Université de Paris

Ecole doctorale 393 Pierre Louis de Santé Publique à Paris
Epidémiologie et sciences de l'information biomédicale

Unité mixte de recherche 1137 IAME équipe BIPID
Modélisation Biostatistique, Investigation clinique,
Pharmacométrie en Maladies Infectieuses

Le scanner thoracique modifie-t-il les éléments diagnostiques et la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte ?

Par Josselin Le Bel

Thèse de doctorat

Epidémiologie et sciences de l'information biomédicale

Spécialité Epidémiologie Clinique

Dirigée par le Pr Xavier Duval

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

Devant un jury composé de :

Directeur de thèse :	Monsieur Xavier Duval, PU-PH, Université Paris Diderot
Rapporteur :	Madame Nathalie Thilly, PU-PH, Université de Lorraine
Rapporteur :	Monsieur Olivier Saint-Lary, PU-MG, Université Versailles Saint-Quentin
Présidente du jury :	Madame Isabelle Aubin-Auger, PU-MG, Université Paris Diderot
Examinateur :	Madame Catherine Chirouze, PU-PH, Université de Franche Comté
Examinateur :	Madame Marie-Caroline Meyohas, PU-PH Université Pierre et Marie Curie
Examinateur :	Monsieur Serge Gilberg, PU-MG, Université Paris Descartes
Examinateur :	Monsieur Stéphane Mouly, PU-PH, Université Paris Diderot

Remerciements

Au Professeur Xavier Duval, Directeur
Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail. Je te remercie de m'avoir guidé avec rigueur et patience au cours de ce long processus. Je te suis très reconnaissant pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ta bienveillance.

Au Professeur Nathalie Thilly, Rapporteur
Vous me faites l'honneur de vous intéresser à ce travail et de l'évaluer. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au Professeur Olivier Saint-Lary, Rapporteur
Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail. Merci beaucoup, ton parcours et ton engagement pour notre discipline sont très inspirants.

Au Professeur Isabelle Aubin-Auger, Examinateur
Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci beaucoup pour ton accompagnement et ton soutien, depuis les premiers jours de mon internat, jusqu'à aujourd'hui, au département de médecine générale de l'Université Paris Diderot.

Au Professeur Catherine Chirouze, Examinateur
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au Professeur Marie-Caroline Meyohas, Examinateur
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au Professeur Serge Gilberg, Examinateur
Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Merci de m'avoir permis de m'engager avec toi dans de nouveaux projets de recherche sur la thématique des pathologies infectieuses en soins primaires. Ton expérience et tes conseils sont très enrichissants.

Au Professeur Stéphane Mouly, Examinateur
Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au Professeur France Mentré, pour m'avoir accueilli dans son équipe de recherche depuis mon master 2, pour ses conseils et pour sa confiance dans l'avancement de mes travaux.

A toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et qui l'ont rendue possible : au Professeur Yann-Erick Claessens pour m'avoir permis de travailler sur les données de l'étude PACSCAN et pour ses conseils avisés, au Docteur Thierry Pelaccia pour son expertise dans le champ du raisonnement clinique et sa bienveillance, au Dr Clara Flateau pour notre collaboration, et enfin à tous ceux qui ont participé à l'élaboration des articles pour leurs suggestions pertinentes et leur contribution.

A Cédric Laouénan, pour ta disponibilité et tes nombreux conseils méthodologiques.

A Sarah Tubiana, pour ton soutien et tes conseils.

A tous les membres de l'équipe BIPID pour votre accueil et votre gentillesse.

A toute l'équipe de Ramey, future Mathagon, c'est une chance de travailler avec vous.

A tous les enseignants du département de médecine générale de l'Université Paris Diderot.

A mes parents Pierre et Michèle et mon frère Yann, pour votre soutien et pour tout ce que vous m'avez transmis.

A Apolline et Géraldine, pour le bonheur que vous me procurez chaque jour. Par votre soutien sans faille, vous avez rendu ce travail possible.

Titre : Le scanner thoracique modifie-t-il les éléments diagnostiques et la prise en charge des pneumonies aiguës communautaires de l'adulte ?

Résumé : La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une pathologie fréquente, potentiellement grave, dont le diagnostic est complexe. Les symptômes cliniques, biologiques et radiologiques de la PAC sont non spécifiques et les agents pathogènes responsables de la PAC sont multiples. Une des conséquences de cette incertitude diagnostique dans la prise en charge des PAC est la prescription inappropriée d'antibiotiques, plus particulièrement la surprescription. Alors que la plupart des publications scientifiques actuelles portant sur les PAC s'appuie sur la radiographie thoracique comme outil diagnostique radiologique, l'étude PACSCAN/ESCAPED publiée par Claessens *et al.* en 2015, a remis en cause la stratégie diagnostique actuelle des PAC, en mettant en évidence l'intérêt et la supériorité du scanner thoracique dans le diagnostic des PAC. La première partie de notre travail a consisté à évaluer les critères diagnostiques d'inclusion des PAC dans les essais contrôlés randomisés (ECR) et leur performance à diagnostiquer une PAC certaine, à la lumière de la population de l'étude PACSCAN/ESCAPED. Nous avons analysé 47 ECR, identifié 42 combinaisons différentes de critères diagnostiques de PAC correspondant à 42 définitions différentes et montré à quel point le choix des critères diagnostiques avait des conséquences en termes de sensibilité et de spécificité diagnostiques. La seconde partie de notre travail de thèse a consisté à évaluer l'intérêt diagnostique des biomarqueurs dans la population des PAC certaines de l'étude PACSCAN/ESCAPED. Nous n'avons pas identifié de cut-off de protéine C-réactive (CRP) et de procalcitonine (PCT) permettant de confirmer ou de réfuter le diagnostic de PAC avec suffisamment de précision. Ces résultats ne plaident pas en faveur de l'utilisation de la CRP et de la PCT en soins courants pour diagnostiquer la PAC. La troisième partie de ce travail de thèse a analysé dans quelles mesures les caractéristiques des médecins urgentistes ou des patients expliquaient le fait que les médecins urgentistes avaient pris en compte ou non les résultats du scanner dans le diagnostic de PAC et dans leurs décisions thérapeutiques. Nous avons mis en évidence que les médecins les moins expérimentés prenaient plus en compte le résultat du scanner, tant en ce qui concerne le diagnostic que la prise en charge thérapeutique. Notre travail souligne la nécessité d'un consensus dans le choix des critères diagnostiques de PAC. Il montre que l'évaluation des marqueurs biologiques nécessite en premier lieu le choix d'un gold standard performant dont l'acceptation par la communauté médicale passe par un accompagnement dans cette situation délicate de remise en en cause des pratiques.

Mots Clefs : pneumonie aiguë communautaire, scanner thoracique, diagnostic, biomarqueurs, décision médicale

Title: Does the thoracic CT-scan modify the diagnosis and management of acute community-acquired pneumonia in adults?

Abstract: Community acquired pneumonia (CAP) is a frequent, potentially serious disease with a complex diagnosis. The clinical, biological and radiological symptoms of CAP are non-specific, and the pathogens responsible fo CAP are multiple. One of the consequences of this diagnostic uncertainty in the management of CAP is inappropriate antibiotic prescribing, particularly overprescription. While most current scientific publications on CAP are based on chest X-Ray, as a radiological diagnostic tool, the PACSCAN/ESCAPED study published by Claessens *et al.* in 2015, challenged the current diagnostic strategy of CAP, highlighting the value and superiority of thoracic CT-scan in CAP diagnosis. The first part of our work consisted in evaluating the diagnostic criteria for inclusion of CAP in randomized controlled trials (RCTs) and their performance in diagnosing a definite CAP, in light of the PACSCAN/ESCAPED study population. We analysed 47 RCTs, identified 42 different combinations of CAP diagnostic criteria (corresponding to 42 different definitions) and showed how the choice of CAP diagnostic criteria had consequences in terms of sensitivity and diagnostic specificity. The second part of our thesis work consisted in evaluating the diagnostic interest of biomarkers in the CAP population of the PACSCAN/ESCAPED study. We have not identified any C-reacive protein (CRP) or procalcitonin (PCT) cut-off to confirm or refute the CAP diagnosis with sufficient precision. These results do not support the use of CRP and PCT in routine care to diagnose CAP. The third part of this thesis analysed to what extent the characteristics of emergency physicians or patients explained the fact that the emergency physician had or had not taken into account the results of the thoracic CT-scan in CAP diagnosis and therapeutic decisions. We found that the less experienced physicians took more into account the result of the thoracic CT-scan, both in terms of diagnosis and therapeutic management. Our work highlights the need for consensus in the choice of CAP diagnostic criteria. It shows that the evaluation of biomarkers requires first and foremost the choice of a high-performance gold standard whose acceptance by the medical community requires support in this delicate situation of challenging practices.

Keywords: acute community pneumonia, thoracic CT-scan, diagnosis, biomarkers, medical decision

Table des matières

I. Glossaire des abréviations 9

II. Productions scientifiques liées à la thèse 10

III. Préambule 11

IV. Etat de l'art 12

1. Epidémiologie des pneumonies aiguës communautaires 12
1.1. Définition de la PAC 12
1.2. Epidémiologie des PAC 12
1.3. Etiologies des PAC (hors PAC tuberculeuse) 13
1.4. Symptômes cliniques de PAC 14
1.5. Moyens diagnostiques 16
1.5.1. Examens biologiques et biomarqueurs 16
1.5.2. Examens microbiologiques 21
1.5.3. Examens d'Imagerie 25
1.6. Diagnostics différentiels 27
1.7. Stratégies thérapeutiques 28
1.7.1. Modalités de prise en charge 28
1.7.2. Antibiothérapies 30
1.7.3. Autres traitements 32
1.8. Complications et pronostic 33
1.9. Prévention 34
1.10. Impacts écologiques et économiques des difficultés diagnostiques de la PAC 35

2. PACSCAN/ESCAPED : une étude qui revisite le diagnostic des PAC 36

3. Problématique et objectifs 39

V. Disparité des critères d'inclusion des pneumonies aiguës communautaires dans les essais contrôlés randomisés : quel impact sur la validité des résultats ? 41

1. Contexte et objectifs 41
2. Méthodes 42
3. Résultats 44
4. Discussion 47
5. Conclusion 49
6. Article : High heterogeneity in community-acquired pneumonia inclusion criteria: does this impact on the validity of the results of randomized controlled trials? 49

VI. Précision diagnostique de la protéine C-réactive et de la procalcitonine chez des patients consultant dans des services d'accueil des urgences pour une suspicion de pneumonie et systématiquement explorés par un scanner thoracique 60

1. Contexte et objectifs 60
2. Méthodes 61
3. Résultats 63
4. Discussion 66
5. Conclusion 68
6. Article : Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT-scan 68

VII. Impact de l'expérience des médecins urgentistes sur la prise de décision, concernant la prise en charge de patients ayant une suspicion de pneumonie aiguê communautaire, systématiquement explorés par un scanner thoracique 81

1. Contexte et objectifs 81
2. Méthodes 81
3. Résultats 85
4. Discussion 86
5. Article : Impact of emergency physician experience on decision making in patients with suspected community-acquired pneumonia and undergoing systematic thoracic CT-scan 90

VIII. Discussion et perspectives 99

1. Difficultés à définir une nouvelle stratégie diagnostique de PAC 99
2. Difficultés à appliquer une nouvelle stratégie diagnostique 104
3. Limites de nos travaux 106
4. Quelles conséquences sur les pratiques des cliniciens ? 107
5. Et si le scanner thoracique était déjà dépassé ? 108

IX. Conclusion 109

X. Références 111

I. Glossaire des abréviations

AUC : aire sous la courbe
BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive
CRP : protéine C-réctive
ECBC : examen cytobactériologique des crachats
ECR : essai contrôlé randomisé
IQR : intervalle inter-quartile
IRB : infection respiratoire basse
NICE : National Institute for Health and Care Excellence
OR : odds ratio
PAC : pneumonie aiguë communautaire
PCR : polymerase chain reaction
PCT : procalcitonine
PFLA : pneumonie franche lobaire aiguë
PNN : polynucléaires neutrophiles
SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
SD : ecart-type
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
SP : *Streptococcus pneumoniae*
TDR : test de diagnostic rapide

II. Productions scientifiques liées à la thèse

Articles publiés

Le Bel J, Hausfater P, Chenevier-Gobeaux C, Blanc F-X, Benjoar M, Ficko C, et al. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan. Crit Care. 2015;19(1):366.

Flateau C, **Le Bel J**, Tubiana S, Blanc F-X, Choquet C, Rammaert B, et al. High heterogeneity in community-acquired pneumonia inclusion criteria: does this impact on the validity of the results of randomized controlled trials? BMC Infect Dis. 2018 Dec 3;18(1):607.

Le Bel J, Pelaccia T, Ray P, Mayaud C, Brun A-L, Hausfater P, et al. Impact of emergency physician experience on decision-making in patients with suspected community-acquired pneumonia and undergoing systematic thoracic CT scan. Emerg Med J. juin 2019. Published Online First: 24 June 2019. doi: 10.1136/emermed-2018-207842

Communication affichée nationale

Flateau C, **Le Bel J**, Tubiana S, Blanc F-X, Choquet C, Rammaert B, et al. Disparité des critères d'inclusion des pneumonies aiguës communautaires dans les essais cliniques randomisés : quel impact sur la validité des résultats. 17 Journées Nationales d'Infectiologie – Lille, France. 2016. Poster RESPIR-10

II. Préambule

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une pathologie fréquente (Mandell, 2004), potentiellement grave, dont le pronostic nécessite une prise en charge adaptée dans les premières heures suivant son diagnostic (Houck *et al.*, 2004 ; Wunderink and Waterer, 2014). La complexité de cette maladie tient, d'une part, aux difficultés liées à son diagnostic, ce dernier reposant sur l'association de symptômes cliniques, biologiques et radiologiques non spécifiques, et d'autre part, à la multiplicité des agents pathogènes responsables de PAC. Une des conséquences de l'incertitude diagnostique dans la prise en charge des PAC est la prescription inappropriée d'antibiotiques, plus particulièrement la surprescription.

Encore aujourd'hui, l'examen radiologique de référence pour établir le diagnostic de PAC est la radiographie thoracique, et la plupart des publications scientifiques actuelles portant sur les PAC s'appuie sur cet examen comme élément diagnostique. Les dernières recommandations françaises qui datent de 2010 (Afssaps, 2010) indiquent que toute suspicion de PAC doit conduire à la pratique d'une radiographie thoracique pour établir l'atteinte du parenchyme pulmonaire. L'étude PACSCAN/ESCAPED publiée par Claessens *et al.* en 2015, a été la première à mettre en évidence l'intérêt et la supériorité du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC. Cette étude a confirmé qu'il existait d'authentiques PAC à radiographie normale, et inversement des suspicions de PAC à radiographie anormale, correspondant à d'autres pathologies. Ces résultats remettent en cause la stratégie diagnostique actuelle des PAC. Les travaux de cette thèse s'appuient sur les données de l'étude PACSCAN/ESCAPED, pour lesquelles les diagnostics de PAC ont été établis avec un haut niveau de certitude, du fait de l'utilisation systématique du scanner thoracique et de l'intervention d'un comité d'adjudication ; ils interrogent la démarche diagnostique actuelle et ses conséquences sur les pratiques thérapeutiques.

IV. Etat de l'art

1. Epidémiologie des pneumonies aiguës communautaires

1.1. Définition de la PAC

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est définie comme une infection du parenchyme pulmonaire survenant en milieu extrahospitalier ou dans les 48 premières heures d'un séjour hospitalier (Afssaps, 2005). La PAC est distinguée d'autres infections du parenchyme pulmonaire que sont les pneumonies nosocomiales et les pneumonies liées aux soins. La PAC fait partie, avec la bronchite aiguë et l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), des infections respiratoires basses (IRB). Même s'il s'agit de trois entités anatomiquement différentes, la distinction entre ces trois situations cliniques reste difficile, en particulier lors d'une prise en charge en ambulatoire du fait des chevauchements des syndromes. La complexité du diagnostic de PAC a de nombreuses conséquences, en particulier le surdiagnostic, le retard diagnostique et les erreurs diagnostiques.

1.2. Epidémiologie des PAC

On ne dispose que de peu de données épidémiologiques précises sur les PAC , la plupart sont anciennes et établies en considérant la radiographie thoracique comme examen radiologique de référence. En France en 2001, l'incidence des PAC était estimée à 400 000 voire 600 000 cas par an (Chahvakilian, 2001), et responsable d'environ 15 000 décès par an. Une étude plus récente réalisée aux Etats-Unis entre 2010 et 2012, évaluait l'incidence annuelle des PAC à 248 cas (IC 95% [235-261)] pour 100 000 habitants, avec une augmentation de l'incidence avec l'âge allant jusqu'à 1643 cas pour 100 000 habitants pour les patients âgés de 80 ans ou plus (Jain *et al.*, 2015). Cette forte variabilité de l'incidence est retrouvée dans d'autres études (Prina, Ranzani & Torres, 2015), et elle est probablement en partie expliquée par des différences dans les critères de définition de PAC utilisés, le type de population étudiée, les saisons, et les régions étudiées. En 2011 aux Etats-Unis, la PAC

représentait une des premières causes d'hospitalisations et de décès chez les patients adultes avec des coûts médicaux supérieurs à 10 milliards de dollars (Jain *et al.*, 2015). Pour les patients pris en charge en ambulatoire, la mortalité est de l'ordre de 1% ; pour les patients hospitalisés, la mortalité à 30 jours varie de 4 à 18%, et augmente jusqu'à 50% pour les patients nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (Prina, Ranzani & Torres, 2015). Une étude réalisée en 2012 en France entière, ayant inclus 886 patients avec une suspicion de PAC, a retrouvé une incidence annuelle de 400 pour 100 000 habitants, avec un taux d'hospitalisation de 7% et une mortalité à 6 semaines de 0,3% (Partouche *et al.*, 2015 ; Personne *et al.*, 2016).

1.3. Etiologies des PAC (hors PAC tuberculeuse)

Historiquement, avant l'utilisation des antibiotiques, 95% des pneumonies étaient attribuées à *Streptococcus pneumoniae* (SP), bactérie de type cocci gram positif, commensale des voies aériennes supérieures (Heffron, 1939 ; Austrian, 1999). Aujourd'hui, SP est toujours considéré comme le principal agent causal de PAC en milieu ambulatoire (Vila-Corcoles *et al.*, 2009 ; Holm *et al*., 2007), ainsi qu'en milieu hospitalier (Porath, Schlaeffer & Lieberman, 1997), avec des proportions très variables en fonction des publications. Selon les données publiées et les populations étudiées, la proportion de PAC pour lesquelles est identifié SP varie de 5% à 42%. Ainsi, dans une étude réalisée aux Etats-Unis auprès de plus de 2000 patients hospitalisés entre 2010 et 2012, SP était identifié dans seulement 5% des cas (Jain *et al.*, 2015) ; une revue systématique de la littérature à partir des données publiées depuis 2013 et complétée par une méta-analyse, a estimé que la proportion de PAC attribuable à SP était de 27,3% (IC 95% [23,9% - 28,9%]), avec 5 des 35 études analysées portant sur des patients non hospitalisés (Said *et al.*, 2013) ; selon une étude réalisée en Espagne entre 1996 et 2008 auprès de plus de 3500 patients, dont 85% de patients hospitalisés, SP était identifié dans 42% des cas (Cillóniz *et al.*, 2011) ; enfin selon une étude réalisée en Islande portant sur 310 patients hospitalisés, SP était identifié dans 20% des cas, avec un taux de détection plus élevé chez les patients n'ayant pas reçu d'antibiothérapie préalable (Bjarnason *et al.*, 2018).

L'évolution des techniques microbiologiques a permis de mettre en évidence d'autres microorganismes (bactéries et virus) pouvant être responsables de PAC, avec des co-infections virus-bactérie ou virus-virus. En dehors de SP, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* sont les bactéries les plus fréquemment identifiées, en particulier pour les patients ayant une pathologie pulmonaire chronique ou une immunodépression (Musher & Thorner, 2014). L'incidence des PAC à *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydophila pneumoniae* reste encore incertaine ; une étude réalisée en Islande portant sur des patients hospitalisés retrouvait 12% d'infections à *Mycoplasma pneumoniae,* avec un taux de détection plus élevé chez les patients ayant reçu une antibiothérapie préalable (Bjarnason *et al.*, 2018). En ce qui concerne les virus, les virus grippaux en période épidémique sont les microorganismes les plus fréquemment identifiés (Musher & Thorner, 2014 ; Jain *et al.*, 2015). D'autres virus sont également identifiés par les techniques de PCR naso-pharyngées, tels que le rhinovirus, le virus respiratoire syncitiale, les virus para-grippaux, le metapneumovirus, l'adenovirus, ou le coronavirus (Ruuskanen *et al.*, 2011). Le taux d'identification de virus chez des paients hospitalisés pour PAC, varient selon les études, 29% dans une étude réalisée en Nouvelle-Zélande entre 1999 et 2000 (Jennings *et al.*, 2008), 15% dans une étude réalisée en Islande entre 2008 et 2009 (Bjarnason *et al.*, 2018), et 25% dans une étude réalisée aux Etats-Unis entre 2010 et 2012 (Jain *et al.*, 2015). Pour autant, l'imputabilité de ces virus, identifiés au niveau des voies respiratoires hautes par PCR multiplex nasopharyngée, dans l'infection du parenchyme pulmonaire est encore discutée. En dehors des méthodes invasives, quelle que soit la technique utilisée, l'agent causal d'une PAC n'est au plus identifié que dans 50% des cas (Jenings *et al.*, 2008 ; Holter *et al.*, 2015 ; Jain *et al.*, 2015 ; Bjarnason *et al.*, 2018).

1.4. Symptômes cliniques de PAC

Le diagnostic de PAC est reconnu comme complexe (Musher & Thorner, 2014). En pratique ambulatoire, il est souvent difficile de distinguer une PAC, infection bactérienne parenchymateuse

profonde des voies respiratoires basses (Dorca & Torres, 1996), des autres IRB correspondant à des atteintes des bronches (bronchite aiguë et exacerbation de BPCO). Les symptômes cliniques de PAC sont multiples et non spécifiques, et ont une valeur diagnostique faible (Gennis *et al.*, 1989 ; Metlay et Fine, 2003). Pris isolément, ces signes sont peu spécifiques et peu sensibles, pour ces raisons, le diagnostic repose sur la combinaison de signes cliniques, et d'anomalies biologiques, et radiologiques.

Le diagnostic clinique de PAC repose classiquement sur la présence de signes d'IRB (toux, expectorations, dyspnée, signes auscultatoires) associés à la présence d'autres signes cliniques compatibles avec une pneumonie (fièvre supérieure à 38,5°C, tachycardie supérieure à 100 par minute, polypnée supérieure à 25 par minute, présence d'une douleur thoracique, absence d'infection des voies aériennes supérieures, impression globale de la gravité, signes de localisation pulmonaire (matité à la percussion et crépitants à l'auscultation thoracique)) (Afssaps, 2005). Dans les recommandations actuelles, ces signes cliniques ne sont pas hiérarchisés en fonction de leur valeur diagnostique. De nombreuses publications ont évalué la valeur diagnostique de l'association des antécédents et des symptômes, sans qu'un modèle de prédiction diagnostique puisse être défini avec suffisamment de précision (van Vugt *et al.*, 2013 ; Gennis *et al., 1989 ;* Metlay & Fine, 2003 ; Singal, Hedges & Radack, 1989).

En pratique ambulatoire, la PAC est le plus souvent diagnostiquée à un stade précoce. Les signes cliniques décrits traditionnellement dans les essais réalisés en milieu hospitalier, sont rarement retrouvés dans leur intégralité, et sont peu décrits en situation de soins primaires. De plus, les symptômes cliniques pourraient varier en fonction de l'étiologie virale et/ou bactérienne de la PAC. Ainsi Musher et Thorner (Musher & Thorner, 2014) propose des associations de critères cliniques évocateurs d'infection à bactérie typique, atypique, virale ou grippale, sans pour autant définir la sensibilité et la spécificité de ces associations de critères. Dans une étude prospective observationnelle réalisée en médecine générale en France, portant sur la description de 886 patients avec une suspicion de PAC pris par des médecins généralistes entre 2011 et 2012, 70% des patients présentaient la triade de symptômes associant une toux d'apparition soudaine, associée à des douleurs musculaires et de la

fièvre. Les signes classiques tels que la dyspnée et la douleur thoracique unilatérale étaient moins fréquents (47% et 38%, respectivement). En outre, seuls 64% des patients inclus, ayant une radiographie avec des signes de PAC, avaient un foyer de crépitants (Partouche *et al.*, 2015).

1.5. Moyens diagnostiques

1.5.1 Examens biologiques / biomarqueurs

Compte tenu de l'incertitude diagnostique à partir des éléments cliniques, plusieurs publications suggèrent que le diagnostic de PAC pourrait être facilité par l'utilisation de biomarqueurs sanguins. Les examens les plus anciens tels que la numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation ne sont pas suffisamment spécifiques ni sensibles, même si certaines études suggèrent qu'une hyperleucocytose franche à polynucléaires neutrophiles (> 15000/mL) (Afssaps, 2005 ; Holm *et al.,* 2007 ; Mayaud *et al.,* 2006), ou une leucopénie (< 6000/mL) (Musher & Thorner, 2014) seraient des arguments en faveur d'une PAC bactérienne, voire même d'une PAC à SP.

L'intérêt de biomarqueurs sanguins plus récents tels que la protéine C-réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) est encore discuté (Ortqvist *et al.,* 1995 ; Christ-Crain *et al.,* 2004 ; Schuetz, Albrich & Mueller, 2011 ; van Vugt *et al.,* 2013). L'atteinte du parenchyme pulmonaire lors d'une PAC expliquerait l'élévation des marqueurs inflammatoires, dont la libération serait moins importante dans les infections des muqueuses des voies aériennes, mais qui est non spécifique car cette élévation des marqueurs inflammatoires peut être due à une autre infection, sous diaphragmatique par exemple. L'utilisation de ces deux biomarqueurs pose question, d'une part, quant à l'indication de leur utilisation (stratégie diagnostique ou stratégie thérapeutique) et d'autre part, quant à la détermination des seuils les plus pertinents dans le cas particulier des PAC dans ces deux situations. En sus des données cliniques, ces biomarqueurs pourraient augmenter le niveau de probabilité diagnostique de PAC, sans apporter cependant la certitude qu'une infection bactérienne est présente (van Vugt *et al.*, 2013).

L'utilisation de la CRP à visée diagnostique, utilisée indépendamment des symptômes cliniques, est discutée. En soins primaires, pour des patients ayant des symptômes évocateurs de pneumonie,

mais pour qui la probabilité de PAC est faible (<10%), l'utilisation de la CRP ne semble pas suffisamment discriminante *(*Falk & Fahey, 2009 ; Engel *et al.*, 2012). Le dosage de CRP associée à la prise en compte des antécédents et des symptômes cliniques aurait une bonne valeur prédictive négative de pneumonie bactérienne (99,7%), mais sans véritable utilité clinique, la VPN à partir des antécédents et des symptômes seuls étant déjà élevée (>80%) (Teepe *et al.*, 2017).

L'utilisation de la CRP dans le cadre d'une stratégie thérapeutique, pour guider l'initiation d'un traitement antibiotique, a également été évaluée. Dans cette stratégie, l'objectif n'est pas de diagnostiquer une PAC avec le plus de précision possible, mais d'éviter une prescription antibiotique pour des pathologies dont l'évolution est le plus souvent spontanément favorable. Cals *et al*. ont montré que l'utilisation d'un test rapide CRP pour guider l'initiation d'une antibiothérapie (prescription immédiate ou prescription différée ou non prescription), permettait de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques pour les patients ayant des symptômes d'IRB, sans impact sur la récupération des patients (Cals *et al.*, 2010). Cette stratégie, utilisant des tests rapides de dosage de la CRP pour guider l'initiation de l'antibiothérapie, est recommandée en Grande Bretagne (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014)*,* pour la prise en charge des patients ayant des symptômes d'IRB, sans que le diagnostic de PAC soit certain. La CRP n'a pas été étudiée dans une stratégie d'arrêt des antibiotiques après initiation.

La question du seuil de CRP le plus discriminant n'a pas encore été résolue, et le choix de ce seuil varie en fonction de la stratégie dans laquelle se place le prescripteur (i.e. : diagnostique ou thérapeutique). Il est convenu que plus le taux de CRP est élevé, plus la suspicion de PAC est importante (Mayaud *et al.,* 2006 *;* van der Meer *et al.,* 2005 ; Minnaard *et al.*, 2017). Un seuil de 20 mg/L est insuffisant pour soutenir l'hypothèse d'une PAC (Mayaud *et al.,* 2006 *;* Holm *et al.,* 2007 ; Falk & Fahey, 2009). Au-delà de 100 mg/L, la spécificité est supérieure à 90% (Niederman, 2008). La définition d'un seuil est rendue complexe par le fait que les PAC peuvent avoir des étiologies bactériennes, virales ou mixtes, et par le choix de seuils différents en fonction des stratégies adoptées. Dans le cadre d'une stratégie visant à limiter au maximum la prescription inappropriée d'antibiotiques,

un taux de CRP inférieure à 20 mg/L a une valeur prédictive négative de près de 100% en cas de suspicion de PAC bactérienne (Melbye & Stocks, 2006). Les recommandations du NICE (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014) utilisent les seuils de 20 mg/L et 100 mg/L : pas de prescription d'antibiotiques si la concentration de CRP est inférieure à 20 mg/L, prescription d'antibiotiques retardée (une prescription pour une utilisation à une date ultérieure si les symptômes s'aggravent) si la concentration de CRP est comprise entre 20 mg/L et 100 mg/L, prescription d'antibiotiques si la concentration de CRP est supérieure à 100 mg/L.

