



Les (nouveaux) outils diagnostiques de la pneumonie

Guillaume Voiriot
Réanimation médicochirurgicale, Hôpital Tenon, AP-HP
GRC05 CARMAS, Faculté de Médecine de Créteil

Liens d'intérêts

J'ai reçu des subventions pour mener des recherches, de la part de :

- Janssen
- Biomérieux

J'ai été rémunéré pour des prestations de consultant, par :

- Astra-Zeneca
- Biomérieux

La pneumonie aigue communautaire (PAC)

- **Fréquente**

- Incidence 5-15/1000 patients
- **500 – 800 000 nouveaux cas par an en France**

- **Grave**

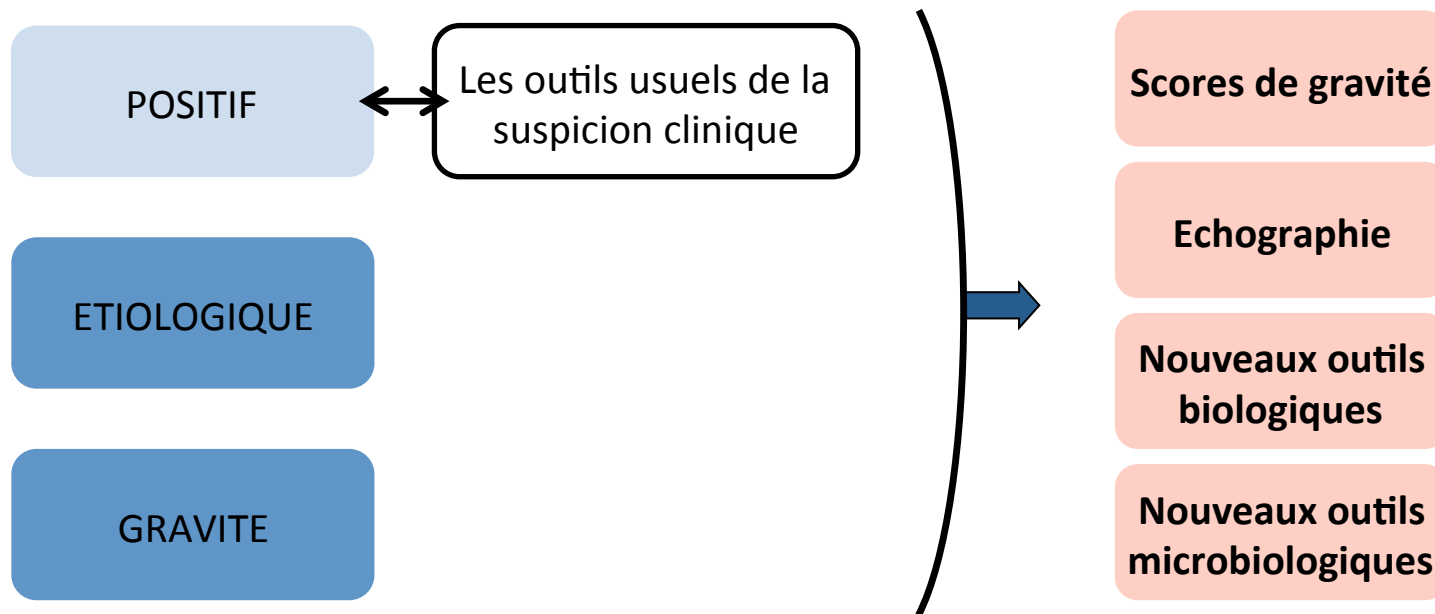
- Cause la plus fréquente de décès par infection
- Mortalité variant de 1% à 40% selon le secteur de prise en charge et les comorbidités

- **Coûteuse 10.1 milliards € / an**

- patients hospitalisés 5.7 milliards €, patients ambulatoires 0.5 milliard €, médicaments 0.2 milliard €
- coût indirect (jours non travaillés & retour à une activité normale) 3.6 milliards €

Welte T et al. *Thorax* 2012

Outils diagnostiques au cours de la pneumonie



L'histoire de Mr J.

Mr J.
71ans
Cardiopathie
ischémique
Tabac
BPCO stade IIB

L'histoire de Mr J.

Mr J.
71ans
Cardiopathie
ischémique
Tabac
BPCO stade IIB

Urgences

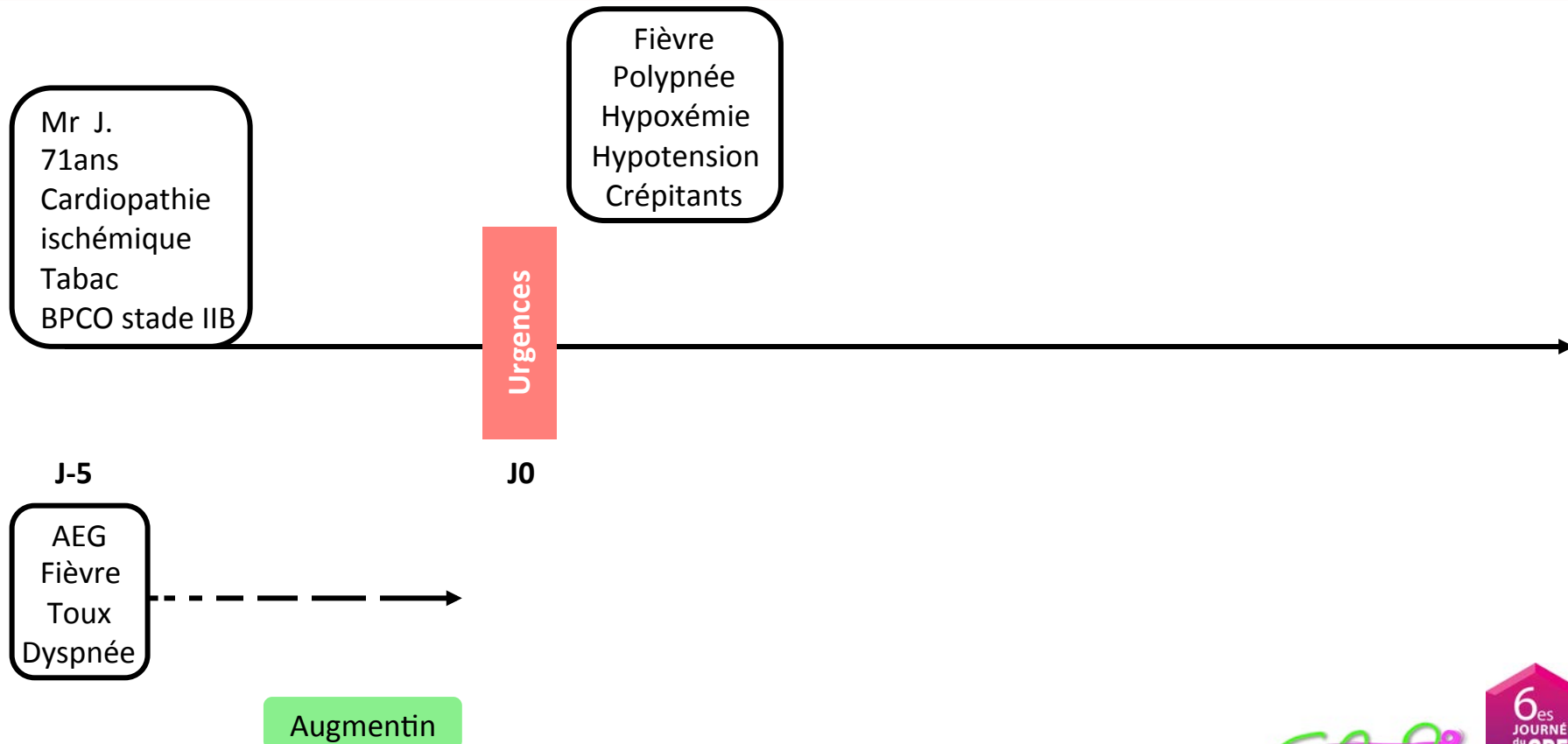
J-5

AEG
Fièvre
Toux
Dyspnée

J0

Augmentin

L'histoire de Mr J.



L'examen clinique n'est pas fiable

ORIGINAL INVESTIGATION

Diagnosing Pneumonia by Physical Examination

Relevant or Relic?

Joyce E. Wipf, MD; Benjamin A. Lipsky, MD; Jan V. Hirschmann, MD; Edward J. Boyko, MD, MPH;
Julie Takasugi, MD; Renee L. Peugeot, RN, MS; Connie L. Davis, ARNP, MS

Arch Intern Med. 1999;159:1082-1087

Etude américaine monocentrique

52 hommes consultant au SAU dans un tableau aigu associant toux et expectoration, examinés

"en aveugle" par 3 médecins

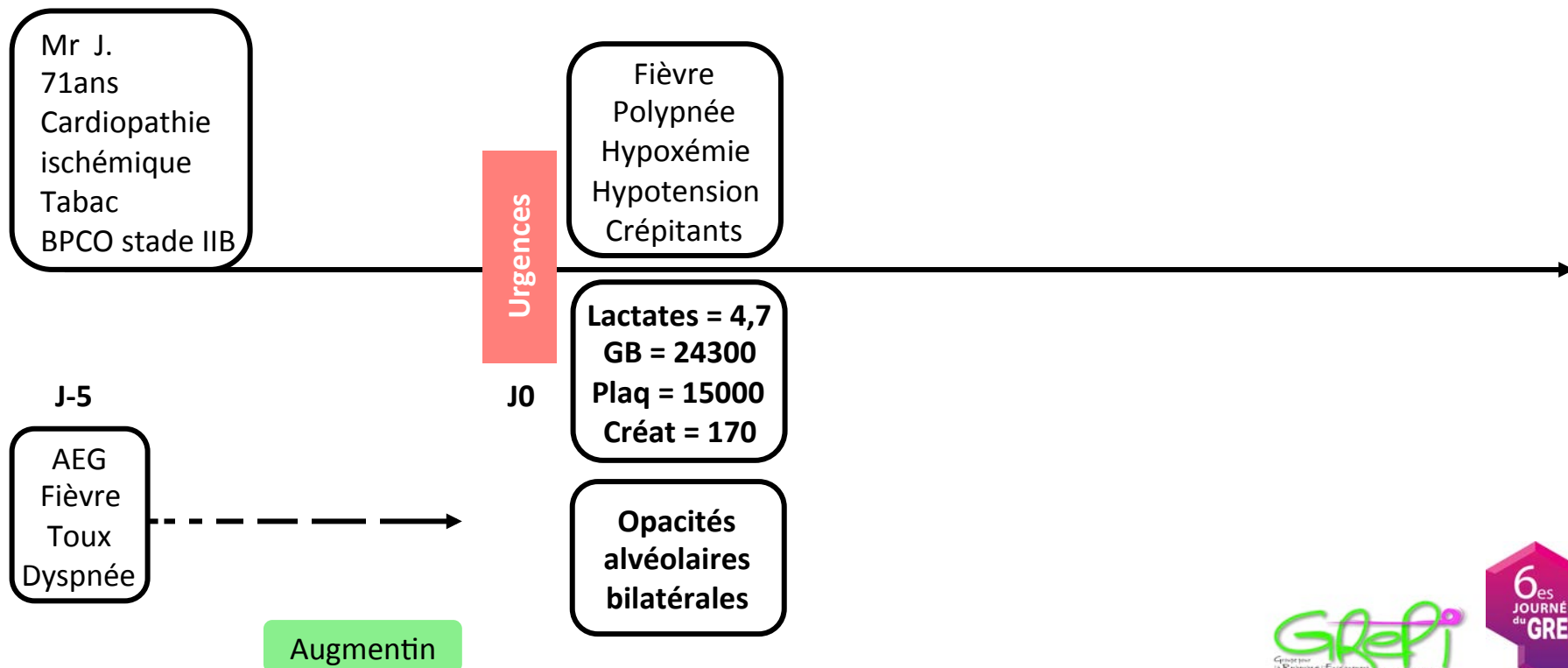
La performance de l'examen physique pour le diagnostic positif de pneumonie est MEDIOCRE

(sensibilité de 47 à 69% et spécificité de 58 à 75%)

La reproductibilité inter-observateur est aussi très mauvaise



L'histoire de Mr J.



