la DMS globale observée du fait de l'apport d'information plus rapide pour une prise en charge plus orientée. Mais la diminution

de la DMS des patients ayant bénéficié de la PCR restée non significative permet d'envisager, en dehors du manque de puissance, d'autres facteurs ayant permis cette diminution de la DMS.

Nous pouvons néanmoins penser qu'à l'avenir, une meilleure connaissance des virus et un développement de traitement approprié pourrait permettre aux informations apportées par la PCR d'avoir une implication pratique.

Au vu de l'augmentation du recours à la PCR au cours des années observées, nous pouvons penser que son essor lui permettra de prendre une place importante au fil des années et permettra son intégration aux pratiques des cliniciens.

Cependant, nous avons noté des différences importantes d'utilisation entre les deux services enquêtés. En réanimation, la PCR a été largement utilisée, le nombre de patients ayant une PCR a augmenté au cours des trois années : de 11 % la première année à 58,5% en 2013-2014.

A l'opposé, les praticiens pneumologues utilisaient plus rarement la PCR pour leurs patients. En effet, après une première année 2011-2012 d'utilisation supérieure à la réanimation avec 14 % des patients, la PCR était réalisée pour seulement 7,5 % de patients en 2013-2014. On pourrait attribuer cette différence d'utilisation à une collecte des sécrétions naso-pharyngées différente. Mais s'il est évident qu'il existe des différences de gravité entre les patients des deux services, la même méthode de collecte des sécrétions naso-pharyngées a été utilisée. En outre, la proportion de patients sous ventilation mécanique en réanimation n'était pas significative parmi les patients étudiés, et ne permettait pas d'expliquer la différence de recours à la PCR par la facilité de réaliser le prélèvement sur une canule d'intubation.

Il a été intéressant d'observer une différence d'utilisation de la méthode entre les deux services. Cela reflète une différence de pratiques que l'on peut imputer d'une part à l'absence de recommandations à ce sujet vu l'innovation que représente la PCR, mais également d'autre part aux intérêts pratiques différents des cliniciens des deux services quant à cet outil.

En réanimation les informations apportées par la PCR ont une importance nosologique dans le cadre de la recherche scientifique. En pneumologie, l'information apportée par la PCR n'entrant pas en ligne de compte dans la démarche thérapeutique, elle revêt pour l'instant peu d'intérêt pour les cliniciens.

Si nous regardons l'impact sur la thérapeutique, celui-ci n'a pas été significatif. L'identification du germe obtenue grâce à la PCR était de 48 % pour les patients testés en réanimation, ce qui est similaire aux résultats récents de la littérature (41,42) ; ces résultats

positifs n'ont quasiment pas entraîné d'arrêt de l'antibiothérapie et peu de mise sous traitement antiviral. Nos résultats, similaires aux données de la littérature, mettent en avant l'apport de la PCR dans le rendement diagnostique sans impact sur la prise en charge des patients (réduction de la prescription des antibiotiques ou le coût du séjour) (32,33). L'identification de l'agent pathogène a conduit à des changements du traitement antibiotique dans 22 % des cas de réanimation durant l'hiver 2013 et l'information fournie par la PCR semblait être pertinente pour la prise de décision clinique comme il a été signalé dans le diagnostic final du compte-rendu médical de 73 % des patients ; cet impact en réanimation a déjà été observé dans la littérature (43). Par contre, très peu de patients du service de pneumologie ont été testés, et les résultats obtenus étaient, par conséquent, difficiles à analyser. Dans ce service, les résultats de PCR ont été notés sur le dossier médical du patient, mais n'ont eu aucune incidence sur les décisions de traitement.

Une des hypothèses de non prise en compte des résultats de la PCR positive sur la prise en charge du patient est l'absence de traitement efficace sur les PAC virales, pouvant justifier la non modification de l'attitude thérapeutique. En effet, l'efficacité et l'utilité des traitements antiviraux sur les infections respiratoires saisonnières reste très débattue (44,45). Ainsi dans notre étude, les seuls effets de l'utilisation de la PCR qui ont pu être décrits concernaient la stratégie des antibiotiques sur les PAC bactériennes avec désescalade thérapeutique et sur les PAC virales permettant l'arrêt de l'antibiothérapie et/ou la mise sous antiviraux.

### **Limites de l'étude et perspectives.**

Notre étude s'est focalisée sur les services de réanimation et de pneumologie du CHRU de Tours. Ce choix de services s'est trouvé pertinent dans la mesure où ces services drainent à eux deux la moitié des PAC de l'établissement et qu'ils représentaient les deux types de prise en charge possibles (médicale ou de réanimation). Le service de maladies infectieuses aurait pu également faire partie des services observés, mais la proportion de PAC accueillis dans ce service était négligeable en comparaison des PAC des services de réanimation et de pneumologie.

Par ailleurs, concernant nos échantillons d'observation :

- Celui de l'hiver 2013 ne concerne que les patients de réanimation, et ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population de PAC de l'hôpital. Nous avons

considéré une population donnée à un moment donnée, dans un service donné avec les limites inhérentes à tous ces paramètres.

- L'échantillon tiré au sort sur les différents hivers, ne donne qu'une vision partielle du fait que nous avons tenu compte des critères de faisabilité dans la constitution de cet échantillon, ne pouvant pas retourner à l'ensemble des dossiers de la population source.

Les autres limites sont liées d'une part à l'utilisation des bases du SIH, qui ne sont initialement pas prévus pour la recherche, et d'autre part à l'évaluation préliminaire utilisant des indicateurs indirects estimant l'utilisation et non pas l'utilité de la technique.

