



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2023

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Performance et impact de la PCR pulmonaire multiplex chez les patients sous ventilation mécanique invasive suspects de pneumopathie, admis en réanimation au cours de la pandémie à SARSCoV2 : étude monocentrique rétrospective.

Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2023 à 16 heures
Au Pôle Formation
par **Emma CHAMBE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Assesseures :

Madame le Docteur Anahita ROUZE

Madame le Docteur Anne VACHEE

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK

Avertissements

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AET = aspiration endotrachéale

IGS II = index de gravité simplifié II

LBA = lavage broncho-alvéolaire

PAC = pneumopathie aiguë communautaire

PAH = pneumopathie acquise à l'hôpital

PAVM = pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PCR = polymerase chain reaction

PNP noso = pneumopathie nosocomiale

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë

UFC = unité formant colonie

Table des matières

Introduction	11
Matériel et méthodes	13
Design de l'étude	
Sélection des patients	
Paramètres microbiologiques	
Objectifs	
Statistiques	
Ethique	
Résultats	19
Caractéristiques démographiques et cliniques	
Données microbiologiques et performance de la PCR multiplex	
Impact sur la stratégie antibiotique	
Facteurs associés à la prise en compte des résultats de la PCR multiplex dans la stratégie antibiotique	
Discussion	30
Conclusion	37
Bibliographie	38
Annexes	39

Introduction

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique représentent la première cause d'infection nosocomiale dans les services de soins intensifs en France. Aggravant le pronostic des patients, celles-ci sont grevées d'une morbi-mortalité importante et constituent un enjeu majeur de santé publique. Depuis 2020 en France avec la pandémie à COVID 19, les services de soins intensifs font face à un nombre élevé d'hospitalisations pour SDRA sévères nécessitant une assistance respiratoire et pouvant conduire au décès (1,2). L'évolution d'un patient atteint de SARS-Cov2 en réanimation expose à un risque important de développer une surinfection bactérienne pulmonaire (3). En effet, la durée de ventilation mécanique chez ces patients est souvent prolongée, avec les risques inhérents à la ventilation mécanique, notamment les moyens invasifs d'accès aux voies aériennes et la sédation. De plus, l'immunodépression relative à l'infection virale et à la corticothérapie constitue également un facteur de risque d'infection bactérienne (4,5).

La morbi-mortalité de ces pneumopathies peut être réduite par la prescription précoce d'une antibiothérapie probabiliste (6). Chez les patients de réanimation, les critères diagnostiques de pneumopathie nosocomiale peuvent être pris en défaut par la présence d'une infection concomitante, par la précarité respiratoire des patients ou encore par l'administration antérieure d'antibiotiques. L'infection à SARS-Cov2 complique également ce diagnostic par ses caractéristiques propres. Il en résulte l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste pendant 48 à 72 heures jusqu'à l'obtention des résultats microbiologiques. Celle-ci est fréquemment à large spectre en réanimation en raison de l'instabilité des

patients et de la présence de facteurs de risque de bactéries multi-résistantes (7).

Le bon usage des antibiotiques (ou « antimicrobial stewardship » selon les termes anglo-saxons) implique des pratiques encourageant une utilisation appropriée et mesurée des antimicrobiens. En effet, la résistance aux antibiotiques constitue une menace pour la santé mondiale aujourd'hui (8). Les outils diagnostiques permettant une caractérisation rapide du pathogène causal constituent un levier dans la stratégie d'épargne des antibiotiques. La PCR pulmonaire multiplex permet de détecter un grand nombre de pathogènes respiratoires et leurs mécanismes de résistance en quelques heures. Sa performance ainsi que ses modalités d'utilisation en cas d'infections pulmonaires nosocomiales en réanimation ont été évaluées au cours d'études multicentriques de qualité du BioFire FilmArray Pneumonia Panel (9,10). Les données concernant son utilisation restent néanmoins peu nombreuses (11,12), notamment dans le contexte de la pandémie à Sars-Cov2 (13,14). L'impact de ce test dans la stratégie diagnostique et thérapeutique, en temps réel, dans un service de réanimation, reste à évaluer. Notre étude vise à optimiser la place de la PCR multiplex lors de la suspicion d'un épisode infectieux pulmonaire afin de soutenir une utilisation adéquate et raisonnée des antimicrobiens. Cette étude d'évaluation des pratiques de soins a mesuré l'impact de l'utilisation de la PCR multiplex pulmonaire sur la gestion des antibiotiques en cas de suspicion de pneumopathie bactérienne chez un patient sous ventilation mécanique, au cours de la pandémie à Sars-CoV2.

Matériel et méthodes

Design de l'étude

Cette étude rétrospective monocentrique d'évaluation des pratiques de soins a été menée au sein du service de réanimation de l'hôpital Victor Provo à Roubaix au cours de la pandémie à SARS-CoV2. La période d'inclusion s'est étendue du 1er novembre 2020 au 1er mars 2022 inclus.

Sélection des patients

Tous les patients suspects de pneumopathie admis dans le service de réanimation polyvalente de l'Hôpital Victor Provo, sous ventilation mécanique et ayant bénéficié de la réalisation simultanée d'une PCR multiplex et d'une analyse microbiologique standard (sur aspiration endotrachéale ou liquide de lavage broncho-alvéolaire) ont été inclus. Les caractéristiques démographiques et les données cliniques des patients ont été colligées à partir des données recueillies dans le dossier médical de chaque patient inclus.

L'extraction des données microbiologiques a été effectuée à partir des résultats générés par le laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier de Roubaix permettant l'analyse de l'ensemble des prélèvements pulmonaires conduisant à la réalisation d'une PCR multiplex pendant la période d'inclusion.

Plusieurs tests effectués chez le même patient mais prélevés lors d'épisodes infectieux distincts dans le temps ont été considérés comme indépendants et ont donc été inclus dans l'analyse. N'ont pas été inclus les prélèvements réalisés hors ventilation mécanique, ainsi que ceux dont la PCR multiplex et l'analyse microbiologique standard n'étaient pas concomitantes.

La décision de réalisation d'un test PCR multiplex face à une suspicion de pneumopathie était à la discrétion du médecin en charge du patient. Les épisodes infectieux étaient classés en pneumopathie aiguë communautaire (PAC) survenant avant les 48 premières heures d'hospitalisation, en pneumopathie acquise à l'hôpital (PAH) / pneumopathie nosocomiale survenant après 48h d'hospitalisation, ou en pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) diagnostiquée à plus de 48h de l'intubation oro-trachéale (7).

Le suivi des patients dans le cadre de cette étude a été centré sur l'épisode infectieux pulmonaire, avec un J0 correspondant au jour de la réalisation des prélèvements respiratoires. L'évaluation de la stratégie antibiotique a été effectuée à J-1, J0, J1, J2, J3, permettant d'analyser les changements d'antibiothérapie après l'acquisition du résultat de la PCR (J0-J1) et la sélection de l'antibiothérapie définitive après résultat de la culture standard à (J2-J3). Le pronostic a été évalué à la résolution de l'épisode infectieux concerné. Les patients ont été suivis jusqu'à leur décès ou leur sortie de réanimation.

Un flow chart a été réalisé afin d'évaluer le nombre de patients pour lesquels les données d'intérêt étaient manquantes : patients n'ayant pas bénéficié de la réalisation concomitante de la PCR et de la culture microbiologique, patients décédés avant l'initiation d'une antibiothérapie.

Paramètres microbiologiques

Pour chaque épisode infectieux, la documentation microbiologique consistait en deux prélèvements respiratoires simultanés.