Le diagnostic positif de pneumonie est clinico-radio-biologique

Diagnostic positif

Anamnèse

Asthénie, dyspnée, toux, expectoration, douleur, signes ORL

Signes généraux

Fièvre, tachycardie, tachypnée, hypoxémie, agitation

Examen physique

Crépitants, asymétrie auscultatoire, foyer

Radio thorax

Nouvelle opacité (alvéolaire / interstitielle)

Biologie

Hyper-GB, hyper-PNN

Dyspnée « *de novo* »
Syndrome inflammatoire
Condensation alvéolaire

Le diagnostic de gravité est une étape clé de la prise en charge initiale

Diagnostic positif

Anamnèse

Asthénie, dyspnée, toux, expectoration, douleur, signes ORL

Signes généraux

Fièvre, tachycardie, tachypnée, hypoxémie, agitation

Examen physique

Crépitants, asymétrie auscultatoire, foyer

Radio thorax

Nouvelle opacité (alvéolaire / interstitielle)

Biologie

Hyper-GB, hyper-PNN

GRAVITE
Pourquoi et comment l'évaluer?

Dyspnée « de novo »
Syndrome inflammatoire
Condensation alvéolaire

Pourquoi et comment évaluer la gravité ?

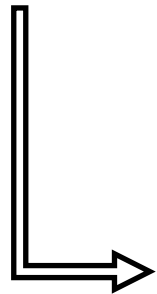
GRAVITE

Site de prise en charge initiale adapté

→ Éviter le transfert secondaire en réanimation (surmortalité ++)

Utilisation optimale des ressources

Guider les investigations diagnostiques et l'antibiothérapie initiale



Jugement du clinicien

?

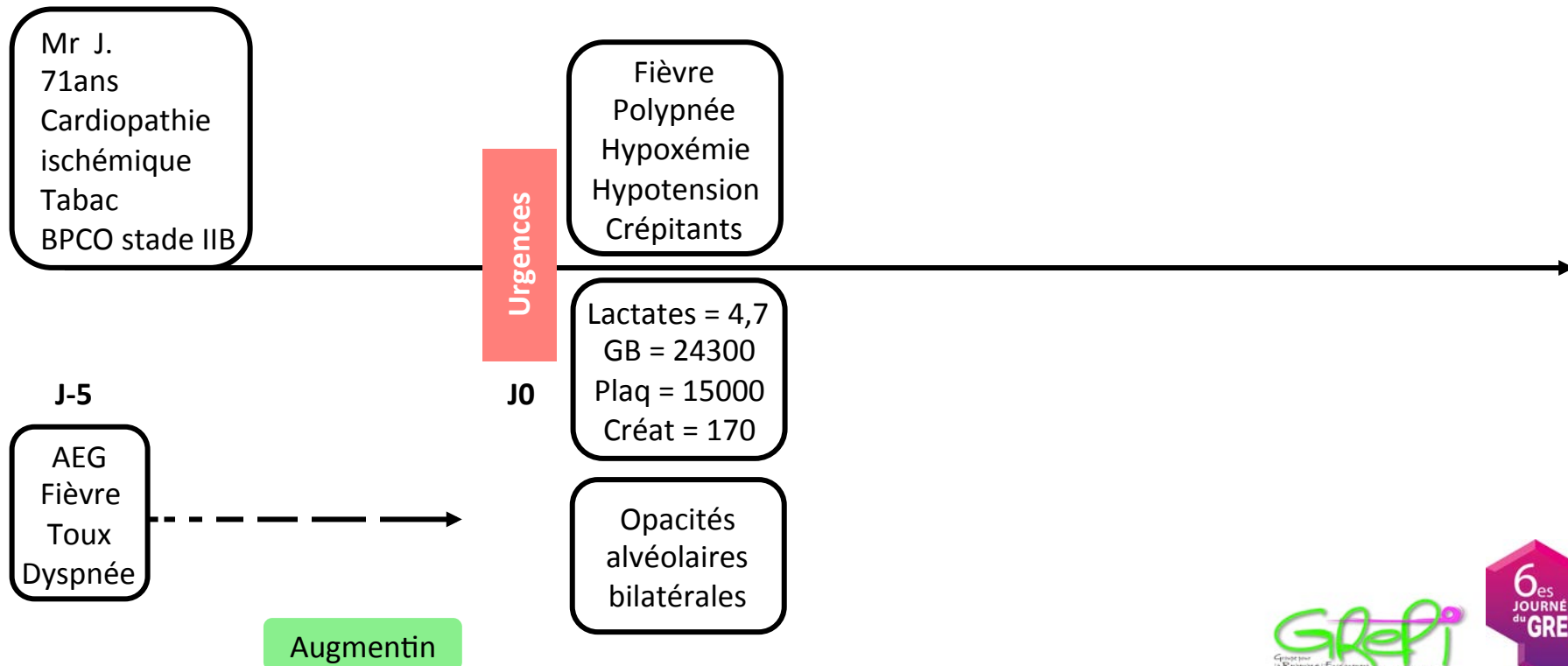
Comorbidités

?