L'utilisation des bases du SIH donne une information qui dépend de la qualité du codage et du chaînage des informations, cependant la validation de la définition de cas par le retour au dossier nous a permis d'obtenir un valeur prédictive positive dont nous avons tenu compte dans le calcul des sujets de l'échantillon. Nous pouvons constater cependant que même si notre échantillon est représentatif de la population source en termes d'âge et de sexe, il ne l'est pas forcément pour les paramètres de microbiologie. Ce fait peut être imputé à la fluctuation d'échantillonnage. D'autre part, la petite taille de notre échantillon rend difficile la généralisation de nos résultats.

Notre étude est une enquête rétrospective basée sur les données présentes dans les bases du SIH. Elle est en effet soumise aux biais de sélection et d'information. Néanmoins ces biais ont pu être minimisés car nous avons eu la possibilité d'accéder à la base de données complète du service de microbiologie, dont le croisement avec les bases PMSI a permis d'augmenter la qualité de l'information.

Par ailleurs, l'usage dans notre étude d'indicateurs tels que la proportion de PCR réalisées ou encore les délais de traitement des prélèvements nous permettent d'estimer l'utilisation de l'outil PCR et non son utilité, même si nous avons observé les conclusions de la prise en charge clinique et de la démarche thérapeutique. A cette remarque s'ajoutent d'autres dimensions qui peuvent impacter l'utilisation de la PCR. L'évaluation des impacts économiques et organisationnels nécessiterait une analyse plus étendue et notamment une évaluation de technologie de santé. De ce fait notre évaluation ne saurait être complète et globale.

Ces résultats nous permettent d'envisager la portée que la PCR multiplex pourrait avoir dans l'avenir sur la prise en charge des PAC, tout comme reporté dans la littérature (31,46,47). L'utilisation de la PCR pour l'identification de plusieurs agents pathogènes

respiratoires marque un changement radical dans l'enquête de l'étiologie de l'enquête des PAC (46,48).

Aux Etats-Unis et au Canada des études ont montré l'intérêt d'utiliser la PCR pour la détection des virus de la grippe en comparaison de la détection des autres pathogènes. Les patients testés positivement à la PCR pour des virus recevaient moins d'antibiotiques que les autres (49,50).

L'utilisation de la PCR dans un service d'urgences aux Etats-Unis a permis d'aider les praticiens à initier et adapter le traitement; cela était plus efficace et moins coûteux que le fait de ne pas administrer de traitement (27).

Plusieurs études ont montré que la PCR pouvait contribuer à mieux interpréter les co-infections et faciliter la réalisation des études et l'enrichissement des connaissances sur les pathogènes (28). Par ailleurs, l'extension de son utilisation pourrait améliorer l'efficacité de la surveillance des virus respiratoires (28). Nous pouvons donc penser à juste titre que l'orientation de l'utilisation de la PCR dans des indications précises, pour des buts précis en routine apporterait une valeur ajoutée. Raison pour laquelle, il est nécessaire pour un CHRU de poursuivre l'utilisation de cette technique innovante, au moins sur le plan académique avec des études permettant de mieux connaître les IRI d'origine virale, leur cadre nosologique et d'optimiser leur prise en charge (51). La PCR est une approche prometteuse pour améliorer le diagnostic, mais ces améliorations entraîneront une augmentation significative des coûts. Il est donc important d'évaluer continuellement leur utilité directe et leur impact, en termes de meilleurs soins aux patients (30,31). Il sera nécessaire d'envisager une étude avec un recul suffisant afin d'évaluer l'impact et éventuellement définir des profils cliniques pour lesquels un bénéfice serait constaté. Dans cette optique, au vu de l'apport de cette innovation et du coût que cela engendre, une analyse d'impact budgétaire ainsi qu'une évaluation de technologie de santé sont en cours. Ce travail permettra d'évaluer la pertinence de la poursuite de cette technique en routine pour le CHRU de Tours.

## V.CONCLUSION

Du fait de son taux de morbidité élevé en population générale, des hospitalisations et des complications qu'elles engendrent, les PAC constituent un problème majeur de santé publique. Leur prise en charge nécessite des examens microbiologiques qui sont un support important dans la démarche thérapeutique. Parmi ces examens, la PCR multiplex est une innovation jugée utile pour le diagnostic étiologique des PAC ; même si elle ne permet pas (encore) de modifications sensibles de la prise en charge clinique.

Ainsi, nous ne pouvons conclure à un impact de la PCR sur la prise en charge des PAC. Néanmoins la technique devra permettre de mieux connaître et appréhender les PAC, notamment d'origine virale et d'améliorer leur prise en charge. A partir de ces résultats et observations, plusieurs pistes de réflexions seraient intéressantes à explorer :

- Les freins et leviers qui inciteraient les cliniciens à intégrer les résultats de la PCR dans leur démarche thérapeutique, par le biais d'une enquête qualitative par exemple.
- Les autres dimensions entrant en compte dans l'évaluation de la plus-value de la PCR multiplex tels que les contraintes en terme d'organisation des services ou encore les coûts engendrés par cet outil.

Un article sur ce travail est en cours de soumission pour publication (Annexe 4).