L'utilisation de la procalcitonine (PCT) est plus récente. La PCT est libérée par les cellules parenchymateuses en réponse aux toxines et aux médiateurs produits en cas d'infections bactériennes (Interleukine 1β, TNF-α et Interleukine 6) et sa libération est inversement atténuée par les cytokines libérées en réponse à une infection virale (Interferon γ). La PCT permettrait de différencier les infections bactériennes des infections virales (Niederman, 2008) *;* ceci pourrait être particulièrement intéressant pour le diagnostic et/ou le traitement des PAC.

L'intérêt de l'utilisation de la PCT à visée diagnostique, pour différencier une PAC des autres IRB, a été étudié. Müller *et al*. ont évalué la précision diagnostique de la PCT sur un échantillon de 545 patients ayant des symptômes d'IRB pris en charge dans un service d'accueil des urgences, dont 373 avec une PAC confirmée par radiographie thoracique. Un modèle associant la PCT aux symptômes cliniques (fièvre, toux, expectorations, anomalies auscultatoires et dyspnée), avait une précision diagnostique supérieure à un modèle utilisant les symptômes cliniques seuls (Müller *et al.*, 2007), avec une AUC passant de 0.79 (IC 95% [0,75–0,83]) à 0.88 (IC 95% [0,84–0,93]). Holm *et al*. ont évalué la précision diagnostique de la PCT pour identifier les PAC parmi des patients ayant des symptômes d'IRB, pris en charge en soins primaires au Danemark, et ont conclu que la valeur prédictive positive de la PCT était trop faible pour être utilisée en soins primaires (Holm *et al.,* 2007).

La PCT a été plus étudiée dans le cadre d'une stratégie thérapeutique d'initiation ou d'arrêt d'antibiothérapie (Schuetz, Albrich & Mueller, 2011), dans l'objectif de différencier les infections bactériennes nécessitant une antibiothérapie des infections virales. Christ-Crain *et al*. ont publié en

2004 une étude portant sur une stratégie d'initiation d'antibiothérapie guidée par la PCT en cas d'infection respiratoire basse (Christ-Crain *et al.,* 2004). Pour 243 patients se présentant aux urgences avec des symptômes d'IRB, dont 87 avec un diagnostic final de PAC, l'utilisation d'antibiotiques était guidée par les concentrations sériques de procalcitonine, plus ou moins découragée (<0,1 ng/mL ou <0,25 ng/mL) ou encouragée (≥0,25 ng/mL ou ≥0,5 ng/mL). Cette stratégie avait permis de réduire de 47% (p<0,0001) l'utilisation d'antibiotiques sans altérer la récupération des patients. La même stratégie a été appliquée avec succès sur une population de 302 patients pris en charge pour une PAC, dans un service d'accueil des urgences en Suisse entre novembre 2003 et février 2005 (réduction des prescriptions antibiotiques de 52%, p<0,0001) (Christ Crain *et al.,* 2006), et sur une autre population de 1520 patients (dont 945 PAC) pris en charge dans 14 services d'accueil des urgences en Suisse, en France et aux Etats-Unis entre septembre 2009 et février 2011 (réduction de la durée de l'antibiothérapie de 5,9 vs 7,4 jours, p<0,01) (Albrich *et al.,* 2012). Ces résultats ont été remis en cause en 2018, dans une étude ayant inclus 1656 patients (826 dans le groupe « procalcitonine » et 830 dans le groupe « soins courants ») dans 14 services d'accueil des urgences d'hôpitaux aux Etats-Unis (Huang *et al.*, 2018). L'utilisation du dosage de la procalcitonine, associée à un arbre décisionnel pour guider son interprétation, n'a pas permis de réduire le nombre de prescriptions d'antibiotiques. Malgré ces résultats discordants, il est admis qu'un taux élevé de PCT (seuil de 0,6 ng/mL) est évocateur d'une infection d'étiologie bactérienne et que lorsque la PCT est inférieure à 0,1 ng/mL, il est légitime de ne pas prescrire d'antibiotiques (Niederman, 2008). De même, pour des patients en cours de traitement antibiotique pour une PAC, une valeur de PCT restant élevée justifierait un changement d'antibiothérapie (Niederman, 2008 ; Burgel, 2009).

En pratique, les médecins généralistes français prescrivent peu de dosage de PCT. Dans l'étude prospective observationnelle CAPA, 35% des patients présentant une suspicion de PAC ont été explorés par NFS et CRP, et seulement 1% des patients ont eu un dosage de PCT (Partouche *et al.,* 2015). Bien que le dosage de PCT soit inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale et qu'il

soit remboursé par l'Assurance Maladie, il n'était pas cité dans les dernières recommandations publiées en 2010.

Tableau 1 : Valeurs seuils et stratégies d'utilisation des biomarqueurs protéine C-réactive (CRP) et procalcitonine (PCT)

Référence	Pays, période de l'étude	Population (effectifs)	Valeurs seuils utilisées / identifiées		Stratégie d'utilisation
			CRP	PCT	
Christ-Crain *et al.,* 2004	Suisse (2002 - 2003)	243 patients avec IRB dont 87 PAC	–	<0,1 ng/mL <0,25 ng/mL ≥0,25 ng/mL ≥0,5 ng/mL	Thérapeutique (initiation / réduction durée antibiothérapie)
Schuetz, Albrich & Mueller, 2011	Revue de la littérature (2004 - 2011)	–	–	<0,1 ng/mL <0,25 ng/mL ≥0,25 ng/mL ≥0,5 ng/mL	Thérapeutique (initiation / réduction durée antibiothérapie)
van Vug*t et al.,* 2013	12 pays européens (2007 - 2010)	3106 patients avec IRB dont 140 PAC	> 20 mg/L > 30 mg/L > 50mg/L > 100 mg/L	> 0,25 ng/mL > 0,5 ng/mL	Diagnostique
Falk & Fahey, 2009	Revue de la littérature (1966 - 2008)	Patients avec symptômes de PAC	≤ 20 mg/L ≤ 50 mg/L > 100 mg/L	–	Diagnostique
Engel *et al.*, 2012	Revue de la littérature (1975 - 2010)	Patients avec IRB	≥ 20 mg/L ≥ 50 mg/L	–	Diagnostique
Teepe *et al.*, 2017	12 pays européens (2007 - 2010)	3106 patients avec IRB dont 140 PAC	> 20 mg/L > 30 mg/L > 100 mg/L	Pas de valeur seuil identifiée	Diagnostique (infection bactérienne)
Cals *et al.*, 2010	Pays-Bas (2005 - 2006)	258 patients dont 151 avec sinusite et 107 avec IRB	< 20 mg/L ≥ 20 mg/L et ≤ 99 mg/L ≥ 100 mg/L	–	Thérapeutique (initiation antibiothérapie)
Cals *et al.*, 2009	Pays-Bas (2005 - 006)	431 patients avec IRB	< 20 mg/L ≥ 20 mg/L et ≤ 99 mg/L ≥ 100 mg/L	–	Thérapeutique (initiation antibiothérapie)
Holm *et al.,* 2007	Danemark (2002 - 2003)	364 patients avec IRB dont 48 PAC	≥20 mg/L	> 0,06 ng/mL	Diagnostique
Müller *et al.*, 2007	Suisse (2002 - 2005)	545 patients avec IRB, dont 373 PAC	> 40 mg/L > 50 mg/L > 100mg/L	<0,1 ng/mL ≥0,25 ng/mL	Diagnostique
Christ Crain *et al.,* 2006	Suisse (2003 - 2005)	302 patients avec suspicion de PAC	–	<0,1 ng/mL <0,25 ng/mL ≥0,25 ng/mL ≥0·5 ng/mL	Thérapeutique (initiation / réduction durée antibiothérapie)

Albrich *et al.,* 2012	Suisse, France et USA (2009 - 2011)	1530 patients avec IRB dont 945 PAC	–	<0,1 ng/mL <0·25 ng/mL ≥0,25 ng/mL ≥0·5 ng/mL	Thérapeutique (initiation / réduction durée antibiothérapie)
Huang *et al.*, 2018	USA (2014 - 2017)	1656 patients avec IRB dont 328 PAC	–	<0,1 ng/mL <0,25 ng/mL ≥0,25 ng/mL ≥0,5 ng/mL	Thérapeutique (initiation / réduction durée antibiothérapie)
NICE, 2014	Recommandations	Patients avec IRB	< 20 mg/L ≥ 20 mg/L et ≤ 99 mg/L ≥ 100 mg/L	_	Thérapeutique (initiation antibiothérapie)

1.5.2. Examens microbiologiques

De nombreux agents infectieux peuvent être responsables de PAC, que ce soient des bactéries, ou des virus, les co-infections étant possibles. L'agent causal reste souvent inconnu dans 50% des cas, avec peu de corrélation entre les données cliniques et le diagnostic étiologique (Afssaps, 2010). Selon les recommandations françaises, le traitement de la plupart des pathologies infectieuses pulmonaires repose essentiellement sur des données cliniques et radiologiques relativement non spécifiques (Afssaps, 2010). En ambulatoire, aucun examen microbiologique n'est recommandé (Prina, Ranzani & Torres, 2015) *;* en hospitalisation conventionnelle, les hémocultures, l'ECBC et l'antigénurie Legionelle sont justifiées dans certaines situations telles que les PAC graves, les échecs d'un traitement empirique, ou les patients ayant un risque particulier (asplénie, immunodépression, alcoolodépendance, infection par le VIH) (Prina, Ranzani & Torres, 2015) *;* en hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation, l'aspiration endo-bronchique et l'antigénurie pneumocoque peuvent également être utiles (E. Pilly : Maladies infectieuses et et tropicales, 2018). Une étude espagnole a montré qu'il était possible d'améliorer le taux d'indentification de l'agent causal jusqu'à 80% des cas, en réalisant une ponction aspiration pulmonaire transthoracique. Pour autant, compte tenu de l'invasivité de cette technique, elle paraît inapplicable en pratique courante (Ruiz-González *et al.*, 1999).

Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)

L'ECBC peut avoir une sensibilité (57 à 82%) et une spécificité (93 à 97%) satisfaisantes, sous certaines conditions de qualité permettant d'exclure une éventuelle contamination salivaire avec la mise en évidence de germe de portage (<10 cellules épithéliales et > 25 PNN par champ, et présence d'un seul agent infectieux à l'examen direct) ; de plus une expectoration induite (si possible par un kinésithérapeute) est souhaitable. En accord avec le Référentiel en microbiologie médicale (Référentiel en microbiologie médicale, 2018), les laboratoires doivent ensemencer plusieurs boîtes de Pétri et dénombrer les souches. Le seuil de significativité défini par le REMIC est de 10^7 *bactéries* / mL de crachats en culture (Référentiel en microbiologie médicale, 2018). Le rendement de cet examen diminue progressivement dans les heures suivant l'initiation de l'antibiothérapie (Musher & Thorner, 2014). Selon l'Afssaps, l'ECBC n'est pas utile en pratique courante de ville (Afssaps, 2005).

Hémocultures

Cet examen doit être réalisé de préférence avant l'initiation de l'antibiothérapie ; il nécessite des conditions de prélèvements strictes, avec un délai d'incubation qui peut être long (de 5 à 7 jours) (Référentiel en microbiologie médicale, 2018). La sensibilité des hémocultures des patients hospitalisés ayant une pneumonie à pneumocoque est de 20 à 25% (Musher & Thorner, 2014).

Antigénurie pneumocoque

Une méthode de dépistage rapide introduite en 1999 pour diagnostiquer une infection par SP a été commercialisée sous la forme du kit BinaxNOW® produit par Alere ™. Ce test détecte le polysaccharide pneumococcique C (C-PS) des antigènes présents dans l'urine en utilisant une méthode immuno-chromatographique. Bien que cette analyse soit rapide (15 minutes), et que le test BinaxNOW® détecte l'antigène C-PS qui est présent sur toutes les souches de SP, il ne permet pas de distinguer les différents sérotypes de SP ; il peut être faussement positif en raison d'un portage chronique de pneumocoque y compris nasopharyngé ou d'une vaccination antipneumococcique.

Selon le fabricant, sa sensibilité est de 86% en cas de pneumonie pneumococcique bactériémique, mais elle est probablement plus faible en cas pneumonie non bactériémique (Rosón *et al.*, 2004 ; Guchev *et al.*, 2005 ; Klugman, Madhi & Albrich, 2008). Dans l'étude de Jain *et al*. (Jain *et al*., 2015), parmi les PAC pour lesquelles SP a été identifié, 67% l'ont été par le test BinaxnOW. Par ailleurs, ce test reste positif plusieurs semaines au décours d'une PAC à SP, même traitée par antibiotique.

Au total, lors de la prise en charge ambulatoire de suspicion de PAC, il est rare de rechercher l'étiologie bactérienne suspectée. Dans l'étude prospective observationnelle CAPA, une hémoculture a été demandée dans 1% des cas, aucun ECBC et aucune antigénurie pneumocoque n'ont été prescrits (Partouche *et al.*, 2015).

PCR multiplex nasopharyngée

Cette technique très sensible et très spécifique, permet d'identifier de nombreux microorganismes respiratoires. Il existe aujourd'hui deux techniques, la première nécessite une plateforme de biologie moléculaire, avec une extraction et une amplification distincte ; la seconde, plus récente, avec une extraction et une amplification dans le même temps, peut être réalisée au coup par coup pour un patient à la fois, avec des résultats obtenus rapidement (moins de 2 heures) (Mérens, 2019). A titre d'exemple, le kit FilmArray® Respiratory Panel 2 plus (RP2plus) peut identifier en 45 minutes, 18 virus (Adénovirus, Coronavirus HKU1, Coronavirus NL63, Coronavirus 229E, Coronavirus OC43, MERS Coronavirus, Métapneumovirus humain, Rhinovirus humain/Entérovirus, Virus de la grippe A , Virus de la grippe A/H1, Virus de la grippe A/H3, Virus de la grippe A/H1-2009, Virus de la grippe B, Virus parainfluenza 1, Virus parainfluenza 2, Virus parainfluenza 3, Virus parainfluenza 4, Virus respiratoire syncytial), et 4 bactéries (*Bordetella parapertussis, Bordetella pertussis, Chlamydophila pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*). Il a été montré dans une étude menée en 2015 aux États-Unis qu'un tel test microbiologique pouvait être utile pour le diagnostic étiologique des PAC. Parmi les 2320 patients hospitalisés pour PAC confirmée par radiographie thoracique, 26% étaient porteurs d'un virus identifié par PCR multiplex nasopharyngée (9% pour les rhinovirus et 6%

pour virus de la grippe) (Jain *et al.*, 2015). Ces résultats sont concordants avec ceux publiés par Liu *et al.* (Liu *et al.*, 2013), cette étude avait inclu une population de 500 patients pris en charge pour une PAC ; des virus avaient été identifiés chez 182 d'entre eux. Cependant, ces tests ont un coût élevé (180 euros environ) et leur interprétation peut être difficile. Si un virus est identifié au niveau du tractus nasopahryngé, il n'est pas certain qu'il soit l'agent causal de la PAC. Dans l'étude Jain *et al*., les prélèvements nasopharyngés réalisés sur un groupe de patients « témoins » sains, avaient beaucoup moins fréquemment retrouvé des virus que chez les patients ayant une PAC (2% vs. 27%, p<0,001). Dans l'éude de Self *et al.*, réalisée en 2011 aux Etats-Unis, les résultats de PCR multiplex nasopharyngée réalisées chez des patients ayant une PAC ont été comparés à ceux de patients asymptomatiques (adultes et enfants) récrutés à la même période dans la même zone géographique. Parmi les patients adultes asymptomatiques, un virus avait été identifié par PCR multiplex nasopharyngée dans 2,1% des cas (Self *et al.*, 2016). La responsabilité des virus dans une PAC est incertaine, les virus respiratoires pourraient directement provoquer une pneumonie ou prédisposer le patient à une pneumonie bactérienne ou participer à une co-infection virus/bactérie (Musher & Thorner, 2014 ; Falsey *et al.*, 2013). Pour autant, dans l'étude de Self *et al.*, les auteurs concluaient que la détection de la grippe, du virus respiratoire syncytial et du métapneumovirus humain chez des patients atteints de PAC indiquait probablement un rôle étiologique (Self *et al.*, 2016). Concernant les bactéries qui seraient uniquement détectées par PCR multiplex nasopharyngée, il n'est pas aujourd'hui possible de différencier avec certitude une colonisation d'une infection, en particulier s'agit d'une bactérie commensale. Enfin, même si ces nouveaux outils apportent de nouvelles orientations diagnostiques, leur impact sur la décision thérpeutique est encore incertain (Prendy et al., 2019 ; Mérens, 2019)

Luminex technology-based multiplex Urine Antigen Detection (UAD)

Ce test est capable de détecter simultanément dans l'urine humaine les différents polysaccharides capsulaires spécifiques de 13 sérotypes de SP (Pride *et al.*, 2012). Ces polysaccharides correspondent aux 13 polysaccharides présents dans le vaccin pneumococcique conjugué développé

par le laboratoire Pfizer (Prevenar13©) (1, 3, 4, 5, 6A / C, 6B, 7F / A, 9V / A 14, 18 (A, B, C, F), 19A, 19F et 23F). L'avantage potentiel de l'analyse de l'UAD Pfizer est sa capacité à combiner plusieurs cibles distinctes, dans un seul aliquot à tester, ce qui permet la détection des 13 polysaccharides simultanément en utilisant un petit volume d'échantillon d'urine. Des résultats préliminaires indiquent que le test UAD de Pfizer est plus sensible que les méthodes actuellement utilisées pour la détection de SP (culture de sang et BinaxNOW®) (Albrich *et al.*, 2017). Des précautions d'emploi sont nécessaires pour l'interprétation de ce test dans les 3 mois suivant une infection à SP et dans les 7 jours suivant une vaccination par un vaccin anti-pneumococcique polysaccharidique (Pride *et al.*, 2012). De plus, ce test ne détecte que les sérotypes vaccinaux, dont l'incidence diminue depuis l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué à 13 valences, alors que l'incidence de sérotypes non vaccinaux augmente (Ladhani *et al.*, 2018).

1.5.3. Examens d'Imagerie

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique est actuellement recommandée pour confirmer le diagnostic de PAC en identifiant l'atteinte du parenchyme pulmonaire. L'opacité radiologique est d'ailleurs un des éléments définissant la PAC au plan international (Afssaps*,* 2005 ; Mandell *et al.,* 2007) même si le niveau de preuve est faible. La radiographie thoracique aurait tout son intérêt dans les formes difficiles à diagnostiquer cliniquement, elle permet en théorie de poser un diagnostic topographique (latéralité, nombres de foyers), d'identifier une complication (pleurésie, abcès), de poser un diagnostic différentiel (embolie pulmonaire, insuffisance cardiaque) ou de mettre en évidence une pathologie sous-jacente. Le diagnostic radiologique est difficile, car il existe parfois un retard de la radiologie sur la clinique, et les aspects radiologiques de PAC peuvent prendre la forme d'opacités aux caractéristiques variées (alvéolaire, interstitielle ou micronodulaires). Il existe un risque très élevé d'erreur de diagnostic radiologique, soit par sur-diagnostic quand une opacité d'origine non infectieuse coexiste avec de la fièvre, soit par absence de diagnostic lorsque l'opacité est à la limite de la visibilité

ou masquée par une superposition (Young & Marrie, 1994). Par ailleurs, il existe une importante variabilité inter-observateurs (Albaum *et al., 1996* ; Hopstaken *et al.,* 2004) et la sensibilité de cet examen est insuffisante. Enfin, le diagnostic radiologique est particulièrement difficile chez les patients âgés (Rello *et al.,* 1996), obèses ou ayant une pathologie respiratoire chronique (Musher & Thorner, 2014). La PAC survient souvent sur une pathologie pulmonaire chronique préexistante, elle-même responsable d'anomalie radiologique. La radiographie thoracique ne permet pas d'identifier le microorganisme responsable de la PAC (Afssaps, 2005), même si une opacité alvéolaire systématisée est évocatrice d'une PAC à SP.

L'indication systématique de la radiographie thoracique est remise en cause dans plusieurs publications internationales (O'Brien *et al.,* 2006) dont les dernières recommandations de la British Thoracic Society (Lim *et al.,* 2009 ; Lim *et al.,* 2015) ; cette remise en cause est en particulier justifiée par les difficultés d'interprétation de la radiographie thoracique. Dans ces recommandations, l'indication de la radiographie thoracique dans le diagnostic de PAC est limitée aux situations de doute diagnostique (sans que cette notion de « doute » soit définie), d'évolution non satisfaisante sous traitement ou pour des patients étant à risque d'avoir une pathologie sous-jacente non préalablement connue (un cancer pulmonaire par exemple). En pratique, les médecins généralistes français ne prescrivent pas systématiquement de radiographie thoracique ; dans l'étude CAPA, près de 20% des patients avec suspicion de PAC ont été pris en charge sans radiographie thoracique (Partouche *et al.,* 2015).

Scanner thoracique

Compte tenu des limites de la radiographie pulmonaire pour établir le diagnostic de PAC, l'utilisation du scanner thoracique pourrait être envisagée lorsque la radiographie thoracique est insuffisante pour affirmer le diagnostic de PAC (Lim, Levy & Macfarlane, 2010 ; Metlay & Fine, 2003). Une première étude publiée en 1998 a comparé les résultats de la radiographie et du scanner thoracique sur un échantillon de 47 patients présentant une suspicion de PAC, dont 19 patients hospitalisés et 28 patients pris en charge en ambulatoire. Pour les 18 patients ayant une pneumonie

confirmée par la radiographie thoracique, le scanner montrait également des signes de pneumonie, mais le scanner thoracique avait permis d'identifier 4 autres cas de PAC (Syrjälä *et al.*, 1998). La supériorié du scanner thoracique, par rapport à la radiographie thoracique, pour mettre en évidence des opacités pulmonaires, a été confirmée dans une seconde étude publiée en 2013. Cette étude ancillaire, réalisée dans 12 services d'accueil des urgences aux Etats-Unis, entre juillet 2003 et novembre 2006, a porté sur 3423 patients initialement pris en entre charge pour suspiscion d'embolie pulmonaire, et explorés par radiographie et scanner thoraciques. Parmi les 309 patients ayant une opacité pulmonaire sur la radiographie thoracique, le scanner n'a pas montré d'opacité pour 226 patients. Parmi les 3314 patients n'ayant pas d'opacité pulmonaire à la radiographie thoracique, le scanner a mis en évidence une opacité pour 108 patients (Self *et al.*, 2013). Cet examen est actuellement recommandé en France lorsque le diagnostic est douteux (Baudin, Caruba & Claessens, 2013). La place du scanner dans le diagnostic de PAC sera discutée plus longuement par la suite, à partir des données de l'étude PACSCAN/ESCAPED.

Au total, les critères de choix des examens complémentaires varient selon l'objectif de la stratégie adoptée par le clinicien (optimiser le diagnostic / optimiser le pronostic des patients / éviter les antibiothérapies inutiles / réduire des coûts / limiter les examens invasifs ou irradiants), le site de prise en charge (ambulatoire ou hospitalier) et le profil du patient pris en charge (signes cliniques de gravité, fragilité).

1.6. Diagnostics différentiels

Plusieurs pathologies peuvent se présenter avec des symptômes cliniques et radiologiques compatibles avec une PAC, en étant associées ou non à une infection du parenchyme pulmonaire. Les principaux diagnostics différentiels de PAC sont les autres infections respiratoires basses (bronchites, exacerbations de BPCO), la décompensation d'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la tuberculose, le cancer broncho-pulmonaire, et les infections sous-diaphragmatiques (prostatite,

pyélonéphrite, infections hépatiques). Des éléments de l'examen clinique et de l'interrogatoire peuvent permettre d'orienter le clinicien :

- Bronchite : présence de signes d'infections respiratoires hautes associés
- Exacerbation de BPCO : antécédent de BPCO, dyspnée, toux chronique, wheezing, tabagisme
- Décompensation d'insuffisance cardiaque : âge > 65 ans, antécédent de pathologie cardiovasculaire
- Embolie pulmonaire : antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, antécédent de pathologie tumorale, immobilisation ou chirurgie récente
- Tuberculose : toux persistante depuis plus de 2 semaines, asthénie, perte de poids, sudations nocturnes, immunodépression, exposition personnelle ou professionnelle
- Cancer broncho-pulmonaire : antécédent de tabagisme, aspect irrégulier de l'opacité radiologique.
- Infections sous-diaphragmatiques : symptomatologies urinaires, douleurs abdominales

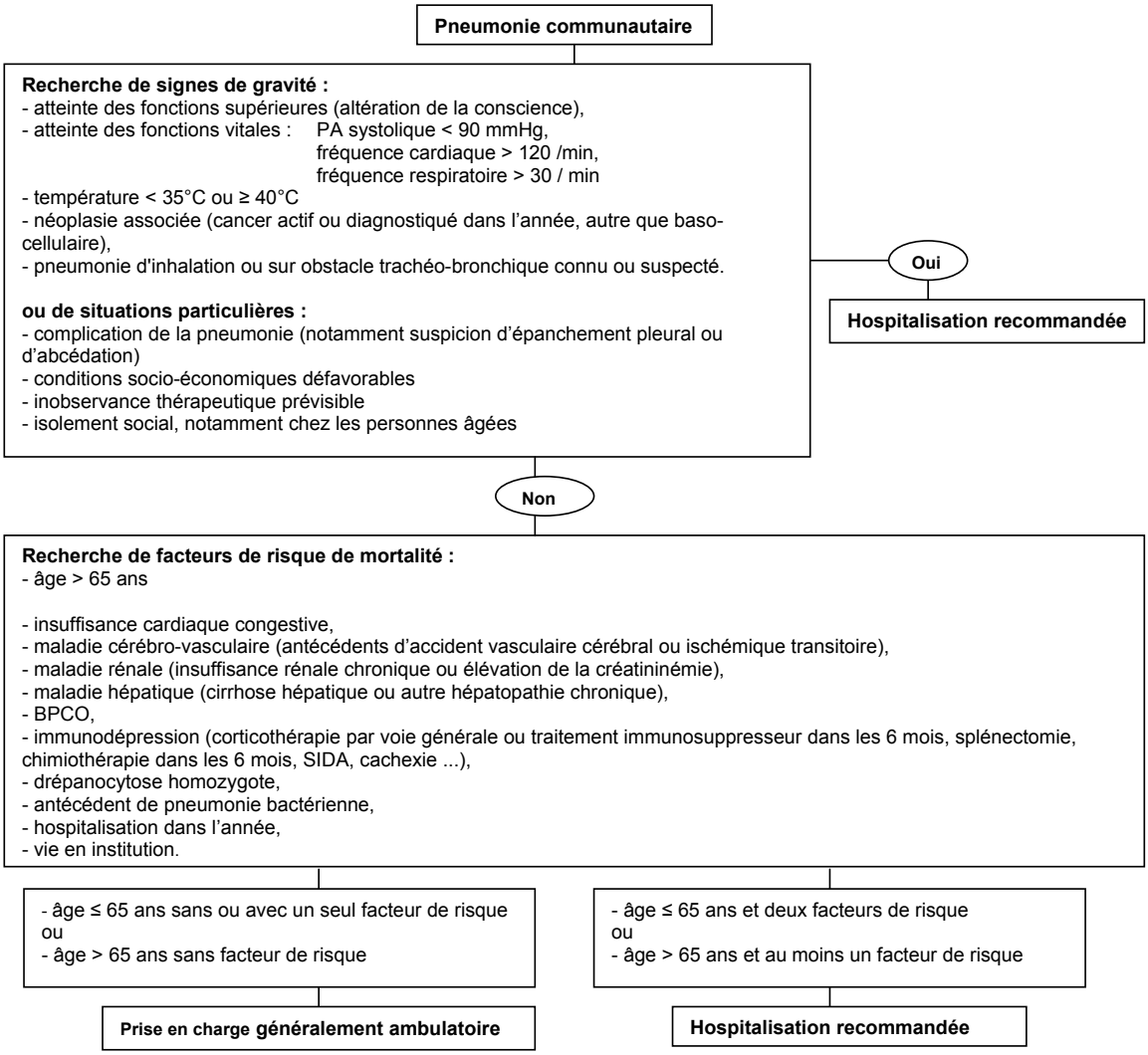
D'autres pathologies plus rares sont également possibles, les pneumonies d'hypersensibilité, les pneumonies à éosinophiles, certaines vascularites (maladie de Wegener).

1.7. Stratégies thérapeutiques

1.7.1. Modalités de prise en charge

Le premier élément de la stratégie thérapeutique concerne les modalités de prise en charge du patient ayant une PAC, c'est à dire en ambulatoire ou en hospitalisation. L'Afssaps a défini des critères d'hospitalisation (Afssaps, 2010).

Figure 1 : Prise en charge en ambulatoire ou à l'hôpital des pneumonies aiguës communautaires (Afssaps, 2010)



La décision d'hospitalisation peut également s'appuyer sur le score CRB65, qui est simple d'utilisation (Affsaps, 2010).

Tableau 2 : score CRB65

Critères du score CRB 65 **C** : confusion **R** : fréquence respiratoire ≥ 30/min **B** : pression artérielle systolique < 90 mmHg ou pression artérielle diastolique ≤ 60 mmHg **65** : âge ≥ 65 ans (prise en compte de l'âge physiologique pour les patients sans comorbidité)
Conduite à tenir 0 critère : traitement en ambulatoire possible ≥ 1 critère : évaluation à l'hôpital

En pratique, la décision d'hospitalisation d'un patient ayant une PAC repose sur la présence de plusieurs facteurs de gravité et/ou un score CRB65 ≥ 1.