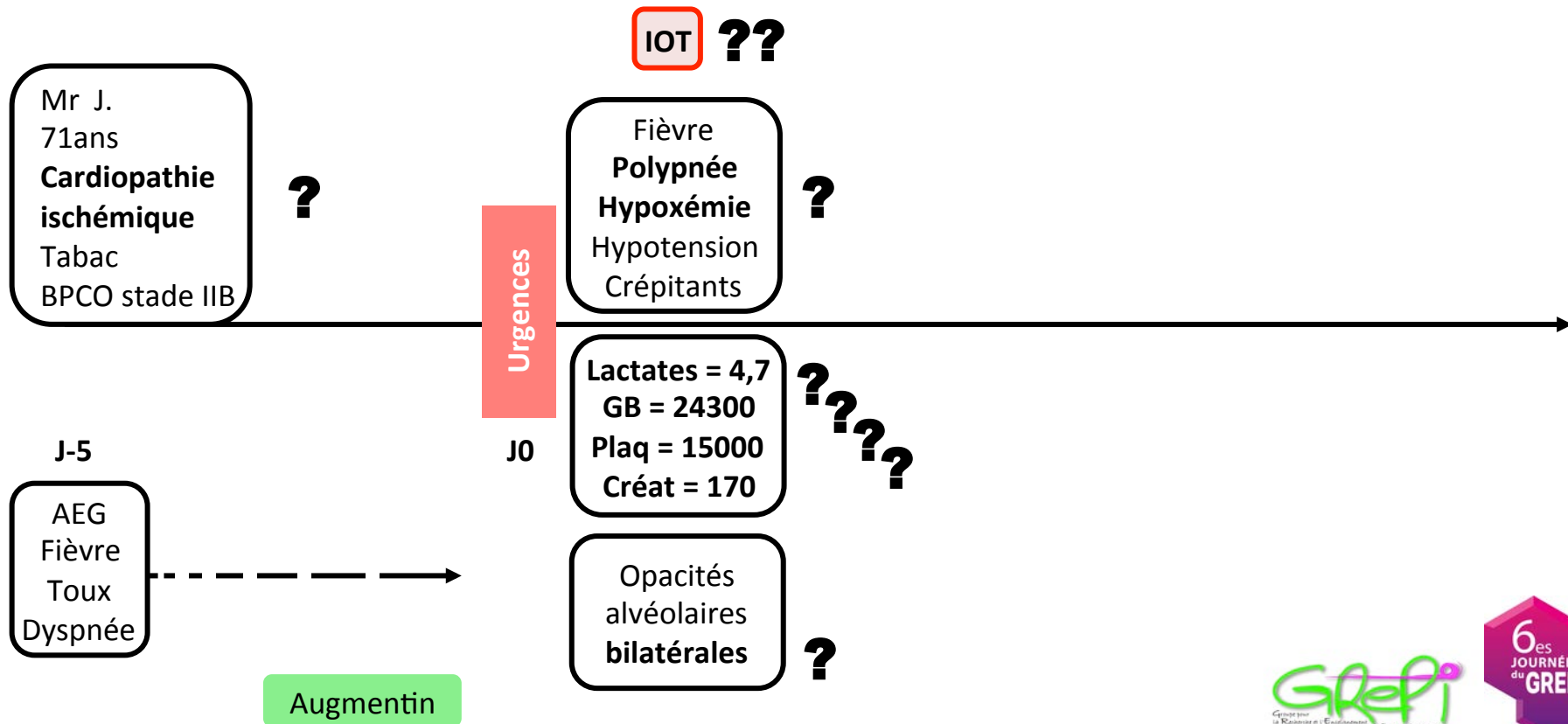
Défaillances d'organes

Thérapeutiques de support

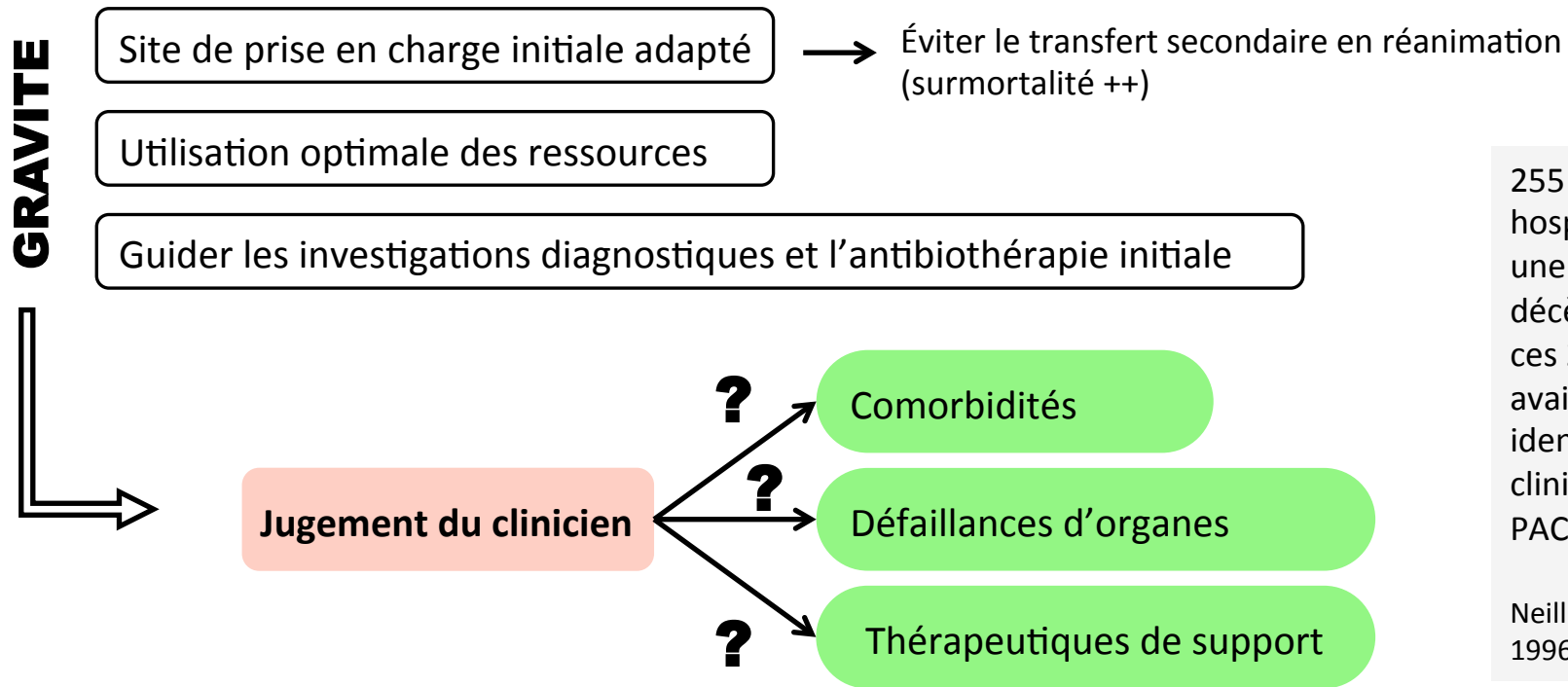
L'histoire de Mr J.



L'histoire de Mr J.



Pourquoi et comment évaluer la gravité ?



255 patients hospitalisés pour une PAC, 20 décèdent. 12 de ces 20 patients avaient été identifiés par les cliniciens comme PAC grave.

Neill et al. *Thorax* 1996

Le jugement clinique seul peut sous estimer (autant que surestimer) la gravité

Les scores prédictifs de gravité

Outils à la disposition du clinicien à la phase initiale de la prise en charge

Déterminer sur de larges cohortes de patients les variables statistiquement associées à la mortalité (ou à des items de morbidité) puis à affecter à chacune de ses variables un "poids statistique"

Prédiction de la mortalité

Score de Fine (*Pneumonia Severity Index, PSI*)

Score CURB (BTS)

Prédiction du recours à la VM / amines

Score SMART-COP

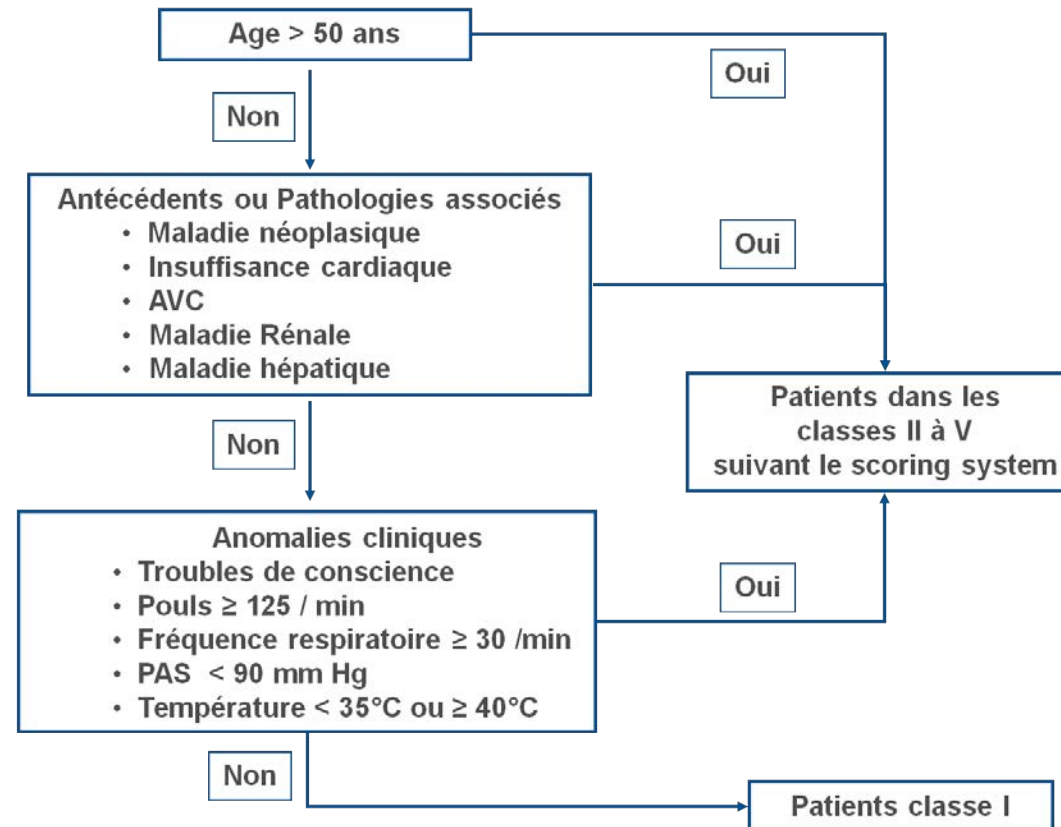
Le score de Fine (*Pneumonia Severity Index – PSI*)

A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia

Cohorte de dérivation (n=14 199),
2 cohortes de validation (n=38 039 et 2287)

=> **Identification des patients à faible risque de mortalité pouvant être traités en ambulatoire**

Fine et al. *N Engl J Med* 1997



Le score de Fine (*Pneumonia Severity Index – PSI*)

CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS	POINTS	EXAMEN CLINIQUE	POINTS
Homme	âge	PA systolique < 90 mmHg	20
Femme	âge-10	Température <35° C ou ≥40°C	15
Patient institutionnalisé	10	Pouls ≥ 125/min	10
ATCD OU PATHOLOGIES ASSOCIÉES		PARAMÈTRES BIOLOGIQUES	
Néoplasie	30	pH < 7,35	30
Pathologie hépatique	20	Urée Sanguine ≥ 10,7mmol/L	20
Insuffisance cardiaque	10	Natrémie < 130mmol /L	20
Maladie cérébro-vasculaire	10	Glycémie ≥ 14mmol/L	10
Insuffisance rénale	10	Hématocrite < 30%	10
EXAMEN CLINIQUE		PaO2 < 60 ou SaO2 < 90%	10
Troubles de conscience	20	Pleurésie	10
Tachypnée ≥ 30	20		

Le score de Fine (*Pneumonia Severity Index – PSI*)

CLASSE DE RISQUE	BASÉE SUR	RISQUE	PROBABILITE DE MORTALITÉ (%)	HOSPITALISATION
I	Algorithme	Bas	0.1-0.4	Non
II	≤ 70 points	Bas	0.6-0.7	Non
III	71 - 90 points	Bas	0.9-2.8	Oui (uhcd)
IV	91 - 130 points	Modéré	8.2-9.3	Oui
V	> 130 points	Élevé	27-31.1	Oui

Le score CURB (critères modifiés de la BTS)

La pneumonie est grave si au moins 2 parmi 4 critères sont présents à l'admission:

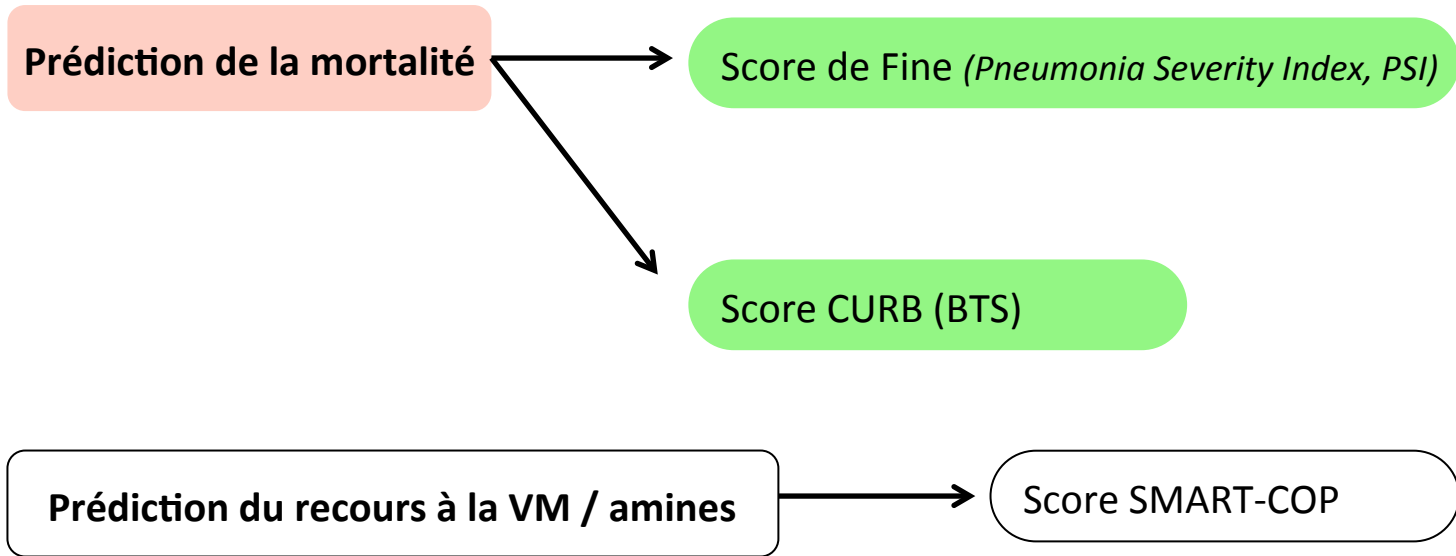
- **C**onfusion
- **U**rea Nitrogen > 7 mmol/L
- **R**espiratory rate \geq 30/min
- **B**lood pressure PAD \leq 60 ou PAS < 90 mm Hg