L'un était destiné au test de biologie moléculaire, la PCR multiplex, intégrée au sein du BioFire FilmArray Pneumonia Panel utilisé à l'hôpital de Roubaix. Ce test, simple d'utilisation car entièrement intégré, est représenté par une cassette unique. Celle-ci englobe l'échantillonnage, la lyse de l'échantillon et la purification de l'acide nucléique, la transcription inverse et les PCR de phase 1 et 2 pour la détection puis l'analyse (15). Le délai d'exécution machine du test une fois l'échantillonnage effectué est d'environ 1 heure. L'identification concerne 34 cibles, 18 bactéries, 9 virus et 7 gènes de résistance aux antibiotiques (annexe 1). Seules les identifications bactériennes et leurs gènes de résistance ont été analysées dans cette étude.

Ce panel Pneumonia permet une analyse semi-quantitative des bactéries dont la valeur est calculée en fonction de l'amplification de la séquence bactérienne selon un standard interne de quantification. La quantité d'ADN bactérien est alors rapportée en copies/ml (10^4 / $> 10^7$). Pour l'identification des gènes de résistance, l'analyse était qualitative (détecté/non détecté). La durée d'obtention de la PCR correspond au temps imparti entre le prélèvement respiratoire au lit du patient jusqu'à la validation du résultat par le biologiste et sa communication au réanimateur.

Ce test PCR était confronté à l'analyse microbiologique par culture bactériologique conventionnelle (standard-of-care, SOC) d'un prélèvement simultané. La mise en culture et l'antibiogramme étaient effectués au laboratoire suivant les recommandations du comité Français de l'antibiogramme (CASFM / EUCAST : Société Française de Microbiologie Ed ; 2020). Seuls les micro-organismes isolés à des seuils significatifs ont été considérés. Ces seuils,

exprimés en unités formant colonies (UFC) correspondent à 10^4 UFC/ml pour les LBA et 10^5 UFC/ml pour les AET.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact, en vie réelle, de la réalisation d'une PCR pulmonaire multiplex sur l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste.

Les changements d'antibiothérapie au vu de la PCR sont évalués à J0-J1 après le rendu de son résultat. La détermination de l'antibiothérapie définitive après résultat de la culture standard est réalisée à J2-J3.

Le critère de jugement principal est représenté par la proportion de changements appropriés de l'antibiothérapie probabiliste suite aux résultats de la PCR. On définit un changement approprié par : une absence d'initiation ou une interruption de l'antibiothérapie en cas de résultat PCR négatif ; une initiation, optimisation ou désescalade de l'antibiothérapie appropriée en cas de résultat PCR positif. L'initiation appropriée correspond à l'introduction d'un antibiotique efficace sur la bactérie identifiée par PCR, non traitée par l'antibiothérapie probabiliste. L'optimisation concerne l'utilisation d'une céphalosporine de 4^{ème} génération à la place d'une céphalosporine de 3^{ème} génération en cas de détection d'une entérobactérie du groupe 3. La désescalade correspond au changement d'une β -lactamine pour une autre d'un spectre plus étroit (16). La proportion de changements inappropriés est définie par le taux de prélèvements pour lesquels le résultat de la PCR n'a pas été pris en compte dans la stratégie antibiotique.

Le premier objectif secondaire de notre étude était de déterminer les facteurs associés significativement à une modification appropriée de l'antibiothérapie probabiliste suite aux résultats de la PCR multiplex.

Le deuxième objectif secondaire était d'évaluer la concordance entre les résultats de la PCR multiplex et ceux de la culture standard (considérée comme la méthode diagnostique de référence). Il était ainsi considéré comme faux positif la détection par PCR d'une bactérie non présente en culture, et comme faux négatif l'absence d'une bactérie en PCR alors qu'elle était mise en évidence en culture (PCR non concordantes). Les résistances bactériennes aux antibiotiques n'ont pas été prises en compte dans l'analyse des concordances entre la PCR et la culture.

Le troisième objectif secondaire était d'évaluer la performance de la PCR multiplex dans la sous-catégorie des prélèvements par aspiration endotrachéale.

Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R. Tous les tests statistiques ont été bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ième et 75ième percentiles) dans le cas contraire.

Les variables qualitatives ont été comparées avec le test du Chi2 ou le test de Fisher quand les conditions de réalisation n'étaient pas remplies. Les variables

quantitatives ont été comparées avec un test de Student ou un test de Wilcoxon en cas de distribution non Gaussienne.

Une analyse de concordance des résultats des PCR par rapport aux cultures (méthode de référence) a été réalisée avec un test du Kappa de Cohen dans la sous-population des patients ayant bénéficié d'un examen cytbactériologique d'une aspiration endotrachéale (ECBT).

Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour identifier les facteurs prédictifs d'un changement approprié de l'antibiothérapie.

Les variables analysées dans l'analyse multivariée sont le ratio P/F, le statut Covid, la durée de ventilation mécanique, l'IGS 2, la présence d'une antibiothérapie préalable au prélèvement à J-1 et celle avec un $p < 0,20$ dans l'analyse univariée.

En raison de deux décès au cours du suivi, l'analyse de l'impact de la PCR multiplex sur la stratégie antibiotique (en pourcentage de stratégie appropriée, puis sur la l'évolution des antibiothérapies) a été effectuée sur les 104 prélèvements analysables avec suivi antibiotique complet.

Ethique

Le projet a été déclaré conforme à la méthodologie de référence des dispositions CNIL de la MR-004 et a reçu un avis favorable du comité d'éthique interne du Centre Hospitalier de Roubaix.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques

Le Flow-chart des inclusions est présenté en Figure 1. Sur 158 prélèvements ayant conduit à la réalisation d'une PCR multiplex durant la période d'inclusion, 52 échantillons ont été exclus. Sur les 106 prélèvements analysés, 85 correspondaient à des AET et 21 à des LBA. Les données sont manquantes pour 2 patients du fait d'un décès précoce survenu après résultat de la PCR mais avant réévaluation de l'antibiothérapie suite à la culture. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1. L'âge moyen était de 63 ans, avec une majorité de patients de sexe masculin (67,9%). Dans le contexte de la pandémie COVID-19 dans lequel l'étude a été conduite, 73,6% des patients étaient positifs au Sars-Cov2. Le ratio P/F moyen était de $149,2 \pm 68,9$ et l'IGSII moyen de 49 ± 21 . Sur les 106 épisodes de pneumopathie, 47,2% étaient des pneumonies acquises sous ventilation mécanique, 37,7% des pneumopathies nosocomiales et 15,1% des pneumonies communautaires. La mortalité en réanimation était de 54,7%.

Figure 1. Flow-chart des inclusions des prélèvements pulmonaires sur la période de l'étude selon les critères de sélection.