## BIBLIOGRAPHIE

1. ROQUES C. L'appareil respiratoire [Internet]. GUIDE IDE. 2014 [cited 2016 Nov 22]. Available from: <http://guide-ide.com/lappareil-respiratoire/>
2. Harlé Jerome. Les poumons [Internet]. app-asap.overblog.com. 2009. Available from: <https://www.app-asap.over-blog.com/article-les-poumons-40512109.html>
3. OMS | Principales causes de mortalité dans le monde [Internet]. WHO. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>
4. Schulte B, Eickmeyer H, Heining A, Juretzek S, Karrasch M, Denis O, et al. Detection of Pneumonia Associated Pathogens Using a Prototype Multiplexed Pneumonia Test in Hospitalized Patients with Severe Pneumonia. PLoS ONE [Internet]. 2014 Nov 14 [cited 2016 Jun 23];9(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232251/>
5. BENHAMOU D, ROGEAUX Y. 1. Importance de la pathologie infectieuse respiratoire en termes de santé publique en France et dans le monde [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <http://docplayer.fr/16932353-1-importance-de-la-pathologie-infectieuse-respiratoire-en-termes-de-sante-publique-en-france-et-dans-le-monde.html>
6. Economic Burden of Respiratory Infections in an Employed Population [Internet]. [cited 2016 Jun 22]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215513950>
7. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte.pdf.
8. Labarère J, Fourny M, Pavese P, Bedouch P, Brambilla C, François P. Concordance des recommandations de prise en charge des pneumonies aiguës communautaires. *Datarevues0761842500206-C1858* [Internet]. 2008 Apr 16 [cited 2016 Jun 23]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/143696>
9. Recommandations [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
10. Tattevin P. Pneumonies communautaires : épidémiologie, clinique, traitement. *J Anti-Infect.* 2015 Mar;17(1):20–4.
11. Tattevin P. Pneumonies communautaires non graves : la recherche d'une documentation microbiologique n'est pas nécessaire. *J Anti-Infect.* 2015 Jun;17(2):33–7.
12. Évaluation des soins et pneumopathies aiguës communautaires - EM[consulte [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/146354>
13. Trémolières F. Épidémiologie microbienne des infections respiratoires basses actualités. *Médecine Mal Infect.* 2006 Nov;36(11–12):546–54.

14. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjälä H. Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):62–70.
15. Leruez-Ville M. Diagnostic virologique des infections respiratoires ☆. *Arch Pédiatrie*. 2007 Apr;14(4):404–9.
16. Sollet J-P, Legall C. Pneumonies communautaires graves de l'adulte. *EMC - Anesth-Réanimation*. 2005 Jul;2(3):141–66.
17. Jaber S, Conseil M, Coisel Y, Jung B, Chanques G. Grippe A (H1N1) et SDRA : caractéristiques des patients admis en réanimation et prise en charge. *Revue de la littérature. Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010 Feb;29(2):117–25.
18. Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, et al. Prise en charge des infections respiratoires basses en médecine générale en France. */data/revues/07618425/00180002/163/ [Internet]*. 2008 Apr 16 [cited 2016 Jun 23]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/143275>
19. Grammatico-Guillon L, Thiercelin N, Mariani S, Lecuyer A-I, Goudeau A, Bernard L, et al. Étude des séjours pour pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae* entre 2004 et 2008 en région Centre. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 2012 Feb;60(1):1–8.
20. Bouvet D, Gaudy-Graffin C, Garot D, Sunder S, De Gialluly C, Goudeau A. Diagnosis of community-acquired acute respiratory illness: From conventional microbiological methods to molecular detection (multiplex). *Pathol Biol (Paris)*. 2015 Apr;63(2):69–73.
21. Plouzeau C, Paccalin M, Beby-Defaux A, Giraudeau G, Godet C, Agius G. Diagnostic et surveillance épidémiologique des infections grippales et à virus respiratoire syncytial : intérêt de la PCR multiplex. *Médecine Mal Infect*. 2007 Nov;37(11):728–33.
22. Bertholom C. Intérêt du diagnostic moléculaire dans les infections respiratoires. *Option/Bio*. 2014 Apr;25(506):19–20.
23. Freymuth F, Vabret A, Dina J, Daubin C, Gouarin S, Petitjean J, et al. Techniques actuelles de diagnostic des infections virales respiratoires en réanimation. *Réanimation*. 2007 Jun;16(3):200–9.
24. Seringe E, Agut H. The response of medical virology laboratories to the influenza A(H1N1)pdm09 outbreak in Paris Île-de-France region. *Pathol Biol*. 2013 Oct;61(5):203–8.
25. Goffard A, Beugin A-S, Hober D, Ogiez J, Dewilde A. Mise au point d'une technique de RT-PCR duplex en temps réel pour la détection des virus influenza A et B. *Pathol Biol*. 2008 Nov;56(7–8):482–6.
26. Houhou N, Debashish D, Hausfater P, Ficko C, Benjoar M, Claessens Y-E, et al. COL02-02: Intérêt de la recherche de virus respiratoires par PCR multiplex dans les pneumopathies communautaires de l'adulte vu aux urgences – protocole PACSCAN. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jun;44(6, Supplement):3.