	N	RR (95% CI)	Sens	Spéc	VPP	VPN
Jugement clinique	227	7.8 (3.3-18.5)	0.63	0.86	0.29	0.96
CURB \geq 2	251	36.5 (5-268)	0.95	0.71	0.22	0.99

Les scores prédictifs de sévérité

Outils à la disposition du clinicien à la phase initiale de la prise en charge

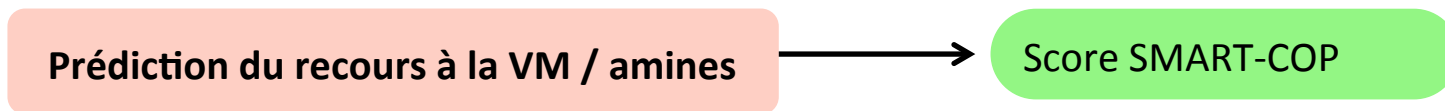
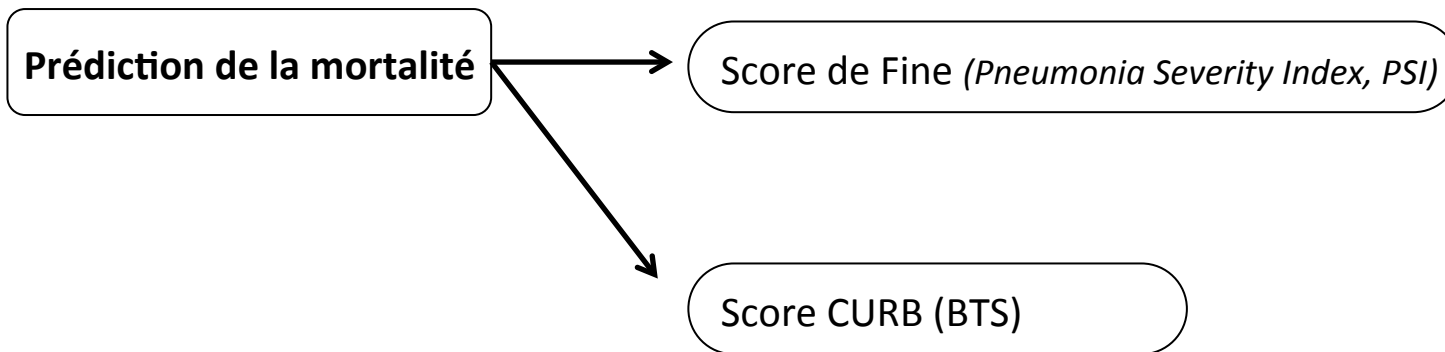
Déterminer sur de larges cohortes de patients les variables statistiquement associées à la mortalité puis à affecter à chacune de ses variables un "poids statistique"



Les scores prédictifs de sévérité

Outils à la disposition du clinicien à la phase initiale de la prise en charge

Déterminer sur de larges cohortes de patients les variables statistiquement associées à la mortalité puis à affecter à chacune de ses variables un "poids statistique"



Le SMART-COP : un outil pour prédire le recours au support ventilatoire ou vasopresseur

Etude australienne prospective (2004 - 2006) multicentrique

Cohorte de dérivation de 862 patients hospitalisés pour PAC

Cohorte de validation de 7564 patients (cohorte historique)

→ identification des patients nécessitant un support ventilatoire ou inotrope

Charles et al. *Clin Infect Dis* 2008

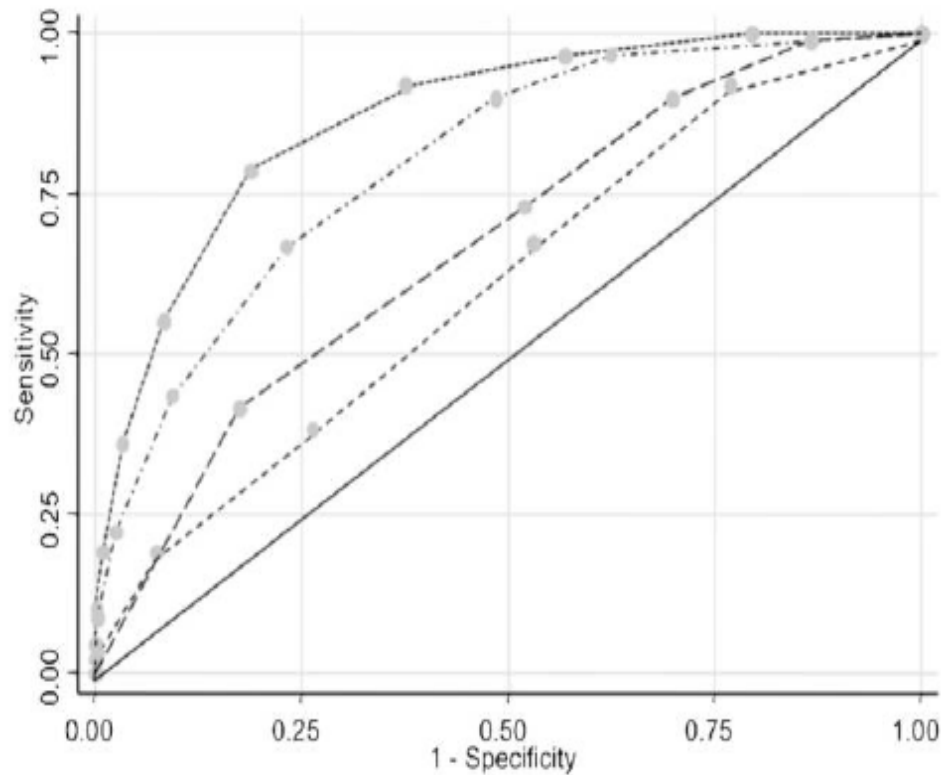
Pneumonie aigüe communautaire confirmée radiologiquement

S	Pression artérielle S ystolique < 90 mm Hg	<input type="checkbox"/> (2 points)
M	Opacités radiologiques M ultilobaires	<input type="checkbox"/> (1 point)
A	A lbumine < 35g/l *	<input type="checkbox"/> (1 point)
R	Fréquence R espiratoire élevée (adaptées à l'âge)	<input type="checkbox"/> (1 point)
T	T achycardie ≥ 125/min	<input type="checkbox"/> (1 point)
C	C onfusion	<input type="checkbox"/> (1 point)
O	Hyp O xémie (valeurs adaptées à l'âge)	<input type="checkbox"/> (1 point)
P	p H artériel < 7,35 *	<input type="checkbox"/> (2 point)

0 – 2 points	Faible risque de support
3 – 4 points	Risque modéré de support (12%)
5 – 6 points	Risque élevé de support (33%)
≥ 7 points	Très haut risque de support (66%)



Le SMART-COP : un outil pour prédire le recours au support ventilatoire ou vasopresseur

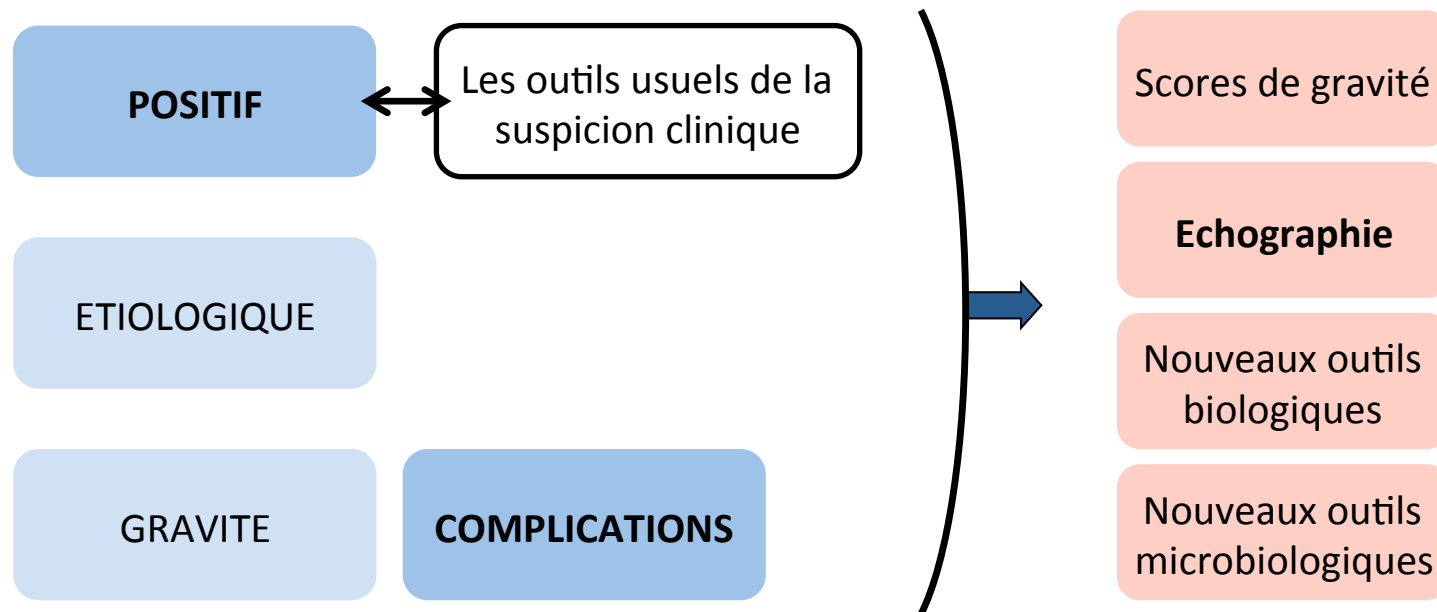


SMARTCOP > 2: support ventilatoire ou inotrope, N=84 (92.3%), incluant 84% des patients admis secondairement en réanimation

-----	SMART-COP	AUC=0.87
- . - . - .	SMRT-CO	AUC=0.80
-----	PSI	AUC=0.69
- - - - -	CURB-65	AUC=0.67
—————	Reference line	



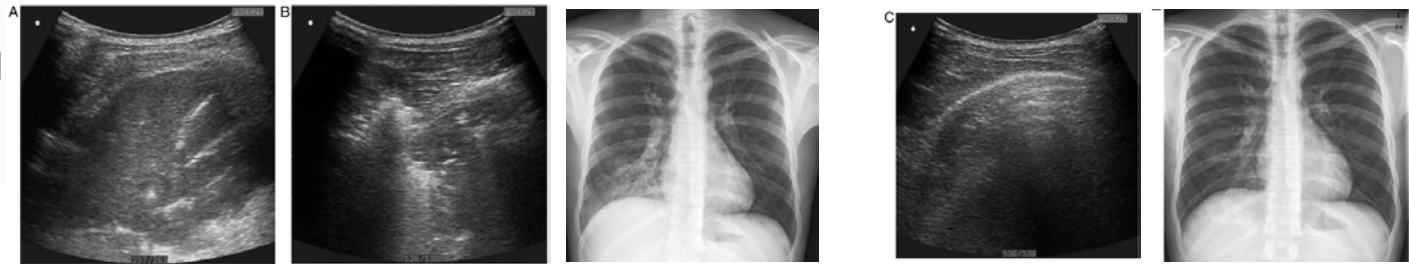
Outils diagnostiques au cours de la pneumonie



Quelle place pour l'échographie pleuro-pulmonaire ?