- Signes de gravité infectieux
- Signes de gravité respiratoires
- Risques de décompensation d'une pathologie sous-jacente
- Risques de difficultés de l'observance d'un traitement par voie orale
- Incertitudes diagnostiques

1.7.2. Antibiothérapies

Le traitement des PAC repose principalement sur l'antibiothérapie. Selon les recommandations françaises, le traitement antibiotique doit être instauré dès le diagnostic porté, idéalement dans les 4 heures (Afssaps, 2010). Cette période cible de 4 heures entre le premier contact avec le patient et l'administration des antibiotiques a été remise en cause. Cette période cible reposait sur des données considérées comme de faible niveau de preuve (Frei *et al.,* 2010) et elle pouvait conduire du fait de l'urgence thérapeutique à une précipitation « diagnostique » conduisant à un surdiagnostic et à une utilisation inappropriée d'antibiotiques (Kanwar *et al.,* 2007 ; Welker, Huston & McCue, 2008 ; Musher & Thorner, 2014). Aux Etats-Unis, la période cible a été retirée et remplacée par la recommandation selon laquelle le traitement doit être initié rapidement et sur le lieu de soins où le diagnostic de pneumonie a été effectué initialement (Mandell *et al.,* 2007). Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement antibiotique après 48 à 72 heures de traitement, en privilégiant une administration du traitement par voie orale.

Le choix du traitement antibiotique dépend de plusieurs facteurs, dont le microorganisme ciblé, la gravité de la PAC, l'écologie bactérienne locale (risque de résistances aux antibiotiques) et la réponse au traitement lors de l'évaluation à 48-72h de traitement. Ce traitement est le plus souvent probabiliste, et il est convenu que le microorganisme qui doit être ciblé en priorité est SP, compte tenu de sa fréquence, de sa gravité potentielle et du risque d'évolution en infection invasive. D'autres microorganismes peuvent être ciblés en fonction du contexte, *S. aureus*, *H. influenzae* et les streptocoques du groupe A en cas de PAC post grippale, le SARM pour les patients hospitalisés en

réanimation, et les microorganismes atypiques (*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, et Legionella pneumoniae*) (Afsspas, 2010).

Le choix des antibiotiques à utiliser en première intention est assez homogène en Europe (Afssaps, 2010 ; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014), pour les PAC de l'adulte, sans signe de gravité, prises en charge en ambulatoire. En cas de suspicion de PAC à SP ou de doute entre SP et des bactéries atypiques, l'utilisation de l'amoxicilline est recommandée, dans une stratégie de préservation des fluoroquinolones et pour limiter l'impact sur la flore digestive. L'utilisation des macrolides est réservée en première intention aux suspicions de PAC secondaires aux bactéries atypiques ou, en deuxième intention, après échec de traitement par amoxicilline, du fait du taux élevé de SP résistant aux macrolides. Pour les patients âgés ou ayant des comorbidités ou en cas de pneumonie post grippale, l'utilisation de l'amoxicilline/acide clavulanique est recommandée. Aux Etats-Unis, (Mandell *et al.,* 2007 ; Musher & Thorner, 2014), pour les PAC de l'adulte, sans signe de gravité, prises en charge en ambulatoire, les macrolides ou la doxycycline sont recommandés en première intention. Pour les patients ayant des comorbidités, il est recommandé d'utiliser la levofloxacine ou la moxifloxacine seules ou l'amoxicilline–acide clavulanique associée à un macrolide. Ce choix s'explique par un taux élevé (30%) de résistance à l'amoxicilline pour *Haemophilus influenzae et Moraxella Catarrhalis* productrice de betalactamases (Musher & Thorner, 2014).

La durée de l'antibiothérapie est discutée, en particulier pour les PAC non graves. Les recommandations françaises indiquent une durée d'antibiothérapie de 7 à 14 jours (10 jours en moyenne) (Afssaps, 2010). En Grande-Bretagne, le NICE recommande une durée de 5 jours pour les PAC non graves, à condition que l'évolution soit favorable 72h après le début du traitement. Cette durée est augmentée à 7-10 jours en cas de PAC plus grave (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2014). Aux Etats-Unis, la durée de traitement recommandée est de 5 jours minimum avec un arrêt de l'antibiothérapie après 48 à 72h d'apyrexie en l'absence de signe clinique d'instabilité (Mandell *et al.*, 2007). Les recommandations de la société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) proposent une durée de traitement inférieure à 8 jours (Woodhead *et*

al., 2011). De nombreuses publications vont dans le sens d'une réduction de la durée de l'antibiothérapie. Une méta-analyse publiée en 2007, portant sur des adultes ayant des PAC non graves, traités par bétalactamines ou macrolides ou fluoroquinolones, a montré l'absence de différence en ce qui concerne la guérison clinique et bactérienne pour des traitements de 3 à 5 jours versus des traitements de 10 à 14 jours (Li *et al.*, 2007) ; ces résultats montrant l'absence d'infériorité d'un traitement de 5 jours, sur le plan de l'évolution clinique, ont été confirmés par l'étude de Foolad *et al.* en 2018 (Foolad *et al.,* 2018). Une étude prospective française a comparé 3 jours versus 8 jours de traitement par amoxicilline pour des patients adultes hospitalisés pour une PAC non grave avec une évolution favorable à 72h du début du traitement. Dans cette étude, il n'a pas été observé de différence de guérison clinique entre les deux groupes (Dinh *et al.*, 2018). Pour autant, comme nous le verrons par la suite, l'interprétation des résultats de ces études de non infériorité nécessite de prendre en compte l'impact majeur des critères d'inclusion des patients.

1.7.3. Autres traitements

Le bénéfice de la corticothérapie systémique au cours de la PAC, dans l'objectif de réduire la mortalité, n'est pas démontré. Plusieurs publications, portant sur des patients hospitalisés pour des PAC graves, ont montré que la corticothérapie diminuerait le risque de ventilation assistée et réduirait la durée d'hospitalisation, mais au prix d'effets secondaires parfois graves, et sans réduire la mortalité (Siemieniuk *et al.*, 2015 ; Torres *et al.*, 2015 ; Blum *et al.,* 2015 ; Ricard & Mesika, 2015).

Concernant les traitements symptomatiques (antipyrétiques), des données observationnelles sont en faveur d'un sur-risque de complications (en particulier pleurales), en cas de prise préalable d'AINS, pour des patients hospitalisés pour PAC (Dirou & Voiriot, 2015 ; Voiriot *et al.,* 2019).

L'intérêt de la kinésithérapie respiratoire par drainage bronchique est discuté. Une revue Cochrane publiée en 2013 (Yang *et al.*, 2013) concluait que la kinésithérapie respiratoire ne devrait pas être prescrite en traitement complémentaire de la pneumonie de l'adulte.

En cas de suspicion d'infection grippale, en période épidémique, un traitement antigrippal

probabiliste peut être associé chez le patient hospitalisé pour PAC (oseltamivir per os durant 5 jours) (Harper *et al.*, 2009 ; Musher & Thorner, 2014). Ce traitement antigrippal ne se substitue pas au traitement antibiotique.

Il se pose la question de se limiter à des traitements symptomatiques dans certaines situations, car de nombreuses PAC seraient d'étiologie uniquement virale. Musher *et al*. ont proposé une stratégie se limitant à une surveillance et à un traitement symptomatique pour les patients ayant des signes cliniques de PAC, sans facteur de risque d'infection bactérienne, avec des symptômes d'infections des voies aériennes supérieures, et sans signe biologique d'infection (pas d'hyperleucocytose et PCT≤ 0,1 ng/mL).

1.8. Complications et pronostic

Les complications pulmonaires sont peu fréquentes : elles peuvent être pleurales (pleurésie, empyème), parenchymateuses (abcès, atélectasie), ou fonctionnelle (insuffisance respiratoire). Les complications générales peuvent être d'origine septique (complications infectieuses à distance, choc septique), ou organique. Les complications cardiologiques (infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire) sont fréquentes et concerneraient plus de 20% des patients hospitalisés pour PAC (Eurich *et al.,* 2017 ; Musher, Abers & Bartlett, 2007). Ce risque se poursuit encore plusieurs années après l'épisode de PAC (Eurich *et al*., 2015). Le taux de mortalité à 30 jours des patients hospitalisés pour PAC est de l'ordre de 10 à 12% (Musher & Thorner, 2014), et le taux de mortalité à 2-5 ans est de plus de 30% toutes causes confondues (Bruns *et al.,* 2011 ; Wunderink & Waterer, 2017). Le risque de mortalité à 30 jours peut être évalué par des scores comme le CURB65 (Lim *et al.*, 2003) ou le Pneumonia Severity Index de Fine (Fine *et al.*, 1997). Pour le score CURB65, le risque de mortalité à 30 jours passe de 0,7% pour un score égal à 0, à 57% pour un score égal à 5.

Le fardeau représenté par les PAC aux Etats-Unis a été évalué dans une revue de la littérature publiée en 2010 (File & Marie, 2010), à plus de 17 milliards de dollars par an. En 2006, la prise en charge des PAC avait généré 4,2 millions de consultations. Une première étude réalisée en France a

montré que les PAC engendraient des coûts directs et indirects significatifs, en termes de soins et de perte de productivité. En ce qui concerne les soins, le coût médical direct moyen d'un épisode de PAC était de 118,80 euros pour les patients pris en charge en ambulatoire, et ce coût s'élevait à 3522,90 euros pour les patients hospitalisés. En ce qui concerne la perte de productivité, l'impact d'un épisode de PAC sur la productivité était de 1980 euros (sd 1400 euros) en cas de prise en charge ambulatoire et de 5425 euros (sd 4760 euros) en cas d'hospitalisation. (Personne *et al.*, 2016). Une seconde étude a évalué le coût engendré par l'hospitalisation et le suivi d'un patient pour une pneumonie à pneumocoque en France ; le coût moyen des frais d'hospitalisation était de 7293 euros (sd 7363 euros) et le coût moyen des frais liés au suivi de 1242 euros (sd 3000 euros) (Saba *et al.*, 2018).

1.9. Prévention

La prévention des PAC repose tout d'abord sur des mesures barrières simples comme le lavage des mains et le port de masque pour les patients ayant des symptômes respiratoires.

Les recommandations vaccinales concernent principalement la grippe et le pneumocoque. La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée pour tous les adultes de 65 ans et plus, pour les personnes ayant des pathologies chroniques prédisposant au risque de grippe grave, et pour les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe grave. La vaccination contre le pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, associé au vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent est recommandée pour les patients à risque (immunodéprimés ou non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'infection invasive à pneumocoque) (Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales, 2019).

Au total la stratégie thérapeutique dans la prise en charge des PAC est complexe pour plusieurs raisons :

- Un diagnostic souvent incertain conduisant au surdiagnostic et au sousdiagnostic
- Des diagnostics différentiels multiples nécessitant des prises en charge spécifiques
- De multiples agents causaux, dont des virus
- Une évolution naturelle variable : le plus souvent favorable pour les PAC virales, possiblement mortelle pour les PAC bactériennes
- Un risque de sur-traitement par antibiothérapie en cas de PAC virale ou d'absence de PAC, ayant un impact sur l'antibiorésistance des bactéries

1.10. Impacts écologiques et économiques des difficultés diagnostiques de la PAC

Comme nous l'avons vu précédemment, l'incertitude diagnostique des PAC, les rend difficiles à discerner des autres IRB. En France, les IRB représenteraient plus de 4 millions de motifs de consultations de médecine générale par an, dont seulement 10% seraient des PAC selon les données de l'Observatoire de la Médecine Générale. Les IRB, sont donc très fréquemment diagnostiquées en ville avec des taux de prescriptions d'antibiotiques évalués entre 70 et 90% en Europe ; les difficultés diagnostiques pour différencier une PAC d'une autre IRB expliquent en partie ces valeurs bien supérieures aux taux attendus, compte tenu de la faible incidence des infections bactériennes (Huchon *et al.,* 1996). Une étude française réalisée en 1998, retrouvait un taux de prescriptions d'antibiothérapie de 96% pour les IRB prises en charge en médecine générale (Taytard *et al.*, 2001). Une étude observationnelle plus récente a été réalisée sur un échantillon de 36 médecins généralistes en 2011. Les participants ont été recrutés sur la base du volontariat au sein d'un groupe de 200 médecins exerçant dans deux régions du nord de la France. Trente-six médecins généralistes ont recruté 193 patients présentant une bronchite aiguë ou une exacerbation de BPCO. Au total, 100 patients ont reçu un traitement antibiotique (52 %), dont 46 % des patients présentant une bronchite aiguë et 89 % des patients présentant une exacerbation de BPCO (Schuers *et al.,* 2016). Compte tenu de la gravité potentielle des PAC, l'incertitude diagnostique aboutit le plus souvent à une prescription inappropriée d'antibiotiques.

Cette surprescription d'antibiotiques, qui ne se limite pas aux IRB, participe à la pression de sélection de la résistance bactérienne aux antibiotiques (Costelloe *et al.,* 2010 ; Hicks *et al.,* 2011). La France se caractérise par un niveau de consommation d'antibiotiques supérieur à la moyenne des autres pays européens, avec une consommation de 30,3 doses journalières d'antibiotiques pour 1000 habitants / jour contre 21,9 en Europe (European Centre for Disease Prevention and Control, *2017)*. Cette surconsommation d'antibiotiques favorise le développement de résistances bactériennes, telles que la résistance du SP à la pénicilline (Goossens *et al.*, 2007) et des enterobactéries aux betalactamines. Elle est source d'effets indésirables médicamenteux et de coûts évitables.

2. PACSCAN/ESCAPED : une étude qui revisite le diagnostic des PAC

L'étude PACSCAN intitulée en Anglais ESCAPED « Early thoracic CT-Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department » publiée par Claessens *et al.* en 2015, (Claessens *et al.,* 2015) a remis en cause la place de la radiographie thoracique dans le diagnostic des PAC, et plus largement les éléments diagnostiques de la PAC. Cette étude prospective, multicentrique, interventionnelle, a été menée de novembre 2011 à janvier 2013, en France, dans les services d'accueil des urgences de quatre centres hospitalo-universitaires parisiens ; elle a été conçue pour mesurer l'impact du scanner thoracique sur la décision clinique. Le promoteur de l'étude est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, et elle a été financée par le Programme Hospitalier de Recherche Clinique. L'ANSM et le CPP du CHU Cochin ont approuvé le protocole d'étude et les procédures de consentement des patients. Tous les patients inclus ont fourni un consentement éclairé écrit. Le protocole a été enregistré sur le site web clinicaltrial.gov sous l'acronyme PACSCAN, la traduction française de l'acronyme anglais ESCAPED (NCT01574066). Le Comité d'Ethique d'Ile de France (N ° 2011-oct-12749) a approuvé le protocole d'étude.

L'objectif principal était de mesurer l'impact du scanner thoracique sur la probabilité de PAC estimée par le médecin urgentiste, en évaluant son influence sur le diagnostic et la prise en charge des patients. Tous les adultes (âgés de 18 ans et plus) qui consultaient dans un des services d'accueil des

urgences participant, étaient inclus si le médecin urgentiste suspectait cliniquement une PAC. La suspicion clinique de PAC reposait sur le jugement de l'investigateur et devait répondre aux critères suivants : présence de signes généraux (au moins un parmi : sueurs, frissons, douleurs et température ≥ 38 ° C ou < 36 ° C) et de symptômes d'une infection aiguë des voies respiratoires basses (au moins un parmi : toux, production d'expectorations, dyspnée, douleur thoracique, altération des sons respiratoires à l'auscultation). Les patients exclus étaient les femmes enceintes, les patients en soins palliatifs, les patients ne pouvant être suivis pendant toute la durée de l'étude, les patients avec un score CRB65 ≥ 3 et ceux nécessitant des soins intensifs pour n'importe quelle raison, compte tenu de la prise en charge spécifique des patients les plus gravement malades.

Les données recueillies comprenaient les données démographiques (âge, sexe), les maladies chroniques, les symptômes, les données de l'examen clinique et les résultats des examens biologiques. Pour chaque individu, le score CRB65 et le score de gravité de la pneumonie Fine (PSI) étaient calculés (Chalmers *et al.*, 2010).

Le scanner thoracique était réalisé après radiographie thoracique, idéalement dans les quatre heures suivant l'inclusion. La radiographie thoracique et le scanner thoracique étaient réalisés en utilisant un protocole standardisé. Les quatre niveaux de probabilité de PAC selon le scanner thoracique étaient définis à partir d'une grille de lecture standardisée comme suit : PAC certaine (condensation alvéolaire systématisée, condensation alvéolaire avec opacités en verre dépoli périphérique et localisé, micronodules focaux ou multifocaux bronchiolaires), PAC probable (condensation alvéolaire périphérique, condensation alvéolaire systématisée rétractile, ou opacités en verre dépoli), PAC possible (infarctus pulmonaire), ou PAC exclue (masse pulmonaire, autres anomalies ou images normales). Les images du scanner étaient enregistrées sur un DVD.

Sur la base des données collectées à partir des cahiers d'observation, des images des radiographies thoraciques et du scanner thoracique enregistrées sur DVD, un comité d'adjudication composé de trois experts indépendants en maladies infectieuses, pneumologie et radiologie attribuait rétrospectivement à chaque patient, en aveugle du diagnostic du médecin urgentiste, une probabilité

diagnostique de PAC. Le comité d'adjudication utilisait la même échelle de Likert à 4 niveaux, avec toutes les données disponibles, y compris le compte rendu de sortie des patients, et les données de suivi obtenues par les attachés de recherche clinique qui contactaient par téléphone le patient, les proches ou les médecins généralistes au 28eme jour suivant l'inclusion. Le gold standard pour le diagnostic de PAC était le diagnostic retenu par ce comité d'adjudication. Des diagnostics alternatifs ont été établis pour les patients avec un diagnostic de PAC exclue, classés en « maladies pulmonaires non liées à la PAC », « maladies infectieuses extra pulmonaires » et « autres ».

Tous les patients inclus bénéficiaient d'explorations biologiques et microbiologiques, d'une radiographie pulmonaire et d'un scanner thoracique et d'un suivi jusqu'à J28. Au total, 319 patients ont été inclus. La radiographie pulmonaire a révélé un infiltrat parenchymateux chez 188 patients. Le diagnostic de PAC avait été initialement classé, avant réalisation du scanner thoracique et sur la base de la radiographie thoracique comme certain chez 143 patients (44,8%), probable ou possible chez 172 (53,8%), et exclu chez 4 (1,2%). Le scanner thoracique avait révélé un infiltrat parenchymateux chez 40 (33%) des patients sans infiltrat sur la radiographie thoracique et exclu le diagnostic de PAC pour 56 (29,8%) des 188 patients présentant un infiltrat parenchymateux à la radiographie thoracique. Après le scanner thoracique, le diagnostic de PAC était modifié pour 187 patients, soit 58,6% (IC 95% [53,2-64,0]). Le diagnostic de PAC était certain pour 50,8% des patients et exclu pour 28,8% ; 80% des modifications diagnostiques s'avéraient à posteriori conformes à la classification du comité d'adjudication, 70% consistaient en un déclassement approprié de la probabilité diagnostique de PAC de forte probabilité « PAC certaine / probable » à une faible probabilité « PAC possible / exclue », tandis que 10% consistaient en un surclassement approprié de la probabilité diagnostique de PAC (de faible probabilité à forte probabilité). Le scanner thoracique avait un impact sur la prise en charge des patients : une antibiothérapie était initiée pour 51 (16%) patients et abandonnée pour 29 (9%), l'hospitalisation était décidée pour 22 patients et un retour à domicile pour 23.

Cette étude a mis en évidence que l'utilisation du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC, avait plusieurs impacts, que ce soit sur le changement de certitude diagnostique, l'ajustement de

la stratégie thérapeutique ou l'identification d'autres pathologies que la PAC telles que l'exacerbation de BPCO, la décompensation d'insuffisance cardiaque, ou encore l'embolie pulmonaire. Surtout, ces résultats interrogeaient sur le diagnostic de PAC basé sur la radiographie thoracique, qui reste aujourd'hui le gold standard de l'imagerie dans cette pathologie.

Ces premiers résultats portant sur l'utilisation du scanner thoracique dans le diagnostic de la PAC, ont été renforcés par deux autres publications récentes. La première est une étude publiée par Upchurch *et al.* en 2017 (Upchurch *et al.,* 2017). Cette étude a porté sur 2251 patients hospitalisés pour une PAC, dont 2185 patients avec des images de PAC sur la radiographie thoracique et 66 patients avec des images de PAC visualisées sur le scanner thoracique sans images de PAC sur la radiographie thoracique. Ces derniers présentaient des caractéristiques cliniques similaires à ceux ayant une pneumonie visualisée sur la radiographie thoracique : comorbidités, signes vitaux, durée d'hospitalisation, prévalence de microorganismes viraux (30% vs 26%) et bactériens (12% vs 14%), admission en service de soins intensifs (23% vs 21%), ventilation mécanique (6% vs 5%), choc septique (5% vs 4%) et mortalité intra-hospitalière (0% vs 2%). La seconde est une étude publiée par Prendki *et al.* en 2018 (Prendki *et al.*, 2018). Cette étude a porté sur une population de 200 patients hospitalisés pour une pneumonie, avec un âge médian de 84 ans et 46,5% de patients âgés de 85 ans ou plus. Ces patients étaient 51,5% à avoir une pathologie cardiaque et 35% avaient déjà été hospitalisés au cours des 6 derniers mois. L'utilisation du scanner thoracique a entraîné une modification du niveau de certitude diagnostique pour 90 patients (45%), la probabilité diagnostique de PAC a été surclassée chez 15% (30) des patients et déclassée pour 30% (60).

3. Problématique et objectifs

La pneumonie aiguë communautaire (PAC) est une pathologie fréquente, potentiellement grave, dont le pronostic nécessite une prise en charge adaptée dans les premières heures suivant son diagnostic. La complexité de cette maladie est liée à son diagnostic qui repose sur l'association de symptômes cliniques, biologiques et radiologiques non spécifiques et à la multiplicité des agents

pathogènes responsables de PAC.

Encore aujourd'hui, la radiographie thoracique occupe une place centrale dans le diagnostic de PAC ; les dernières recommandations françaises qui datent de 2010 (Afssaps, 2010) indiquent que toute suspicion de PAC doit être explorée par une radiographie thoracique, même si elle présente plusieurs limites telles que le possible retard entre les images radiologiques et les signes cliniques ou la variabilité inter-observateurs. L'étude PACSCAN/ESCAPED publiée Claessens *et al.* en 2015, dans laquelle le diagnostic de PAC a été établi avec un haut niveau de certitude, a mis en évidence l'intérêt et la supériorité du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC, confirmant qu'il existait d'authentiques PAC à radiographie normale, et inversement des suspicions de PAC qui étaient en fait d'autres pathologies telles que des embolies pulmonaires ou des décompensations d'insuffisance cardiaque. Les travaux de cette thèse s'appuient sur les données de l'étude PACSCAN/ESCAPED, qui remet en cause le gold standard radiologique dans le diagnostic de PAC, et par conséquent les éléments diagnostiques de la PAC fondés sur l'utilisation de la radiographie thoracique.

La première partie de ce travail a consisté à évaluer les critères diagnostiques d'inclusion de PAC dans les essais contrôlés randomisés (ECR) et leurs performances à diagnostiquer une PAC certaine, à la lumière de la population de l'étude PACSCAN/ESCAPED.

La seconde partie de ce travail de thèse a consisté à évaluer l'intérêt diagnostique des biomarqueurs. Les données publiées sur l'intérêt diagnostique des biomarqueurs (protéine C-réactive et procalcitonine), utilisant la radiographie thoracique comme gold standard, avaient produit des résultats contradictoires. A partir des données de l'étude PACSCAN/ESCAPED, nous avons analysé la précision diagnostique des biomarqueurs en prenant comme gold standard du diagnostic de PAC, l'évaluation par le comité d'adjudication.

La troisième partie de ce travail de thèse a souhaité déterminer les raisons pour lesquelles certains médecins urgentistes avaient tenu compte des résultats du scanner dans leur évaluation diagnostique et leurs choix thérapeutiques alors que d'autres ne les avaient pas intégrés dans cette démarche. L'originalité de cette étude réside dans le fait que les données portent sur un examen

complémentaire qui n'est pas encore couramment utilisé par les médecins urgentistes pour prendre leurs décisions, en cas de suspicion de PAC. Nous avons en particulier voulu déterminer si le niveau d'expérience du médecin urgentiste était susceptible d'influencer la prise en compte de cet examen en termes diagnostique et thérapeutique.

V. Disparité des critères d'inclusion des pneumonies aiguës communautaires dans les essais contrôlés randomisés : quel impact sur la validité des résultats ?

1. Contexte et objectifs

En raison de l'hétérogénéité de la présentation clinique des PAC, il n'existe à ce jour ni critère de diagnostic universel pour la définir, ni de classification diagnostique validée. Par conséquent, les définitions de la PAC diffèrent selon les pays, les spécialités médicales et les recommandations. L'absence de critères diagnostiques universels de PAC pourrait avoir des conséquences sur la pratique clinique, les analyses épidémiologiques et la validité des essais contrôlés randomisés (ECR). Pour être valide, l'évaluation d'une intervention nécessite l'inclusion d'un nombre suffisant de sujets présentant véritablement la maladie ciblée et représentative de l'ensemble de la population infectée. Ceci est encore plus vrai dans les essais de non-infériorité, qui est une méthodologie fréquemment utilisée dans les ECR portant sur l'étude des PAC. Pour ce type d'essai, l'inclusion de patients non atteints de la maladie ciblée pourrait aboutir à une estimation inexacte de la différence entre les bras de randomisation et à une affirmation incorrecte de la non-infériorité de l'intervention évaluée. Par conséquent, une évaluation des critères diagnostiques de PAC utilisés en recherche clinique est essentielle.

Notre principal objectif était d'évaluer l'hétérogénéité des critères diagnostiques de PAC utilisés dans les ECR et d'identifier différents modèles de critères d'inclusion de PAC. En outre, à partir des résultats de l'étude PACSCAN/ESCAPED, nous avons évalué la performance (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative) de différents modèles de critères d'inclusion de PAC lorsqu'ils sont appliqués à notre population de référence.

2. Méthodes

Sélection et extraction de données à partir d'essais cliniques randomisés

Nous avons effectué une recherche sur le site ClinicalTrials.gov au 1er octobre 2018 en utilisant les mots clés « community-acquired pneumonia ». Les essais éligibles étaient les ECR incluant des adultes atteints de PAC, indépendamment de l'objectif principal de l'essai. Les essais n'incluant qu'une population pédiatrique et ceux ayant été interrompus avant le début des inclusions ont été exclus. Les données qui ont été extraites du site ClinicalTrials.gov étaient les suivantes : Numéro d'essai clinique (NCT) ; les dates de déclaration de début et de fin d'étude ; le type de promoteur (industriel ou académique) ; la méthodologie de l'étude ; l'objectif principal de l'étude ; la liste exhaustive de critères d'inclusion (y compris les critères diagnostiques de PAC); la présence d'un score de gravité de PAC (Pneumonia Severity Index ou CURB 65) et la liste des critères d'exclusion. La méthodologie de l'étude précisait le nombre de centres, le recrutement national ou international, le lieu d'inclusion (ambulatoire ou hospitalier), la méthode d'aveugle (essai en simple aveugle / en double aveugle / ouvert), la méthode utilisée (supériorité ou non-infériorité) et le domaine de l'étude (évaluation de critères diagnostiques, évaluation des biomarqueurs, choix ou durée du traitement antibiotique). La collecte de données a été réalisée indépendamment par deux chercheurs utilisant un même outil de recueil. Les désaccords ont été résolus par consensus. Nous avons combiné différentes méthodes pour collecter les critères diagnostiques de PAC. Tout d'abord, nous avons collecté les données disponibles sur le site ClinicalTrials.gov, puis nous avons systématiquement contacté les investigateurs par email pour confirmer et compléter leurs critères diagnostiques de PAC. Un deuxième courriel a été envoyé un mois plus tard aux non-répondants. Enfin, lorsque les critères diagnostiques de PAC n'étaient pas disponibles, nous avons recherché dans PubMed les publications correspondantes aux déclarations sur ClinicalTrials.gov et identifié les critères diagnostiques de PAC dans l'article complet le cas échéant.

Critères diagnostiques de PAC

Pour chaque essai, nous avons recueilli les critères utilisés pour établir le diagnostic de PAC. Pour permettre la comparaison, ces critères ont été classés comme 1) symptômes respiratoires (dyspnée, douleur thoracique, toux, crachats), 2) anomalies à l'auscultation pulmonaire, 3) symptômes généraux (fièvre, malaise, frissons), 4) critères biologiques (hyperleucocytose, augmentation de la protéine C-réactive, augmentation de la procalcitonine) et 5) critères radiologiques thoraciques. Pour chaque essai, nous avons spécifié quels critères étaient obligatoires ou facultatifs pour établir le diagnostic de PAC, et leur combinaison. Comme il y avait de nombreuses combinaisons de critères obligatoires et facultatifs pour définir une PAC (et donc inclure les patients atteints de PAC), nous avons rassemblé les définitions de PAC ayant des critères proches. Nous avons utilisé le terme de « modèles de définition de PAC » pour désigner ces différents modèles de critères d'inclusion de PAC.

Performance des modèles de définition de PAC pour identifier correctement les patients ayant une PAC dans une population de référence

Pour évaluer les performances de chaque modèle de définition de PAC, les différents modèles de définition de PAC ont été appliqués à la base de données de la population issue de l'étude PACSCAN/ESCAPED. Sur la base de l'évaluation par le comité d'adjudication, la population de l'étude PACSCAN/ESCAPED était composée de 150 cas de PAC certaines, 13 cas de PAC probables, 34 cas de PAC possibles et 122 cas de PAC exclues. Pour notre étude, nous avons regroupé les PAC certaines et probables dans une même catégorie et ainsi considéré que 163 patients avaient une PAC, comparativement aux 156 autres patients qui étaient considérés comme n'ayant pas de PAC.