27. Mounayar AL, Chaussade H, Bouvet D, Robert S, Goudeau A, Marchand-Adam S, et al. La PCR multiplex : un outil diagnostique d'infection respiratoire basse chez l'adulte. *Rev Mal Respir.* 2015 Jan;32, Supplement:A14.
28. Bertholom C. Diagnostic virologique moléculaire des infections pulmonaires communautaires. *Option/Bio.* 2016 Mar;27(539–540):19–21.
29. Bouvet D, Gaudy-Graffin C, Garot D, Sunder S, De Gialluly C, Goudeau A. Diagnosis of community-acquired acute respiratory illness: From conventional microbiological methods to molecular detection (multiplex). *Pathol Biol.* 2015 Apr;63(2):69–73.
30. Dugas AF, Coleman S, Gaydos CA, Rothman RE, Frick KD. Cost-Utility of Rapid Polymerase Chain Reaction-Based Influenza Testing for High-Risk Emergency Department Patients. *Ann Emerg Med.* 2013 Jul;62(1):80–8.
31. Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013 Jul;76(3):255–61.
32. Wishaupt JO, Russcher A, Smeets LC, Versteegh FGA, Hartwig NG. Clinical Impact of RT-PCR for Pediatric Acute Respiratory Infections: A Controlled Clinical Trial. *Pediatrics.* 2011 Nov 1;128(5):e1113–20.
33. Oosterheert JJ, Loon AM van, Schuurman R, Hoepelman AIM, Hak E, Thijsen S, et al. Impact of Rapid Detection of Viral and Atypical Bacterial Pathogens by Real-Time Polymerase Chain Reaction for Patients with Lower Respiratory Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 2005 Nov 15;41(10):1438–44.
34. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, Denier P, Rosset P, Bernard L, et al. Intérêt et limites du Programme de médicalisation des systèmes d'information dans la surveillance des infections de prothèses orthopédiques. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2014 Aug;62, Supplement 4:S134.
35. Pierron A, Revert M, Goueslard K, Vuagnat A, Cottenet J, Benzenine E, et al. Évaluation de la qualité métrologique des données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI) en périnatalité : étude pilote réalisée dans 3 CHU. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2015 Aug;63(4):237–46.
36. Boetto J, Chan-Seng E, Lonjon G, Pech J, Lotthé A, Lonjon N. Détection des infections de site opératoire : étude prospective de la fiabilité du système informatique hospitalier dans la chirurgie instrumentée postérieure du rachis. *Rev Chir Orthopédique Traumatol.* 2015 Nov;101(7):555–9.
37. Jannot A-S, Fauconnier J. Performance d'un système d'information hospitalier pour étudier l'accidentologie routière dans le bassin de recrutement d'un hôpital. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2013 Jun;61(3):213–20.
38. Fournel I, Schwarzingler M, Benzenine E, Biquet C, Hill C, Quantin C. Détermination du statut vital par chaînage entre des données hospitalières et les données de mortalité nationales anonymisées. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique.* 2007 Oct;55(5):365–73.
39. Statistiques médicales et hospitalières : MCO | Publication ATIH [Internet]. [cited 2016 Jun 23]. Available from: <http://www.atih.sante.fr/statistiques/mco>

40. Guide\_methodo\_PMSI-MCO\_2010\_2.pdf [Internet]. [cited 2016 Jul 21]. Available from: [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1297/Guide\\_methodo\\_PMSI-MCO\\_2010\\_2.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/1297/Guide_methodo_PMSI-MCO_2010_2.pdf)
41. Schnepf N, Resche-Rigon M, Chaillon A, Scemla A, Gras G, Semoun O, et al. High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PLoS One*. 2011;6(8):e23514.
42. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016 Jun;25(140):178–88.
43. Sircar M, Ranjan P, Gupta R, Jha OK, Gupta A, Kaur R, et al. Impact of bronchoalveolar lavage multiplex polymerase chain reaction on microbiological yield and therapeutic decisions in severe pneumonia in intensive care unit. *J Crit Care*. 2016 Feb;31(1):227–32.
44. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet Lond Engl*. 2006 Jan 28;367(9507):303–13.
45. Hurt AC, Kelly H. Debate Regarding Oseltamivir Use for Seasonal and Pandemic Influenza. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jun;22(6):949–55.
46. Baudel J-L, Tankovic J, Dahoumane R, Carrat F, Galbois A, Ait-Oufella H, et al. Multiplex PCR performed of bronchoalveolar lavage fluid increases pathogen identification rate in critically ill patients with pneumonia: a pilot study. *Ann Intensive Care*. 2014 Nov 25;4:35.
47. Aydemir O, Aydemir Y, Ozdemir M. The role of multiplex PCR test in identification of bacterial pathogens in lower respiratory tract infections. *Pak J Med Sci*. 2014;30(5):1011–6.
48. Driscoll AJ, Karron RA, Bhat N, Thumar B, Kodani M, Fields BS, et al. Evaluation of fast-track diagnostics and TaqMan array card real-time PCR assays for the detection of respiratory pathogens. *J Microbiol Methods*. 2014 Dec;107:222–6.
49. Green DA, Hitoaliaj L, Kotansky B, Campbell SM, Peaper DR. Clinical Utility of On-Demand Multiplex Respiratory Pathogen Testing among Adult Outpatients. *J Clin Microbiol*. 2016 Sep 21;JCM.01579-16.
50. Yee C, Suarathana E, Dendukuri N, Nicolau I, Semret M, Frenette C. Evaluating the impact of the multiplex respiratory virus panel polymerase chain reaction test on the clinical management of suspected respiratory viral infections in adult patients in a hospital setting. *Am J Infect Control*. 2016 Nov 1;44(11):1409–11.
51. Petitjean-Lecherbonnier J, Dina J, Nguyen E, Gouarin S, Lebigot E, Vabret A. Diagnostic moléculaire des infections respiratoires à entérovirus : apport de la PCR et du génotypage pour une meilleure approche de la circulation des souches en Basse-Normandie au cours de l'année 2008. *Pathol Biol*. 2011 Apr;59(2):113–21.