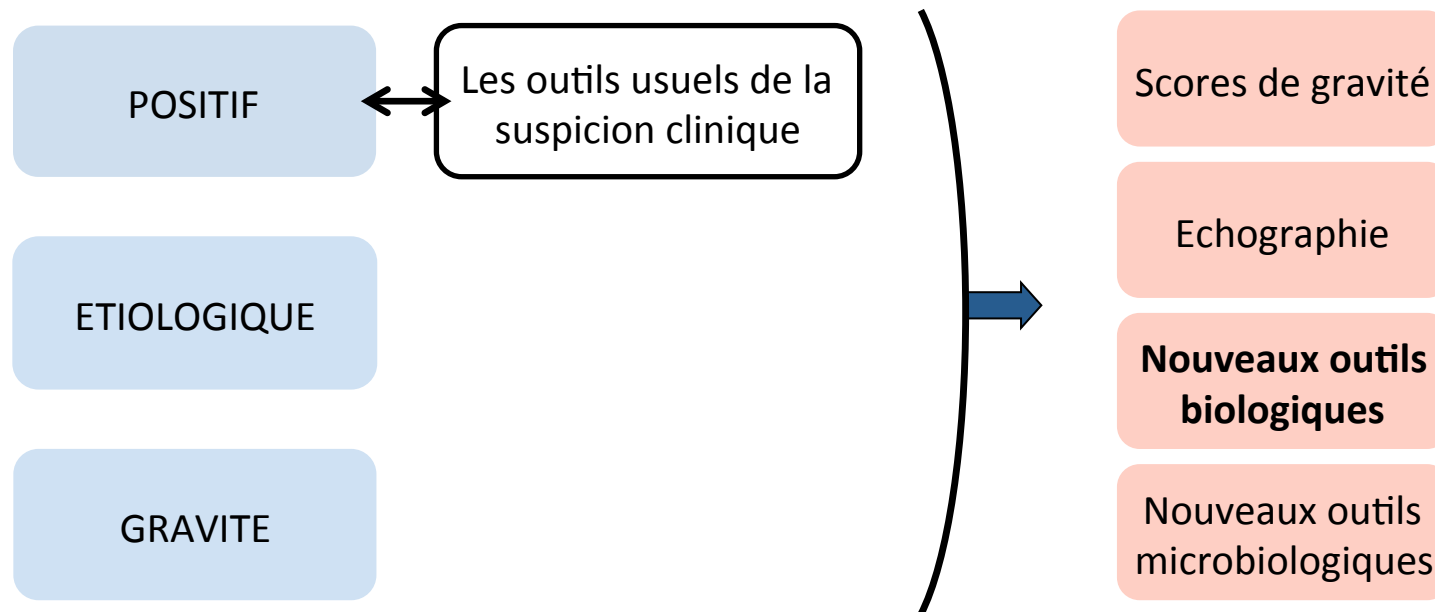
- ⇒ diagnostic positif
- ⇒ épanchement pleural
- ⇒ guérison

Non invasif, non irradiant, disponible au lit du patient



Clinical, Sonographic, and Laboratory Finding	Day 0 (n = 211)	Days 5-8 (n = 163)	Days 13-16 (n = 137)
Total area of pneumonic lesions, cm ²	15.3 (6.6-36.3)	6.0 ^b (1.5-17.1)	0.2 ^b (0.0-6.0)
Further sonographical features			
Positive breath-dependent motion	205/210 (97.6)	129/131 (98.5)	65/66 (98.5)
Echopoor necrotic zones within the lesion	2/209 (1.0)	2/131 (1.5)	0/66 (0.0)
Positive air bronchogram	183/211 (86.7)	98/130 (75.4)	47/66 (71.2)
Positive fluid bronchogram	17/211 (8.1)	10/131 (7.6)	4/66 (6.1)
Evidence of local pleural effusion	89/210 (42.4)	57/153 (37.3)	21/99 (21.2)
Amount of basal pleural effusion, mL			
On left side	50 (30-200)	10 (0-100) ^b	0 (0-0) ^b
On right side	50 (20-150)	10 (0-80) ^b	0 (0-0) ^b
Laboratory findings			
C-reactive protein, mg/dL	137 (76-234)	Not done	6.3 (1.9-20.0)
Leukocytes, × 10 ⁹ /L	11.7 (9.0-15.1)	Not done	7.4 (6.0-9.0)

Outils diagnostiques au cours de la pneumonie



La procalcitonine oriente le diagnostic étiologique (bactérien vs. non bactérien)

Etude monocentrique prospective finlandaise

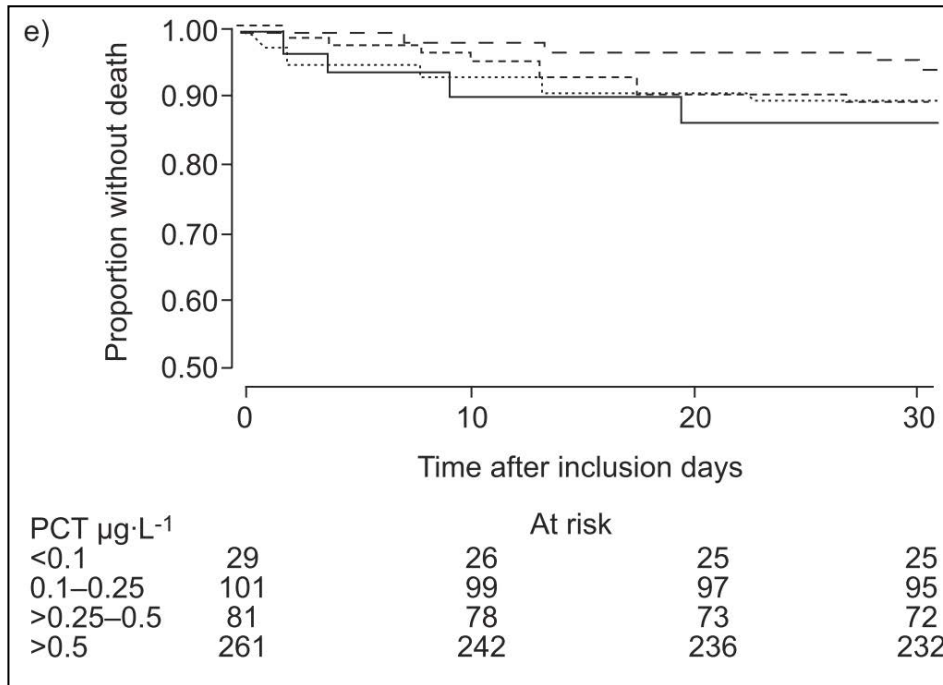
45 patients admis en réanimation pour une PAC

[Karhu et al. Clin Infect Dis 2014](#)

Comparison of Admission Parameters and Outcome Data Among Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia

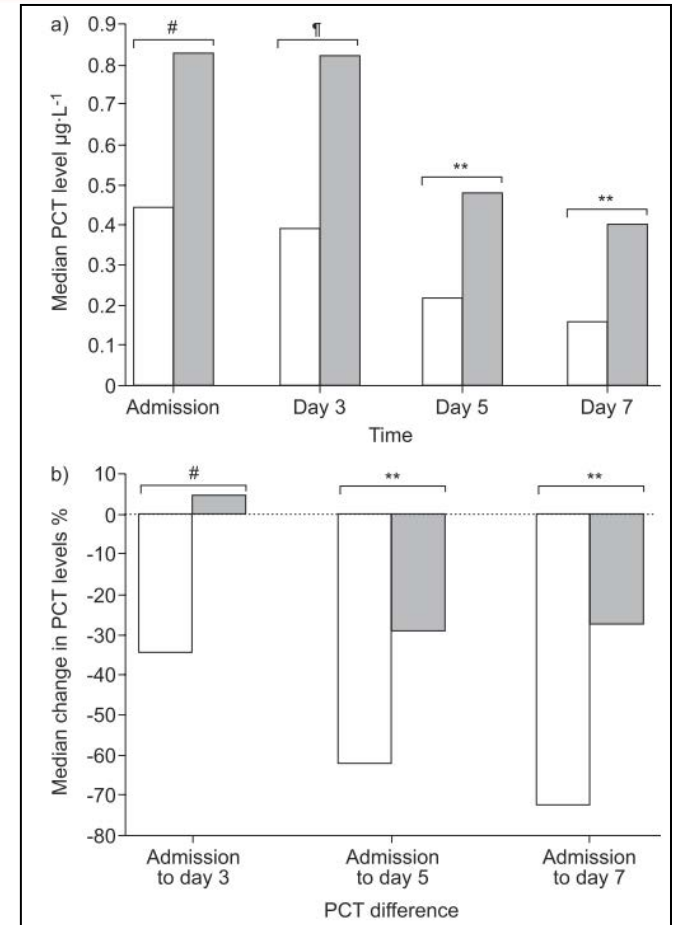
Parameter	Pure Bacterial Group (n = 21)	Bacterial–Viral Group (n = 19)	Probably Pure Viral Group (n = 5)
CRP, admission, mg/L	206 (144–338)	229 (180–323)	152 (120–154)
CRP, mg/L, peak	299 (213–350)	356 (294–416)	152 (120–192)
PCT, admission, µg/L	14.3 (2.7–63.5)	20.1 (5.4–40.2)	1.4 (1.0–1.4)
PCT, µg/L, peak	14.3 (3.1–63.5)	24.3 (6.2–40.4)	1.7 (1.6–1.7)
WBC count, × 10 ⁹ /L	7.6 (4.6–11.2)	7.0 (3.8–12.3)	13.5 (13.1–17.7)