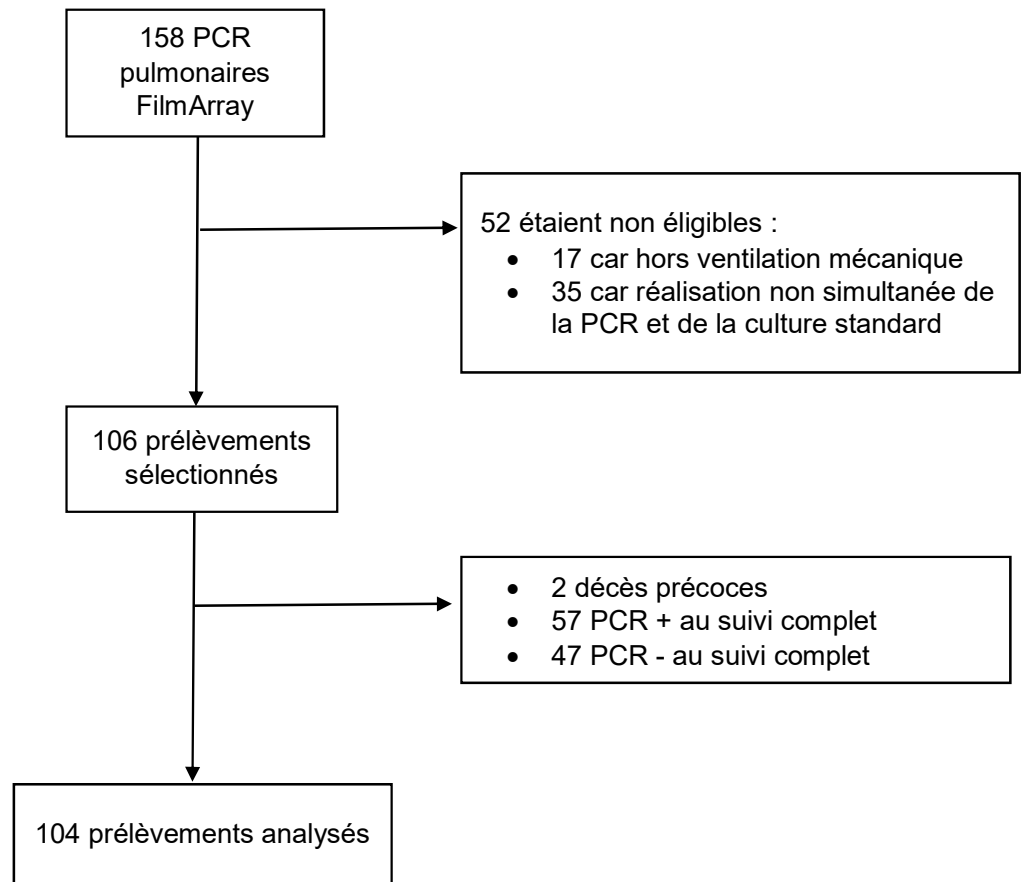


Tableau 1. Caractéristiques démographiques, cliniques et paracliniques de la population d'intérêt

Démographie	
Sexe (homme)	72.0 (67.9%)
Age (en années)	63 ±11
BMI	28.6 ±5.5
Antécédents	
Diabète	43.0 (40.6%)
HTA	46.0 (43.4%)
IRC	24.0 (22.6%)
DFG <30	10.0 (9.43%)
Cancer	5.00 (4.72%)
Hémopathie	17.0 (16.0%)
Immunodépression	23.0 (21.7%)
Allergie antibiotique	4.00 (3.77%)
Pathologie	
COVID +	78.0 (73.6%)
Pneumopathie	
PAC	16.0 (15.1%)
PAVM	50.0 (47.2%)
Nosocomiale	40.0 (37.7%)
Prise en charge de réanimation	
IGS II à l'entrée	49 ±21
Antibiothérapie en cours à J0	91 (85,8%)
Recours à des amines à J0	71.0 (67.0%)
PaO2/FiO2 à J0	149.2 ±68.9
Durée totale de séjour en réanimation (jours)	34.3 ±38.7
Décès	58.0 (54.7%)
Diagnostic microbiologique	
Type de prélèvement	
AET	85.0 (80.2%)
LBA	21.0 (19.8%)
Culture positive	40.0 (37.7%)
PCR positive	58.0 (54.7%)
Délai résultat PCR (en heures)	17.7 ± 14.5
Délai admission hôpital-PCR (en jours)	11.5 ±10.5
Délai admission réanimation-PCR (en jours)	8.1 ±7.6
Délai VM-PCR (en jours)	5.6 ±7.2

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type.

BMI : Body Mass Index ; HTA : hypertension artérielle ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; PAC : pneumopathie aiguë communautaire ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; AET : aspiration endo-trachéale ; LBA : Lavage broncho-alvéolaire ; Délai- VM : délai de ventilation mécanique.

Données microbiologiques et performance de la PCR multiplex

Le délai moyen de communication des résultats de la PCR multiplex au clinicien était de 17,7 heures, avec un écart-type de 14,5 heures. Les résultats des PCR et des cultures standards sont résumés dans le tableau 2. Les bactéries les plus fréquemment identifiées par PCR dans notre étude étaient *Staphylococcus aureus* (20,8% des PCR), *Haemophilus influenzae* (13,2%), *Escherichia coli* (11,3%), *Enterobacter aerogenes* (9,43%) et *Pseudomonas aeruginosa* (9,43%). En culture, les pathogènes les plus fréquemment isolés étaient *Staphylococcus aureus* (7,55% des cultures), *Enterobacter aerogenes* (6,60%) et *Pseudomonas aeruginosa* (6,60%). La PCR a permis d'identifier 5 mécanismes de résistance, 1 carbapénémase (NDM), 3 BLSE (CTX-M) et 1 gène de résistance à la méthicilline (*mec A/C*). En culture standard, 5 céphalosporinases ont été détectées et une mutation à la protéine de liaison des pénicillines (PLP), non détectables par la PCR.

Tableau 2. Bactéries identifiées par m-PCR et par culture standard, en nombre de prélèvement positif (%).

Bactéries		Identifiées par PCR	Isolées en culture	
Gram +	<i>Staphylococcus aureus</i>	22 (20,8%)	8 (7,55%)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5 (4,72%)	2 (1,89%)	
	<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1 (0,94%)	
Gram -	<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (13,2%)	1 (0,94%)	
	<i>Escherichia coli</i>	12 (11,30%)	6 (5,66%)	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	10 (9,43%)	7 (6,60%)	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (9,43%)	7 (6,60%)	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (6,60%)	6 (5,66%)	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	4 (3,77%)	0	
	<i>Proteus spp</i>	4 (3,77%)	2 (1,89%)	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (2,83%)	2 (1,89%)	
	<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,94%)	0	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (0,94%)	1 (0,94%)	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0,94%)	0	
	<i>Hafnia alvei</i>	0	4 (3,77%)	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	2 (1,89%)	
	<i>Morganella morganii</i>	0	1 (0,94%)	
	Autre	<i>Aspergillus sp.</i>	0	4 (3,77%)

La table de concordance PCR-culture standard est affichée dans le Tableau 3. Dans cette analyse, les PCR positives ne retrouvant pas un germe détecté en culture étaient considérées comme négatives. De la même manière, une culture positive à un seul des germes identifiés par la PCR classait cette dernière en fausse positive. L'analyse de concordance des résultats de la PCR multiplex par rapport à la culture retrouvait une sensibilité du test de 51,72%, une spécificité de 55,84%, une valeur prédictive positive de 30,61% et une valeur prédictive négative de 75,44% (Kappa = 0,06 ; IC 95% [-0.11, 0.24] ; p=0.49. Les pathogènes positifs en PCR mais non retrouvés en culture dans notre étude étaient *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Escherichia coli*. Ainsi, dans 12 cas sur 14, *Haemophilus influenzae* était identifié par PCR mais pas en culture. De façon similaire, dans 14 cas sur 22, *S. aureus* était identifié par PCR mais pas en culture. On retrouvait 14 bactéries isolées en culture

mais non identifiées par la PCR représentées majoritairement par *Hafnia alvei* (3,77%), *Aspergillus sp.* (3,77%), puis *Stenotrophomonas maltophilia* (1,89%).

Une analyse de la performance du test PCR a été réalisée dans la sous-catégorie des patients ayant bénéficié d'un prélèvement par aspiration endotrachéale. Celle-ci retrouvait une sensibilité de 57,14% et une spécificité de 53,13% ; une valeur prédictive positive de 28,57% et une valeur prédictive négative de 79,07% (Kappa = 0,08 IC95% [-0.11 ; 0.26] - p=0.41).

Tableau 3. Tableau de contingence de la PCR – culture standard dans l'ensemble des prélèvements (LBA et AET) et dans la sous-catégorie des AET.