Performances des modèles de définition de PAC

L'exhaustivité des données cliniques, biologiques et radiologiques recueillies dans la base de données PACSCAN/ESCAPED, qui incluait l'ensemble des critères d'inclusion utilisés dans les ECR identifiés dans la littérature, nous a permis d'appliquer chaque modèle de définition de PAC à cette

base de données. Pour chaque modèle de définition de PAC, nous avons cherché à déterminer s'il identifiait avec précision les patients atteints de PAC dans l'étude PACSCAN/ESCAPED. Parmi les 319 patients de la base de données PACSCAN/ESCAPED, nous avons déterminé selon chaque modèle de définition de PAC, le nombre de patients qui auraient été inclus ou exclus dans les ECR identifiés sur ClinicalTrials.gov, sachant que pour chacun de ces patients, nous savions s'il était considéré comme ayant une « PAC certaine ou probable », ou une « PAC possible ou exclue » par le comité d'adjudication. Ainsi, pour chaque modèle de définition de PAC, nous avons déterminé le nombre de patients «vrais positifs» (i.e. considérés comme ayant une PAC selon le modèle de définition de PAC évalué et selon le comité d'adjudication), le nombre de patients «faux positifs» (i.e. considérés comme ayant une PAC selon le modèle de définition de PAC étudié mais pas selon le comité d'adjudication), le nombre de patients «vrais négatifs» (i.e. considérés comme n'ayant pas de PAC selon le modèle de définition de PAC étudié et selon le comité d'adjudication) et le nombre de patients «faux négatifs» (i.e. considérés comme n'ayant pas de PAC selon le modèle de définition de PAC étudié, mais comme ayant une PAC selon le comité d'adjudication).

Analyses statistiques

Après avoir déterminé le nombre de patients « vrais positifs », « vrais négatifs », « faux positifs » et « faux négatifs », nous avons calculé la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de chaque modèle de définition de PAC. Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs de p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives au plan statistique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.3).

3. Résultats

Caractéristiques des essais contrôlés randomisés sélectionnés

La recherche sur ClinicalTrials.gov a permis d'identifier 263 essais, dont 77 répondaient aux critères d'inclusion de notre étude. Les raisons de l'exclusion sont présentées à la figure 1. Les critères

diagnostiques complets de PAC ont été obtenus pour 47 des 77 essais (61%) ; ces 47 essais ont été inclus dans l'analyse : dans 32/47 essais (68%), les critères diagnostiques de PAC étaient correctement décrits dans la base de données ClinicalTrials.gov ; pour 8 essais (17%) ils ont été obtenus après contact avec l'investigateur, et pour 7 essais (15%), ils ont été obtenus après analyse des articles publiés. Les 47 essais avaient été enregistrés sur ClinicalTrials.gov entre 2002 et 2018. Dix-sept essais (36%) avaient publié des résultats. Le promoteur était l'industrie dans 64% des cas et des structures académiques dans 36% des cas. La plupart des essais étaient réalisés en double aveugle (74%) et le type d'essai était précisé dans 58% des cas (non-infériorité 49%, supériorité 9%). L'objectif de l'essai était l'évaluation du choix de l'antibiotique pour 32 essais (68%), l'évaluation de différentes durées d'antibiothérapies pour 5 essais (11%), l'évaluation d'autres stratégies thérapeutiques pour 9 essais (19%) et l'évaluation de biomarqueurs pour 3 essais (6%) ; certaines études combinaient deux de ces objectifs.

Critères diagnostiques de PAC

Nous avons identifié 42 combinaisons différentes de critères diagnostiques de PAC dans les 47 essais. Dans 44 des 47 essais (94%), un infiltrat pulmonaire compatible avec une pneumonie sur la radiographie thoracique était obligatoire pour le diagnostic de PAC, alors qu'il devait être « nouveau » pour 38 essais. Dans 1 essai, ce critère était optionnel, et dans les 2 essais restants, le résultat de la radiographie thoracique n'était pas un critère diagnostique. La liste et les combinaisons des critères étaient très hétérogènes. Le tableau 2 présente la fréquence de chaque critère (facultatif ou obligatoire) dans les 47 essais. La fièvre a été mentionnée comme critère d'inclusion dans 98% des essais mais n'était obligatoire que dans 19% des essais. Au moins un critère biologique était mentionné dans 64% des essais et était obligatoire dans 6% des cas (principalement hyperleucocytose ou protéine C-réactive). Selon la liste des critères et leurs 42 combinaisons différentes, 8 modèles de définition de PAC ont été générés (tableau 3). Les modèles de définition de PAC les plus fréquemment utilisés étaient le modèle 5 (infiltrat sur la radiographie pulmonaire et ≥ 1 critère ou ≥ 2 critères parmi la fièvre, les symptômes respiratoires et le syndrome inflammatoire biologique, N=19) et le modèle 3 (infiltrat

sur la radiographie thoracique et ≥ 1 symptôme respiratoire, N = 11). Les modèles de définition de PAC 6 et 7 comportaient exclusivement des critères diagnostiques cliniques. Il n'y avait pas de corrélation entre les caractéristiques des essais (investigateur, lieu d'inclusion, nombre de centres, design et objectifs) et un modèle de définition de PAC spécifique. Parmi les 21 essais de non-infériorité, les combinaisons de critères diagnostiques de PAC appartenaient aux modèles de définition de PAC 2 (N = 3), 3 (N = 9), 4 (N = 5), 5(N = 4) et 8 (N=1).

La performance diagnostique des modèles de définition de PAC

Les performances des 8 modèles de définition de PAC appliqués à la base de données de l'étude PACSCAN/ESCAPED sont présentées sur les figures 2 et 4. Par exemple, en considérant le modèle de définition de PAC 1, son application aux 319 patients de l'étude PACSCAN/ESCAPED aurait conduit à l'inclusion de 61 des 319 patients. Parmi ces 61 patients, 51 avaient une PAC certaine selon le comité d'adjudication et étaient donc « vrais positifs », alors que les 10 autres patients inclus dans le modèle de définition de PAC 1 étaient en réalité des « faux positifs ». Le modèle de définition de PAC 1 n'aurait pas permis d'inclure 112 patients atteints de PAC (« faux négatifs »), et 146 autres patients auraient été correctement identifiés par le modèle de définition de PAC 1 comme des patients sans PAC (« vrais négatifs »). Ces résultats permettent de calculer une sensibilité de 31,3%, une spécificité de 93,6%, une VPP de 83,6% et une VPN de 55,6%, un rapport de vraisemblance positif de 4,88 et un rapport de vraisemblance négatif de 0,73, pour le diagnostic de PAC selon le modèle de définition de PAC 1 (Figure 2).

Les modèles de définition de PAC 6 et 7, exclusivement basés sur des critères cliniques, étaient très spécifiques (97,4% et 92,3%) mais avaient des sensibilités faibles (9,8% et 23,3%, respectivement). Parmi les 5 autres modèles de définition de PAC incluant la radiographie thoracique dans les critères diagnostiques, les modèles 3, 4 et 5 maximisaient la sensibilité (de 67,5% à 73%) tandis que les modèles 1 et 2 maximisaient la spécificité (de 83,3% à 93,6%). Les modèles de définition de PAC les plus sensibles (modèles 3, 4 et 5) étaient les plus utilisés dans les ECR (tableau 3). Dans l'ensemble, aucun des modèles de définition de PAC ne permettait d'obtenir à la fois une sensibilité et une spécificité

supérieures à 65%. Parmi les cinq modèles de définition de PAC comportant les résultats de la radiographie thoracique, le nombre de « faux positifs » parmi la population incluse variait d'un facteur de 6 (de 10 pour le modèle de définition 1 à 68 pour le modèle de définition 3).

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons constaté l'hétérogénéité considérable des critères d'inclusion de PAC dans les ECR. En appliquant ces critères à une population de référence systématiquement explorée par un scanner thoracique, nous soulignons le risque potentiel d'inclusion de patients sans PAC dans des ECR centrés sur la PAC.

Nous avons montré que l'hétérogénéité des critères d'inclusion de PAC était due au nombre de critères d'inclusion, à leur type (symptômes pulmonaires ou généraux, critères biologiques, anomalies radiologiques), leur caractère facultatif ou obligatoire, à leurs combinaisons multiples, et que cette hétérogénéité n'était pas expliquée par les caractéristiques des essais, leurs objectifs, leur méthodologie ou leur promoteur. Lorsqu'elle a été appliquée à une population de référence unique de patients pris en charge en service d'accueil des urgences pour une suspicion de PAC, cette variété de modèles de définition de PAC a entraîné des variations du nombre de patients identifiés comme ayant une PAC et de leur authenticité diagnostique. En outre la proportion des patients avec ou sans PAC certaine qui auraient été inclus dans les ECR en utilisant ces critères d'inclusion a été affectée (variation d'un facteur 6 du nombre de patients faux positifs). Cette variabilité dans la population incluse a des implications sur les validités interne et externe des essais. En effet, l'évaluation d'une thérapie chez des individus qui n'ont pas la maladie a un impact négatif sur la validité interne des essais de non-infériorité et de supériorité. Si l'on considère les essais de non-infériorité (la majorité de ceux analysés), les facteurs qui aboutissent à des différences plus faibles entre les groupes d'étude mènent à la fausse conclusion que le nouveau traitement n'est pas inférieur au gold standard. Cela est particulièrement vrai pour les modèles de définition PAC entrainant un taux élevé de diagnostic de PAC faussement positif. Concernant les essais de supériorité, l'inclusion de patients n'ayant pas de

PAC, entraîne une perte de puissance statistique pour démontrer la supériorité d'un traitement potentiellement efficace.

Cette hétérogénéité des définitions de PAC remet également en question la validité externe (application des résultats) et empêche en outre les comparaisons ultérieures de ces différents résultats d'essais qui, même s'ils partagent le même objectif et concernent les mêmes populations déclarées (patients ayant une PAC), vont aboutir à des conclusions sur des populations présentant des caractéristiques non comparables. Cela peut très bien expliquer pourquoi les conclusions des différents ECR sur la PAC diffèrent tellement dans la littérature et limitent les conclusions des méta analyses basées sur ces études. La question se pose de savoir si nos résultats permettent d'identifier la combinaison de critères d'inclusion la plus précise pour les ECR. Les modèles de définition de PAC 1, 6 et 7 ont fourni une excellente spécificité mais leur faible sensibilité empêche leur utilisation courante en recherche clinique. Les trois modèles de définition de PAC les plus sensibles - affichant des performances assez similaires - sont déjà les plus utilisés dans les ECR, ce qui témoigne du pragmatisme des investigateurs. Le principal problème est d'améliorer leur spécificité. Nous suggérons qu'une analyse per protocole de tout essai portant sur les PAC soit effectuée sur une sous-population de patients dont le diagnostic de PAC serait établi a posteriori par un comité de d'adjudication, en tenant compte de toutes les données disponibles, y compris les résultats microbiologiques et le suivi (et si possible un scanner thoracique). Cette stratégie « en deux temps » aurait le mérite d'être appropriée dans toutes les situations : lorsque la haute sensibilité du diagnostic est prioritaire dans le contexte des soins urgents de PAC, et où le retard à l'initiation du traitement antibiotique est associé à un pronostic plus péjoratif, mais aussi dans les essais thérapeutiques, où des critères d'inclusion plus stricts sont nécessaires. Cette stratégie augmenterait la validité des études épidémiologiques et des résultats des ECR, et rendrait possible la comparaison des résultats.

5. Conclusion

Les critères d'inclusion de PAC dans les ECR sont très hétérogènes. Leurs performances diagnostiques varient considérablement et certaines définitions pourraient conduire à l'inclusion de nombreux patients sans PAC, ou au contraire à ne pas inclure certains patients ayant une PAC. Cette hétérogénéité peut avoir une incidence sur l'interprétation des résultats des ECR, qui demeurent la base des recommandations fondées sur les données de la science. Pour « plagier » Carl Nathan, il est absurde d'utiliser les technologies du 21ème siècle pour développer des médicaments ciblant des infections spécifiques dont l'évaluation est basée sur des ECR utilisant des critères diagnostiques de PAC du 19ème siècle. Nous proposons une « stratégie en deux temps », associant une combinaison sensible de critères d'inclusion identifiés dans notre étude, avec une analyse systématique per-protocole sur une sous-population de patients dont le diagnostic de PAC serait établi a posteriori par un comité d'adjudication, incluant si possible les résultats d'un scanner thoracique.

6. Article : High heterogeneity in community-acquired pneumoniae inclusion criteria: does it impact randomized clinical trial results' validity?

Article en accès libre : https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3515-9

Flateau et al. BMC Infectious Diseases (2018) 18:607
https://doi.org/10.1186/s12879-018-3515-9

BMC Infectious Diseases

RESEARCH ARTICLE Open Access

High heterogeneity in community-acquired pneumonia inclusion criteria: does this impact on the validity of the results of randomized controlled trials?

Clara Flateau[1*], Josselin Le Bel[2,3,4], Sarah Tubiana[3,4,5,6], François-Xavier Blanc[7,8,9,10], Christophe Choquet[6,11], Blandine Rammaert[12,13], Patrick Ray[14,15], Christophe Rapp[16], Cécile Ficko[16], Catherine Leport[3,4,6,17], Yann-Erick Claessens[18†], Xavier Duval[3,4,5,6†] and on behalf of the ESCAPED study group

Abstract

Background: There is no consensus on the most accurate combination of diagnostic criteria to define community acquired pneumonia (CAP). We describe inclusion criteria in randomized controlled trials (RCT) of CAP and assess their performance for the diagnosis of formally identified CAP.

Methods: RCTs related to CAP recorded on ClinicalTrials.gov were analysed. Due to high heterogeneity, we divided close CAP inclusion criteria into patterns (i.e. combinations of inclusion criteria). To assess their diagnostic performances, these CAP definition patterns were applied to a reference population of 319 suspected CAP patients, in whom the CAP diagnosis had been confirmed ($n = 163$) or excluded ($n = 156$) by an adjudication committee after a systematic thoracic CT-scan and a 28-day follow-up period.

Results: In the 47 RCTs included in the analysis, 42 different CAP inclusion criteria combinations were identified and 8 patterns created. This heterogeneity was not explained either by the trials' methodology or by their objectives. When applied to the reference population, the performance ranges of the 8 definition patterns were 9.8–56.4% for sensitivities, 56.4 97.4% for specificities, 63.6 83.6% for positive predictive values and 50.8–66.7% for negative predictive values. None of the CAP definitions had both sensitivity and specificity superior to 65%. Depending on the CAP definition, the rate of included patients without CAP ("false positives") ranged from 1 to 21%.

Conclusions: CAP diagnostic criteria within RCTs are heterogeneous, which may have far-reaching consequences on validity of RCT results.

Keywords: Inclusion criteria, Clinical trial, Randomized clinical trial, Diagnostic criteria, Community- acquired pneumonia

Background

Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of morbidity and the first cause of mortality by infectious disease in the European region. Approximately 3 million cases of CAP are reported annually in Europe, of which one-third are hospitalized [1]. Infectious pneumonia corresponds to the multiplication of microorganisms in alveoli responsible for a combination of non-specific pulmonary and general symptoms, with numerous alternative diagnoses [2]. Due to the deep localization of the infection, microbiological data, which may help to establish a diagnosis, is reported in less than 50% of patients and the diagnosis and aetiology frequently remains uncertain [3]. Thoracic-CT scan, which has proved its efficacy in confirming or invalidating the diagnosis of CAP, is probably to date the best non-invasive tool to confirm the diagnosis of CAP [4–6]. However, its cost and limited availability compared to chest X-ray prevent its widespread use as a diagnostic criterion.

* Correspondence: clara.flateau@ch-melun.fr; claraflateau@yahoo.fr
†Yann-Erick Claessens and Xavier Duval contributed equally to this work.
[1]Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Melun, Melun, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Due to heterogeneity of clinical presentation, there are to date neither universal diagnostic criteria to define CAP, nor a validated diagnostic classification. Consequently, CAP definitions differ according to country, medical specialty and practice guidelines [7–9]. However, the lack of universal CAP diagnostic criteria might have consequences for clinical practice, epidemiological analyses, and also validity of randomized controlled trials (RCTs). In this context, a true and powerful evaluation of an intervention obviously requires the inclusion of a sufficient number of individuals truly presenting the targeted disease and representative of the entire infected population. This is even more true in non-inferiority trials, a frequently-used methodology in CAP RCTs [10], in which the inclusion of patients without the targeted disease might result in inaccurate estimation of the difference between arms of studies and an incorrect conclusion of non-inferiority of the evaluated intervention. Therefore, an assessment of existing diagnostic criteria for CAP is essential for clinical research.

In the present study, our principal objective was to assess the heterogeneity of CAP diagnostic criteria used in RCTs and to identify different patterns of CAP inclusion criteria. Furthermore, from the results of a previously-conducted study [4], establishing the diagnosis of CAP based on all currently available data and also on early systematic thoracic CT-scan, we assessed performance (i.e. sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value, likelihood ratios) of different CAP inclusion criteria patterns when applied to our reference population [4].

Methods

Selection and data extraction from randomized controlled trials

We searched ClinicalTrials.gov using the key words « community-acquired pneumonia » (last connection on October 1st 2018). The eligible trials were RCTs including adults with CAP independent of the trials' primary objective. Trials including a paediatric population, severe CAP and those withdrawn before enrolment were excluded.

The following data were extracted from the ClinicalTrials.gov website: Clinical Trial Number (NCT); declaration, start and completion dates; type of sponsor (industrial or academic); study design; primary objective of the study; extensive list of inclusion criteria (including the CAP diagnostic criteria); presence of a CAP severity score (Pneumonia Severity Index or CURB 65) and the list of exclusion criteria. The study design included the number of centres, national or international recruitment, the location of inclusion (community or hospital), the blinding method (simple/double-blind or open-label trial), the superiority or non-inferiority design, and the field of the study (evaluation of diagnostic criteria, evaluation of biomarkers, choice or duration of antibiotic treatment). Data collection was performed independently by two investigators (JLB and CF). Disagreements were resolved by consensus.

We combined different methods to collect CAP diagnostic criteria. First, we collected data available on the ClinicalTrials.gov declaration. We also systematically contacted the investigators by email to confirm and complete their CAP diagnostic criteria. A second e-mail was sent 1 month later to the non-responders. Finally, when CAP diagnostic criteria were not available, we searched PubMed for publications and looked for CAP diagnostic criteria in the full article, when available.

Diagnostic criteria for CAP

For each trial, criteria used to establish CAP diagnosis were collected. To allow the comparison, these criteria were categorized as 1) respiratory symptoms (dyspnea, chest pain, cough, sputum), 2) pulmonary auscultation abnormalities, 3) general symptoms (fever, malaise, chills), 4) biological criteria (leucocytosis, C-reactive protein increase, procalcitonin increase) and 5) thoracic radiological criteria.

For each trial, we specified which criteria were mandatory or optional to establish the CAP diagnosis, and their combination. As there were numerous combinations of mandatory and optional criteria to define CAP (and therefore to include CAP patients), we gathered CAP definitions with quite similar criteria. In this report, we will use the term "CAP definition patterns" to refer to these different patterns of CAP inclusion criteria.

Performance of CAP definition patterns to properly identify patients with CAP in a reference population

Reference population

To assess the performances of each CAP definition pattern, the different CAP definition patterns were applied to the "ESCAPED" database. ESCAPED is a prospective, multicenter, interventional study which assessed the impact of a systematic thoracic CT-scan on the diagnosis of CAP in patients visiting the emergency department for a suspected CAP [4]. Patients were included in the database if 1) they presented at least one symptom of systemic infection (temperature > 38 °C or < 36 °C, heart rate > 90/min, respiratory rate > 20/min) AND 2) one recent respiratory symptom (cough, lateral chest pain, sputum, dyspnea, localized crackles) AND 3) had had a chest radiography AND 4) the clinician suspected CAP. The inclusion criteria did not include chest X-ray infiltrate, which made possible the inclusion of true CAP without infiltrate on chest X-ray, for which pulmonary involvement was secondarily established by thoracic CT-scan.

For each of the 319 included patients, an adjudication committee composed of a senior specialist in radiology, pneumonology and infectious diseases established the diagnostic probabilities of CAP according to a 4-level Likert scale (definite; probable; possible; excluded) from all available data at day 28 post-diagnosis. Based on the evaluation of the adjudication committee, there were 150 definite CAP cases, 13 probable CAP cases, 34 possible CAP cases, and 122 excluded CAP cases [4]. For the present study, we grouped definite and probable CAP in a single category and considered 163 patients as having CAP, compared to 156 who were considered as not having CAP.

Performances of CAP definition patterns

The comprehensiveness of clinical, biological and radiological data collected in the ESCAPED database, including all of the inclusion criteria used in the RCTs identified in the literature, allowed us to apply each CAP definition pattern to this database. For each CAP definition pattern, we aimed to determine if it accurately identified patients with CAP from the reference population of the ESCAPED database. We determined, among the 319 patients of the ESCAPED database, the number of patients who would have been included or excluded in the RCT, according to each CAP definition pattern. For each patient, we already knew if he was considered as having "definite or probable CAP", and "excluded or possible CAP" by the adjudication committee.

This resulted, for each CAP definition pattern evaluated, in a number of "true positives" patients (i.e. considered as having CAP by the evaluated CAP definition pattern and by the adjudication committee), a number of "false positive" patients (i.e. considered as having CAP by the evaluated CAP definition pattern but not by the adjudication committee), a number of "true negative" patients (i.e. considered as not having CAP by the evaluated CAP definition pattern and by the adjudication committee) and a number of "false negative" patients (i.e. considered as not having CAP by the evaluated CAP definition pattern but as having CAP by the adjudication committee).

Statistical analysis

For each CAP definition pattern, after determination of the number of "true positive", "true negative", "false positive" and "false negative" patients, we calculated sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and positive and negative likelihood ratios for the diagnostic of CAP. All tests were two-sided, and p-values below 0.05 were considered to

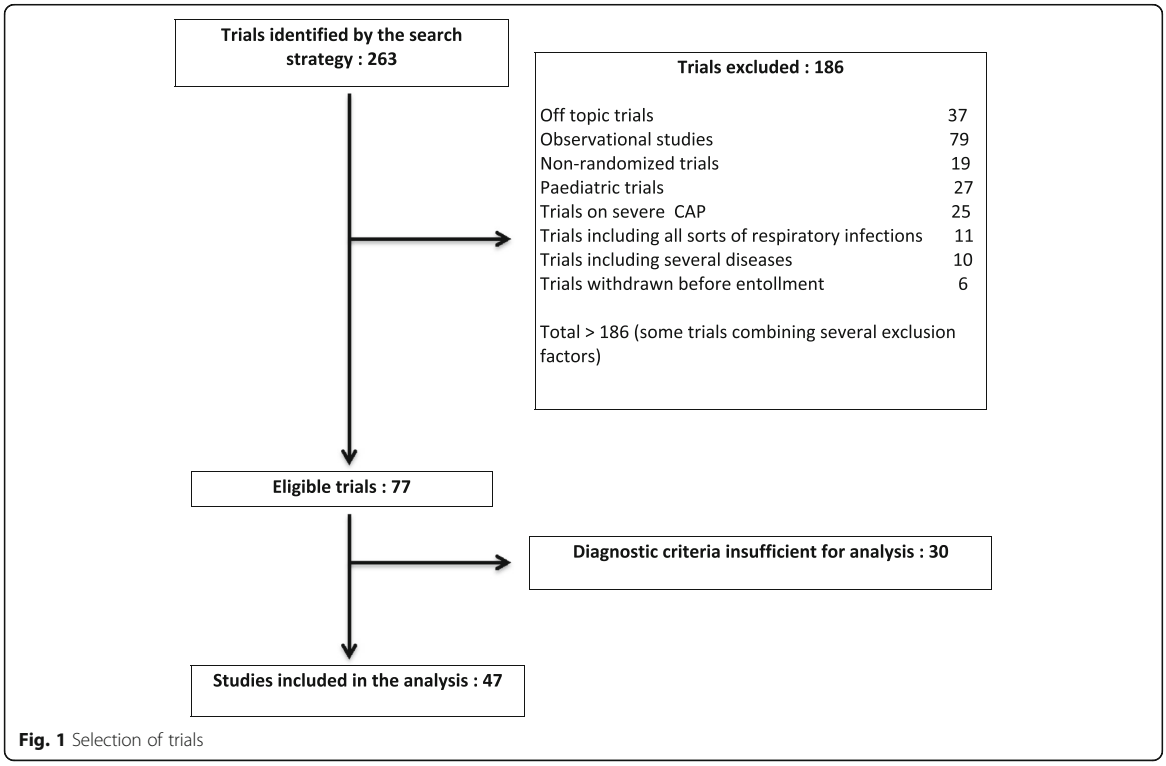


Fig. 1 Selection of trials

denote statistical significance. All statistical analyses were performed with SAS software (version 9.3).

Results

Randomized controlled trials selection and characteristics

The search yielded 263 trials, 77 of which met the inclusion criteria for the present study. Reasons for exclusion are shown in Fig. 1. The full diagnostic criteria for CAP were obtained in 47 out of the 77 (61%) trials; these 47 trials were included in the analysis: in 32/47 trials (68%), diagnostic criteria were correctly described in ClinicalTrials.gov database; in 8 (17%) they were obtained after contacting the investigator, and in 7 trials (15%), they were obtained after analysis of the published articles.

The 47 trials had been registered on ClinicalTrials.gov between 2002 and 2018. Seventeen trials (36%) had published results. The sponsor was industry in 64% of cases and academic in 36%. Most trials were double-blinded (74%) and the type of trial was specified in 58% of cases (non-inferiority 49%, superiority 9%). The objective of the trial was the evaluation of antibiotic choice in 32 (68%), of different antibiotic durations in 5 (11%), of other therapeutic strategies in 9 (19%), and of biomarkers in 3 (6%); some studies combined two of these objectives (Table 1).

Table 1 Characteristics of the trials included in the analysis ($N = 47$)

Characteristics	No of trials	%
Sponsor		
Industry	30	64
Academic	17	36
Number of centres		
Monocentric	5	11
Multicentric	38	81
Not specified	4	9
Country		
National	21	45
International	20	43
Not specified	6	13
Location		
Community	8	17
Hospital	31	66
Community and hospital	1	2
Blinding of the trial		
Simple blind	2	4
Double blind	35	74
Open-label	10	21
Type of trial		
Non-inferiority	23	49
Superiority	4	9
Not specified	20	43
Objective of the trial		
Antibiotic choice	32	68
Antibiotic duration	5	11
Other therapeutic strategy	9	19
Biomarkers evaluation	3	6
Severity score required for inclusion		
No	27	57
PSI[a]	18	38
CURB 65	2	4

[a]*PSI* Pneumonia severity index

Diagnostic criteria for CAP

The search identified 42 different combinations of CAP diagnostic criteria in the 47 trials. In 44 out of the 47 trials (94%), a pulmonary infiltrate compatible with pneumonia on chest X-ray was mandatory for CAP diagnosis, while it had to be new in 38 trials. In one trial, it was an optional diagnostic criterion. In the two remaining trials, the chest X-ray result was not a diagnostic criterion.

The list and the combinations of the criteria were highly heterogeneous. Table 2 presents the frequency of each criterion (optional or mandatory) in the 47 trials. Fever was mentioned as an inclusion criterion in 98% of trials but was mandatory in 19%. At least one biological criterion was mentioned in 64% of trials and mandatory in 6%: mostly leukocytosis or C-reactive protein. According to the list of criteria and their 42 different combinations, eight CAP definition patterns were generated (Table 3). The CAP definition patterns frequently used were pattern 5 (infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 or ≥ 2 criteria among fever, respiratory symptom and biological inflammatory syndrome, $N = 19$) and pattern 3 (infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom, $N = 11$). Definition patterns 6 and 7 had exclusively clinical diagnostic criteria. There was no correlation between the characteristics of the trials (investigator, location, number of centers, design and objectives) and one specific CAP definition pattern. Among the 21 non-inferiority trials, the combinations of diagnostic criteria for CAP belonged to CAP definition patterns 2 ($N = 3$), 3 ($N = 9$), 4 ($N = 5$), 5 ($N = 4$) and 8 ($N = 1$).

CAP definition patterns' diagnostic performance

The performances of the 8 CAP definition patterns applied to the ESCAPED database are presented in Fig. 2 and Table 4. For example, considering CAP definition pattern 1, its application to the 319 ESCAPED patients would have led to the inclusion of 61 of the 319 patients. Among these 61 patients, 51 had definite CAP according to the adjudication committee and were therefore "true positives", while the 10 other patients included by CAP

Table 2 Frequency of the pneumonia diagnostic criteria in the 47 trials

Criteria	CAP diagnostic criteria			
	Cited		Mandatory	
	N	%	N	%
At least one respiratory sign or symptom	47	100	25	53
Dyspnoea or polypnea	40	85	2	4
Chest pain	22	47	1	2
Cough	44	94	4	9
Purulent sputum	30	64	2	4
Sputum	18	38	3	6
At least one pulmonary auscultation abnormality	40	85	3	6
Rales	24	51		
Crackles	10	21		
Pulmonary consolidation	26	55		
Other abnormality	10	21		
Unspecified	10	21		
Focal abnormality	2	4		
General symptoms: fever	46	98	9	17
At least one biological abnormality	30	64	3	6
Leucocytosis	23	49		
C-reactive protein increase	5	11		
Procalcitonin increase	1	2		
Streptococcus pneumoniae antigenuria	1	2		
Pulmonary infiltrate compatible with CAP[a] on chest X-ray	45	96	44	94
Recent infiltrate	38	81	38	81
Lobar or multilobar infiltrate	5	11	5	11

[a]*CAP* Community-acquired pneumonia

definition pattern 1 were actually "false positives". CAP definition pattern 1 failed to include 112 patients with CAP ("false-negatives"). Finally, the 146 other ESCAPED patients were correctly identified by CAP definition pattern 1 as patients without CAP ("true negatives"). This allowed the calculation of a sensitivity of 31.3%, a specificity of 93.6%, a PPV of 83.6%, a NPV of 55.6%, a positive likelihood ratio of 4.88 and a negative likelihood ratio of 0.73 for the diagnosis of CAP by CAP definition pattern 1 (Fig. 2).