La procalcitonine est un biomarqueur de gravité

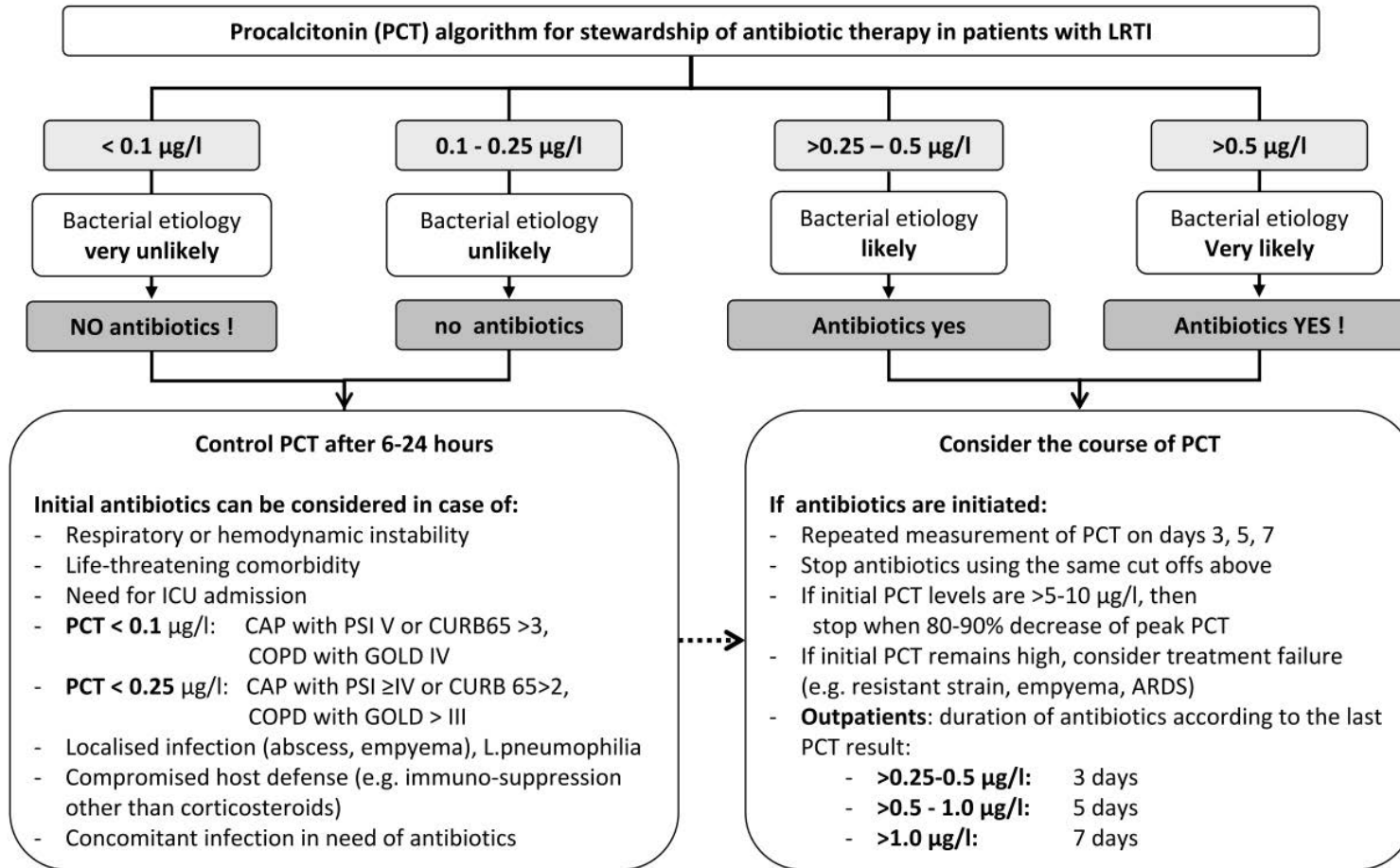


Etude suisse prospective (2006-2008) multicentrique (Pro-Hosp)
925 consultant ou hospitalisés pour une PAC

Schuetz et al. *Eur Respir J* 2011

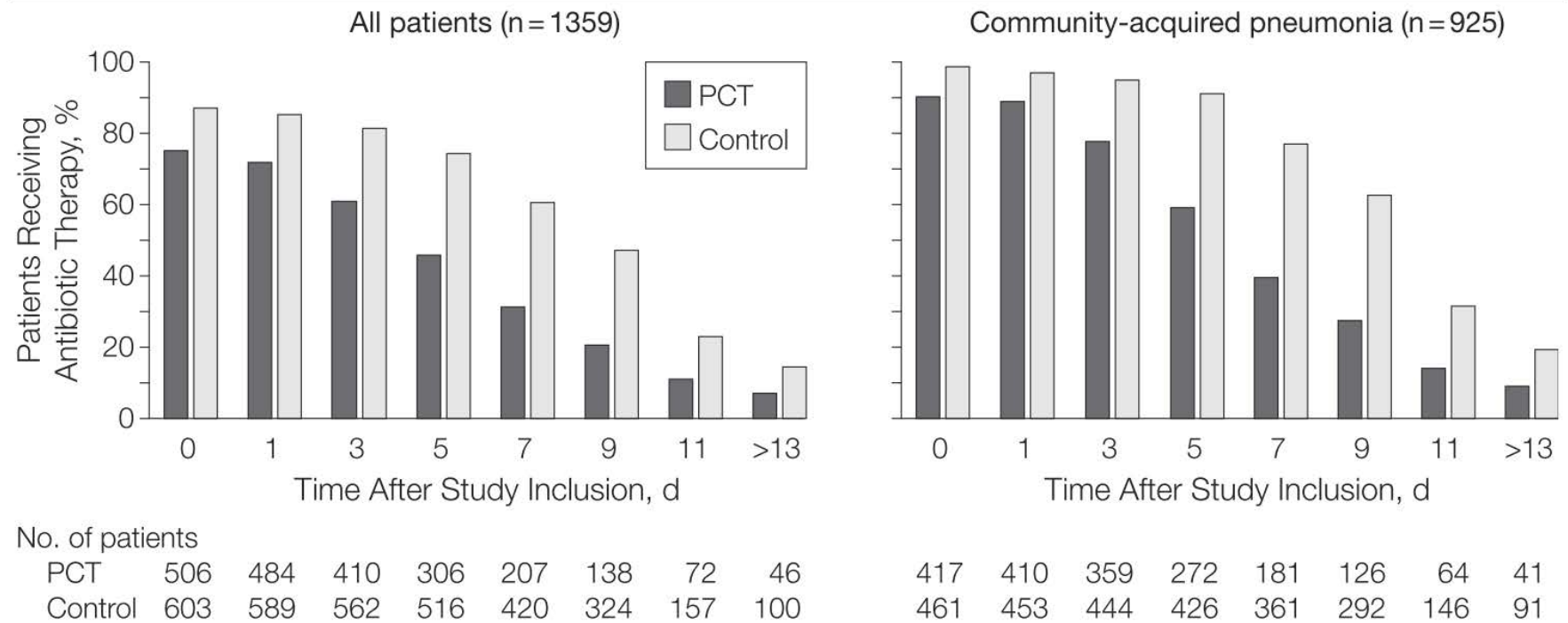


La procalcitonine est un outil d'aide à la décision thérapeutique

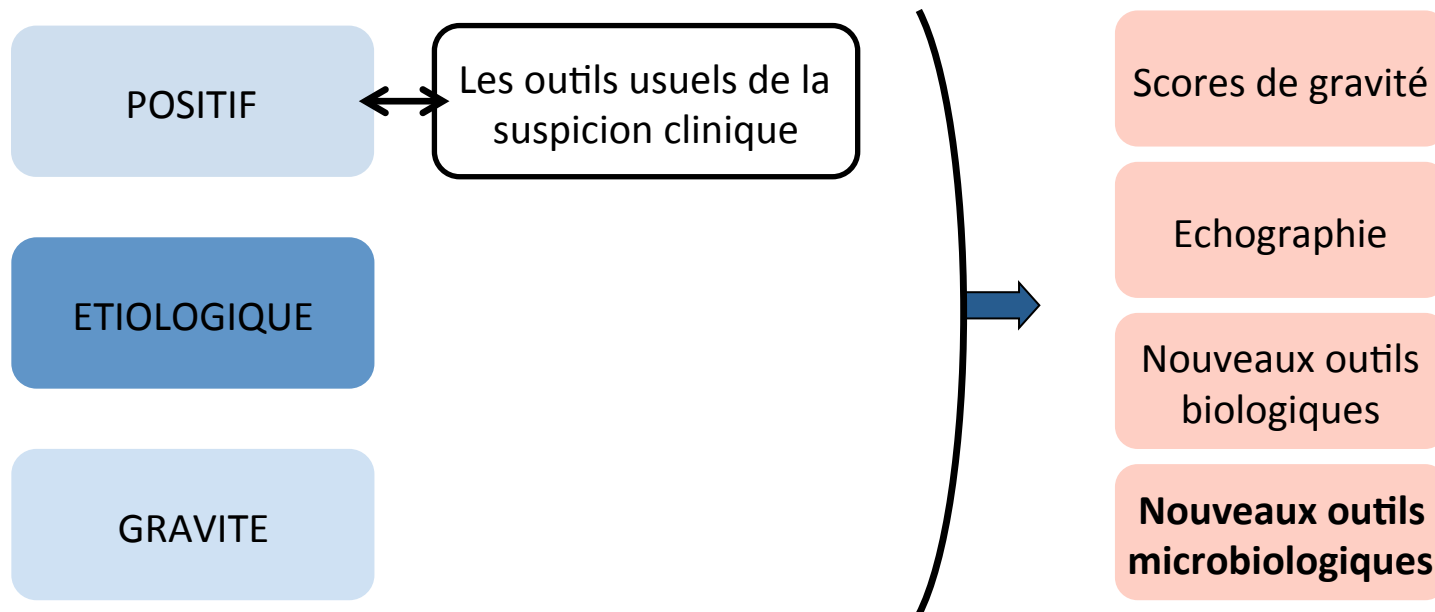


La procalcitonine est un outil d'aide à la décision thérapeutique

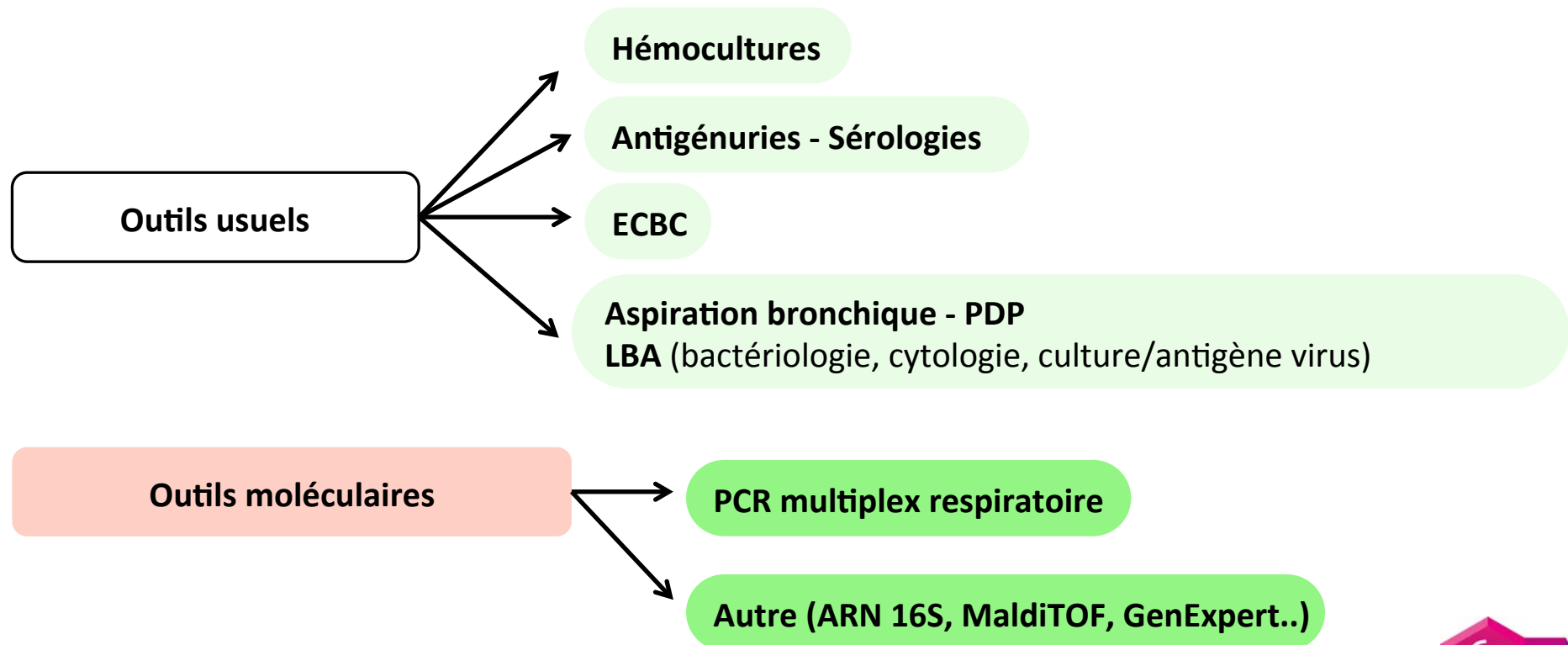
Figure 2. Antibiotic Exposure in Patients Receiving Antibiotic Therapy