		Culture de l'ensemble des prélèvements (LBA et AET)		
		positive	négative	
PCR sur LBA et AET	positive	15	34	49
	négative	14	43	57
		29	77	106
		Culture des AET		
		positive	négative	
PCR sur LBA et AET	positive	12	30	42
	négative	9	34	43
		21	64	85

Impact sur la stratégie antibiotique

Sur les 47 PCR négatives, 16 d'entre elles soit 34,04% ont conduit à une stratégie antibiotique appropriée. Concernant les PCR positives, 51/57 soit 89,47% d'entre elles ont abouti à une attitude appropriée sur la stratégie antibiotique. Parmi elles, 33 PCR positives ont conduit à l'initiation d'une antibiothérapie adéquate. Les 6 antibiothérapies inappropriées concernaient 3 pneumopathies à *Staphylococcus aureus* traitées par pipéracilline-tazobactam sans décrémentation ; une pneumopathie poly-microbienne traitée par amoxicilline-acide clavulanique sans couverture d'un *Pseudomonas aeruginosa* ; une pneumopathie à *Staphylococcus aureus* avec gène mec A/C traitée par amoxicilline-acide clavulanique ; enfin une pneumopathie poly-microbienne (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et *Moraxella catarrhalis*) traitée par pipéracilline-tazobactam sans décrémentation. Les proportions de changements appropriés sont présentées dans le Tableau 4.

Tableau 4. Proportion de stratégies antibiotiques appropriées suite aux résultats de la PCR.

PCR -	Stratégie appropriée	16/47 (34.04%)
	Arrêt traitement	8/47 (17.02%)
	Absence initiation	8/47 (17.02%)
PCR +	Stratégie appropriée	51/57 (89.47%)
	Initiation adéquate	33/57 (57.89%)
	Optimisation	2/57 (3,51%)
	Escalade appropriée	9/57 (15,79%)
	Désescalade	7/57 (12,28%)

La nature de l'antibiothérapie initiale et les modifications d'antibiothérapie suite aux résultats de la PCR puis à ceux de la culture sont résumées par les histogrammes des Figures 2 et 3.

Les modifications d'antibiothérapie à J0-J1, après obtention des résultats de la PCR sont représentées par 7 désescalades (12%), essentiellement décrémentation de la pipéracilline-tazobactam en céphalosporine de 3^{ème} génération. L'escalade appropriée concernait 9 prélèvements (16%), dont 2 incrémentations en carbapénèmes, 1 en ceftazidime-avibactam, 3 en pipéracilline-tazobactam et 3 en céphalosporine de 3^{ème} génération.

A J2-J3, en cas de PCR négative, l'obtention des résultats de la culture et de l'antibiogramme ne conduisait jamais à l'arrêt des antibiotiques, malgré une culture négative dans 75,4% des cas. En cas de PCR positive, l'antibiothérapie était modifiée après obtention des résultats microbiologiques standards, à J2 ou J3 dans 10 cas, soit 17,5% des PCR positives. Les raisons étaient : une antibiothérapie inappropriée dans 4 cas car des mécanismes de résistance étaient détectés après culture, une escalade malgré une antibiothérapie appropriée dans 2 cas, et une désescalade dans 4 cas du fait d'une culture négative.

Figure 2. Evolution des antibiothérapies à J-1, J0-J1 et J2-J3 de la PCR, lorsque celle-ci était négative.

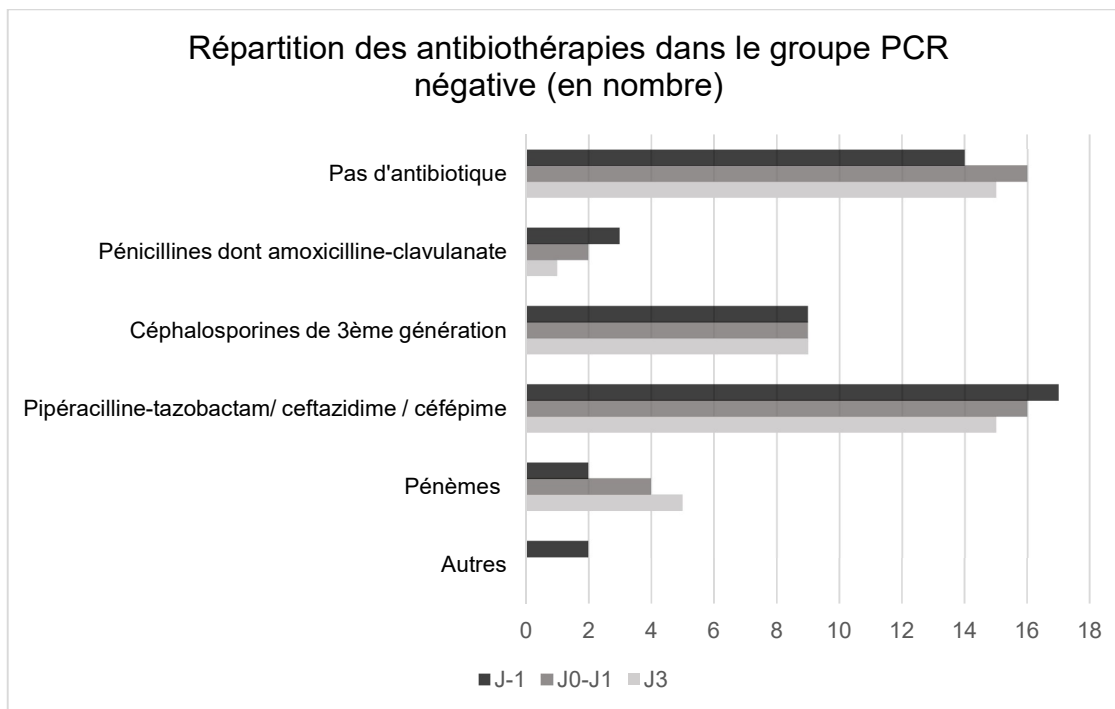
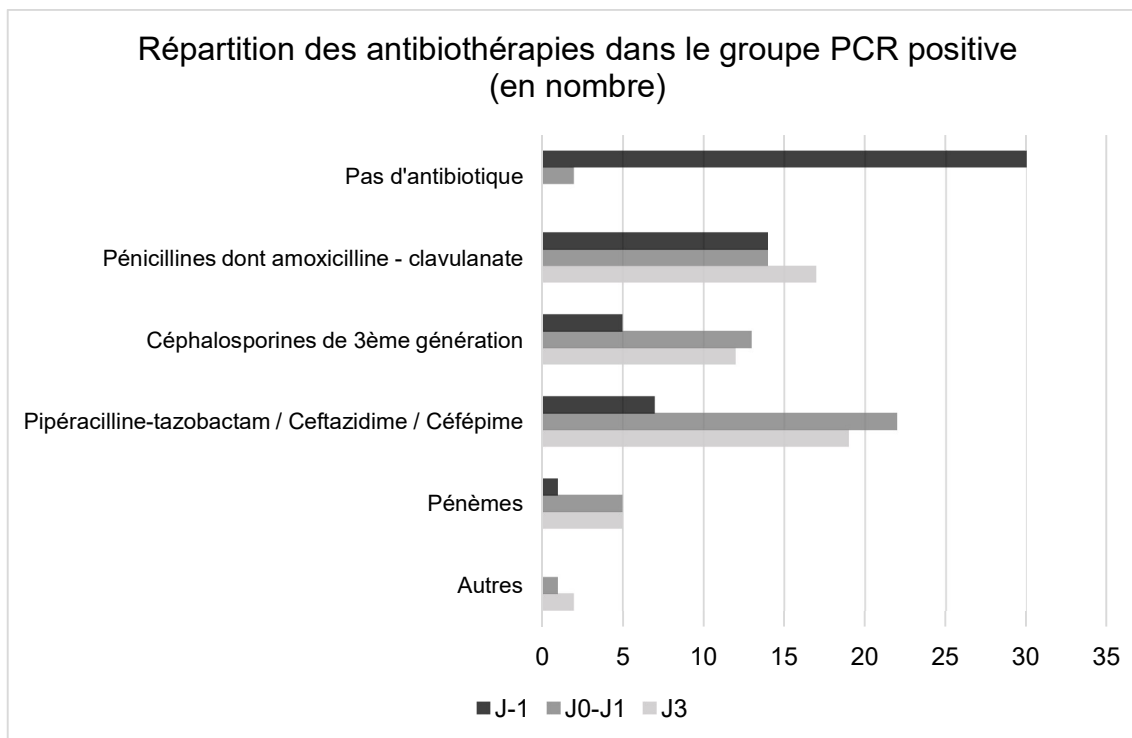