The CAP definition patterns 6 and 7, exclusively based on clinical criteria, were very specific (97.4 and 92.3%) but had low sensitivities (9.8 and 23.3%, respectively). Among the 5 other CAP definition patterns including chest X-ray in diagnostic criteria, patterns 3, 4, and 5 maximized sensitivity (from 67.5 to 73%) whereas patterns 1 and 2 maximized specificity (from 83.3 to 93.6%). The most sensitive CAP definition patterns (patterns 3, 4 and 5) were the most used in RCTs (Table 3).

Table 3 Community-acquired pneumonia definition patterns of the 47 trials according to the characteristics of the trials

	CAP definition pattern	Number of trials	Type of trial		
			Non-inferiority	Superiority	NS
1	Infiltrate on chest X-ray	3	–	1	2
	and ≥ 1 respiratory symptom				
	and fever				
	and biological inflammatory sd				
2	Infiltrate on chest X-ray	3	3	–	–
	and ≥ 1 respiratory symptom				
	and fever				
3	Infiltrate on chest X-ray	11	9	–	2
	and ≥ 1 respiratory symptom				
4	Infiltrate on chest X-ray	8	5	1	2
	and ≥ 2 respiratory symptoms				
5	Infiltrate on chest X-ray	19	4	2	13
	and ≥ 1 criterion / > 2 criteria among				
	-fever				
	-respiratory symptom				
	-biological inflammatory sd				
6	Fever	1	–	–	1
	and dyspnoea / polypnoea				
	and new cough				
	and purulent sputum				
	and abnormal pulmonary auscultation				
7	Fever	1	–	–	1
	and new sputum				
	and ≥ 2 criteria among				
	-dyspnoea				
	-polypnoea				
	-chest pain				
8	Infiltrate on chest X-ray	1	1	–	–
	and ≥ 4 criteria among				
	-fever				
	-respiratory symptoms				

NS Type of study not specified, *AB* Antibiotic, *sd* Syndrome, *CAP* Community-acquired pneumonia

Overall, none of the CAP definition patterns obtained both sensitivity and specificity superior to 65%. Among the six CAP definition patterns including chest X-ray, the number of "false-positive" among the included population varied by a factor of 6 (from 10 for definition pattern 1 to 68 for definition pattern 3).

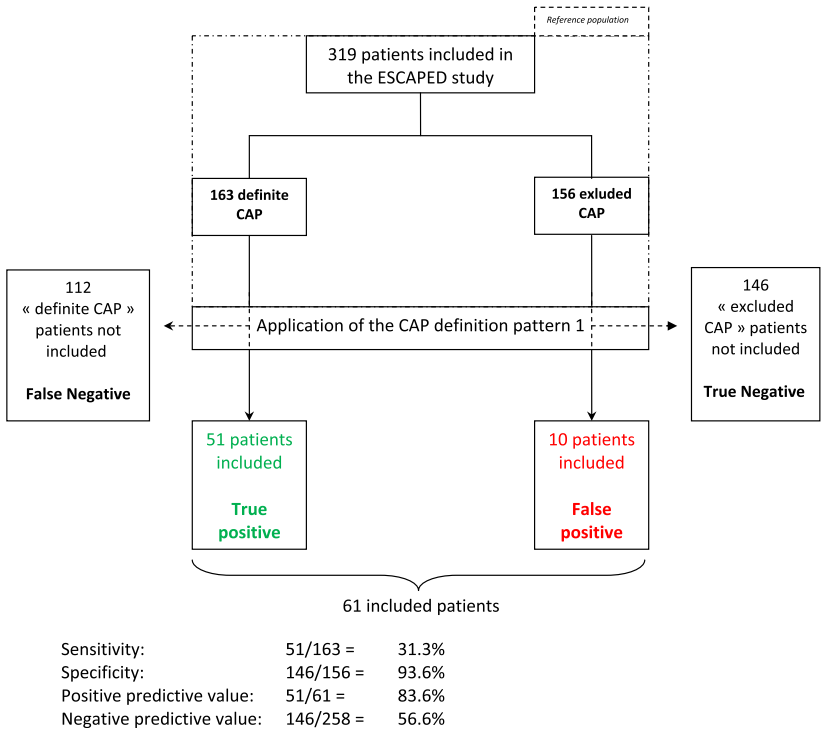


Fig. 2 Application of the CAP definition patterns to the 319 patients of the ESCAPED database, example of CAP definition pattern 1

Discussion

In this study, we report the considerable heterogeneity of CAP inclusion criteria in RCTs and, by applying these criteria to a reference population, explored through systematic CT-scan, we underline the potential risk of inclusion of patients without CAP, in RCTs focused on CAP.

We show that the heterogeneity of CAP inclusion criteria applies to the number of criteria, their type (pulmonary or general symptoms, biological criteria, radiological abnormalities), their optional or mandatory nature, their multiple combinations, and was not explained by the characteristics of the trials, their objectives, their methodology or their sponsor.

When applied to a unique reference population of patients suspected to have CAP visiting the emergency department, this variety of CAP definition patterns resulted in variations of the number of patients identified as having CAP and their diagnostic authenticity. Furthermore it affected the proportion of patients with or without definite CAP who would be included in RCTs using these inclusion criteria (variation by a factor of 6 of the number of false positive patients). This variability in the included population has implications in terms of the trials' internal and external validities. Indeed, the evaluation of therapy in individuals who do not have the disease negatively impacts the internal validity of both non-inferiority and superiority trials. Considering non-inferiority trials (the majority of those analysed), factors that result in smaller differences between study groups will lead to the false conclusion that the new treatment is not inferior to the gold standard [11–13]. This is particularly true for CAP definition patterns with a high rate of false positive CAP. Considering superiority trials, including patients without CAP would result in a loss of statistical power to demonstrate the superiority of a potentially effective therapy.

This heterogeneity in CAP definitions also calls into question the external validity (application of the results) and furthermore prevents future comparisons of these different trial results which, even if they share the same objective and the same declared recruited individuals (CAP patients), will draw conclusions from populations with non-comparable characteristics. This may very well also explain why conclusions of different CAP RCTs differ so much in the literature [13], and limited the conclusions based on the metaanalysis of such studies.

Our study has some limitations. First, we did not test the performance of each of the 42 combinations of diagnostic criteria in the database. We grouped them

Table 4 Performances of the eight CAP definition patterns applied to the 319 patients of the ESCAPED database for the diagnosis of CAP

CAP definition pattern	Number of included patients among the 319 Escaped patients	True Positive	False Negative	False Positive	True Negative	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
1	61	51	112	10	146	31.3	93.6	83.6	55.6	4.88	0.73
2	103	77	86	26	130	47.2	83.3	74.8	60.2	2.83	0.63
3	187	119	44	68	88	73.0	56.4	63.6	66.7	1.67	0.48
4	170	110	53	60	96	67.5	61.5	64.7	64.4	1.75	0.53
5	178	116	47	62	94	71.2	60.3	65.2	66.7	1.79	0.48
6	20	16	147	4	152	9.8	97.4	80.0	50.8	3.84	0.93
7	50	38	125	12	144	23.3	92.3	76.0	53.5	3.03	0.83
8	103	71	92	32	124	43.6	79.5	68.9	57.4	2.12	0.71

into eight CAP definition patterns for analysis, which might have resulted in an under-estimation of the heterogeneity of the diagnostic performance of the diverse CAP definitions. Second, the choice of our reference population may have biased the analysis. However, the choice of a reference population to evaluate the performance of diagnostic criteria inevitably results in a selection bias. We believe that the ESCAPED population is the more acceptable reference population, as data collected in the database included all the diagnostic criteria of the eight CAP definition patterns, and the adjudication committee based its judgment on all available data including a thoracic CT-scan and a 28-day follow-up. In this population, 27% of the CAP diagnoses established based on the existence of an infiltrate on chest X-ray were finally excluded by thoracic CT-scan evaluation [4]. Third, we considered in our analysis that "confirmed" and the "probable" CAP patients based on the adjudication committee classification had definite CAP. However, considering only confirmed CAP patients as definite CAP gave similar results (data not shown). Finally, we based our definition of true CAP considering CT-scan as the adequate gold standard for the diagnosis of CAP. It remains to date the most useful non-invasive technique to establish and/or exclude pneumonia diagnosis, [6].

The question arises whether our results allow the identification of the most accurate combination of inclusion criteria for RCTs. The CAP definition patterns 1, 6 and 7, provided excellent specificity but their low sensitivity prevents their common use in clinical research. The three most sensitive CAP definition patterns – displaying quite similar performances - are already the most used in RCTs, attesting to the pragmatism of investigators. The issue is to improve their specificity. We suggest that the per-protocol analysis of any CAP trial should be performed on the sub-population of patients whose CAP diagnosis is established a posteriori by an adjudication committee, taking into account all available data, including microbiological results and follow-up, and if possible a thoracic CT-scan.

This "two-step" strategy would have the merit of being appropriate in every situation: when high sensitivity of the diagnosis is the priority in the context of urgent CAP care, as delay in antibiotic treatment is associated with poorer prognosis, but also in therapeutic trials, where more stringent inclusion criteria are needed. This strategy would increase the validity of both epidemiological studies and randomized clinical trial results, and make possible the comparison of the results.

Conclusions

The inclusion criteria for CAP in RCTs are highly heterogeneous. Their diagnostic performances vary considerably and some definitions might lead to the inclusion of a proportion of patients without CAP or to missing patients with a CAP diagnosis. This heterogeneity may impact the interpretation of the results of randomized trials, which remain the basis of evidence-based guidelines. To "plagiarize" Carl Nathan [14], it makes no sense to use twenty-first century technology to develop drugs targeted at specific infections whose evaluation is based on RCTs which use nineteenth-century CAP diagnostic criteria. We suggest a "two-step strategy", associating a sensitive combination of inclusion criteria identified in our study, with a systematic per-protocol analysis on the sub-population of patients whose CAP diagnosis is established a posteriori by an adjudication committee, including if possible a thoracic CT-scan.

Abbreviations

CAP: Community-acquired pneumonia; NPV: Negative predictive value; PPV: Positive predictive value; PSI: Pneumonia severity index; RCT: Randomized controlled trial

Acknowledgements

Escaped study group:
Scientific committee: *Steering committee*— Y.E. Claessens, (MD PhD, principal investigator), X. Duval (MD PhD, co-principal investigator), E. Bouvard (MD); M.F. Carette (MD PhD); M.P. Debray (MD PhD); C. Mayaud (MD PhD); C. Leport (MD PhD); N. Houhou (MD PhD); S. Tubiana (PharmD).
Adjudication committee: M. Benjoar (MD), F.X. Blanc (MD PhD), A.L Brun (MD), L. Epelboin (MD), C. Ficko (MD), A. Khalil (MD PhD), H. Lefloch (MD), JM. Naccache (MD PhD), B. Rammaert (MD PhD).
Clinical investigators: A. Abry (MD), J.C. Allo (MD), S. Andre (MD), C. Andreotti (MD), N. Baarir (MD), M. Bendahou (MD), L. Benlafia (MD), J. Bernard (MD), A. Berthoumieu (MD), M.E. Billemont (MD), J. Bokobza (MD), A.L. Brun (MD), E. Burggraff (MD), P. Canavaggio (MD), M.F. Carette (MD PhD), E. Casalino (MD PhD), S. Castro (MD), C. Choquet (MD), H. Clément (MD), L. Colosi (MD), A. Dabreteau (MD), S. Damelincourt (MD), S. Dautheville (MD), M.P. Debray (MD), M. Delay (MD), S. Delerme (MD), L. Depierre (MD), F. Djamouri (MD), F. Dumas (MD), M.R.S. Fadel (MD), A. Feydey (MD), Y. Freund (MD), L. Garcia (MD), H. Goulet (MD), P. Hausfater (MD PhD), E. Ilic-Habensus (MD), M.O. Josse (MD), J. Kansao (MD), Y. Kieffer (MD), F. Lecomte (MD), K. Lemkarane (MD), P. Madonna (MD), O. Meyniard (MD), L. Mzabi (MD), D. Pariente (MD), J. Pernet (MD), F. Perruche (MD), J.M. Piquet (MD), R. Ranerison (MD), P. Ray (MD PhD), F. Renai (MD), E. Rouff (MD), D. Saget (MD), K. Saïdi (MD), G. Sauvin (MD), E. Trabattoni (MD), N. Trimech (MD).
Monitoring, data management and statistical analysis: C. Auger (RN), B. Pasquet (MD), S Tamazirt (RN), J.M. Treluyer (MD), F.Tubach (MD), J. Wang (RN).
Sponsor of the ESCAPED study: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile De France, O. Chassany (MD), C. Misse (MD).
Revision of the article: Pr Martin O. Savage

Funding

- No funding source for the present study.
- The ESCAPED study, whose population constituted our reference population, was funded by a research grant from the French Ministry of Health (*PHRC AOM 10014*) and sponsored by the Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris

Availability of data and materials

The datasets supporting the conclusions of this article are included within the article.

Authors' contributions

CFl, JLB, ST, YEC, CR, CL and XD designed the study. CFl, JLB, CFi, FXB, CC BR collected the data. JLB and ST performed statistical analyses. JLB, ST, CFi, BR, YEC and XD designed and/or contributed to the definition of the gold

standard population (ESCAPED study). CFI, JLB, ST, YEC and XD wrote the article. CL, CR, BR, CFi, FXB, CC and PR critically revised the article. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate
Not applicable.

Consent for publication
Not applicable.

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details
[1]Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Melun, Melun, France. [2]Département de Médecine Générale, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France. [3]Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France. [4]IAME – UMR 1137, Université Paris Diderot, Paris, France. [5]Inserm CIC 1425, Paris, France. [6]Hôpital Bichat Claude Bernard, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France. [7]Service de Pneumologie, Institut du Thorax, CHU Nantes, Nantes, France. [8]Inserm, UMR1087, Institut du Thorax, Nantes, France. [9]CNRS, UMR 6291, Nantes, France. [10]Université de Nantes, Nantes, France. [11]Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris, France. [12]Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Poitiers, Université de Poitiers, Poitiers, France. [13]Inserm U1070, Poitiers, France. [14]Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Tenon, Hôpitaux Universitaires Est Parisien, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France. [15]DHU "Fighting against ageing and stress" (FAST), UPMC Paris 6, Paris, France. [16]Service des Maladies Infectieuses, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, Saint-Mandé, France. [17]Unité de Coordination du Risque Epidémique et Biologique (COREB), Assistance-Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France. [18]Department of Emergency Medicine, Centre Hospitalier Princesse Grace, Principality of Monaco, France.

Received: 16 July 2018 Accepted: 14 November 2018
Published online: 03 December 2018

References

1. European Respiratory Society. European lung whitebook 2013. https://www.erswhitebook.org/chapters/acute-lower-respiratory-infections/
2. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;370:543–51.
3. Ruiz-Gonzalez A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology ? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med. 1999;106:385–90.
4. Claessens Y-E, Debray M-P, Tubach F, Brun AL, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:974–82.
5. Upchurch CP, Grijalva CG, Wunderink RG, Williams DJ, Waterer GW, Anderson EJ, et al. Community-acquired pneumonia visualized on CT scans but not chest radiographs: pathogens, severity, and clinical outcomes. Chest. 2018;153(3):601–10.
6. Prendki V, Scheffler M, Huttner B, Garin N, Herrmann F, Janssens JP, et al. Low-dose CT for the diagnosis of pneumonia in elderly patients: a prospective, interventional cohort study. Eur Respir J. 2018;12 [Epub ahead of print].
7. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009;64(Suppl):1–55.
8. National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014.
9. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Full version. Clin Microbiol Infect. 2011;17(Suppl 6):1–59.
10. Infectious Diseases Society of America (IDSA), American College of Chest Physicians (ACCP), American Thoracic Society (ATS), et al. Recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. Clin Infect Dis. 2010;51(Suppl 1):150–70.
11. Oczkowski SJW. A clinician's guide to the assessment and interpretation of noninferiority trials for novel therapies. Open Med. 2014;8:67–72.
12. Mulla SM, Scott IA, Jackevicius CA, You JJ, Guyatt GH. How to use a noninferiority trial: users' guides to the medical literature. JAMA. 2012;308:2605–11.
13. Mandell LA, Waterer GW. Empirical therapy of community-acquired pneumonia: advancing evidence or just more doubt? JAMA. 2015;314:396–7.
14. Nathan C. Point of control in inflammation. Nature. 2002;420:846–52.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

RESPIR-10

Disparité des critères d'inclusion des pneumonies aiguës communautaires dans les essais cliniques randomisées : quel impact sur la validité des résultats ?

C. Flateau [1], J. Le Bel [2,3,4] S. Tubiana [3,4, 5, 6], F-X Blanc [7,8,9,10], C. Choquet [6,11], B. Rammaert [12,13], P. Ray [14,15], C. Rapp [16], C. Ficko [16], C. Leport [3,4,6,17], Y-E. Claessens [18*], X. Duval [3,4, 5, 6*] and the ESCAPED study group.

[1] Service d'immunologie et maladies infectieuses, Hôpital Henri Mondor, Créteil, [2] Pôle de santé Paris 18ème Nord, 75 018 Paris, [3] Univ Paris Diderot [4] IAME – UMR 1137, Université Paris Diderot, [5] Inserm CIC 1425, Paris, [6] Hôpital Bichat, Paris, [7] CHU Nantes, Service de pneumologie, [8] Inserm, UMR1087, Nantes, [9] CNRS, UMR 6291, Nantes, [10] Université de Nantes, [11] Service d'accueil des urgences, Hôpital Bichat, Paris, [12] Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Poitiers, [13] Inserm U1070, Poitiers, [14] Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Tenon, Paris, [15] DHU "Fighting against ageing and stress" (FAST), UPMC Paris 6, France. [16] Service des maladies infectieuses, HIA Bégin, Saint-Mandé, [17] COREB, AP-HP, Paris [18] Department of Emergency Medicine, Centre Hospitalier Princesse Grace, Principauté de Monaco

CONTEXTE

- Bien que les pneumonies aiguës communautaires (PAC) soient des infections fréquentes, il n'existe pas actuellement de consensus sur la meilleure combinaison de critères diagnostiques définissant une PAC.
- Les essais cliniques randomisés (ECR) sont considérés comme apportant un bon niveau de preuve, et sont donc essentiels à l'élaboration des recommandations de prise en charge des PAC. Cependant, la validité interne et externe de leurs résultats dépend de la population incluse.
- **L'objectif de cette étude était de décrire les critères diagnostiques de PAC utilisés pour l'inclusion dans les ECR, et d'évaluer leurs performances diagnostiques, en les appliquant à une population de référence.**

MATERIEL ET METHODES

Sélection des essais cliniques randomisés

ECR répertoriés dans ClinicalTrials.Gov au 20/08/2014 portant sur les PAC chez l'adulte (mot-clé « Community-acquired pneumonia »).

Recueil des données

1/ Recueil des données disponibles sur la déclaration ClinicalTrials.gov, 2/ mail à l'investigateur pour compléter les critères d'inclusion de PAC, 3/ recherche de publication des résultats dans PubMed

Analyse descriptive des critères diagnostiques de PAC

- Pour chaque ECR, **description des critères requis pour établir le diagnostic de PAC**.
- Pour permettre une comparaison, classification en:
  - 1/ symptômes respiratoires (dyspnée, douleur thoracique, toux, expectoration),
  - 2/ anomalies à l'auscultation pulmonaire,
  - 3/ symptômes généraux (fièvre, malaise, frissons),
  - 4/ critères biologiques (leucocytose, augmentation de la CRP ou de la procalcitonine),
  - 5/ critères d'imagerie thoracique.
- Pour chaque ECR, précision des critères **obligatoires ou facultatifs.**

Combinaisons de critères

- Devant le grand nombre de combinaisons de critères obligatoires et facultatifs pour définir une PAC (et donc inclure les patients dans les ECR), regroupement pour l'analyse des **définitions de PAC avec des critères proches.**

Population de référence

- ESCAPED est une étude prospective multicentrique interventionnelle, qui évaluait l'impact de la réalisation d'un scanner thoracique systématique chez les patients consultant aux urgences avec une suspicion de PAC.
- Pour chacun de 319 patients inclus, un comité d'adjudication avait établi à J28 la probabilité de PAC en prenant en compte toutes les données disponibles.
- **La population de référence comportait ainsi 319 patients initialement suspects de PAC, dont le diagnostic de PAC était confirmé chez 163 patients (PAC +) et infirmé chez 156 patients (PAC-).**

Performances diagnostiques des différentes définitions de PAC

- **Application des différentes définitions de PAC à la base de données ESCAPED**

- Pour chaque définition de PAC, détermination du nombre de patients dans l'étude ESCAPED qui auraient été inclus ou non dans l'ECR, permettant de définir:

	Diagnostic de PAC retenu	
	Par la définition étudiée	Par le comité d'adjudication d'ESCAPED
Vrais positifs	OUI	OUI
Faux positifs	OUI	NON
Vrais négatifs	NON	NON
Faux négatifs	NON	OUI

- Calcul pour chaque définition de PAC de sa sensibilité (Se), sa spécificité (Sp), sa valeur prédictive positive (VPP) et sa valeur prédictive négative (VPN).

RESULTATS

Sélection et caractéristiques des ECR

- 42 ECR analysés *(sélection des essais: Figure 1)*
- Enregistrement dans ClinicalTrials.gov 2002-2013.

- **Promoteur**: industriel 67%, académique 33%.
- **Méthodologie**: majorité en double-aveugle (74%)
- **Type d'essai:** spécifié 55% (non-infériorité 48%, supériorité 7%).
- **Site**: hospitalier 67%, communautaire 14%, mixte 2%
- **Objectif**: évaluation
  - d'un choix d'antibiotique: 30 essais (71%),
  - de différentes durées de traitement: 5 (12%),
  - d'autres stratégies thérapeutiques: 7 (17%)
  - de biomarqueurs: 2 (5%).

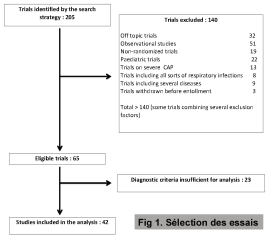


Fig 1. Sélection des essais

Critères diagnostiques de PAC

- Sur 42 ECR analysés, 37 combinaisons de critères différentes pour poser le diagnostic de PAC
- Regroupées en 7 définitions de PAC *(dénommés "CAP definition patterns" sur les figures) (Tableau 1).*

Performances diagnostiques: résumées Figure 2 et Tableau 2.

CAP definition pattern	Number of trials
1 Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom and fever and biological inflammatory sd	2
2 Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom and fever	3
3 Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom	10
4 Infiltrate on chest X-ray and ≥ 2 respiratory symptoms	8
5 Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 criterion / ≥ 2 criteria among - fever - respiratory symptom - biological inflammatory sd	17
6 Fever and dyspnoea / polypnoea and new cough and purulent sputum and abnormal pulmonary auscultation	1
7 Fever and new sputum and ≥ 2 criteria among - dyspnoea - polypnoea - chest pain	1

Tableau 1. Définitions de PAC

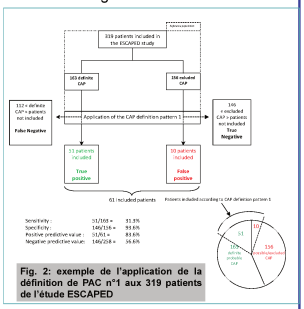


Fig. 2: exemple de l'application de la définition de PAC n°1 aux 319 patients de l'étude ESCAPED

Tableau 2. Performances diagnostiques des 7 définitions de PAC

CAP definition pattern	Inclusion criteria for CAP	Number of included patients among the 319 Escaped patients	True Positive (%)	False Negative (%)	False Positive (%)	True Negative (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive Predictive Value (%)	Negative Predictive Value (%)
1	Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom and fever and biological inflammatory syndrome	61	51 (16)	112 (35)	10 (3)	146 (46)	31.3	93.6	83.6	56.6
2	Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom and fever	183	77 (24)	86 (27)	26 (8)	130 (41)	47.2	83.3	74.8	66.2
3	Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 respiratory symptom	187	119 (37)	44 (14)	68 (21)	88 (28)	73.0	56.4	63.6	66.7
4	Infiltrate on chest X-ray and ≥ 2 respiratory symptoms	170	110 (34)	53 (17)	60 (19)	96 (30)	67.5	61.5	64.7	64.4
5	Infiltrate on chest X-ray and ≥ 1 or ≥ 2 criteria among: Dyspnoea or polypnoea; Chest pain; Cough; Sputum; Abnormal pulmonary auscultation; Biological inflammatory syndrome	178	116 (36)	47 (15)	62 (19)	94 (29)	71.2	60.3	65.2	66.7
6	Fever and dyspnoea / polypnoea and new cough and purulent sputum	20	16 (5)	147 (46)	4 (1)	152 (48)	9.8	97.4	80.0	50.8

- Selon la définition de PAC étudiée, le nombre de patients avec PAC correctement identifiés (vrais-positifs) variait d'un facteur 7: de 16 patients (définition n°6) à 119 patients (définition n°3).
- Les définitions n°6 et 7, basées sur des critères exclusivement cliniques, étaient très spécifiques (97.4% et 92.3%) mais peu sensibles (9.8% et 23.3%).
- Parmi les 5 autres définitions de PAC (incluant un critère radiologique)
  - les définitions n° 3, 4 et 5 optimisaient la sensibilité (67.5% à 73%) tandis que les définitions n°1 et 2 optimisaient la spécificité (83.3% à 93.6%)
  - le taux de faux-positifs variait au maximum d'un facteur 7 (de 3% pour la définition n°1 à 21% pour la définition n°3)
- Aucune des sept définitions de PAC n'obtenait à la fois une sensibilité et une spécificité > 65%.

DISCUSSION ET CONCLUSION

- Les critères d'inclusion des PAC dans les ECR sont très hétérogènes.
- L'application des différentes combinaisons de critères d'inclusion à une population de référence montre que cette hétérogénéité est associée à une grande variabilité des performances diagnostiques. Ainsi, le taux de patients avec PAC correctement identifiés (vrais-positifs) et celui de patients inclus alors qu'ils n'ont pas de PAC (faux-positifs) peuvent varier au maximum d'un facteur 7 selon la combinaison de critères d'inclusion utilisée.

- Cette variabilité a un impact sur la validité interne des résultats. Ainsi, dans les études de non-infériorité, inclure un nombre élevé de patients non atteints de PAC peut faire conclure à tort à la non-infériorité de la stratégie étudiée, en minimisant la différence entre les groupes. Dans les études de supériorité, inclure des patients n'ayant pas de PAC diminue la puissance de l'étude pour démontrer une supériorité.
- Enfin, la diversité des populations incluses rend difficile la comparaison des résultats des études entre elles, ainsi que leur transposition en pratique clinique.

- Il reste à déterminer s'il est préférable de trouver une combinaison de critères diagnostiques de PAC unique et consensuelle, ou au contraire plusieurs combinaisons de critères possibles en fonction de la situation. Les critères diagnostiques utilisés dans les essais thérapeutiques devraient alors privilégier la spécificité, et ceux dédiés à la pratique clinique la sensibilité pour éviter tout retard diagnostique.

C. Flateau, Service d'immunologie et maladies infectieuses, Hôpital Henri Mondor, Créteil; clara.flateau@aphp.fr

VI. Précision diagnostique de la protéine C-réactive et de la procalcitonine chez des patients consultant dans des services d'accueil des urgences pour une suspicion de pneumonie et systématiquement explorés par un scanner thoracique

1. Contexte et objectifs

Comme nous l'avons vu précédemment, le diagnostic de PAC repose sur l'association de symptômes pulmonaires, de signes généraux d'infection (Gennis *et al*., 1989 ; Metlay *et al.*, 2003), d'une élévation des biomarqueurs reflétant le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et sur la présence d'infiltrats parenchymateux d'apparition récente sur la radiographie thoracique. Or, les résultats de l'étude PACSCAN/ESCAPED ont montré que le diagnostic de PAC établi à partir de la radiographie thoracique était remis en cause par le scanner thoracique chez plus d'un patient sur deux. Dans cette même étude, des virus avaient été isolés sur les prélèvements microbiologiques nasopharyngés pour un tiers des patients (Claessens *et al.*, 2015 ; Das *et al.*, 2015). A la lumière de ces résultats, nous avons analysé l'intérêt des deux principaux biomarqueurs utilisés dans le diagnostic de PAC, la protéine C-réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT). Les données de la littérature sur la précision diagnostique de ces biomarqueurs sont contradictoires (Ortqvist *et al.*, 2015 ; van der Meer *et al.*, 2005 ; Christ-Crain *et al.*, 2004 ; van Vugt *et al.,* 2013 ; Holm *et al.*, 2007). Cette discrodance peut s'expliquer par les différents critères de définition de PAC utilisés dans ces études : pour Christ-Crain *et al.*, le diagnostic de PAC était défini par un infiltrat radiologique d'apparition récente sur la radiographie thoracique et un ou plusieurs symptômes parmi la fièvre, la toux, la dyspnée, les crépitants ou l'hyperleucocytose ; pour van Vugt *et al.* le diagnostic était défini par la présence d'une toux d'apparition récente et des signes de PAC sur la radiographie thoracique ; pour Holm *et al.* le diagnostic était défini par des symptômes d'IRB selon le médecin et par des signes de PAC sur la radiographie thoracique. Cette incertitude pourrait également s'expliquer par l'utilisation de la radiographie thoracique, en tant que gold standard pour établir le diagnostic de PAC. Dans la présente étude, nous avons analysé les valeurs de CRP et de PCT dans la population de l'étude PACSCAN/ESCAPED pour laquelle le diagnostic de PAC a été établi par un comité d'adjudication qui a fondé son jugement sur toutes les données disponibles habituellement, complétées par un scanner

thoracique réalisé systématiquement à l'inclusion, et les résultats d'un suivi jusqu'à 28 jours après l'inclusion. Nous avons également analysé si la prise en compte de la probable étiologie virale de la PAC, à partir des résultats d'une PCR (polymerase chain reaction) multiplex nasopharyngée, modifiait la précision diagnostique de ces biomarqueurs.