## **ANNEXES**

## ANNEXE 1 : Codes CIM-10 utilisés dans la définition de cas de PAC PMSI

	Type du diagnostique
<b>PNP</b>	PNP
<b>IR</b>	J96.0 = Insuf. Resp. Aiguë
<b>Inf</b>	Infection
<b>muc</b>	mucoviscidose
<b>nos</b>	Y95 = Facteurs nosocomiaux

<b>PNP</b>	J09, J100, J101, J108, J110, J111, J118, J120, J121, J122, J123, J128, J129, J13, J14, J150, J151, J152, J153, J154, J155, J156, J157, J158, J159, J160, J168, J170, J171, J172, J173, J178, J180, J181, J182, J188, J189, J20, J440, J690, J851
<b>IR</b>	J960
<b>Inf</b>	A010, A021, A022, A150, A151, A152, A153, A160, A161, A162, A202, A209, A212, A217, A219, A239, A241, A244, A282, A310, A319, A370, A371, A378, A379, A394, A399, A400, A401, A402, A403, A408, A409, A410, A411, A412, A413, A414, A415, A419, A420, A427, A429, A430, A439, A481, A490, A491, A492, A493, A498, A499, A500, A527, A548, A549, A698, A699, A70, A78, A798, A799, B012, B052, B068, B200, B206, B250, B334, B340, B341, B342, B348, B371, B377, B379, B380, B381, B382, B389, B390, B391, B392, B400, B401, B402, B409, B410, B419, B420, B429, B440, B441, B449, B450, B459, B460, B469, B49, B583, B589, B59, B664, B671, B75, B778, B779, B950, B951, B952, B953, B954, B955, B956, B957, B958, B960, B961, B962, B963, B964, B965, B968, B970, B971, B972, B974, B978
<b>muc</b>	E84
<b>nos</b>	Y95

## ANNEXE 2 : Croisements des données du SIH laboratoire et PMSI

### Les CAS de PNEUMOPATHIE INFECTIEUSE PMSI – PCR +

Tableau I – Les non cas selon le retour dossier médical (gold standard) = 28 discordants

Cas	Dossier médical	non retenu	RESPIFIND ER #1	ID	ID2	ID3	RESPIFIND ER #2	Date
1	Bronchite chronique sur	0	POS	Adeno				
2	Lymphome du manteau	0	POS		Corona OC43			
3	spondylo IRpA	0	POS	Rhino/Entero				
4	IRA sur asthmatique suspicion atteinte	0	POS	Rhino/Entero	Paramyxo 4			
5	pulma mais inf sta bacteriemie	0	POS	Paramyxo 1				
6	IRA sur œdème lésionnel sans inf	0	POS	Adeno				
7	IRA et IOT sur etat mal asthmatique crise	0	POS	Rhino/Entero				
8	d'asthme récidivantes biopsie pulmo pour	0	POS	Rhino/Entero			NEG	21/06/2011
9	IR sur atteinte alveolo interstitielle	0	POS	RSV A	*discordance date 26/12/2011			24/08/2011
10	exacerbation fibrose pneumopat	0	POS	Mycoplasma pneumoniae	Adeno			
11	hie amiodarone	0	POS	Corona OC43				

12	surdosage en théophylline	0	POS	Rhino/Entero		
13	eosinophilie	0	POS	*Ininterprétable (nb cellules insuffisant)		
14	crise d'asthme chez asthmatique	0	POS	Myxovirus influenzae A	RSV A	
15	IRA sur OAP sur INVG decouverte meta	0	POS	Métapneumovi rus		
16	pneumo de tumeur cerebrale	0	POS	Rhino/Entero		
17	BPCO surinf asthme aigue grave	0	POS	Rhino/Entero		
18	sur probable inf pulm bronchite? atelectasie des bases pulmo avec recherche sur péritonite opéréée choc	0	POS	Bocavirus	Corona NL63	Rhino/Ente ro
19	septique départ U ou dig surinf	0	POS	Myxovirus influenzae A	Adeno	
20	bronchique avec PCR +	0	POS	Corona NL63		
21	méningite virale pas de	0	POS	Adeno		
22	pneumoP fibrose exacerbée pas de	0	POS	Rhino/Entero		
23	pneumoP crise d'asthme	0	POS	Rhino/Entero	*Test rapide Grippe NEG	

25	crise d'asthme surinf bronchique	0	POS	Rhino/Entero	
26	pneumoP eosinophile s	0	POS	Adeno	*Test rapide Grippe NEG
27	crise d'asthme avec surinf initiale peut être cardiopathie ischémique sur	0	POS	Rhino/Entero	
28	bronchite aigue il y a une semaine	0	POS	Rhino/Entero	

### *Commentaires sur le tableau I*

28 patients n'avaient pas de pneumopathie retrouvée dans le dossier médical avec PCR positive et PMSI négatif.

Parmi ces 28 PCR+,

13 trouvaient un Rhino/EntéroVirus + 1 en 3<sup>ème</sup> identification ;

5 trouvaient en première identification un AdenoVirus, + 2 en seconde identification ;

2 Myxovirus influenzae A

4 coronavirus : 2 Corona NL63 (un en première id et un en seconde identification) et 2 Corona OC43 (un en première id et un en seconde identification)

2 VRS A en seconde identification ;

1 Paramyxo 1; 1 Paramyxo 4 ;

1 Métapneumovirus

1 Mycoplasma pneumoniae ; 1 Bocavirus ;

1 ininterprétable faute de prélèvement

*II – Les cas selon le retour dossier médical (gold standard) = 17 discordants*

Cas	Dossier médical	Cas retenu	RESPIFINDE R #1	ID	ID2	ID3	RESPIFINDE R #2	Date
29	Pneumocystose pulmonaire	1	POS	Rhino/Enter o				
30	Pneumopathie ss documentation surinf bronchique avec	1	POS	Adeno				
31	PCR + (IRA BPCO???)	1	POS	Adeno	Corona	OC43		
32	pneumoP bocavirus +IRA	1	POS	Bocavirus				
33	pneumopathie inf	1	POS	Mycoplasma pneumonia e	Bocaviru s			
34	possible pneumopahitie ttt atb rea	1	POS	Mycoplasma pneumonia e				
35	legionellose pulmo choc septique en DP	1	POS	Legionella pneumophil a				
36	Pneumopathie + choc septique en DP suivi psy pas accès au dossier	1	POS	Adeno				
37	(DP bpc en 1er Grippe en dp 2nd RUM) propable pneumopathie	1	POS	Myxovirus influenzae A				
38	Chlamydia ttt comme tel BPCO en DP CR avec probable	1	POS	Mycoplasma pneumonia e	Adeno	Bocaviru s		
39	pneumopathie (en faveur pas tranché)	1	POS	Rhino/Enter o	Bocaviru s		NEG	26/07/201 1
40	PneumoP inhalation sur	1	POS	Rhino/Enter o				