Figure 3. Evolution des antibiothérapies à J-1, J0-J1 et J2-J3 de la PCR, lorsque celle-ci était positive.



Facteurs associés à la prise en compte des résultats de la PCR multiplex dans la stratégie antibiotique :

En analyse univariée (annexe 2), les facteurs associés à une stratégie antibiotique appropriée après obtention des résultats de la PCR multiplex sont la présence d'une insuffisance respiratoire chronique (29,9% vs 10,8% ; $p=0,03$), un score IGS II plus faible ($46,1 \pm 17,8$ vs $56,2 \pm 24,4$; $p=0,02$), l'absence d'antibiothérapie préalable à la PCR (81% vs 49%, $p<0,01$), le caractère positif de la PCR multiplex (76% vs 16%, $p<0,01$).

Concernant l'analyse multivariée, le seul facteur significativement associé à une stratégie antibiotique appropriée est la mise en évidence d'au moins un pathogène par la PCR (OR : 96,60 ; IC95% [9,72- 960,20], $p<0,001$). Inversement, le score IGS II apparaît comme un facteur significativement associé à une stratégie antibiotique non appropriée (OR : 0,96 ; IC95% [0,931- 0,997], $p=0,034$).

Les facteurs associés au caractère approprié de la stratégie antibiotique suite aux résultats de la PCR sont présentés dans le Tableau 5, en analyse uni et multivariée.

Tableau 5. Analyse des facteurs associés à un changement approprié de l'antibiothérapie probabiliste après résultat de la PCR multiplex, en analyse univariée et multivariée.

	Univariée		Multivariée		p-value
	Odds ratio	IC à 95%	Odds ratio	IC à 95%	
(Intercept)			0,44	[0.01, 20.41]	0,675
Sexe (homme)	2,24	[0.96 ; 5.25]	1,26	[0.31, 5.11]	0,748
Diabète	0,53	[0.23 ; 1.20]	0,68	[0.18, 2.52]	0,56
IRC	3,51	[1.10 ; 11.22]	3,64	[0.68, 19.48]	0,132
DFG<30	5,59	[0.68 ; 45.96]	9,88	[0.63, 153.91]	0,102
Hémopathie	0,36	[0.12 ; 1.07]	0,2	[0.02, 2.59]	0,218
Immunodépression	0,37	[0.14 ; 0.96]	0,62	[0.08, 5.02]	0,658
COVID +	0,81	[0.32 ; 2.04]	5,19	[0.60, 44.94]	0,135
IGS II à l'entrée	0,98	[0.96 ; 1.00]	0,96	[0.931, 0.997]	0,034
PaO2/FiO2	1	[0.99 ; 1.00]	1	[0.994, 1.015]	0,366
Antibiothérapie avant PCR	0,23	[0.09 ; 0.59]	0,38	[0.10, 1.49]	0,166
Délai VM-PCR (en jours)	1,03	[0.97 ; 1.09]	1,02	[0.93, 1.13]	0,661
PCR positive	0,06	[0.02 ; 0.17]	96,6	[9.72, 960.20]	<0.001

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type. OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de confiance ; p = risque de première espèce à 5%.

IRC : insuffisance respiratoire chronique ; DFG <30 : débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1.73m² ; IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; Délai- VM/PCR : délai entre l'initiation de la ventilation mécanique et le résultat de la PCR.

Discussion

Cette étude visait à évaluer l'impact de la PCR pulmonaire multiplex en vie réelle sur la prise en charge des patients sous ventilation mécanique invasive suspects de pneumopathie dans un service de réanimation polyvalente. Elle a mis en évidence un impact de la PCR multiplex sur la stratégie antibiotique dans près de deux tiers des cas. La PCR multiplex a permis l'instauration ou l'adaptation précoce d'une antibiothérapie en cas de résultats positifs dans presque 90% des cas et une épargne antibiotique en cas de résultats négatifs dans plus d'un tiers des cas.

Dans notre étude, les résultats de la PCR ont été comparés à ceux de la culture standard (gold standard) rendus 48 à 72h après la réalisation des prélèvements. Concernant la performance microbiologique de la PCR, notre étude a retrouvé une sensibilité de 51,72% et une spécificité de 55,84%. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 30,61% et de 75,44%. La concordance entre la PCR et la culture était de 54,72%. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de performance du FilmArray pour le diagnostic rapide des pneumonies acquises à l'hôpital menée par Lise Crémet et al. (17). Les auteurs retrouvaient une concordance de 56,6% dans les LBA et de 56,1% dans les AET. Cependant des scores de performance plus élevés ont été rapportés dans des études similaires (10,12) avec des sensibilités et spécificités supérieures à 80%. Plusieurs explications peuvent être avancées concernant ces différences de performance de la PCR multiplex. Notre étude révélait un nombre important de faux positifs, la PCR conduisant à l'identification de bactéries supplémentaires. Cet excès de sensibilité de la PCR a été retrouvée dans de nombreuses études. Céline Monard et al (12) retrouvaient une documentation microbiologique presque deux fois plus fréquente par PCR multiplex en comparaison

à la culture. Quant à l'équipe de Blake W. Buchan et al (10), ils mettaient en évidence une augmentation de 94,8% du nombre total de bactéries détectées, et l'équipe de Lee et al (18) de 70,3%.

Dans notre étude les faux positifs de la PCR concernaient majoritairement *H. influenzae* mais aussi *S. aureus*. Plusieurs auteurs ont rapporté la fréquence des faux positifs de la PCR multiplex en cas d'identification de *H. influenzae* (18,19). Cette discordance peut s'expliquer par une culture difficile de *Haemophilus* en milieu standard, nécessitant un milieu enrichi spécifique. Ainsi, Lise Crémet et al (17) ont démontré que pour plus de 50% des PCR positives à *Haemophilus influenzae*, soit la culture revenait positive après utilisation de milieu enrichi, soit cette bactérie était envahie dans la culture par d'autres pathogènes de la flore commensale, et donc non identifiée comme pathogène. Murphy et al (9) retrouvaient des résultats similaires. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* et *Pseudomonas aeruginosa* étaient les bactéries les plus souvent associées aux faux positifs de la PCR. La culture standard présente des limites. En effet, les techniques de mise en culture sont basées sur la recherche des pathogènes dominants et les bactéries minoritaires ne sont pas analysées. Il est difficile de déterminer si ces PCR positives correspondent à de vraies infections avec une culture prise à défaut ou à une simple contamination des prélèvements respiratoires par la flore oropharyngée. Compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, aucun test microbiologique supplémentaire n'a été réalisé en cas de résultats discordants. Cependant, notre objectif était une évaluation en vie réelle de la PCR multiplex pulmonaire BioFire FilmArray et la culture standard bien qu'imparfaite reste la méthode diagnostique de référence en routine.