2. Méthodes

Cette étude ancillaire a analysé les données des patients de l'étude PACSCAN/ESCAPED, pour lesquels les valeurs CRP et PCT et les résultats de la PCR multiplexe nasophayngée étaient tous disponibles. La prise en charge des patients était fondée sur les pratiques habituelles de chaque service d'accueil des urgences. Aucune recommandation n'était donnée concernant la réalisation de dosage de CRP et de PCT, car ces examens complémentaires ne font partie des recommandations françaises.

L'objectif principal de cette étude ancillaire était de comparer les valeurs de CRP et de PCT dans les quatre différents groupes de niveau de certitude diagnostique de PAC, en se fondant sur la classification du comité d'adjudication à J28. Les quatre niveaux de certitude diagnostique de PAC étaient les suivants : 1) absence de PAC, ci-après dénommé diagnostic de PAC exclue ; 2) PAC possible ; 3) PAC probable ; et 4) PAC certaine. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer si la CRP et la PCT étaient associées au diagnostic de PAC en utilisant des analyses de sensibilité dans trois sous-groupes successifs définis a priori 1) en ne considérant que les patients classés comme PAC exclue et PAC certaine (c'est-à-dire les patients pour lesquels le niveau de certitude diagnostique était le plus élevé); 2) puis en excluant de l'analyse, les patients classés comme PAC exclue ayant une maladie infectieuse extra-pulmonaire diagnostiquée (pouvant augmenter les valeurs de biomarqueurs); et 3) en excluant de l'analyse, les patients classés comme PAC certaine, avec un probable étiologie virale, car la PCT est rapportée être moins élevée dans les infections virales que dans les infections bactériennes (Niederman *et al.*, 2008).

Des échantillons de sang ont été prélevés à l'inclusion dans des tubes traités à l'héparine sodique, centrifugés et conservés à -40 °C jusqu'à la fin de l'étude. Les concentrations de CRP et de

PCT ont été mesurées a posteriori sur le plasma, à l'exception des patients pour lesquels le médecin urgentiste avait prescrit le biomarqueur de sa propre initiative.

Des écouvillonnages nasopharyngés étaient recueillis lors de l'inclusion et placés dans un milieu de transport Virocult MWE (Sigma®). Les échantillons étaient conservés à température ambiante et envoyés au laboratoire de virologie de l'hôpital Bichat-Claude Bernard (Paris) le plus tôt possible après la collecte. Les échantillons n'étaient pas congelés et décongelés. La PCR multiplex (test RespiFinder-19 (Pathofinder®, Maastricht, Pays-Bas)) était réalisée sur des écouvillons naso-pharyngés pour détecter 15 virus respiratoires - coronavirus 229E, NL63, OC43, métapneumovirus humain (hMPV), influenza A, A (H1N1) pdm2009 et virus B, virus para-influenza 1, 2, 3 et 4, virus respiratoire syncytial (VRS) A et B, rhinovirus, adénovirus et 4 bactéries intracellulaires - *Bordetella pertussis, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila, Mycoplasma pneumoniae*. Les résultats de la PCR multiplex n'étaient pas disponibles pour le comité d'adjudication. Des examens microbiologiques de routine ont également été effectués selon le libre choix des médecins urgentistes, dont des hémocultures, des ECBC, et l'antigénurie pneumocoque.

Une PAC classée comme certaine était considérée comme étant d'origine virale lorsque la PCR multiplex nasopharyngée était positive pour au moins un des 15 virus respiratoires et qu'aucune bactérie n'avait été identifiée par la PCR multiplex ou par les autres examens microbiologiques bactériens (hémocultures, ECBC, antigénurie).

Les caractéristiques des patients étaient décrites par la moyenne et l'écart-type (SD) ou la médiane et l'intervalle interquartile (IQR), et par les pourcentages pour les variables catégorielles. Pour comparer les caractéristiques de base des patients, le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher était utilisé pour les variables qualitatives et les tests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues avec une distribution asymétrique. La distribution des valeurs des biomarqueurs était décrite dans les différents groupes de patients utilisant des boîtes à moustaches. Les performances de la CRP et de la PCT pour prédire une PAC certaine étaient évaluées par analyse de sensibilité (PAC certaine vs PAC exclue). La CRP était évaluée selon plusieurs valeurs seuils (cut-off) : 20 mg/L, 30 mg/L,

50 mg/L, 70 mg/L et 100 mg/L, correspondant aux valeurs utilisées dans des études antérieures (Christ-Crain *et al.*, 2004 ; Schuetz *et al.*, 2009 ; Metlay *et al.*, 1997). Plusieurs seuils étaient choisis pour la PCT : à 0,10 µg/L [18], et aux deux niveaux définis pour une infection bactérienne présumée, comme indiqué par le fabricant, à savoir 0,25 µg/L et 0,50 µg/L. Les sensibilités, les spécificités, les valeurs prédictives positives (VPP), les valeurs prédictives négatives (VPN) et le rapport de vraisemblance ont été calculés. Les courbes ROC étaient tracées, la surface sous la courbe AUC était calculée et la valeur seuil optimale était identifiée par la maximisation de l'indice de Youden, en comparant les valeurs des biomarqueurs chez les patients avec une PAC certaine et une PAC exclue. À partir de ces seuils optimaux pour la CRP et la PCT, des analyses de sensibilité étaient effectuées en combinant les seuils CRP et PCT.

Un modèle de régression logistique multivariée était construit pour identifier les facteurs associés à la prédiction d'une PAC certaine par rapport à un diagnostic de PAC exclue. Nous avions exclu du groupe PAC exclue les patients atteints d'une maladie infectieuse extra-pulmonaire. Toutes les variables avec une valeur p <0,25 dans l'analyse bivariée étaient entrées dans le modèle de régression logistique multivariée avec une approche pas à pas descendante ; la discrimination était évaluée par l'indice C et son intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) et l'étalonnage était évalué par le test d'adéquation de Hosmer Lemeshow. Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives au plan statistique.

3. Résultats

Deux cents patients parmi les 319 de l'étude PACSCAN/ESCAPED avaient été inclus dans cette étude ancillaire, pour lesquels des dosages de CRP et de PCT et un écouvillonnage nasopharyngé pour PCR multiplex étaient disponibles (figure 1). Les caractéristiques des 200 patients (âge, âge supérieur à 65 ans, sexe, probabilité de diagnostic de PAC par le comité d'adjudication) n'étaient pas significativement différentes de celles des 119 autres patients de l'étude ESCAPED (tableau 1). Des dosages de CRP et de PCT avaient été réalisés sur la propre initiative du médecin urgentiste pour 70

patients pour la CRP et 131 pour la PCT ; pour les autres patients, les dosages avaient été réalisés a posteriori sur des échantillons de plasma. Le sex-ratio était d'environ 1. Plus de la moitié des patients (54%) avaient 65 ans ou plus. Le nombre de patients souffrant de comorbidités était de 102 (51%), dont 57 (28%) avec des pathologies pulmonaires. La toux (n = 153, 76%) et la dyspnée (n = 142, 71%) étaient les symptômes les plus fréquents. L'auscultation pulmonaire retrouvait des crépitants unilatéraux chez 65 (32%) patients et 96 (48%) patients avaient une expectoration. Des infiltrats parenchymateux étaient observés sur les radiographies thoraciques de 127 patients (63,5%). Le scanner thoracique avait exclu le diagnostic de PAC chez 16,5% de ces 127 patients ; au contraire, le scanner thoracique avait révélé un infiltrat parenchymateux chez 27% des 73 patients sans infiltrat parenchymateux sur la radiographie thoracique.

Sur la base de toutes les données disponibles, y compris les résultats du scanner thoracique (à l'exception des résultats de la PCR), le comité d'adjudication avait classé les patients en : PAC exclue pour 71 (35,5%), possible pour 23 (11,5%), probable pour 8 (4,0%) et certaine pour 98 (49%). Parmi les 71 patients avec un diagnostic de PAC exclue, 59 étaient classés en « maladies pulmonaires non-PAC » (néoplasie, bronchite aiguë, emphysème, BPCO, embolie pulmonaire, œdème pulmonaire aigu, tuberculose, divers) et 12 en « maladies infectieuses extra-pulmonaires » (infections des voies urinaires, septicémie, spondylodiscite, méningite, érysipèle, sinusite aiguë et péritonite). Les données microbiologiques (bactériennes et virales) des patients classés PAC certaine sont présentées dans le fichier additionnel 2.

Les distributions des valeurs de CRP et de PCT pour les 200 patients inclus sont présentées sur la figure 2 selon la classification du comité d'adjudication. La valeur médiane de la CRP augmentait progressivement de 23,4 mg/L [5,0 - 96,2 (PAC exclue)] à 125,1 mg/L [65,0-208,7 (PAC certaine)] ($p < 0,01$), tout comme la valeur médiane de PCT (de 0,11 µg/L [0,06 - 0,42} à 0,24 µg/L {0,11 - 1,38], respectivement ; $p < 0,01$). Une différence statistiquement significative entre les deux groupes (PAC exclue vs. PAC certaine) était démontrée pour plusieurs cut-off de CRP et de PCT (Tableau 2). Pour la CRP, la valeur de 50 mg/L correspondait à une VPP de 0,76 et une VPN de 0,75. Pour la PCT, aucune

valeur ne correspondait à une VPP ou à une VPN satisfaisante. Pour ces deux biomarqueurs, la capacité à prédire une PAC certaine était évaluée par une courbe ROC. Pour la CRP, l'AUC était de 0,787 (IC 95% [0,717-0,857]), avec un cut-off optimal à 45,9 mg/L (Figure 3) et pour la PCT, l'AUC était à 0,655 (IC 95% [0,570-0,739]), avec un cut-off optimal à 0,13 µg/L (figure 4). Les analyses de sensibilité pour la combinaison de la CRP et de la PCT, en utilisant ces valeurs seuils optimales, aboutissaient à une VPP de 0,74 et une VPN de 0,58. L'utilisation des autres seuils de PCT ne permettait pas d'obtenir une meilleure VPP ou VPN (tableau 2). L'exclusion des 12 patients atteints d'une « infection bactérienne extra-pulmonaire », parmi les 71 patients classés en PAC exclue, conduisait à une diminution non statistiquement significative des valeurs moyennes de CRP (17,3 mg/L [3,6-57,5] (p = 0,203)) et des valeurs moyennes de PCT (0,09 µg/L [0,06-0,27] (p = 0,309)) pour les 59 patients restants ; l'AUC augmentait également à 0,851 (IC 95% [0,790-0,913] pour la CRP et à 0,718 (IC 95% [0,636-0,799] pour le PCT, sans améliorer les performances prédictives de PAC. Dans l'analyse multivariée, la présence de fièvre (OR 3,15 [1,29-7,73], p = 0,012) et l'augmentation du taux de CRP (0R 1,02 [1.01-1.03], p <0,001, pour chaque mg) étaient indépendamment associées à une PAC certaine alors que l'augmentation de PCT ne l'était pas (Tableau 3). L'indice C du modèle final était de 0,862 (IC 95% [0,802-0,921] et la valeur p de Hosmer Lemeshow était de 0,002. La PCR multiplex nasopharyngée avait détecté un micro-organisme chez 61 des 200 patients (30,5%), dont 33 des 98 patients classés en PAC certaine. Pour ces 33 derniers patients, une bactérie intracellulaire avait été identifiée pour 4 patients (Mycoplasma pneumoniae pour tous), un virus respiratoire et une bactérie chez 4 patients (*Streptococcus pneumoniae* + virus Influenza A (1), *Streptococcus pneumoniae* + Rhinovirus (1), *Enterobacterieaceae* + Rhinovirus (1) , Virus intracellulaire + Virus Influenza A (1)) et un virus respiratoire seul chez 25 patients (Influenza A (8), Virus Influenza B (2), Virus Para- influenza (3), Coronavirus (2), Rhinovirus (2), le virus respiratoire syncytial A (2), le virus respiratoire syncytial B (2), le métapneumovirus (2), l'adénovirus (1), le coronavirus + le métapneumovirus (1)). Chez les 25 patients atteints d'une PAC virale, la valeur médiane de la CRP était de 124,7 mg/L [68,9-223,0], et la valeur médiane de la PCT était de 0,46 µg/L [0,18-1,97]. Chez les patients classés en PAC certaine, l'exclusion de ces 25 patients

avec une PAC virale avait entraîné une augmentation non statistiquement significative de la valeur médiane de la CRP à 125,5 mg/L [63,3-209,5] (p=0,93) mais une diminution inattendue de la valeur médiane de PCT à 0,21 µg/L [0,09-1,33] (p=0,49) pour les 73 patients restants, et une diminution de l'AUC à 0,847 (IC 95% [0,781-0,913]) pour la CRP et à 0,687 (IC 95% [0,597-0,777] pour le PCT.

4. Discussion

Dans cette étude réalisée dans des services d'accueil des urgences, les patients pris en charge pour une suspicion de PAC avaient bénéficié d'explorations approfondies dont un scanner thoracique. Le diagnostic de PAC avait été déterminé avec un haut niveau de certitude par un comité d'adjudication, à partir de l'ensemble des données disponibles y compris un suivi jusqu'à J28 après l'inclusion. Après le scanner thoracique, le diagnostic de PAC basé sur la radiographie thoracique avait été remis en cause pour un grand nombre de patients. Dans cette population, la CRP et la PCT manquaient de précision pour exclure ou confirmer le diagnostic de PAC, même dans des sous-groupes sélectionnés. Chez ces patients, la méthodologie de notre étude nous a permis de confirmer ou de réfuter le diagnostic de la PAC avec un haut niveau de certitude. Les résultats ont confirmé la faible valeur prédictive des symptômes cliniques pris de façon isolée (nouvelle apparition des caractéristiques systémiques et des symptômes d'une maladie aiguë des voies respiratoires inférieures) dans l'identification des patients atteints de PAC (Metlay *et al.*, 1997). En effet, la présentation clinique des patients classés PAC exclue était similaire à celle des patients de la PAC définie, à l'exception de la fièvre et de la toux qui étaient plus fréquentes chez les patients atteints de PAC certaine. De plus, les résultats ont également mis en évidence que la combinaison de symptômes cliniques et de la radiographie thoracique entraînait un diagnostic de PAC erroné pour un grand nombre de patients, dont les 98 patients pour lesquels le diagnostic de PAC avait été exclu par le comité d'adjudication, ces derniers auraient été classés comme PAC possible, probable ou certaine sans l'utilisation du scanner. Cette faible spécificité de l'évaluation clinico-radiologique standard conduisait à considérer des maladies pulmonaires non infectieuses (telles que l'insuffisance cardiaque,

l'embolie pulmonaire, la néoplasie pulmonaire ou la bronchite) ou des maladies infectieuses extra-pulmonaires comme des PAC. Il convient de noter que certaines de ces pathologies sont également associées à une élévation des biomarqueurs. Ces résultats soulèvent des questions concernant les précédentes évaluations des biomarqueurs pour les patients présentant une suspicion de PAC qui ont utilisé les données clinico-radiologiques standard (radiographie thoracique) comme gold standard pour le diagnostic de la PAC (Christ-Crain *et al.*, 2004). L'utilisation de biomarqueurs CRP et PCT a été évaluée pour améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients présentant des symptômes d'infections des voies respiratoires basses, mais aujourd'hui les données publiées restent discordantes quant à leur intérêt (Noorani *et al.*, 2013, van der Meer *et al.*, 2005 ; Christ-Crain *et al.*, 2004 ; Hedlund *et al.*, 2000 ; Müller *et al.*, 2007). Dans notre étude, alors que les valeurs médianes des deux biomarqueurs augmentaient avec le niveau de certitude diagnostique de PAC, nous n'avons pas pu établir de valeurs discriminantes pour la PCT. Des données récentes suggèrent que la CRP pourrait être d'une aide plus importante dans le diagnostic des infections des voies respiratoires basses (Christ-Crain *et al.*, 2004, Rothberg *et al.*, 2010 ; Justo *et al.*, 2009). Dans notre étude, bien que la CRP semblait plus discriminante que la PCT, ni l'exclusion expérimentale des infections bactériennes extra-pulmonaires du groupe PAC exclue, ni l'exclusion des PAC virales groupe des patients classés PAC certaine, n'ont permis de déterminer un cut-off discriminant. La combinaison de CRP et de PCT n'était pas plus discriminante que chaque biomarqueur pris séparément. Un algorithme opérationnel a été publié pour aider les médecins à prescrire un traitement antimicrobien (van der Meer *et al.*, 2005 ; Müller *et al.*, 2007 ; Albrich *et al.*, 2010). Selon cette stratégie, une concentration de PCT supérieure à 0,25 µg/L devrait inciter l'administration d'antibiotiques chez des patients suspects d'IRB. Dans notre étude, cette valeur était associée à une mauvaise performance. De plus, les taux moyens de PCT demeuraient supérieurs à ce seuil, tant chez les patients classés PAC exclue sans pathologie infectieuse que chez ceux dont la PAC était clairement liée à un virus. Par conséquent, le gold standard pour le diagnostic de PAC pourrait influencer la performance et l'utilité de la PCT dans ce contexte.

5. Conclusion

Dans notre population de patients pris en charge dans des services d'accueil des urgences avec des symptômes cliniques évocateurs de PAC, les cut-off de CRP et de PCT n'ont pas permis de confirmer ou réfuter le diagnostic de PAC avec suffisamment de précision ; ceci souligne le fait que ces biomarqueurs sont des témoins de la réponse inflammatoire de l'hôte à l'intrusion de micro-organismes, indépendamment du site d'infection. Ces résultats, basés sur l'exploration systématique par scanner thoracique de patients ayant une suspicion de PAC, ne plaident pas en faveur de l'utilisation de la CRP et de la PCT dans les soins courants pour diagnostiquer la PAC avec certitude chez les patients dans les services d'accueil des urgences.

6. Article : Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT-scan

Article en accès libre : https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-1083-6

Le Bel et al. Critical Care (2015) 19:366
DOI 10.1186/s13054-015-1083-6

CRITICAL CARE

RESEARCH Open Access

Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in suspected community-acquired pneumonia adults visiting emergency department and having a systematic thoracic CT scan

Josselin Le Bel[1,2*], Pierre Hausfater[3,4], Camille Chenevier-Gobeaux[5], François-Xavier Blanc[6,7], Mikhael Benjoar[8], Cécile Ficko[9], Patrick Ray[10], Christophe Choquet[11], Xavier Duval[2,12,13†], Yann-Erick Claessens[14†] and on behalf of the ESCAPED study group

Abstract

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) requires prompt treatment, but its diagnosis is complex. Improvement of bacterial CAP diagnosis by biomarkers has been evaluated using chest X-ray infiltrate as the CAP gold standard, producing conflicting results. We analyzed the diagnostic accuracy of biomarkers in suspected CAP adults visiting emergency departments for whom CAP diagnosis was established by an adjudication committee which founded its judgment on a systematic multidetector thoracic CT scan.

Methods: In an ancillary study of a multi-center prospective study evaluating the impact of systematic thoracic CT scan on CAP diagnosis, sensitivity and specificity of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were evaluated. Systematic nasopharyngeal multiplex respiratory virus PCR was performed at inclusion. An adjudication committee classified CAP diagnostic probability on a 4-level Likert scale, based on all available data.

Results: Two hundred patients with suspected CAP were analyzed. The adjudication committee classified 98 patients (49.0 %) as definite CAP, 8 (4.0 %) as probable, 23 (11.5 %) as possible and excluded in 71 (35.5 %, including 29 patients with pulmonary infiltrates on chest X-ray). Among patients with radiological pulmonary infiltrate, 23 % were finally classified as excluded. Viruses were identified by PCR in 29 % of patients classified as definite. Area under the curve was 0.787 [95 % confidence interval (95 % CI), 0.717 to 0.857] for CRP and 0.655 (95 % CI, 0.570 to 0.739) for PCT to detect definite CAP. CRP threshold at 50 mg/L resulted in a positive predictive value of 0.76 and a negative predictive value of 0.75. No PCT cut-off resulted in satisfactory positive or negative predictive values. CRP and PCT accuracy was not improved by exclusion of the 25 (25.5 %) definite viral CAP cases.

Conclusions: For patients with suspected CAP visiting emergency departments, diagnostic accuracy of CRP and PCT are insufficient to confirm the CAP diagnosis established using a gold standard that includes thoracic CT scan. Diagnostic accuracy of these biomarkers is also insufficient to distinguish bacterial CAP from viral CAP.

Trial registration: ClinicalTrials.gov registry NCT01574066 (February 7, 2012)

* Correspondence: josselin.lebel@univ-paris-diderot.fr
†Equal contributors
[1]Department of General Practice, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
[2]UMR 1137, INSERM, IAME, Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© 2015 Le Bel et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is a frequently seen disease, with high morbidity and mortality, accounting for 600,000 hospitalizations each year. It represents the seventh leading cause of death in the USA [1]. CAP prognosis depends on the rapidity of specific treatment, which should ideally be initiated within four hours and no later than eight hours after diagnosis [2, 3]. CAP diagnosis is based on the clustering of non-specific pulmonary and general symptoms [4, 5], an increase in biomarkers reflecting systemic inflammatory response syndrome (SIRS), and the presence of new parenchymal infiltrates on chest X-ray. However, CAP diagnosis remains uncertain in many cases with alternative diagnoses, such as cardiac failure, acute bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, pulmonary embolism, neoplasia, and sepsis [6, 7].

Part of the uncertainty of CAP diagnosis may be due to the high rate of chest X-ray misdiagnosis [8, 9]; over diagnosis of CAP is frequent when infiltrates of non-infectious origin coexist with pulmonary or general symptoms, and the diagnosis of CAP is often ignored when the lung infiltrates are at the limit of visibility or are hidden due to superposition [10]. We recently published a study in which thoracic CT scan was systematically performed in a population of clinically suspected CAP patients visiting the emergency department for CAP (the ESCAPED study) [11]. We showed that CAP diagnosis based on chest X-ray led to a false CAP diagnosis in many patients: among CAP suspected patients with radiological pulmonary infiltrate, CAP diagnosis was excluded in around 30 % of patients based on CT scan results; on the contrary, among patients without radiological pulmonary infiltrate, one-third had a pulmonary infiltrate on thoracic CT-scan. We also reported the isolation of viruses in one-third of patients [11, 12].

Several attempts have been made to improve CAP diagnosis based on biomarkers, such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT); however, there are conflicting data on their reliability [13–17]. This could be due to the consideration of CAP diagnosis based on chest X-ray as establishing pulmonary infection. In the present study, we aimed to analyze CRP and PCT values in the population of the ESCAPED study reported above for whom CAP diagnosis was established by an adjudication committee which founded its judgment on all usual available data, systematic multidetector thoracic CT scan performed at inclusion, and results from a day-28 follow-up. We also analyzed whether the viral etiology of definite CAP based on polymerase chain reaction (PCR) multiplex naso-pharyngeal swab interfered with the accuracy of the biomarkers.

Methods

Setting

ESCAPED was a multicenter, prospective, interventional study, entitled "Early Thoracic CT-Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department (ESCAPED)" [11], conducted from November 2011 to January 2013, in four emergency departments (EDs) of four tertiary teaching hospitals in Paris, France, designed to measure the impact of thoracic CT scan on clinical decision. The study was sponsored and monitored by the Paris public health hospitals, and funded by the French Ministry of Health. The French health authorities (Agence nationale de sécurité des medicaments et produits de santé, ANSM) and the institutional review board for the protection of human subjects approved the study protocol and patient informed consent procedures. All enrolled patients provided written informed consent for inclusion. The protocol was registered in the clinicaltrial.gov website under the PACSCAN acronym, the French translation of the English ESCAPED acronym (NCT01574066). The Ethics Committee of Ile de France (Comité de Protection des Personnes. Paris N° 2011-oct-12749) approved the study protocol.

Objectives

The primary objective was to compare CRP and PCT values in the four different categories of CAP level of certainty using the day-28 adjudication committee classification. The four categories were: 1) absence of CAP hereafter referred to as excluded CAP diagnosis; 2) possible CAP; 3) probable CAP; and 4) definite CAP. The secondary objectives were to assess whether CRP and PCT were associated with CAP diagnosis using sensitivity analyses in three successive subgroups chosen a priori; 1) when specifically considering patients classified as having excluded CAP diagnosis and definite CAP (i.e., the patients for whom the level of certainty was the highest); 2) when patients with excluded CAP diagnosis and diagnosed extra-pulmonary infectious disease (which may increase biomarker values) were not taken into account, in the excluded CAP group; and 3) when patients classified as viral CAP were not taken into account in the definite CAP group, as PCT has been reported to be lower in viral infections as compared to bacterial infections [18].

Study population

Consecutive adults (18 years of age and above) visiting the participating EDs were enrolled if the attending emergency physician clinically suspected CAP. Clinical suspicion of CAP was based on the investigator's own judgment and had to fulfill the following criteria: new onset of systemic features (at least one among: sweat, chills, aches and pain, temperature ≥38 °C or <36 °C)

and symptoms of an acute lower respiratory tract illness (at least one among: cough, sputum production, dyspnea, chest pain, altered breathing sounds at auscultation). Pregnant women, patients in palliative care or with anticipated barriers to completing follow-up data collection, patients classified ≥3 according to the CRB65 score and those requiring intensive care for any purpose, due to specific management of critically ill CAP patients, were not eligible. This study examined patients from the ESCAPED study, for whom the CRP and PCT values and the multiplex PCR results were all available.

Patient management and data collection

Patient management was based on local practices in the emergency departments. No recommendation was given concerning the performance of CRP and PCT dosage, as no dosages are recommended in French CAP guidelines. Recorded baseline data consisted of demographic data (age, gender), coexisting illnesses, symptoms, clinical findings and laboratory tests. For each individual, CRB65 and Pneumonia Severity Index (PSI) were calculated [19].

Radiological data and CAP diagnosis classification

Multidetector thoracic CT-scan was performed after chest X-ray, ideally within the four hours following inclusion. Chest X-ray and thoracic CT-scan were performed using a standardized protocol. The four levels of CAP probability according to CT scan were defined as definite (systematic alveolar condensation, alveolar condensation with peripheral and localized ground glass opacities, bronchiolar focal or multifocal micronodules), probable (peripheral alveolar condensation, retractile systematic alveolar condensation, or diffuse ground glass opacities), possible (pulmonary infarct), or excluded (pulmonary mass, other abnormalities, or normal images). Scan views were recorded on a DVD.

Adjudication committee

Based on data collected from baseline standardized case report forms, DVD recorded pictures of X-ray and CT-scan, and blinded to local interpretations, an adjudication committee consisting of three independent senior experts in infectious diseases, pneumology and radiology retrospectively assigned the probability of CAP diagnosis using the same 4-level Likert scale, with all available data including patients' discharge summary, and follow-up data obtained by assistant investigators who contacted by phone either the patient, relatives or general practitioners at day 28. For this study, the gold standard of CAP was the diagnosis assessed by this adjudication committee. Alternative diagnoses were established for excluded CAP and classified as non-CAP pulmonary diseases and extra-pulmonary infectious diseases and others.

Biomarker measurements

Blood samples were collected at inclusion in sodium heparin-treated tubes, centrifuged, and stored at −40 °C until completion of the study. CRP and PCT concentrations were measured *a posteriori* on plasma collection (see Additional file 1 for methodology), except for patients in whom marker dosage was performed by the emergency practitioner on his own initiative.

Microbiological samples and microbial CAP classification

Naso-pharyngeal swabs were collected at enrollment and placed in a Middle Virocult MWE (Sigma®) transport medium. Samples were kept at room temperature and sent to the virology laboratory of Bichat - Claude Bernard Hospital (Paris) as soon as possible after collection. The samples were not frozen and thawed. Multiplex PCR (RespiFinder-19 assay (Pathofinder®, Maastricht, Netherlands)) was performed on naso-pharyngeal swabs to detect 15 respiratory viruses - *coronavirus 229E*, *NL63*, *OC43*, *human metapneumovirus (hMPV)*, *influenza A*, *A (H1N1) pdm2009* and *B viruses*, *parainfluenza viruses 1*, *2*, *3*, and *4*, *respiratory syncytial virus (RSV) A and B*, *rhinovirus*, *adenovirus*, and 4 intracellular bacteria - *Bordetella pertussis*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, in one reaction. The multiplex PCR results were not available to the adjudication committee. Routine microbiological examinations were also performed at the discretion of the emergency physicians and included blood culture, sputum culture, and antigenuria (see Additional file 1 for methodology).

CAP, classified as definite, was considered as being of viral origin when multiplex PCR was positive for at least one of the 15 respiratory viruses and no bacteria were found using PCR and routine bacterial microbiological samples (sputum, blood culture, antigenuria) when performed.

Statistical analysis

Baseline and follow-up characteristics were described by means and standard deviations (SD) or by median and interquartile range (IQR) for continuous variables normally distributed or with skewed distribution, respectively, and by percentages for categorical variables, for the total study population and for the study groups. We performed chi-square or Fisher exact tests when appropriate for qualitative variables, and the Student or Mann–Whitney tests for continuous variables with skewed distributions to compare baseline patient characteristics and study outcomes between study groups.