	Fausses routes conclusion pneumop chlamydia sur fibrose pulmo				
41	PR codage atteinte interstitielle sur médoc (ttt METHOTREXA TE pr PR pneumoP mycoplasme	1	POS	Myxovirus influenzae A	Adeno
42	codage PneumoP Dp du RUM n°2	1	POS	Mycoplasm a pneumonia e	paramyx o 3
43	pneumop chlamydia	1	POS	Mycoplasm a pneumonia e	Adeno
44	grippe A H1N1	1	POS	Myxovirus influenzae A(H1N1) pdm09	
45	pneumopathie +	1	POS	Myxovirus influenzae A	

## ***II Remarques Exclut critère d'exclusion***

46	mucoviscidose		exclu PMSI	POS	Myxovirus influenzae A
47			exclu cas PMSI	POS	Bocavirus

### ***Commentaires sur le tableau II***

17 patients avaient une pneumopathie retrouvée dans le dossier médical avec PCR positive et PMSI négatif.

Parmi ces patients,

6 *Adenovirus* dont 3 en seconde identification

5 *Mycoplasma pneumoniae*

4 *Myxovirus influenzae* dont 1 H1N1

4 Bocavirus dont 1 en seconde identification et 1 en 3<sup>ème</sup> identification

3 Rhino/EnteroVirus

1 *Legionella pneumophila*

1 Paramyxo 3 ; 1 Corona OC43

### ANNEXE 3 : Indice de gravité simplifié (Rapsang, 2014)

Variables	Score																			
	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	9	10
HR (beats/min)				<40							40-69	70-119				120-159				≥160
SBP (mmHg)		<70						70-99				100-199		≥200						
Temperature (°C)												<39		≥39						
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> only if VENT or CPAP				<100	100-199	≥200														
Urine output (L/day)			<0.5						0.5-0.999				≥1							
Urea (g/L)													<0.6				0.6-1.7			>1.8
TLC			<1										1-19.9	≥20						
Potassium										<3			3-4.9	≥5						
Sodium								<125					125-144	≥145						
Bicarbonate							<15			15-19			>20							
Bilirubin (mg/dl)													<40			40-59.9				≥60
GCS	<6	6-8				9-10		11-13					14-15							

Age	Score	Chronic disease	Score	Type of admission	Score
<40	0	Metastatic cancer	9	Scheduled surgical	0
40-59	7	Hematological malignancy	10	Medical	6
60-69	12	AIDS	17	Emergency surgical	8
70-74	15				
75-79	16				
>80	18				
SAPS II score	29	40	52	64	77
Mortality risk %	10	25	50	75	90

GCS: Glasgow coma score; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; PaO<sub>2</sub> (mm Hg) arterial oxygen tension; FiO<sub>2</sub>: Fractional concentration of inspired oxygen; VENT: Ventilator; CPAP: Continuous positive airway pressure; TLC: Total leukocyte count; AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome. Probability of death, *P* may be calculated using the following equation:  $P = (e^{1-\text{score}}) / (1 + e^{1-\text{score}})$ ;  $\text{Logit} = -7.7631 + 0.0737 (\text{score}) + 0.9971 (\log [\text{score} + 1])$

## **ANNEXE 4: Article 1**

### **Title page**

#### 1. Title (90<100 characters):

**Impact on the medical decision-making process of multiplex PCR assay for respiratory pathogens**

#### 2. Authors:

Sandra Aymeric (1,4) <sup>#</sup> Antoine Guillon (1, 2, 3) <sup>#</sup>

Catherine Gaudy-Graffin (1,5)

Marie Pascale Deblonde (4)

Julia Sonke (1, 4)

Jean Capsec (1, 4)

Patrice Diot (1,3,6)

Denis Garot (1, 2)

Alain Goudeau (1,5)

Leslie Grammatico-Guillon (1,4)

#### 3. Affiliations:

1. Université François Rabelais de Tours, F -37032 Tours, France
2. CHRU de Tours, Service de Réanimation Polyvalente, F-37000 Tours, France
3. INSERM, Centre d'Etude des Pathologies Respiratoires, U1100, F-37032 Tours, France
4. CHRU Tours, Service d'information médicale, d'épidémiologie et d'économie de la santé, UREH, EE EES, 37 000 Tours, France

5. CHRU de Tours, Service de Bactériologie, Virologie et Hygiène, F-37000 Tours,  
France

6. CHRU de Tours, Service de Pneumologie, F-37000 Tours, France

# These authors contributed equally to this work.

#### 4. Authors' contributions:

AG and LGG conceived and designed the study; MPD, JC and JS performed data extraction; LGG, AG, CGG and MPD analyzed the data; AG, SA and LGG wrote the paper; A. Goudeau, DG, PD and CGG revised the paper critically for important intellectual content; All the co-authors approved the manuscript.

#### 5. Source of support:

We have no source of support to declare.