La concordance entre PCR et culture standard est non seulement influencée par l'épidémiologie bactérienne des pneumopathies mais également par l'utilisation préalable d'antibiotiques. Ainsi nos résultats montrent que 47,06% des PCR positives mais non concordantes avec la culture concernaient des patients ayant reçu au moins une dose d'antibiotique actif contre la bactérie identifiée dans les 24 heures précédant le prélèvement. Des résultats similaires sont retrouvés dans l'étude menée par Buchan et al (10), avec 49,3% des échantillons positifs en PCR mais négatifs à la culture concernant des patients ayant reçu une dose d'antibiotique dans les 72 heures. L'exposition aux antibiotiques peut expliquer cet excès de sensibilité de la PCR par rapport à la culture. La prise en compte des bactéries isolées en culture à des taux inférieurs au seuil de significativité réduit la discordance entre les 2 techniques (11,13). Le panel FilmArray pulmonaire fournit des résultats semi-quantitatifs exprimés en copies/ml. On distingue 4 catégories : 10^4 , 10^5 , 10^6 , ou $\geq 10^7$ copies/ml. Cependant, il n'existe pas de corrélation clairement établie entre les seuils de la PCR (copies/ml) et ceux de la culture (UFC/ml). Cette concordance varie en fonction des microorganismes en cause et de l'inoculum (20). Elle est moins bonne en cas d'inoculum faible. L'ensemble des bactéries identifiées par PCR est donc pris en compte. La question des seuils de détection de la PCR et de leur pertinence clinique nécessite des investigations supplémentaires. Enfin, notre population a majoritairement bénéficié de la réalisation d'une AET plutôt que d'un LBA, augmentant le risque de faux positifs et donc d'un excès de sensibilité de la PCR. L'utilisation de l'examen cyto bactériologique de l'aspiration endotrachéale (ECBT) est recommandée au même titre que le LBA pour le diagnostic de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (21) et les recommandations sont en faveur d'un diagnostic non-invasif (22,30). Nous avons réalisé une analyse de la performance du test PCR dans la sous-catégorie des patients

ayant bénéficié d'un prélèvement par aspiration endotrachéale. Celle-ci retrouvait une sensibilité de 57,14% et une spécificité de 53,13%, une valeur prédictive positive de 28,57% et une valeur prédictive négative de 79,07%. D'un point de vue de l'utilisation en pratique clinique, une valeur prédictive négative plus élevée en cas de test PCR réalisé sur une AET permettrait une désescalade antibiotique en cas de résultats négatifs plus en confiance (22).

Dans notre étude, 14 faux négatifs étaient décrits dont majoritairement *Hafnia alvei*, *Aspergillus sp.*, *Sténotrophomonas maltophilia*. La PCR en tant qu'outil diagnostique vient compléter et renforcer une suspicion clinique mais ne doit pas être interprétée isolément. La culture reste nécessaire pour révéler les faux négatifs de la PCR (bactéries non présentes dans le panel) et permettre la réalisation d'un antibiogramme.

L'impact en vie réelle de la PCR multiplex pulmonaire dans notre service a été évalué par la proportion de stratégies antibiotiques appropriées aux résultats de la PCR. Dans notre étude, 55% des prélèvements pulmonaires révélaient une PCR positive. Un résultat positif de la PCR était indépendamment associé à une stratégie antibiotique appropriée. Ainsi, nous avons retrouvé 89% de stratégies antibiotiques appropriées en cas de PCR positive, dont 58% d'initiations, 12% de désescalades, et 16% d'escalades antibiotiques. En cas de PCR positive, l'antibiothérapie n'était modifiée après obtention des résultats microbiologiques standards à J2-J3 que dans 17,5% des cas. La PCR permettait l'optimisation précoce de l'antibiothérapie. En cas de PCR négative, l'absence d'initiation d'une antibiothérapie ou son interruption concernait un peu plus d'un tiers de nos patients. Par la diminution du nombre et de la durée d'antibiothérapies à large spectre, la PCR diminuait le risque écologique antimicrobien sans augmenter le risque individuel. A J2-J3, l'obtention d'une culture négative confirmant le résultat de la PCR, ne conduisait pas à plus d'interruptions de l'antibiothérapie mettant en

lumière la difficulté à appliquer une épargne des antibiotiques chez les patients graves suspects d'infection. Ainsi l'étude DIANA visant à évaluer la fréquence avec laquelle une dé-escalade antibiotique était réalisée chez les patients de réanimation et son impact pronostique ne retrouvait que 16% de dé-escalade bien qu'il ne soit pas mis en évidence d'impact délétère de son application sur la guérison clinique (23).

Plusieurs études antérieures ont évalué l'impact potentiel de la PCR multiplex pulmonaire sur le choix de l'antibiothérapie en cas de suspicion de pneumopathie nosocomiale ou acquise sous ventilation mécanique. La plupart simulait l'impact des résultats de la PCR puisqu'elles comparaient l'antibiothérapie prescrite en pratique par les cliniciens ignorants des résultats de la PCR, à celle choisie en théorie par des experts informés des résultats de la PCR (11,12,24,25). La réalisation de la PCR associée à l'avis d'expert permettrait une épargne antibiotique et une amélioration de l'adéquation de l'antibiothérapie empirique.

L'étude menée par Guillotin et al (24) montrait 37% d'antibiothérapies initiales à large spectre prédites en cas d'utilisation de la PCR multiplex versus 88% en cas d'application des recommandations. Buchan et al. (10) rapportaient un ajustement potentiel de l'antibiothérapie basé sur les résultats de la PCR chez 70% des patients de leur étude, permettant une épargne de 18000 heures cumulées d'antibiothérapie inutile. Les ajustements les plus fréquents étaient une désescalade ou un arrêt approprié chez 48% des patients. Une seule étude prospective randomisée a évalué l'impact effectif des résultats de la PCR. Cette étude menée par Darie et al (26) retrouvait une réduction de la durée d'antibiothérapies inappropriées de 38,6 heures pour les patients ayant bénéficié d'une PCR multiplex. Cependant les conclusions de cette étude étaient limitées par le caractère peu sévère des patients inclus et le faible taux de documentation bactérienne (27).

La spécificité de notre étude est qu'elle concernait une cohorte en vie réelle. Dans les études ayant évalué l'impact théorique de la PCR, la proportion de dé-escalade antibiotique anticipée en cas d'utilisation de la PCR était évaluée aux alentours de 40% (11,12). Cette proportion n'était que de 12% dans notre population. Nos résultats étaient comparables à ceux rapportés par Maataoui et al. qui retrouvaient 11% de désescalade après les résultats de la PCR en cas de pneumopathies à SARS-CoV2 dans une cohorte rétrospective en vie réelle (13). Dans notre cohorte, une PCR multiplex négative conduisait à un arrêt ou une absence d'initiation des antibiotiques pour 34% des patients. De façon similaire, Posteraro B et al. rapportaient dans une cohorte de patients admis en réanimation pour COVID-19, une interruption des antibiotiques chez un tiers des patients avec PCR négative (28). Dans notre cohorte, un score IGSII élevé était significativement associé à l'absence de prise en compte des résultats de la PCR. La PCR négative chez les patients avec symptômes mineurs ou étiologie alternative peut donc conduire de manière rassurante à l'absence d'antibiothérapie. L'algorithme en cas de PCR négative proposé par l'équipe de Novy et al (14) montre une épargne d'antibiotiques pour 65% des prélèvements. Ils proposent un arrêt de l'antibiothérapie probabiliste si la PCR est négative et que le patient ne présente pas de critère de sévérité tel un état de choc ou un ARDS, avec une absence de bactérie à Gram négatif à l'examen direct. Cette stratégie implique évidemment de prendre en compte le risque écologique de chaque service. De même, la collaboration microbiologiste-réanimateur est primordiale dans la stratégie antimicrobienne de ces infections. Enfin, la sévérité des patients reste un élément majeur à considérer chez les patients de réanimation. Maataoui et al (13) retrouve aussi une poursuite inappropriée supérieure à 50% des antibiotiques lorsque la PCR est négative du fait de la sévérité respiratoire des patients, avec attitude attentiste

jusqu'aux résultats de la culture. L'impact de la PCR, positive comme négative, est moindre chez les patients avec un ARDS ou choc septique sur une pneumopathie bactérienne par la nécessité de couvrir rapidement un spectre bactérien plus large.