Outils diagnostiques au cours de la pneumonie



Les outils du diagnostic microbiologique

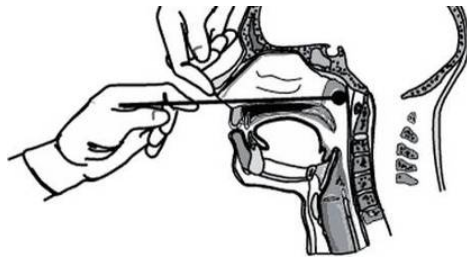


Les outils du diagnostic virologique

Outil diagnostique	D iD	Type de prélèvement	Coût	Délai de réalisation	Intérêts / limites
Sérologie	iD	sang	++	3-4 sem	- Faible technicité - Confirmation (épidémiologie)
Cytologie	iD	respiratoire	+	1-3 h	- Intérêt limité à certains virus (HSV, CMV, VRS, Adénovirus..)
Antigène	D	respiratoire	++	1-3 h	- Faisable sur cellules lysées ou altérées - Technicité élevée si IF associée
Culture virale	D	respiratoire	++	2-10 j	- Gold standard - Haute technicité, milieux de cultures - Faible sensibilité pour certains virus
mPCR respiratoire	D	respiratoire	++++	1-10 h	- Sensibilité élevée - Large panel viral (+ bactéries)

Les PCR multiplex respiratoires (virus ± bactéries intracellulaires)

⇒ Prélèvement nasopharyngé ou respiratoire profond



<u>Parainfluenzae</u>	positive
<u>Adenovirus</u>	positive
<u>Rhino A et B</u>	positive
<u>Métapneumovirus</u>	positive
<u>Coronavirus</u>	positive
<u>Grippe H5N1</u>	positive
<u>Chlamydia pneumoniae</u>	positive
<u>Legionella pneumophila</u>	positive
<u>Mycoplasma pneumoniae</u>	positive
<u>Bordetella pertussis</u>	positive
<u>Para Influenzae:</u>	négative
<u>Adénovirus:</u>	négative
<u>Rhino A et B:</u>	négative
<u>Métapneumovirus:</u>	négative
<u>Coronavirus:</u>	négative
<u>Grippe H5N1:</u>	négative
<u>Chlamydia pneumoniae</u>	négative
<u>Legionella pneumophila</u>	négative
<u>Mycoplasma pneumoniae</u>	négative
<u>Bordetella pertussis</u>	négative

Les PCR multiplex respiratoires améliorent le diagnostic étiologique

Improved Diagnosis of the Etiology of Community-Acquired Pneumonia with Real-Time Polymerase Chain Reaction

Kate E. Templeton, Sitha A. Scheltinga, Willian C. J. F. M. van den Eeden,² A. Willy Graffelman,³ Peterhans J. van den Broek,² and Eric C. J. Claas¹

Clinical Infectious Diseases 2005;41:345–51

N=105	Conv	PCR	p
Influenza	8	9	0,8
Rhinovirus	2	18	< 0,001
Coronavirus	0	14	< 0,001
Mixed pathogen	3	28	< 0,001
No pathogen	53	25	< 0,001

Lower Respiratory Tract Virus Findings in Mechanically Ventilated Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia

J. Karhu,¹ T. I. Ala-Kokko,¹ T. Vuorinen,⁴ P. Ohtonen,² and H. Syrjälä³

Table 2. Baseline Characteristics of 49 Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia

Variable	Pure Bacterial Group (n = 21)	Bacterial–Viral Group (n = 19)	Probably Pure Viral Group (n = 5)	No Etiology Group (n = 4)

Les PCR multiplex de dernière génération couvrent aussi un large panel bactérien

Les mPCR de dernière génération pourraient permettre un meilleur usage des antibiotiques, en particulier une épargne antibiotique

Bacteria reported with bins of 10^4 , 10^5 , 10^6 , or $\geq 10^7$ copies/mL

Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex Klebsiella oxytoca Serratia marcescens

Enterobacter aerogenes Klebsiella pneumoniae group Staphylococcus aureus

Enterobacter cloacae complex Moraxella catarrhalis Streptococcus agalactiae

Escherichia coli Proteus spp. Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae Pseudomonas aeruginosa Streptococcus pyogenes

The following atypical bacteria, viruses, and antimicrobial resistance genes are reported qualitatively:

Atypical Bacteria		
Chlamydia pneumoniae	Legionella pneumophila	Mycoplasma pneumoniae
Viruses		
Adenovirus	Human Rhinovirus/Enterovirus	Parainfluenza Virus
Coronavirus	Influenza A	Respiratory Syncytial Virus
Human Metapneumovirus	Influenza B	Middle East Respiratory Syndrome
		Coronavirus (MERS-CoV)
Antimicrobial Resistance Genes		
CTX-M	NDM	mecA/C and MREJ
IMP	OXA-48-like	
KPC	VIM	

La PCR multiplex de dernière génération en pratique clinique ?

Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia

Naomi J. Gadsby,¹ Clark D. Russell,^{1,2} Martin P. McHugh,¹ Harriet Mark,¹ Andrew Conway Morris,³ Ian F. Laurenson,¹ Adam T. Hill,⁴ and Kate E. Templeton¹

Clinical Infectious Diseases® 2016;62(7):817–23

- Etude Britannique, 2012-2014
323 patients hospitalisés pour une pneumonie, 55% hommes, âge médian 67 ans
Admission en réanimation : 18,6%
Mortalité J30 : 6,2%
- **PCR multiplex à panel élargi**
26 pathogènes, dont 13 bactéries (Fast multiplex real-time PCR):
S.pneumoniae; H.influenzae; M.catarrhalis; S.aureus; E.coli; K.pneumoniae; P.aeruginosa;
A.baumannii; M.pneumoniae; C.pneumoniae; C.psittaci; L.pneumophila; Legionella spp.
+ Quantification de la charge bactérienne pour 6 bactéries
Influenza A et B; VRS; para-influenza types 1–3; adénovirus; coronavirus 229E, HKU1, NL63, et
OC43; métapneumovirus; rhinovirus

La PCR multiplex de dernière génération en pratique clinique ?

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
De-escalation		247 (77.2)
Remove 1 agent		113
	CLR	108
	AMC	2
	Other ^a	3
Remove 2 agents		12
	CLR + AMX	6
	CLR + DOX	6
Reduce spectrum of agent		12
	AMC to DOX	8
	AMC to AMX	2
	Other ^b	2
Reduce number and spectrum		110
	AMC + CLR to DOX	61
	AMC + CLR to AMX	22
	AMX + CLR to AMC	12
	AMX + CLR to DOX	5
	CRO + CLR to DOX	4
	AMC + CLR to LEV	2
Other ^c		4

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
Escalation		19 (5.9)
Add 1 agent		2
	CIP	1
	DOX	1
Increase spectrum of agent		15
	CLR to DOX	6
	CLR to CIP	3
	DOX to AMC	3
	Other ^d	3
Increase number and spectrum		2
	AMX to DOX + CLR	1
	CLR to AMX + CIP	1

Potential Modification	Antibiotic Agent	N (%)
No change		54 (16.9)

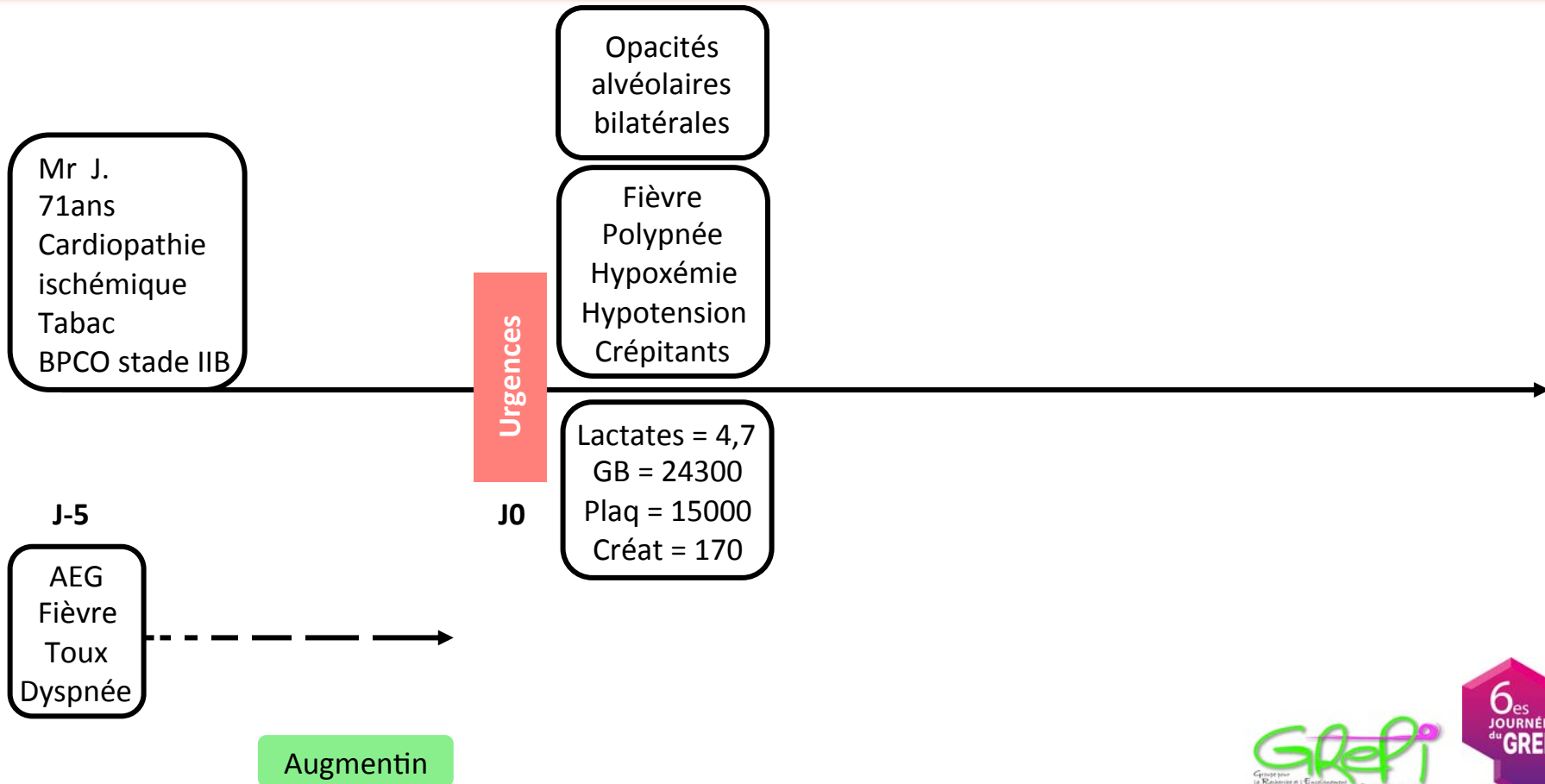
D'autres outils moléculaires de diagnostic bactérien (ciblés ou de réserve)