#### 6. Running head

**PCR                      assay                      and                      medical                      decisions**

**Words: 1173 /1200**

Community-acquired pneumonia (CAP) is a major global healthcare burden associated with significant morbidity, mortality and cost [1]. Identifying the aetiology of CAP is the first challenge in its management. The broad spectrum of pathogens involved in CAP include leading disease-causing agents, such as *Streptococcus pneumoniae*, and fastidious bacteria or viruses. Treatment decisions are based on epidemiological findings, but more personalized approaches are needed [2–5]. To this end, combined multimolecular-diagnosis methods have been developed for the identification of a large panel of bacterial and viral agents in single clinical samples. Multiplex PCR assays (MPAs) for the rapid identification of respiratory pathogens constituted a particular breakthrough [5, 6]. However, clinicians are now faced with a new challenge: information overload. Increases in the sensitivity of molecular methods have rendered clinical interpretation of the detection of viruses in nasopharyngeal secretions more difficult. How can we be sure that a microorganism detected in the sample is the pathogen responsible for disease [7]? Moreover, the detection of influenza, adenovirus or respiratory syncytial viruses (generally assumed to disease-causing agents) does not exclude the possibility of coinfection or superinfection with bacteria. These new tests may ultimately modify clinician behaviour, but it remains unclear how best to combine MPA results with clinical assessment and other types of information to achieve an accurate diagnosis and provide the most appropriate treatment. The objective of this study was to determine how clinicians make use of MPAs to manage patients hospitalized for CAP.

We conducted a retrospective cross-sectional study based on hospital discharge databases (HDDs), covering a three-year period. We selected patients over the age of 18 years who were hospitalised in Intense Care Unit (ICU) or the pulmonology department of a single French teaching hospital during the winter periods of 2011 to 2014 (defined as week 38 of

year N-1 to week 18 of year N). Cases of CAP were extracted from the HDD with an algorithm based on ICD-10 specific diagnosis codes for pneumonia (ICD-10 codes: J10-J18), taking into account the type, number and position of these codes in the hospitalization report. Case definition was assessed by estimating performance parameters from a sample of randomly selected medical records for CAP cases and controls. We reviewed 570 medical records: 287 patients with CAP recorded in the HDD, and 283 others presenting respiratory diseases recorded in the HDD but without CAP (*i.e.* exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease without pneumonia). Clinicians carried out case validation blindly, using the patient's medical chart as the gold standard. A positive predictive value of 83% and a negative predictive value of 95% were obtained. The following data were extracted from the HDD: patient characteristics, use of assisted ventilation, length of stay, occurrence of death. MPA data were extracted from the database of the virology laboratory.

Two multiplex assays were used during the study period. RespiFinder®SMART 22 (Pathofinder) was used during the first two years (2011-2012 and 2012-2013). This MPA can be used for the simultaneous qualitative detection of 18 respiratory viruses — influenza A, B, and A-H1N1pdm2009 virus, respiratory syncytial viruses A and B, parainfluenza viruses 1 to 4, coronaviruses OC43, 229E, NL63 and HKU1, rhinovirus/enterovirus, human metapneumovirus, adenovirus, human bocavirus— and four bacteria (*Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Bordetella pertussis*). Anyplex II RV16 and RB5 assays (Seegene) were used in 2013-2014. These assays were able to detect *Bordetella parapertussis* in addition to the pathogens listed above. Multiplex PCR testing was performed once per week during the first year of the study period, twice per week during the second winter and every working day in 2013-2014. We assessed the impact of PCR results on patient management by focusing on the last winter period (2013-2014), during which the use of MPAs made it possible to obtain results in a clinically relevant

timeframe. We retrospectively reviewed all medical charts including positive MPA results for the period 2013-2014. We considered the information provided by the MPA to have been useful for the clinician treating the patient if the microorganism identified was mentioned in the conclusion of the final medical report for the patient. We recorded all changes to antibiotic therapy (stop or simplification) due to positive MPA results.

We studied 1,648 patients diagnosed with CAP over a three-year period. The median total length of stay was six days. In-hospital mortality was 8.9%. Mechanical ventilation was required in 33 to 42% of patients hospitalized in the ICU (Figure 1A). The use of MPAs progressively increased from 2011 to 2013, resulting in a higher frequency of testing, reducing the turnaround time from 68 to 8 hours (Figure 1B). This innovative technology was used very differently in the two departments. In the ICU, the number of subjects tested with MPAs increased steadily over the three years: 41.5% of patients tested the first year of MPA use and 70.2% three years later (Figure 1C). By contrast, the clinicians of the pulmonology department rarely requested MPAs for their patients. Tests were carried out for only 7.2% of pulmonary department patients in 2011, and this already low proportion decreased still further over time, with only 2.9% tested in 2013 (Figure 1C). Obviously, there are clear differences between the patients admitted to ICUs and pulmonology departments. However, the same method was used to collect nasopharyngeal secretions in both departments. Furthermore, the proportion of patients on mechanical ventilation and, therefore, potentially sedated, in the ICU could not account for the magnitude of the difference.

We evaluated the impact on the decision-making process of the increasing amount of microbiological information available. The efficacy and usefulness of antiviral drugs for treating seasonal virus infections have not yet been clearly demonstrated for severe respiratory infections, and these issues remain a matter of debate [8, 9] The only effects of MPAs on treatment strategies observed here concerned antibiotic treatment. A positive

microbiological identification was obtained for 47.7% of the ICU patients tested. This result is consistent with previous findings [10, 11]. This positive information seemed to be relevant for the clinical decision-making process, as it was reported in the final diagnosis of 73% of patients. Ultimately, pathogen identification led to changes in antibiotic treatment in 22% of patients. Very few patients from the pulmonology department were tested, and the results obtained were, therefore, difficult to analyse. In this ward, MPA results were noted on the patient's medical chart but had no impact on treatment decisions.