Notre étude comporte des limitations qu'il convient de mentionner. Par son caractère rétrospectif, nous n'avons pu inclure toutes les PCR pulmonaires analysées car toutes n'ont pas bénéficié d'une culture concomitante. Inversement, tous les patients qui ont bénéficiés d'une culture bactériologique standard (AET ou LBA) n'ont pas bénéficié d'une PCR multiplex concomitante. Cela constitue un biais de sélection chez les patients ventilés lors de notre période d'inclusion. De la même manière, la nature monocentrique de notre étude nous expose à l'effet centre qui empêche l'extension des résultats à d'autres centres du fait des écologies de service et des stratégies d'équipe différentes. En raison d'une approche observationnelle rétrospective, des facteurs confondants liés au médecin, au patient et au type d'infection ont pu être méconnus. La suspicion de pneumopathie restait à la discrétion du médecin en charge du patient. Les critères infectieux précis n'ont pas été colligés, de même que la présence d'autres foyers infectieux pouvant indiquer la poursuite d'une antibiothérapie. De même, le pourcentage de guérison clinique à sept jours et la durée de ventilation mécanique n'ont pas été colligés. Les prélèvements étaient parfois réalisés le week-end, sans équipe de microbiologie pour délivrer un résultat rapide, expliquant l'écart-type important du délai de rendu des résultats de la PCR pulmonaire. De plus, l'infection à SARS-CoV2 concernait 74% de nos patients inclus. En raison d'un manque de données initial quant aux surinfections bactériennes et de la gravité de ces patients, la proportion d'antibiothérapies probabilistes était importante. Enfin, les critères de désescalade étaient limités par la gravité de la population incluse et un taux de décès important de 55%. Tabah et al retrouvait en effet une désescalade entreprise

plus souvent chez les patients ayant une évolution clinique déjà favorable (29). Malgré la gravité clinique de nos patients, une épargne antibiotique était réalisée pour 34% des PCR pulmonaires négatives.

Conclusion

Nos résultats étayent l'application en vie réelle du diagnostic microbiologique par PCR pulmonaire des pneumopathies en réanimation. Nécessitant une bonne collaboration microbiologiste-réanimateur, une bonne connaissance du test et une écologie de service favorable, la PCR permet une adaptation d'emblée optimale des antibiotiques comme une épargne de ceux-ci. Des investigations supplémentaires sont nécessaires en raison de la présence de nombreux faux positifs et du fait de la difficulté à considérer les résultats lorsque la situation clinique est défavorable.

Annexes

Annexe 1. Le BioFire FilmArray Pneumonia Panel.

BACTÉRIES

(Résultats semi-quantitatifs)

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

BACTÉRIES ATYPIQUES

(Résultats qualitatifs)

Chlamydia pneumoniae
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae

VIRUS

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

GÈNES DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Résistance à la méticilline
mecA/C

Carbapénémases

IMP
KPC
NDM
OXA-48-like
VIM

BLSE

CTX-M

Image extraite du site : biomerieux.fr / Diagnostic syndromique des Infections Respiratoires Basses pour de meilleures décisions thérapeutiques.

Annexe 2. Analyse des facteurs associés à un changement approprié de l'antibiothérapie probabiliste après résultat de la PCR multiplex, en analyse univariée.

Comparaison en fonction de l'antibiothérapie adaptée			
	Non 37 (35.58%)	Oui 67 (64.42%)	pValue
Sexe(homme)	21.0 (56.8%)	50.0 (74.6%)	0,1 †
Age (en année)	62.6 ±13.7	62.4 ±10.1	0,93 ¯
BMI	28.9 ±5.3	28.4 ±5.7	0,67 †
Diabète	19.0 (51.4%)	24.0 (35.8%)	0,18 †
HTA	17.0 (45.9%)	28.0 (41.8%)	0,84 †
IRC	4.00 (10.8%)	20.0 (29.9%)	0,05 †
DFG<30	1.00 (2.70%)	9.00 (13.4%)	0,09 ‡
Cancer	2.00 (5.41%)	3.00 (4.48%)	1 ‡
Hémopathie	9.00 (24.3%)	7.00 (10.4%)	0,11 †
Immunodépression	12.0 (32.4%)	10.0 (14.9%)	0,07 †
Allergie antibiotiques	2.00 (5.41%)	2.00 (2.99%)	0,61 ‡
COVID +	28.0 (75.7%)	48.0 (71.6%)	0,83 †
Pneumopathie			
PAC	8.00 (21.6%)	8.00 (11.9%)	
PAVM	14.0 (37.8%)	34.0 (50.7%)	0,3 †
PNPnoso	15.0 (40.5%)	25.0 (37.3%)	
IGS II à l'entrée	56.2 ±24.4	46.1 ±17.8	0,03 ¯
Recours à des amines	26.0 (70.3%)	43.0 (64.2%)	0,68 †
PaO2/FiO2	155.6 ±84.1	146.8 ±60.6	0,58 ¯
Antibiothérapie avant PCR	30.0 (81.1%)	33.0 (49.3%)	<0.01 †
Type de prélèvement			
AET	31.0 (83.8%)	54.0 (80.6%)	0,89 †
LBA	6.00 (16.2%)	13.0 (19.4%)	
PCR positive	6.00 (16.2%)	51.0 (76.1%)	<0.01 †
Délai résultat (en heures)	19.2 ±16.5	17.0 ±13.5	0,49 ¯
Délai admission hôpital-PCR (en jours)	11.8 ±13.2	11 ±8.7	0,74 ¯
Délai admission réanimation-PCR (en jours)	6.8 ±7.4	8.5 ±7.7	0,27 ¯
Délai VM-PCR (en jours)	4.6 ±7.2	6.0 ±7.2	0,34 ¯

† : test du χ^2 , ‡ : test du Fisher, ¯ : test de Student

Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées par la moyenne et l'écart type. OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de confiance ; p = risque de première espèce à 5%.

BMI : Body Mass Index ; HTA : hypertension artérielle ; PAC : pneumopathie aiguë communautaire ; PAVM : pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; PNPnoso : pneumopathie nosocomiale ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; DFG <30 : débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1.73m² ; IGS II : Index de Gravité Simplifié II ; AET : aspiration endo-trachéale ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; Délai- VM/PCR : délai entre l'initiation de la ventilation mécanique et le résultat de la PCR.