Commercial kit/molecular assay (manufacturer)	Advantages	Application to bacterial pneumonia and/or point-of-care testing
GeneXpert System (Cepheid)	Detects MRSA in 1 h in blood cultures and wound swabs	Undetermined
AccuProbe (Gen-Probe)	Detects <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , and <i>Legionella pneumophila</i>	Mostly for point-of-care <i>L. pneumophila</i> testing
GeneOhm (Becton-Dickinson)	Detects MRSA, MSSA, and CoNS	Undetermined
ResPlex and StaphPlex (Qiagen)	Detects <i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , and <i>S.aureus</i>	Yes, but large clinical trials are needed for point-of-care <i>S. aureus</i> testing
Light Cycler (Roche)	Detects MRSA	Undetermined
MALDI-TOF MS Autoflex II (Bruker Daltonic)	Protein-based assays with broad microbiological applicability	Undetermined
FilmArray systems (Idaho Technologies)	Detects <i>Bordetella pertussis</i> , <i>L. pneumophila</i> , <i>C. pneumoniae</i> , and <i>M. pneumoniae</i>	Undetermined

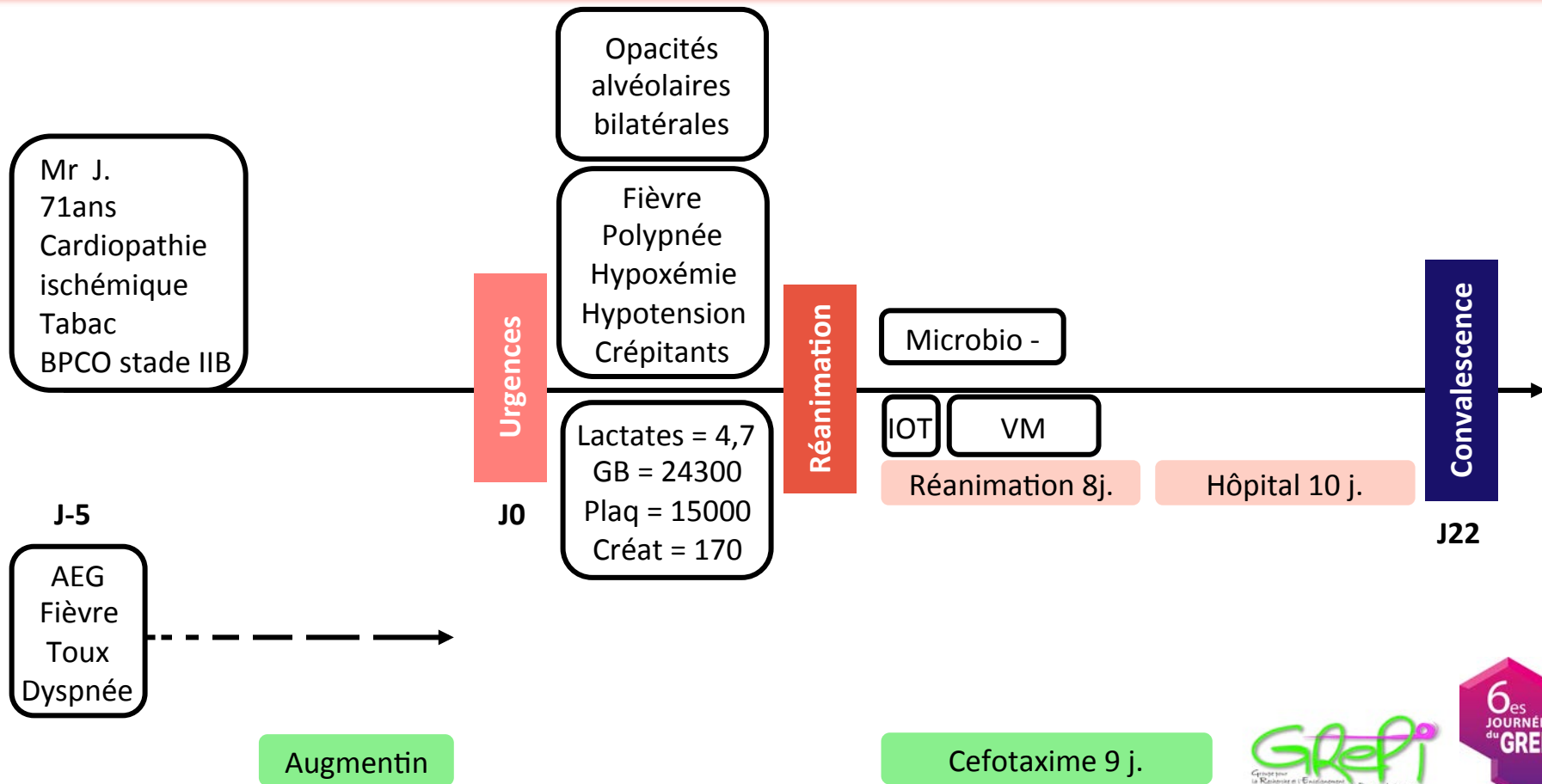
Are We Ready for Novel Detection Methods to Treat Respiratory Pathogens in Hospital-Acquired Pneumonia?

Clinical Infectious Diseases 2011

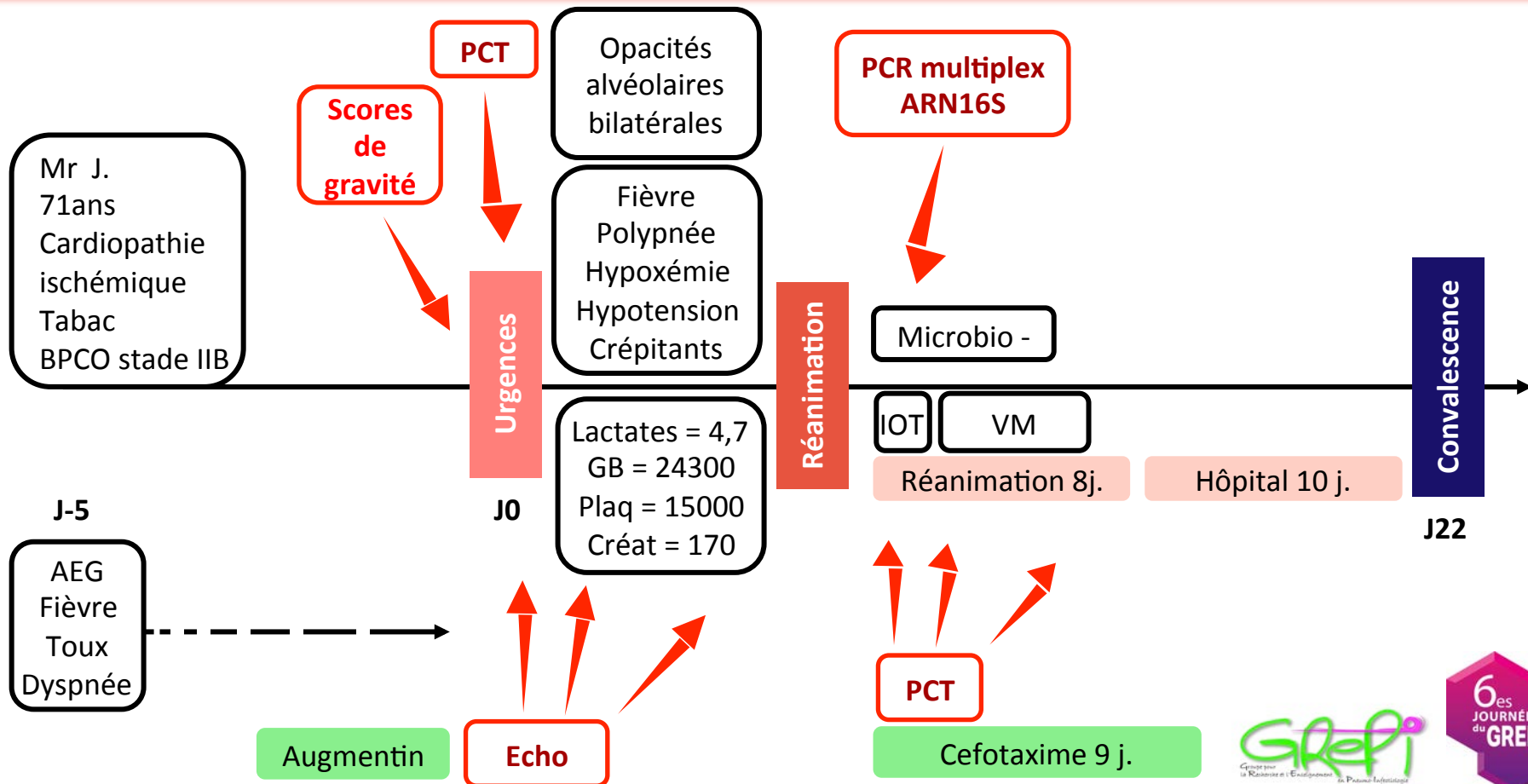
L'histoire de Mr J.



L'histoire de Mr J.



L'histoire de Mr J.



Synthèse

Outils	Positif	Gravité	Étiologique	Guérison	Utilisé	Tendance
Scores	-	+++	-	-	±	→
Echographie	+	++	-	+	++	↗
Procalcitonine	+	+	+	+++	+	→
PCR multiplex	-	-	+++	-	++	↗↗