The distribution values of the biomarkers were determined in the different populations of patients using boxplots. The performances of CRP and PCT in predicting definite CAP were evaluated by sensitivity

analysis (definite CAP vs excluded CAP). CRP was evaluated at several cut-off points of 20 mg/L, 30 mg/L, 50 mg/L, 70 mg/L, and 100 mg/L, values used in previous studies [15, 20, 21]. Several cut-off points for PCT were chosen at the level of 0.10 μg/L [18], and at the two levels for suspected bacterial infection as stated by the manufacturer, i.e., 0.25 μg/L and 0.50 μg/L. Sensitivities, specificities, positive predictive values (PPVs), negative predictive values (NPVs), and likelihood ratio were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, area under the curve AUC was computed and optimal cut-off was identified by the maximization of the Youden's index, comparing biomarker values in patients with excluded CAP and definite CAP. From these optimal cut-offs for CRP and PCT, sensitivity analyses were performed combining the CRP and PCT cut-offs.

A multivariate logistic regression model was built to identify factors associated with having definite CAP as compared to having an excluded CAP diagnosis. We excluded from the excluded CAP diagnosis group, patients with an extra-pulmonary infectious disease. All variables with a p value of < 0.25 in the bivariate analysis were entered into a multivariate logistic regression with a backward stepwise approach; the discrimination was evaluated by the C-index and its 95 % confidence interval (95 % CI) and the calibration was evaluated by the Hosmer Lemeshow goodness-of-fit test.

All tests were two-sided, and p-values below 0.05 were considered to denote statistical significance. All statistical analyses were performed using SPSS statistical software version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Two hundred patients with suspected CAP out of the 319 in the ESCAPED study were included in the present study, for which CRP and PCT assays and nasopharyngeal swab for multiplex PCR were available (Fig. 1). Characteristics of the 200 patients (age, age more than 65, gender, probability of CAP diagnosis by adjudication committee) were not significantly different from those of the 119 other patients of the ESCAPED study and are summarized in Table 1. CRP and PCT assays were performed based on the emergency practitioner's own initiative in 70 patients for CRP and 131 for PCT, or performed a posteriori on plasma samples of the remaining patients. Sex ratio was approximately 1. More than half of the patients (54 %) were 65 years of age or older. The

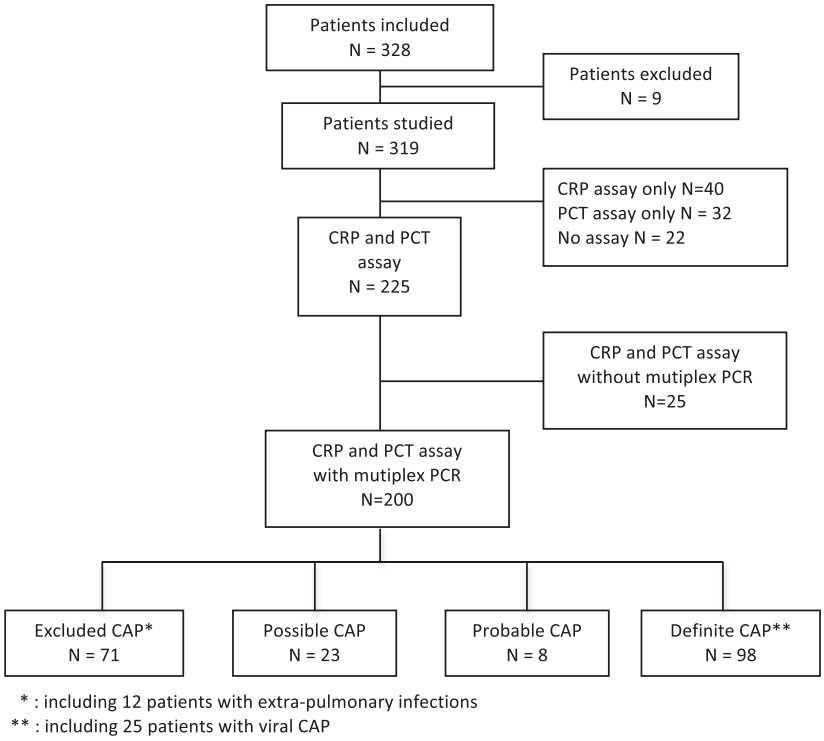


Fig. 1 Flow chart of the studied population according to the day 28 adjudication committee classification *CAP* community-acquired pneumonia, *CRP* C-reactive protein, *PCT* procalcitonin

Table 1 Characteristics of the 200 patients of the study

Characteristics	No (%) or mean ± SD[a] Total (n = 200)
General characteristics	
Age	
Mean age (years)	63.9 ± 19.1
≥ 65 years	108 (54.0)
Sex	
Female	99 (49.5)
Male	101 (50.6)
Nursing home resident	8 (4.0)
Background and vaccinations	
Comorbidities	
At least 1 comorbidity	102 (51.0)
Chronic respiratory disease	57 (28.5)
Congestive heart failure	16 (8.0)
Kidney disease	13 (6.5)
Neoplasia	18 (9.0)
Liver disease	9 (4.5)
History of stroke	7 (3.5)
Vaccination status	
Influenza vaccination during the past year	75 (37.5)
Pneumococcal vaccination	27 (13.5)
Community-acquired pneumonia characteristics at inclusion	
Previous antibiotic treatment	68 (34.0)
Symptoms duration before visiting ED (days)	9.6 ± 10.9
Signs and symptoms in the ED	
Cough	153 (76.5)
Chest pain	66 (33.0)
Expectoration	96 (48.0)
Dyspnea	142 (71.0)
Chills	71 (35.5)
Headaches	43 (21.5)
Myalgia	45 (22.5)
Crackles	65 (32.5)
Fever	63 (31.5)
Confusion	3 (1.5)
Respiratory rate > 30/min	24 (12.0)
Heart rate > 125/min	13 (6.5)
Systolic blood pressure < 90 mmHg	4 (2.0)
Diastolic blood pressure < 60 mmHg	16 (8.0)
Community-acquired pneumonia severity scores	
PSI risk class	
I	31 (15.5)
II	61 (30.5)
III	41 (20.5)
IV	54 (27.0)
V	13 (6.5)
Biological data	
White blood cell (10^3/mm^3)	11.6 ± 5.0
Urea > 11 mmol/L	23 (11.5)
pH < 7.35	2 (1.0)
PaO_2 < 60 mmHg or $Sat0_2$ < 90 %	25 (12.5)
Biomarkers results[a]	
CRP (mg/L)	
In all patients (n = 200)	74.5 [21.6 - 150.8]
In patients with a CAP classified as	
« excluded » (n = 71)	23.4 [5.0 - 96.2]
« possible » (n = 23)	48.6 [16.0 - 147.1]
« probable » (n = 8)	78.8 [27.7 - 240.9]
« definite » (n = 98)	125.1 [65.0 - 208.7]
Procalcitonin (PCT) (μg/L)	
In all patients (n = 200)	0.18 [0.07 - 0.91]
In patients with a CAP classified	
« excluded » (n = 71)	0.11 [0.06 - 0.42]
« possible » (n = 23)	0.14 [0.07 - 0.63]
« probable » (n = 8)	0.63 [0.06 - 1.41]
« definite » (n = 98)	0.24 [0.11 - 1.38]
Community-acquired pneumonia management	
Emergency physician's mean years in practice	5.8 ± 6.0
28-day mortality	6 (3.0)

Abbreviations: *ED* emergency department, PSI Pneumonia Severity Index, *CRP* C-reactive protein, *CAP* community-acquired pneumonia
[a]Results are expressed as number (%) or mean ± standard deviation (SD) except for biomarker results expressed as median (IQR)

number of patients suffering from significant underlying disorders was 102 (51 %), including 57 (28 %) with pulmonary disorders. Cough (n = 153, 76 %) and dyspnea (n = 142, 71 %) were the most frequent symptoms. Pulmonary auscultation detected unilateral crackles in 65 (32 %), and 96 (48 %) patients had expectoration.

Chest X-ray results and CT scan results

Pulmonary infiltrates were seen on chest X-ray in 127 (63.5 %) patients. Thoracic CT-scan excluded a CAP diagnosis in 16.5 % of these 127 patients; on the contrary, thoracic CT-scan revealed a parenchymal infiltrate in 27 % of the 73 patients without infiltrate on chest X-ray.

Day-28 adjudication committee classification

Based on all available data including multidetector CT scan results (but excluding PCR results), the adjudication

committee classified CAP as excluded in 71 (35.5 %), possible in 23 (11.5 %), probable in 8 (4.0 %), and definite in 98 patients (49 %). Among the 71 excluded CAP diagnoses, 59 were categorized as non-CAP pulmonary diseases (neoplasia, acute bronchitis, emphysema, COPD, pulmonary embolism, acute pulmonary edema, tuberculosis, miscellaneous) and 12 as extra-pulmonary infectious diseases (urinary tract infections, septicemia, discitis, meningitis, erysipela, acute sinusitis infection and peritonitis). Bacterial and viral data of patients with a definite CAP classification are presented in Additional file 2.

Biomarker results

The CRP and PCT distributions in the 200 patients are presented in Fig. 2 according to the adjudication committee CAP classification. The median CRP value increased progressively from 23.4 mg/L [5.0 – 96.2 (excluded CAP)] to 125.1 mg/L [65.0–208.7 (definite CAP)] ($p < 0.01$), as did median PCT values [from 0.11 μg/L (0.06 – 0.42) to 0.24 μg/L (0.11 – 1.38), respectively; $p < 0.01$].

A statistically significant difference between the two groups (excluded CAP vs definite CAP) was demonstrated for several cut-off points for CRP and PCT (Table 2). For CRP, the value of 50 mg/L resulted in a PPV of 0.76 and a NPV of 0.75. For PCT, no value resulted in a satisfactory PPV or NPV. For these two biochemical markers, the ability to predict CAP was evaluated by a ROC curve. The AUC was 0.787 (95 % CI 0.717-0.857), optimal cut-off = 45.9 mg/L for CRP (Fig. 3) and 0.655 (95 % CI 0.570-0.739), optimal cut-off = 0.13 μg/L for PCT (Fig. 4).

Sensitivity analyses for the combination of CRP and PCT, using these optimal cut-offs, resulted in a PPV of 0.74 and a NPV of 0.58. Use of the other PCT cut-offs did not result in better PPV or NPV (Table 2).

Impact of exclusion of patients with extra-pulmonary infections from the excluded CAP group

The exclusion of the 12 patients with extra-pulmonary bacterial infections from the 71 excluded CAP patients led to a non statistically significant decrease of the median CRP values [17.3 mg/L (3.6-57.5) ($p = 0.203$)] and PCT values [0.09 μg/L (0.06-0.27) ($p = 0.309$)] of the 59 remaining excluded CAP patients (see Additional file 3); the AUC also increased to 0.851 (95 % CI 0.790-0.913) for CRP and to 0.718 (95 % CI 0.636-0.799) for PCT, without bettering predictive performances for CAP (see Additional file 4). In the multivariate analysis, the presence of fever [OR 3.15 (1.29-7.73), $p = 0.012$] and the increase in CRP level [odds ratio (OR) 1.02 (1.01-1.03), $p < 0.001$, for each mg] were independently associated with definite CAP whereas PCT increase was not (Table 3). The C-index of the final model was 0.862 (95 % CI 0.802-0.921) and the Hosmer Lemeshow p value was 0.002.

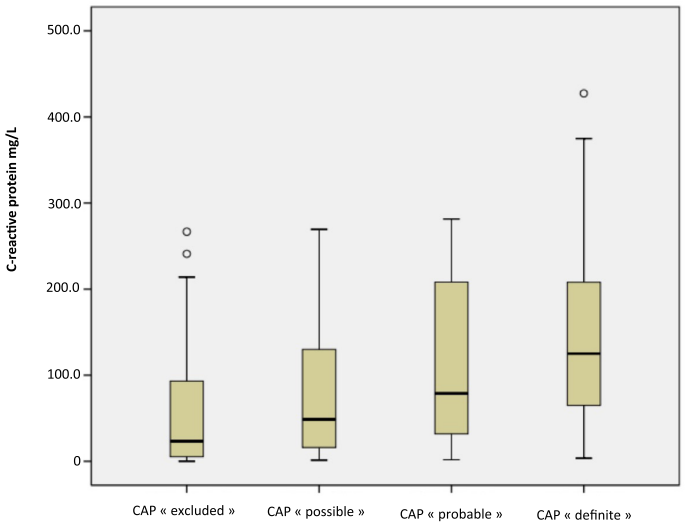
Impact of multiplex PCR results on biomarkers' accuracy

Naso-pharyngeal multiplex PCR detected a microorganism in 61 of the 200 patients (30.5 %), including 33 out of the 98 definite CAP (see Additional file 2). Among these latter 33 patients, intracellular bacteria were identified in 4 (Mycoplasma pneumoniae in all), respiratory virus and bacteria in 4 (*Streptococcus pneumoniae + Influenza A virus (1), Streptococcus pneumoniae + Rhinovirus (1), Enterobacterieaceae + Rhinovirus (1), Intracellular bacteria + Influenza A virus (1)*), and respiratory virus alone in 25 (*Influenza A virus (8), Influenza B virus (2), Parainfluenza virus (3), Coronavirus (2), Rhinovirus (2), respiratory syncytial virus A (2), respiratory syncytial virus B (2), Metapneumovirus (2), Adenovirus (1), Coronavirus + Metapneumovirus (1)*). For the 25 patients with viral CAP, the median CRP value was 124.7 mg/L (68.9-223.0), and median PCT value was 0.46 μg/L (0.18-1.97). In definite CAP patients, the exclusion of these 25 patients with viral CAP led to a non statistically significant increase of the median CRP value 125.5 mg/L (63.3-209.5) ($p = 0.93$) but an unexpected decrease of the median PCT value 0.21 μg/L (0.09-1.33) ($p = 0.49$) of the 73 remaining definite CAP patients, and an AUC decrease to 0.847 (95 % CI 0.781-0.913) for CRP and to 0.687 (95 % CI 0.597-0.777) for PCT.

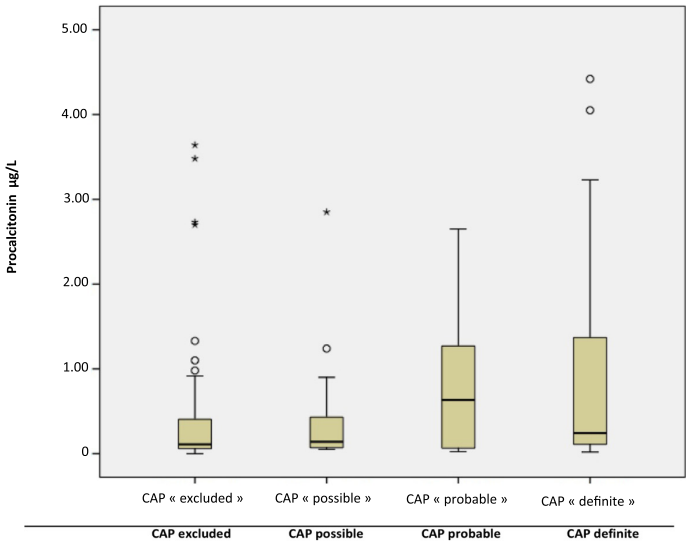
Discussion

The present study is novel as patients prospectively benefited from extensive investigation to determine the diagnosis of CAP in the ED, including both early multidetector thoracic CT-scan and day-28 adjudication committee. This led to the correction of CAP diagnosis previously based on chest X-ray in a high number of patients. In these extensively characterized patients, both CRP and PCT lacked operational precision to allow the decision-making process to rule out or confirm diagnosis of CAP even in selected subgroups.

The clinical characteristics of the patients included in this sub-study are consistent with those in the current literature. As previously reported, patients frequently had a history of respiratory disorders, cancer and congestive heart failure [21, 22]. The design of the ESCAPED study required exclusion of patients within the highest CRB 65 categories, which limited the inclusion of patients older than 65. This may explain why the mean age of our patients (64 years) falls within the lower values of those reported elsewhere [19]. Data to identify the microbial agent responsible for the disease were collected by the usual techniques and multiplex PCR. Viral identification using naso-pharyngeal PCR that revealed viral respiratory infection in approximately one-third of



	CAP excluded n=71	CAP possible n=23	CAP probable n=8	CAP definite n=98
CRP mg/L				
min/ max	0.1 / 266.7	1.4 / 269.4	1.8 / 281.4	3.5 / 427.4
mean (SD)	56.2 (67.3)	82.2 (81.8)	115.1 (108.9)	142.6 (100.3)
median [IQR]	23.4 [5.0 – 96.2]	48.6 [16.0 – 147.1]	78.8 [27.7 – 240.9]	125.1 [65.0 – 208.7]



	CAP excluded n=71	CAP possible n=23	CAP probable n=8	CAP definite n=98
PCT µg/L				
min/ max	0.00 / 52.22	0.05 / 9.22	0.25 / 2.65	0.02 / 57.00
mean (SD)	2.29 (8.75)	0.98 (2.21)	0.83 (0.91)	2.88 (8.22)
median [IQR]	0.11 [0.06 – 0.42]	0.14 [0.07 – 0.63]	0.63 [0.06 – 1.41]	0.24 [0.11 – 1.38]

Fig. 2 C-reactive protein (CRP) (*upper panel*) and procalcitonin (PCT) (*lower panel*) boxplot for patients according to each level of community-acquired pneumonia diagnosis certainty classification. PCT values greater than 5 µg/L are not shown

cases was concordant with values reported in the literature [23]. Therefore, we believe that our results can be extrapolated to most emergency patients suffering from CAP.

In the present study, patients were recruited on the basis of initial clinical assessment for the diagnosis of CAP. Therefore, we believe that the characteristics of

Table 2 Sensitivity, specificity, PPV and NPV according to different C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) cut offs in the patients with excluded or definite community acquired pneumonia

Biomarkers' cut-off	Total (N = 169) n (%)	Excluded CAP (N = 71) n (%)	Definite CAP (N = 98) n (%)	p value	Se	Sp	PPV	NPV	LR+	AUC
CRP cut-off										
> 20 mg/L	133 (79)	41 (58)	92 (94)	<0.001	93.9	42.2	69.2	83.3	1.62	
> 30 mg/L	123 (73)	35 (49)	88 (90)	<0.001	89.8	50.7	71.5	78.2	1.82	
> 50 mg/L	109 (64)	26 (37)	83 (85)	<0.001	84.7	63.4	76.1	75.0	2 .31	0.787
> 70 mg/L	92 (54)	24 (34)	68 (69)	<0.001	69.4	66.2	73.9	61.0	2.05	
> 100 mg/L	73 (43)	15 (21)	58 (59)	<0.001	59.2	78.9	79.4	58.3	2.80	
PCT cut-off										
> 0.10 μg/L	115 (68)	39 (55)	76 (78)	0.003	77.5	45.1	66.1	59.2	1.41	
> 0.25 μg/L	74 (44)	25 (35)	49 (50)	0.061	50.0	64.7	66.2	48.4	1.41	0.655
> 0.50 μg/L	53 (31)	16 (23)	37 (38)	0.044	37.7	77.5	69.8	47.4	1.67	
CRP >49.5 mg/L and PCT cut-off combined										
PCT > 0.13 μg/L	83 (49)	21 (29)	62 (63)	<0.001	63.2	70.4	74.6	58.1	2.13	
PCT > 0.1 μg/L	90 (53)	22 (31)	68 (69)	<0.001	69.4	69.0	75.5	62.0	2.23	
PCT > 0.25 μg/L	68 (40)	21 (29)	47 (48)	0.018	47.9	70.4	69.1	49.5	1.62	
PCT > 0.5 μg/L	51 (30)	15 (21)	36 (36)	0.041	36.7	78.9	70.6	47.4	1.74	

Abbreviations: *CAP* community acquired pneumonia, *Se* sensitivity, *Sp* specificity, *PPV* positive predictive value, *NPV* negative predictive value, *LR* likelihood ratio, *AUC* area under the curve

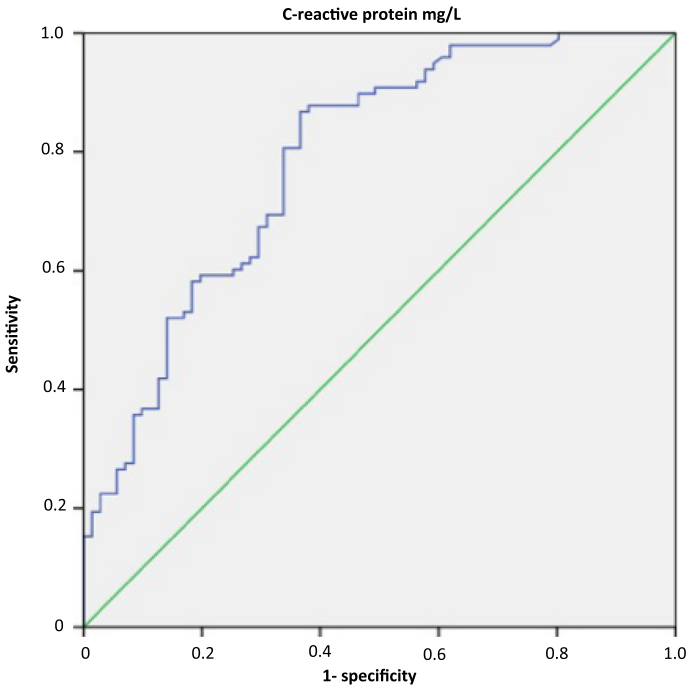


Fig. 3 C-reactive protein ROC curves predicting definite community-acquired pneumonia diagnosis. AUC = 0.787. 95 % CI = 0.717 to 0.857. Youden's index = 0.501 for an optimal CRP cut-off point at 45.9 mg/L *ROC* receiver operating characteristic, *AUC* area under the curve, *CI* confidence interval, *CRP* C-reactive protein

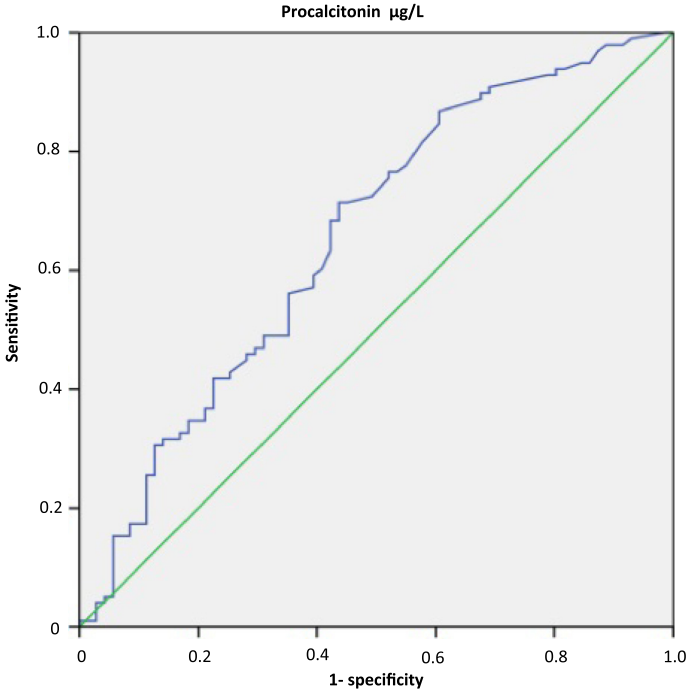


Fig. 4 Procalcitonin ROC curve predicting definite community-acquired pneumonia diagnosis. AUC = 0.655. 95 % CI = 0.570 to 0.739. Youden's index = 0.307 for an optimal PCT cut-off point at 0.13 µg/L *ROC* receiver operative characteristic, *AUC* area under the curve, *CI* confidence interval, *PCT* procalcitonin

the patients closely correspond to those that lead practitioners to consider a possible diagnosis of CAP. In these patients, the design of our study allowed us to confirm or refute CAP diagnosis with a high level of certainty. Results confirmed the poor predictive value of clinical symptoms (new onset of systemic features and symptoms of an acute lower respiratory tract illness) in identifying CAP patients [21]. Indeed, clinical presentation of excluded CAP patients was similar to that of definite CAP patients except for fever and cough that were more frequent in definite CAP patients. Furthermore, the design also revealed that the combination of clinical symptoms and chest X-ray results led to CAP misdiagnosis in a high number of patients, including the 98 whose CAP diagnosis was excluded by the adjudication committee and who would have been considered as possible, probable or definite CAP without the use of the CT scan. This low specificity of clinical-standard radiological evaluation led to the consideration of either non-infectious pulmonary diseases (such as, cardiac failure, pulmonary embolism, pulmonary neoplasia or bronchitis) or extra-pulmonary infectious diseases as CAP. Of note, some of these diseases are also associated with increased biomarker values. This raises concerns about previous evaluations of biomarkers in CAP-suspected patients, which used clinical and standard radiological (chest X-ray) evaluations as the gold standard for CAP diagnosis [15].

The use of biomarkers has been advocated to improve diagnosis and management of patients with lower respiratory tract infections [14]. However, this issue is still unresolved [24], with conflicting positions [14, 15, 25, 26]. In our study, while median values of both biomarkers did increase with level of certainty for CAP diagnosis, we were unable to establish discriminating values for PCT. Recent data suggested that CRP could be of more help in assisting in the diagnosis of lower respiratory tract infections (LRTI) [15, 27, 28]. In our study, although CRP seems more discriminating than PCT, neither the experimental exclusion of extra-pulmonary bacterial infections from the excluded CAP group, nor the exclusion of viral CAP from the definite CAP patients group, made possible the determination of a discriminant cutoff. The combination of CRP and PCT was not more discriminating than each biomarker separately. An operational algorithm has been released to assist physicians in prescribing antimicrobial therapy [14, 26, 29]. According to this strategy, a PCT concentration higher than 0.25 µg/L should prompt administration of antibiotics to patients with suspected

Table 3 Univariate and multivariate analysis of the clinical characteristics of excluded CAP patients without extra-pulmonary infections compared to definite CAP patients

Patient characteristics n (%) or median IQR	Total N = 157	Excluded CAP[a] N = 59	Definite CAP N = 98	*p*	OR [95 % CI]	*p*
Cough	122 (77.7)	41 (69.5)	81 (82.7)	**0.047**	-	
Chest pain	53 (33.7)	16 (27.1)	37 (37.8)	**0.168**	-	
Expectoration	78 (49.7)	27 (45.8)	51 (52.0)	0.509	-	
Dyspnea	111 (70.7)	44 (74.6)	67 (68.4)	0.471	-	
Chills	52 (33.1)	21 (35.6)	31 (31.6)	0.727	-	
Headaches	33 (21.0)	9 (15.2)	24 (24.5)	**0.225**	-	
Myalgia	35 (22.3)	11 (18.6)	24 (24.5)	0.432	-	
Crackles	49 (31.2)	13 (22.0)	36 (36.7)	**0.051**	-	
Fever	51 (32.5)	10 (16.9)	41 (41.8))	**0.001**	3.15 [1.29-7.73]	0.012
Confusion	0	0	0	-	-	
Respiratory rate > 30/min	19 (12.1)	7 (11.9)	12 ()	0.856	-	
Heart rate > 125/min	11 (7.0)	2 (3.4)	9 (9.2)	**0.211**	-	
Systolic blood pressure < 90 mmHg	3 (1.9)	0	3 (3.1)	0.292	-	
Diastolic blood pressure < 60 mmHg	10 (6.4)	1 ()	9 (9.2)	**0.091**	-	
White blood cells > 10.10^3 /mm^3	86 (54.8)	22 (37.3)	64 (65.3)	**0.004**	-	
PaO_2 < 60 mmHg or $Sat0_2$ < 90 %	18 (11.4)	6 (10.1)	12 (12.2)	0.799	-	
CRP	74 [21.3 – 146.1]	17.3 [3.6 – 57.5]	125.1 [65.0 - 208.7]	**<0.001**	1.02 [1.01-1.03]	<0.001
PCT	0.17 [0.07 – 0.72]	0.09 [0.06 - 0.28]	0.24 [0.11 - 1.38]	**<0.001**	-	-

CAP community-acquired pneumonia, *CRP* C-reactive protein, *PCT* procalcitonin
[a]Patients with excluded CAP without extra-pulmonary infections
The bold data correspond to the variables included into the multivariate logistic regression

LRTI. In our study, this value was associated with poor performance. Additionally, mean PCT levels remained above this threshold both in excluded CAP patients without infectious disorders and in definite CAP presumably related to virus. Therefore, the gold standard for the diagnosis of CAP may influence the performance and utility of PCT in this setting.

This study has some limitations. First, the adjudication committee was not blinded to the value of biomarkers measured at bedside in some patients (70 for CRP and 131 for PCT) and its CAP classification could thus have been influenced by these results. However, the lack of statistically significant differences in the mean CRP and PCT values in the definite CAP cases, whether or not these biomarkers were available for the adjudication committee, argues against a major impact of these results on adjudication committee classification. Second, another critical point is the prescription of antibiotic therapy (34 %) previous to inclusion. We cannot exclude that these previously-treated CAP patients may have altered biomarker performance and reduced the yield of bacterial cultures, although such a population reflects the usual emergency department practice. Third, multiplex PCR was performed on naso-pharyngeal sampling and not on lower respiratory tract samples, which does not allow definite confirmation of the viral origin of CAP. However, a recent large study on CAP patients which reported a viral etiology of CAP at a comparable rate, did not find upper respiratory tract shedding in a control population without CAP explored during the same year and season [30]. Finally, even if multidetector thoracic CT scan is a better imaging examination than X-ray to explore the chest, only invasive local microbiological samples would have provided a diagnosis with certainty.

Conclusions

Given the diversity of the clinical and radiological CAP presentations, CAP diagnosis is often uncertain. In our population of patients treated in the emergency room with clinical symptoms evoking CAP, neither CRP nor PCT cut-off values carried sufficient weight to confirm or refute CAP diagnosis at bedside; this underlines that these biomarkers are telltales of the host inflammatory response to the intrusion of microorganisms independent of the site of infection. These results, based on a systematic thoracic CT scan evaluation of CAP-suspected patients, do not argue for the use of CRP and PCT in routine care to diagnose CAP with certainty in patients visiting the ED for suspected CAP.