Bibliographie

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):579-82.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-62.
4. Jain S, Khanna P, Sarkar S. Comparative evaluation of ventilator-associated pneumonia in critically ill COVID-19 and patients infected with other corona viruses: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 28 sept 2021;92(2).
5. Timsit JF, Esaied W, Neuville M, Bouadma L, Mourvillier B. Update on ventilator-associated pneumonia. *F1000Research*. 29 nov 2017;6:2061.
6. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *J Crit Care*. 1 mars 2008;23(1):91-100.
7. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J [Internet]*. 1 sept 2017 [cité 6 nov 2021];50(3).
8. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, et al. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. juin 2018;6(6):e619-29.
9. Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, Carroll A, Stone H, Akerele O, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for Detection and Quantification of Agents of Lower Respiratory Tract Infection. Miller MB, éditeur. *J Clin Microbiol*. 24 juin 2020;58(7):e00128-20.
10. Buchan BW, Windham S, Balada-Llasat JM, Leber A, Harrington A, Relich R, et al. Practical Comparison of the BioFire FilmArray Pneumonia Panel to Routine Diagnostic Methods and Potential Impact on Antimicrobial Stewardship in Adult Hospitalized Patients with Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol*. 24 juin 2020;58(7):e00135-20.
11. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care*. 19 juin 2020;24:366.

12. Monard C, Pehlivan J, Auger G, Alviset S, Tran Dinh A, Duquaire P, et al. Multicenter evaluation of a syndromic rapid multiplex PCR test for early adaptation of antimicrobial therapy in adult patients with pneumonia. *Crit Care*. 14 juill 2020;24:434.
13. Maataoui N, Chemali L, Patrier J, Tran Dinh A, Le Fèvre L, Lortat-Jacob B, et al. Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. oct 2021;40(10):2227-34.
14. Novy E, Goury A, Thivilier C, Guillard T, Alauzet C. Algorithm for rational use of Film Array Pneumonia Panel in bacterial coinfections of critically ill ventilated COVID-19 patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. nov 2021;101(3):115507.
15. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. FilmArray, an Automated Nested Multiplex PCR System for Multi-Pathogen Detection: Development and Application to Respiratory Tract Infection. *PLoS ONE*. 19 oct 2011;6(10):e26047.
16. Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 1 juill 2015;21(7):649.e1-649.e10.
17. Crémet L, Gaborit B, Bouras M, Drumel T, Guillotin F, Poulain C, et al. Evaluation of the FilmArray® Pneumonia Plus Panel for Rapid Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit Patients. *Front Microbiol*. 25 août 2020;11:2080.
18. Lee SH, Ruan SY, Pan SC, Lee TF, Chien JY, Hsueh PR. Performance of a multiplex PCR pneumonia panel for the identification of respiratory pathogens and the main determinants of resistance from the lower respiratory tract specimens of adult patients in intensive care units. *J Microbiol Immunol Infect*. déc 2019;52(6):920-8.
19. Sansot M, Fradin E, Chenouard R, Kempf M, Kouatchet A, Lasocki S, et al. Performance of the extended use of the FilmArray® BCID panel kit for bronchoalveolar lavage analysis. *Mol Biol Rep*. 1 juin 2019;46(3):2685-92.
20. Poole S, Clark TW. Rapid syndromic molecular testing in pneumonia: The current landscape and future potential. *J Infect*. janv 2020;80(1):1-7.
21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 1 sept 2016;63(5):e61-111.
22. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, Smith SB, Pesce LL, Grant RA, et al. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 204(8):921-32.
23. De Bus L, Depuydt P, Steen J, Dhaese S, De Smet K, Tabah A, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. juill 2020;46(7):1404-17.
24. Guillotin F, Poulain C, Gaborit B, Bouras M, Cinotti R, Lakhel K, et al. Potential Impact of Rapid Multiplex PCR on Antimicrobial Therapy Guidance for Ventilated Hospital-Acquired Pneumonia in

Critically Ill Patients, A Prospective Observational Clinical and Economic Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 13 avr 2022;12:804611.

25. Erich BJ, Kilic A, Palavecino E, Williamson J, Johnson J, Ohl C, et al. Evaluation of the Potential Impact of a Multiplex Rapid Diagnostic Panel in Critically Ill Patients With Hospital-Acquired Pneumonia. *Cureus.* janv 2022;14(1):e21716.
26. Darie AM, Khanna N, Jahn K, Osthoff M, Bassetti S, Osthoff M, et al. Fast multiplex bacterial PCR of bronchoalveolar lavage for antibiotic stewardship in hospitalised patients with pneumonia at risk of Gram-negative bacterial infection (Flagship II): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 23 mai 2022 [cité 3 août 2022];0(0).
27. Dudoignon E, Coutrot M, Camelena F, Leone M, Dépret F. Multiplex bacterial PCR for antibiotic stewardship in pneumonia. *Lancet Respir Med.* 1 sept 2022;10(9):e78.
28. Posteraro B, Cortazzo V, Liotti FM, Menchinelli G, Ippoliti C, De Angelis G, et al. Diagnosis and Treatment of Bacterial Pneumonia in Critically Ill Patients with COVID-19 Using a Multiplex PCR Assay: A Large Italian Hospital's Five-Month Experience. *Microbiol Spectr.* 9(3):e00695-21.
29. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCI). *Intensive Care Med.* 1 févr 2020;46(2):245-65.
30. American Journal of Respiratory and critical care medicine, Volume 171, Issue 4, Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia.

AUTEURE : Nom : CHAMBE
Date de soutenance : 30/03/2023

Prénom : Emma

Titre de la thèse : Performance et impact de la PCR pulmonaire multiplex chez les patients sous ventilation mécanique invasive suspects de pneumopathie, admis en réanimation au cours de la pandémie à SARSCoV2 : étude monocentrique rétrospective.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Réanimation

DES + FST/option : Anesthésie - Réanimation

Mots-clés : PCR multiplex, pneumopathie, ventilation invasive, épargne antibiotique

Résumé :

Contexte : Les pneumopathies bactériennes sont fréquentes en réanimation et les résistances antibiotiques en constante augmentation. L'utilisation de la PCR multiplex pulmonaire peut mener à un diagnostic microbiologique rapide. Cette étude vise à évaluer l'impact de l'utilisation de la m-PCR dans la prescription initiale et l'adaptation précoce des antibiotiques chez les patients sous ventilation mécanique.

Méthode : Entre novembre 2020 et mars 2022, les patients ventilés suspects de pneumopathie et qui ont bénéficié de manière concomitante d'un prélèvement pulmonaire par PCR et d'une culture standard ont été inclus. Le critère de jugement principal correspond à l'impact de la m-PCR évalué en proportion de changement approprié par rapport à l'antibiothérapie initiale probabiliste suite au résultat de la m-PCR. La performance de la m-PCR par calcul de la sensibilité et spécificité a été évaluée pour l'ensemble des prélèvements et dans la sous-catégorie des aspirations endotrachéales (AET).

Résultats : 104 prélèvements ont été analysés dont 81% étaient des AET. 74% des patients étaient positifs à Sars-Cov2. Sur les 47 m-PCR négatives, 34% ont conduit à une stratégie antibiotique appropriée ainsi que 89% sur les 57 m-PCR positives. En analyse multivariée, une m-PCR positive à un germe était associée significativement à une stratégie antibiotique appropriée (OR 96.60 ; IC95% [9.72, 960.20] ; $p < 0.001$). Inversement, un score IGS II élevé était associé de manière significative à l'absence de stratégie antibiotique appropriée après résultat de la m-PCR (OR 0.96 ; IC95% [0.931, 0.997], $p = 0.034$).

Conclusion : Notre cohorte est en faveur d'un impact positif de la m-PCR chez les patients ventilés suspects de pneumopathie avec une épargne antibiotique chez un tiers des m-PCR négatives. L'impact est plus fort lorsque celle-ci est positive. Par ailleurs chez les patients les plus sévères, le résultat de celle-ci n'est pas considéré dans la stratégie antibiotique.

Composition du Jury :

Président : Mr. Le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

Mme. Le Docteur Anahita ROUZE,

Mme. Le Docteur Anne VACHEE

Directeur de thèse : Mme. Le Docteur Agnès MEYBECK