MPAs are a promising approach to improving diagnosis, but these improvements will entail a significant increase in cost. It is, therefore, important to evaluate continually their direct usefulness and impact, in terms of better patient care. The use of MPAs for the identification of multiple respiratory pathogens marks a radical change in the investigation CAP etiology. In the ICU, MPAs were widely used and made a key contribution to the medical decision-making process. By contrast, MPAs were used very rarely, for only a few selected patients, in the pulmonology department, and the results obtained had no impact on treatment decisions. Further studies are now required to assess the cost-effectiveness of MPAs and their contribution to overall patient outcome.

## References (max. 15)

1. Grammatico-Guillon L, Thiercelin N, Mariani S, Lecuyer A-I, Goudeau A, Bernard L, Rusch E. [Study of hospitalizations for pneumococcal pneumoniae in Centre region, 2004-2008]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2012; 60: 1–8.
2. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 543–551.
3. Vincent J-L, Brealey D, Libert N, Abidi NE, O’Dwyer M, Zacharowski K, Mikaszewska-Sokolewicz M, Schrenzel J, Simon F, Wilks M, Picard-Maureau M, Chalfin DB, Ecker DJ, Sampath R, Singer M, Rapid Diagnosis of Infections in the Critically Ill Team. Rapid Diagnosis of Infection in the Critically Ill, a Multicenter Study of Molecular Detection in Bloodstream Infections, Pneumonia, and Sterile Site Infections. *Crit. Care Med.* 2015; 43: 2283–2291.
4. Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, Hill AT, Templeton KE. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62: 817–823.
5. Cui Z, Ojaghian MR, Tao Z, Kakar KU, Zeng J, Zhao W, Duan Y, Vera Cruz CM, Li B, Zhu B, Xie G. Multiplex PCR assay for simultaneous detection of six major bacterial pathogens of rice. *J. Appl. Microbiol.* 2016; 120: 1357–1367.
6. Subramony A, Zachariah P, Krones A, Whittier S, Saiman L. Impact of Multiplex Polymerase Chain Reaction Testing for Respiratory Pathogens on Healthcare Resource Utilization for Pediatric Inpatients. *J. Pediatr.* 2016; .
7. Contentin L, Guillon A, Garot D, Gaudy-Graffin C, Perrotin D. Acute respiratory distress syndrome secondary to human metapneumovirus infection in a young healthy adult. *Intensive Care Med* 2013; 39: 533–534.
8. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303–313.
9. Hurt AC, Kelly H. Debate Regarding Oseltamivir Use for Seasonal and Pandemic Influenza. *Emerging Infect. Dis.* 2016; 22: 949–955.

10. Schnepf N, Resche-Rigon M, Chaillon A, Scemla A, Gras G, Semoun O, Taboulet P, Molina J-M, Simon F, Goudeau A, LeGoff J. High burden of non-influenza viruses in influenza-like illness in the early weeks of H1N1v epidemic in France. *PLoS ONE* 2011; 6: e23514.
11. Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2016; 25: 178–188.

**Vu, le Directeur de Thèse  
Docteur Leslie GUILLON-GRAMMATICO**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'L. Guillon-Grammatico', with a large loop at the beginning and a horizontal stroke at the end.

**Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le**

# SONKE SIMO Julia épouse NDABU LUBAKI

42 pages – 6 tableaux –9 figures.

## Résumé :

**Introduction :** La pneumopathie aigüe communautaire (PAC) représente un problème de santé publique majeur en France de par sa morbi-mortalité et ses complications. La *Polymérase Chain Reaction* (PCR) multiplex est un nouvel outil de détection rapide des microorganismes impliqués dans les PAC qui apporte un meilleur rendement diagnostique des pathogènes respiratoires. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact sur la décision thérapeutique des résultats de la PCR dans la prise en charge des patients.

**Méthode :** Cette étude rétrospective transversale concernait les patients majeurs des services de réanimation et de pneumologie hospitalisés pour PAC au Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours sur 4 hivers sélectionnés entre 2008 (avant la PCR) et 2014. Les patients ont été sélectionnés à partir des bases du Système d'Information Hospitalier et d'un algorithme construit à partir des codes CIM10 (en excluant les mucoviscidoses et les exacerbations de BPCO). Un échantillon de 330 patients a ensuite été tiré au sort pour un retour au dossier. Ces données ont été croisées avec les données PCR du laboratoire de microbiologie.

**Résultats :** 432 PCR ont été réalisées dans les 2 services au cours des 3 hivers de déploiement de la PCR (2011-2012, 2012-2013, 2013-2014) sur 1 648 séjours, avec une augmentation du nombre de PCR réalisées par année et une diminution du délai de traitement des prélèvements de 68h à 8h. L'utilisation en réanimation était plus importante qu'en pneumologie avec une augmentation régulière de 41% (contre 7,2%) en 2011 à 70,2% (contre 2,9%) en 2013. Les patients de l'échantillon ayant eu un résultat PCR positif n'ont pas reçu moins d'antibiotiques que les autres. Les modifications de traitement n'ont pas été significatives.

**Conclusion :** L'impact de la PCR sur la prise en charge des PAC demeure faible et difficile à démontrer en pratique quotidienne. Cet outil nécessiterait d'être évalué continuellement tant au niveau de la prise en charge du patient qu'au niveau économique au vu des coûts qu'il engendre, dans l'optique de définir dans l'avenir des indications d'utilisation précises de la technique.

## Mots clés :

## Jury :

Président du Jury :	Professeur Alain GOUDEAU
Directeur de thèse :	<u>Docteur Leslie GUILLON-GRAMMATICO</u>
Membres du Jury :	Professeur Christian ANDRES
	Professeur Emmanuel RUSCH
	Docteur Laurent PLANTIER
	Docteur Antoine GUILLON
	Docteur Sandra AYMERIC