Key messages

- The predictive value of clinical symptoms in identifying CAP patients is poor
- No CRP or PCT cut-off value is sufficiently discriminating to confirm or refute CAP diagnosis with a high level of certainty
- The diagnostic accuracy of biomarkers was not improved when CAP cases considered as viral were excluded from analysis.

Additional files

Additional file 1: Descriptions of biomarker analysis methods and Multiplex PCR methods. (DOC 24 kb)

Additional file 2: Bacterial and viral data for patients with definite CAP. (DOC 38 kb)

Additional file 3: C-reactive protein and procalcitonin boxplot for patients with excluded CAP according to each category of alternative diagnosis. (PDF 174 kb)

Additional file 4: C-reactive protein and procalcitonin ROC curves predicting definite community-acquired pneumonia diagnosis (definite community acquired pneumonia versus excluded community acquired pneumonia without extra-pulmonary infections). (PDF 176 kb)

Abbreviations

CAP: Community-acquired pneumonia; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; IQR: Interquartile range; LRTI: Lower respiratory tract infections; NPV: Negative predictive value; OR: Odds ratio; PCR: Polymerase chain reaction; PCT: Procalcitonin; PPV: Positive predictive value; SD: Standard deviation; SIRS: Systemic inflammatory response syndrome.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JLB analyzed and interpreted data, performed the statistical analysis, and drafted the manuscript. PH obtained clinical data and revised the manuscript. CCG obtained biological data, analyzed data and revised the manuscript. FXB obtained clinical data and revised the manuscript. MB obtained clinical data and revised the manuscript. CF obtained clinical data and revised the manuscript. PR obtained clinical data and revised the manuscript. CC obtained clinical data and revised the manuscript. XD conceived and designed the ESCAPED study, analyzed and interpreted data, obtained institutional funding and drafted the manuscript. YEC conceived and designed the ESCAPED study, obtained clinical data, analyzed and interpreted data, obtained institutional funding and drafted the manuscript. Each author read the manuscript and provided criticisms that were included in the manuscript. All authors have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the whole content of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

ESCAPED study group
Scientific committee: Steering committee— Y.E. Claessens, (MD PhD, principal investigator), X. Duval (MD PhD, co-principal investigator), E. Bouvard (MD); M.F. Carette (MD PhD); M.P. Debray (MD PhD); C. Mayaud (MD PhD); C. Leport (MD PhD); N. Houhou (MD PhD); S. Tubiana (PhD).
Validation committee: M. Benjoar (MD), F.X. Blanc (MD PhD), A.L Brun (MD), L. Epelboin (MD), C. Ficko (MD), A. Khalil (MD PhD), H. Lefloch (MD), JM. Naccache (MD PhD), B. Rammaert (MD PhD).
Clinical investigators: A. Abry (MD), J.C. Allo (MD), S. Andre (MD), C. Andreotti (MD), N. Baarir (MD), M. Bendahou (MD), L. Benlafia (MD), J. Bernard (MD), A. Berthoumieu (MD), M.E. Billemont (MD), J. Bokobza (MD), A.L. Brun (MD), E. Burggraff (MD), P. Canavaggio (MD), M.F. Carette (MD PhD), E. Casalino (MD PhD), S. Castro (MD), C. Choquet (MD), H. Clément (MD), L. Colosi (MD), A. Dabreteau (MD), S. Damelincourt (MD), S. Dautheville (MD), M.P. Debray (MD), M. Delay (MD), S. Delerme (MD), L. Depierre (MD), F. Djamouri (MD), F. Dumas (MD), M.R.S. Fadel (MD), A. Feydey (MD), Y. Freund (MD), L. Garcia (MD), H. Goulet (MD), P. Hausfater (MD PhD), E. Ilic-Habensus (MD), M.O. Josse (MD), J. Kansao (MD), Y. Kieffer (MD), F. Lecomte (MD), K. Lemkarane (MD), P. Madonna (MD), O. Meyniard (MD), L. Mzabi (MD), D. Pariente (MD), J. Pernet (MD), F. Perruche (MD), J.M. Piquet (MD), R. Ranerison (MD), P. Ray (MD PhD), F. Renai (MD), E. Rouff (MD), D. Saget (MD), K. Saïdi (MD), G. Sauvin (MD), E. Trabattoni (MD), N. Trimech (MD).
Monitoring, data management and statistical analysis: C. Auger (RN), B. Pasquet (MD), S Tamazirt (RN), J.M. Treluyer (MD), F.Tubach (MD), J. Wang (RN).
Sponsor: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile De France, O. Chassany (MD), C. Misse (MD).
Funding: This study was funded by a research grant from the French Ministry of Health (*PHRC AOM 10014*) and sponsored by the Département de la Recherche Clinique et du Développement de l'Assistance Publique–Hôpitaux de Paris.
The authors thank URC-CIC Paris Centre (C Auger) for implementation, monitoring and data management of the study.

Author details

[1]Department of General Practice, University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. [2]UMR 1137, INSERM, IAME, Paris, France. [3]University Pierre et Marie Curie, Paris, France. [4]Emergency Department, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France. [5]Department of Automated Biological Diagnosis, University Hospitals Cochin-Broca-Hôtel Dieu, HUPC, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75014 Paris, France. [6]University of Nantes, Nantes, France. [7]University Hospital Nantes, Institut du Thorax, Service de Pneumologie, Nantes, France. [8]Department of Radiology, University Hospital Tenon, 75020 Paris, France. [9]Infectious Disease Department, Bégin Military Teaching Hospital, 94163 Saint-Mandé cedex, France. [10]Emergency Department, University Hospital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), University Pierre et Marie Curie, 75020 Paris, France. [11]Emergency Department, University Hospital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75018 Paris, France. [12]Inserm CIC 1425, University Hospital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 75018 Paris, France. [13]University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75018 Paris, France. [14]Emergency Department, Hospital Princesse Grace, Monaco, Monaco.

Received: 5 July 2015 Accepted: 27 September 2015
Published online: 16 October 2015

References

1. Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am. 2004;18:761–76. vii.
2. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 2004;164:637–44.
3. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;370:1863.
4. Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. J Emerg Med. 1989;7:263–8.
5. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 2003;138:109–18.
6. Dorca J, Torres A. Lower respiratory tract infections in the community: towards a more rational approach. Eur Respir J. 1996;9:1588–9.
7. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 2014;371:1619–28.
8. Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. Chest. 1996;110:343–50.
9. Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JMA, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. Clin Radiol. 2004;59:743–52.

10. Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. Arch Intern Med. 1994;154:2729–32.
11. Claessens YE, Debray MP, Tubach F, Brun AL, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early chest CT-scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015. [Epub ahead of print].
12. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. Clin Microbiol Infect. 2015;21:608. e1–8.
13. Ortqvist A, Hedlund J, Wretlind B, Carlström A, Kalin M. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. Scand J Infect Dis. 1995;27:457–62.
14. Van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ. 2005;331:26.
15. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 2004;363:600–7.
16. Van Vugt SF, Broekhuizen BD, Lammens C, Zuithoff NP, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. BMJ. 2013;346:f2450.
17. Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract. 2007;57:555–60.
18. Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. Clin Infect Dis. 2008;47:S127–32.
19. Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. Thorax. 2010;65:878–83.
20. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 2009;302:1059–66.
21. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 1997;157:1453–9.
22. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243–50.
23. Liu YF, Gao Y, Chen MF, Cao B, Yang XH, Wei L. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. BMC Infect Dis. 2013;13:309.
24. Noorani HZ, Adams E, Pitrak D, Belinson S, Aronson N. Future research needs on procalcitonin-guided antibiotic therapy: identification of future research needs from comparative effectiveness review No. 78 [Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013.
25. Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection. 2000;28:68–73.
26. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2007;7:10.
27. Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2010;303:2035–42.
28. Justo D, Lachmi S, Saar N, Joffe E, Atzmony L, Mashav N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. Eur J Intern Med. 2009;20:518–21.
29. Albrich WC, Müller B, Harbarth S. Antibiotic therapy in patients hospitalized with acute chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 2010;304:1326. author reply 1326–7.
30. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med. 2015;373:415–27.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- **Convenient online submission**
- **Thorough peer review**
- **No space constraints or color figure charges**
- **Immediate publication on acceptance**
- **Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar**
- **Research which is freely available for redistribution**

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit

BioMed Central

VII. Impact de l'expérience des médecins urgentistes sur la prise de décision concernant la prise en charge de patients ayant une suspicion de pneumonie aiguë communautaire, systématiquement explorés par un scanner thoracique

1. Contexte et objectifs

L'incertitude diagnostique caractérise de nombreuses situations rencontrées en médecine d'urgence et la pneumonie aiguë communautaire (PAC) est l'une de ces situations. Le médecin urgentiste doit tenir compte d'un ensemble de données cliniques, biologiques et radiologiques non spécifiques pour prendre sa décision diagnostique. Dans la situation de la PAC, il est d'autant plus important de poser le bon diagnostic qu'il s'agit d'une maladie dont la morbidité et la mortalité sont élevées.

Dans l'étude PACCAN/ESCAPED, nous avons montré que le diagnostic de PAC basé sur la radiographie thoracique était modifié pour de nombreux patients après réalisation du scanner thoracique. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude publiée récemment, dans laquelle les auteurs n'ont pas identifié de différence en termes de pathogènes, de gravité de la maladie et d'évolution entre les les patients à radiographie thoracique normale ou anormale. La mise en œuvre de nouvelles techniques diagnostiques n'a de sens que si les médecins les utilisent correctement. Il est donc essentiel d'identifier les facteurs qui peuvent avoir un impact sur leur mise en œuvre. Ces facteurs peuvent être liés aux caractéristiques des patients, aux conditions d'exercice des médecins urgentistes ainsi qu'à leur niveau d'expérience médicale.

Dans cette analyse secondaire, nous avons cherché à déterminer si le niveau d'expérience du médecin urgentiste expliquait ou non la prise en compte des résultats du scanner thoracique dans sa décision médicale et dans la prise en charge thérapeutique du patient.

2. Méthodes

Compte tenu du niveau d'expérience des médecins urgentistes, l'objectif principal de cette analyse secondaire était d'analyser si les médecins urgentistes avaient modifié ou non leurs décisions médicales, en termes de niveau de classification diagnostique de PAC, en fonction de l'interprétation

du scanner thoracique par le radiologue.

Les objectifs secondaires étaient 1/ d'évaluer les caractéristiques du patient et du médecin urgentiste qui avaient conduit les médecins urgentistes à être influencés par le scanner thoracique, 2/ d'évaluer l'influence des résultats du scanner thoracique sur la gestion du patient par les médecins urgentistes (modification du traitement et/ou du site des soins), 3/ d'évaluer la précision du classement diagnostique de PAC avant et après le scanner thoracique en fonction du diagnostic final du comité d'adjudication.

Les médecins urgentistes exerçaient dans l'un des quatre services d'accueil des urgences participant à l'étude PACSCAN/ESCAPED. Pour chaque patient inscrit, des données sur les caractéristiques du médecin urgentiste (service d'accueil des urgences, âge, sexe, années d'expérience) avaient été recueillies. Les médecins urgentistes étaient catégorisés en fonction de leur expérience. Conformément aux données de la littérature, nous avons défini a priori comme médecins expérimentés, les médecins ayant plus de 10 ans d'expérience en médecine d'urgence.

La prise en charge des patients était basée sur les pratiques locales de chaque service. Les données recueillies comprenaient des données démographiques (âge, sexe), les maladies chroniques, les symptômes, les résultats de l'examen clinique et des examens de laboratoire. Une échelle de Likert à 4 niveaux de certitude diagnostique de PAC était définie pour chaque patient par les médecins urgentistes à 2 étapes des soins, 1) avant le scanner thoracique, basée sur les examens effectués par le médecin (examen clinique, données biologiques, radiographie thoracique), et 2) après l'interprétation du scanner par le radiologue local, qui a utilisé la même échelle de certitude diagnostique de PAC à 4 niveaux. Les 4 niveaux de certitude diagnostique du PAC étaient 1/ l'absence de PAC, ci-après dénommée "PAC exclue", 2/ "PAC possible", 3/ "PAC probable", et 4/ "PAC certaine".

Le scanner thoracique était systématiquement effectué après une radiographie thoracique et un examen clinique, idéalement dans les 4 heures suivant l'inclusion, mais les patients dont le scanner avait été réalisé plus de 4 heures après l'inclusion n'était pas exclu. Les 4 niveaux de certitude diagnostique de PAC selon le scanner thoracique étaient définis par le radiologue local comme étant

certaine (condensation alvéolaire systématisée, condensation alvéolaire avec opacités en verre dépoli, micronodules bronchiolaires focaux ou multifocaux), probable (condensation alvéolaire périphérique, condensation alvéolaire systématisée rétractile, ou opacités diffuses en verre dépoli), possible (infarctus pulmonaire) ou exclue (masse pulmonaire, autres anomalies, images normales).

Nous avons considéré que l'interprétation du scanner thoracique modifiait "positivement" la classification des médecins urgentistes dans les deux situations suivantes, appelées par la suite "modifications cohérentes" : premièrement, lorsque la modification du niveau de classification diagnostique de PAC par le médecin urgentiste était mise à niveau ou dégradée dans le même sens que l'interprétation du scanner par le radiologue. Par exemple, un patient classé par un médecin urgentiste comme PAC possible avant le scanner thoracique, classé par le radiologue comme PAC probable, puis classé par le médecin urgentiste comme PAC certaine, a été considéré comme surclassé dans le même sens que l'interprétation du scanner ; de même, si le médecin urgentiste ne modifiait pas son niveau de classification diagnostique de PAC après le scanner mais qu'il était identique à celui de l'interprétation du radiologue. De la même manière, nous avons considéré que l'interprétation du scanner thoracique modifiait "négativement" la classification des médecins urgentistes, lorsque la modification du niveau diagnostique de PAC par les médecins urgentistes les amenait à être plus en désaccord avec l'interprétation du radiologue. Enfin, la classification diagnostique de PAC par le médecin urgentiste a été considérée « en accord » avec l'interprétation du radiologue (ou la classification du comité d'adjudication), lorsque les deux classifications étaient strictement identiques.

Les caractéristiques de base et de suivi de la population de l'étude ont été décrites par des moyennes, des écarts-types (ET) et leur maximum et minimum, et par des pourcentages pour les variables nominales. Des tests du Chi-2 ou des tests exacts de Fisher ont été effectués pour les variables catégorielles et les tests de Student ou de Mann-Whitney pour les variables continues, le test de concordance kappa a été utilisé pour tester l'accord entre les évaluateurs.

Afin de déterminer si les médecins urgentistes avaient modifié ou non leurs décisions médicales en fonction de l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue, nous avons effectué

une analyse en plusieurs étapes. (Figure 1) Nous avons d'abord déterminé le nombre de diagnostics pré-scanner qui étaient en accord avec l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue pour tous les médecins, puis séparément pour les médecins les plus expérimentés et les moins expérimentés (étape 1). Nous avons également déterminé le nombre de diagnostics post-scanner qui correspondaient à l'interprétation du scanner par le radiologue (étape 2). Pour évaluer notre objectif secondaire, nous avons déterminé le nombre de patients classés par les médecins urgentistes en accord avec la classification du comité d'adjudication, avant (étape 3) et après (étape 4) le scanner thoracique. Ces données nous ont permis de nous assurer que le nombre de patients « bien classés » n'était pas différent avant le scanner entre les médecins urgentistes les plus expérimentés et les moins expérimentés et d'évaluer si les changements de classification avaient été effectués avec pertinence (Figure 1).

Afin d'évaluer l'influence de l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue sur le niveau de classification diagnostique de PAC par les médecins urgentistes, nous avons comparé, la proportion de patients dont la classification avait été modifiée pour devenir plus concordante ou pour devenir plus discordante avec l'interprétation du scanner thoracique, en fonction de l'expérience des médecins urgentistes.

Une analyse de régression logistique univariée a été effectuée pour identifier les caractéristiques des patients et des médecins pour lesquelles le niveau de classification diagnostique de PAC était " en accord avec l'interprétation du scanner par le radiologue ". Le choix des variables pour l'analyse univariée était pragmatique et comprenait les caractéristiques des médecins urgentistes et des patients (âge, maladies respiratoires chroniques ou antibiothérapie antérieure). La réalisation d'une analyse multivariée était conditionnée par l'identification d'au moins deux variables ayant une valeur de $p < 0,20$ en analyse univariée et par l'absence de colinéarité entre les variables identifiées.

Tous les tests étaient bilatéraux, et les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme étant statistiquement significatives. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.3.3. (R Foundation, Auckland, Nouvelle-Zélande).

3. Résultats

Cent trente-six médecins urgentistes avaient inclus au moins un patient dans l'étude PACSCAN/ESCAPED. Les caractéristiques des 136 médecins urgentistes (âge, sexe, années d'expérience, service, nombre de patients inscrits) sont résumées dans le tableau 1. Un quart (25,0 %) des médecins urgentistes avaient plus de 10 ans d'expérience professionnelle et étaient donc considérés comme " expérimentés ". Les médecins urgentistes les moins expérimentés avaient inclus 227 (71,2 %) des 319 patients et les médecins urgentistes expérimentés avaient inclus 92 (28,8 %) patients (tableau 1). Les caractéristiques des 319 patients sont résumées dans le tableau 2. Plus de la moitié des patients (55,5 %) étaient âgés de 65 ans ou plus. Au moment de l'inclusion, il n'y avait aucune différence entre les caractéristiques des patients inclus par les médecins urgentistes les moins expérimentés et celles des patients inclus par les médecins urgentistes les plus expérimentés. Huit patients avaient eu une radiographie thoracique avant leur arrivée aux urgences.

Le tableau 3 présente les niveaux de classification diagnostique de PAC des médecins urgentistes avant et après le scanner thoracique. Avant le scanner thoracique, les médecins urgentistes avaient classé 110 des 319 patients (34,5 %) a posteriori en accord avec l'interprétation du radiologue (tableau 3 et figure 2) ; la concordance entre les médecins urgentistes et le radiologiue était très faible pour les médecins les moins expérimentés (k = 0,094, IC 95 % [0,031-0,156]) et les plus expérimentés (k=0,153, IC 95 % [0,041-0,264]). Après le scanner thoracique, les médecins urgentistes avaient classé 220 patients (68,9 %) en accord avec l'interprétation du radiologue ; la concordance entre les médecins urgentistes et le radiologue était modérée pour les médecins les moins expérimentés (k = 0,589, IC 95 % [0,508-0,669]) et faible pour les médecins les plus expérimentés (k = 0,390, IC 95 % [0,260-0,519]).

La proportion de patients dont la classification a été modifiée pour être concordante avec les résultats du scanner thoracique était significativement plus élevée chez les patients traités par les médecins les moins expérimentés que chez les médecins les plus expérimentés (123 (54,2 %) sur 227 patients contre 37 (40,2 %) sur 92 patients, respectivement) (p = 0,02). La proportion de patients dont la classification avait été modifiée pour devenir plus discordante avec l'interprétation du scanner

n'était pas significativement différente entre les patients traités par les médecins les moins expérimentés et ceux traités par les médecins les plus expérimentés (18 (7,9 %) sur 227 patients contre 10 (10,8 %) sur 92 patients, respectivement) (p = 0,40) (figure 2).

Les facteurs déterminants pour qu'un médecin urgentiste soit en accord avec l'interprétation du scanner par le radiologue sont résumés dans le tableau 4. En analyse univariée, le fait d'être un médecin urgentiste moins expérimenté était la seule variable statistiquement significative (valeur p < 0,05) pour la modification du diagnostic de PAC en concordance avec l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue. Comme les deux variables identifiées en analyse univariée avec une valeur p < 0,20 (âge et expérience des médecins urgentistes) étaient colinéaires (p<0,01), l'analyse multivariée n'a pas été effectuée.

Après avoir obtenu les résultats du scanner thoracique, les médecins les moins expérimentés avaient plus souvent modifié leur traitement (arrêt ou initiation d'antibiothérapie) et/ou leur décision quant au lieu de soins (admission ou retour à domicile) que les médecins les plus expérimentés (82 (36,1%) sur 227 patients contre 20 (21,7%) sur 92 patients, respectivement) (p=0,01).

Avant le scanner thoracique, les concordances entre les médecins urgentistes et le comité de d'adjudication étaient très faibles pour les médecins les moins expérimentés (k=0,082, IC 95 % [0,033 à 0,131]) et les médecins les plus expérimentés (k=0,091, IC 95 % [0,004 à 0,177]). (Tableau 3).

Après le scanner thoracique, la concordance entre les médecins urgentistes et le comité de sélection était modérée pour les médecins les moins expérimentés (k=0,457, IC 95 % [0,372-0,541]) et très faible pour les médecins les plus expérimentés (k=0,196, IC 95 % [0,060 à 0,331]) (tableau 3). Le comité d'adjudication était en accord avec la classification du radiologue pour 210 patients.

4. Discussion

Dans cette étude, nous avons exploré la prise de décision médicale dans une situation où les médecins urgentistes reçoivent des résultats d'examens complémentaires qui ne sont actuellement pas systématiquement disponibles dans un contexte de médecine d'urgence. Nous avons montré que

les médecins urgentistes étaient largement influencés par l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue. Une expérience professionnelle de 10 ans ou moins était associée à une plus grande propension des médecins urgentistes à modifier leur niveau de certitude diagnostique dans le sens d'une concordance avec l'interprétation du scanner thoracique par le radiologue. Nous avons montré que ces résultats n'étaient pas liés à une différence de classification entre les deux groupes de médecins urgentistes avant le scanner thoracique. Lorsque, l'on comparait la classification des médecins urgentistes établie après le scanner thoracique à celle du comité d'adjudication, les médecins les moins expérimentés étaient plus en accord avec le comité de d'adjudication que les médecins les plus expérimentés.

Les caractéristiques cliniques des patients (âge et comorbidités) inclus dans cette étude étaient comparables à celles des patients inclus dans des études antérieures, analysant des patients ayant une PAC. Les médecins urgentistes exerçaient tous dans des services d'accueil des urgences de CHU parisiens, mais ayant été formés dans différentes universités françaises, ils peuvent être considérés comme représentatifs des médecins urgentistes français.

L'impact du scanner thoracique sur la certitude diagnostique et la prise de décision est conforme aux données publiées en médecine d'urgence et en soins primaires, montrant un changement fréquent de diagnostic après réalisation d'un scanner. Notre étude est la première à suggérer que cet impact est également observé dans des situations où le scanner thoracique n'est pas couramment utilisé et qu'il dépend de l'expérience des médecins urgentistes. Contrairement aux données de la publication de Schubert *et al.*, les médecins urgentistes les moins expérimentés étaient plus souples et plus disposés à modifier leur évaluation initiale lorsqu'ils étaient confrontés à de nouvelles données, dans notre cas, les résultats du scanner. En effet, dans cette publication axée sur l'exercice en services d'accueil des urgences, les médecins les novices avaient tendance à se fonder plus fréquemment sur des données objectives que les médecins expérimentés ; cependant ils fermaient leurs hypothèses diagnostiques prématurément, ne prenant pas en considération les données ne cadrant pas avec leur évaluation. Au contraire, les médecins urgentistes les expérimentés

avaient tendance à avoir une vue d'ensemble de la situation, et étaient plus sensibles aux écarts par rapport à leurs hypothèses et étaient ainsi plus disposés à modifier leur évaluation initiale.

Notre étude montre également que cette plus forte propension au changement chez les médecins urgentistes les moins expérimentés 1/ n'était pas due à un taux plus élevé de classifications erronées avant les résultats du scanner thoracique 2/ et que ces changements étaient appropriés car ils étaient finalement plus en accord avec l'évaluation a posteriori du comité d'adjudication. De plus, ces changements n'étaient pas seulement théoriques puisqu'ils se traduisaient par des changements dans les soins prodigués aux patients, comme la modification du lieu de prise en charge et l'initiation ou l'arrêt des antibiotiques.

Plusieurs hypothèses peuvent être retenues pour expliquer cette attitude plus souple. Premièrement, les médecins urgentistes les moins expérimentés peuvent être davantage influencés par l'interprétation du scanner thoracique par un radiologue. Cela suggère qu'il existe un impact des conseils donnés par des aînés sur les décisions des jeunes praticiens. Des études récentes dans le domaine de la médecine d'urgence ont en effet montré que les médecins experts interprètent les données en fonction de la confiance qu'ils ont dans le fournisseur de données (c'est-à-dire les autres professionnels de la santé). Notre étude suggère que cela pourrait également être le cas pour les médecins les moins expérimentés. Deuxièmement, ces données ont été recueillies dans le cadre d'un essai clinique évaluant la valeur ajoutée du scanner thoracique, examen non encore validé dans cette indication. Cela donne à penser que lorsque les données sont recueillies à partir d'examens non recommandés, les experts sont moins enclins à modifier leur pratique. Pour 28 patients pour lesquels les médecins urgentistes ont consciemment changé leur niveau de certitude diagnostique pour s'écarter de l'interprétation du radiologue, nous pouvons émettre l'hypothèse que ces médecins urgentistes attendaient les résultats de l'essai avant de modifier leur pratique. Enfin, les médecins urgentistes les moins expérimentés peuvent être à la fois plus sensibles aux nouvelles techniques d'imagerie médicale que les médecins urgentistes les plus expérimentés et plus à l'aise avec l'utilisation des scanners, d'autant plus que l'interprétation d'un scanner fait partie de leur formation initiale.

Cette étude comporte certaines limites. Premièrement, nous avons peu d'informations sur les caractéristiques des médecins urgentistes. En plus de l'âge et de l'expérience, il aurait peut-être été utile de classer leurs compétences en imagerie médicale et leur formation médicale. Deuxièmement, le choix du seuil à 10 ans pour définir l'expertise pourrait être remis en question. Bien qu'il ne soit pas consensuel, il a été reconnu que les individus avaient besoin d'un minimum de 10 ans de pratique médicale pour acquérir une expertise. Troisièmement, si la classification du médecin urgentiste était identique à celle du radiologue, sans modification entre avant et après le scanner, cette classification était considérée comme concordante. Cependant, dans une analyse de sensibilité excluant ces patients, nous avons obtenu des résultats similaires. Quatrièmement, la non prise en compte des résultats du scanner thoracique par un médecin pourrait refléter son souhait de ne pas recourir à un scanner pour ce type de patients. Il a en effet été rapporté que les médecins les moins expérimentés sont plus susceptibles d'utiliser l'imagerie, en partie parce qu'ils ont moins confiance dans leur diagnostic. Enfin, la concordance entre les médecins urgentistes et les radiologues sur l'interprétation du scanner ou entre les médecins urgentistes et le comité d'adjudication était, au mieux, modérée. Cela peut s'expliquer par des situations différentes au moment de la prise de décision : contrairement aux médecins urgentistes, le diagnostic du radiologue n'était fondé que sur des images tomodensitométriques alors que le comité d'adjudication, avait accès à toutes les données recueillies, entre la visite d'inclusion et le suivi jusqu'au 28e jour, y compris les images tomodensitométriques, ce qui le mettait dans une position plus favorable pour établir un diagnostic précis.

En résumé, dans notre population de médecins urgentistes qui prennent en charge des patients présentant une suspicion clinique de PAC, le fait d'être informé des résultats du scanner thoracique a eu un impact significatif sur leur décision médicale en matière de certitude diagnostique. L'interprétation du scanner par le radiologue a été prise en compte par les médecins urgentistes pour près des trois quarts des patients.

Bien que leurs classifications diagnostiques fussent comparables avant le scanner, les médecins d'urgence les moins expérimentés étaient plus disposés à modifier leur niveau de certitude

initiale que les médecins urgentistes les plus expérimentés. Contrairement aux attentes fondées sur la littérature, cette étude utilisant des données dans un contexte authentique a montré que les médecins urgentistes les moins expérimentés modifiaient leur diagnostic initial plus facilement que les médecins urgentistes les plus expérimentés, et de façon pertinente. Ces données devraient être évaluées en dehors du contexte d'un essai clinique évaluant la performance d'une nouvelle technique d'imagerie. En outre, le niveau d'expérience des médecins urgentistes pourrait être pris en compte dans la formation à l'adoption de nouvelles techniques médicales pour les soins aux patients.

5. Article : Impact of emergency physicians experience on decision making, in patients suspected of community-acquired pneumonia and undergoing systematic thoracic CT-scan

Article en accès libre: https://emj.bmj.com/content/36/8/485.long

Impact of emergency physician experience on decision-making in patients with suspected community-acquired pneumonia and undergoing systematic thoracic CT scan

Josselin Le Bel,[1,2] Thierry Pelaccia,[3,4] Patrick Ray,[5] Charles Mayaud,[6] Anne-Laure Brun,[7] Pierre Hausfater,[8,9] Enrique Casalino,[9] Mikhael Benjoar,[7] Yann-Erick Claessens,[10] Xavier Duval,[2,11] On behalf of the ESCAPED study group

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (http://dx.doi.org/10.1136/emermed-2018-207842).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Josselin Le Bel, Department of General Practice, Universite Paris Diderot UFR de Medecine Site Xavier-Bichat, Paris 75018, France;
josselin.lebel@univ-paris-diderot.fr

Y-EC and XD contributed equally.

Received 27 May 2018
Revised 5 May 2019
Accepted 17 May 2019

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Le Bel J, Pelaccia T, Ray P, *et al*. *Emerg Med J* Epub ahead of print: [*please include* Day Month Year]. doi:10.1136/emermed-2018-207842

ABSTRACT

Objectives To determine whether the impact of a thoracic CT scan on community-acquired pneumonia (CAP) diagnosis and patient management varies according to emergency physician's experience (≤10 vs >10 years).

Methods Early thoracic CT Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department is an interventional study conducted from November 2011 to January 2013 in four French emergency departments, and included suspected patients with CAP. We analysed changes in emergency physician CAP diagnosis classification levels before and after CT scan; and their agreement with an adjudication committee. We performed univariate analysis to determine the factors associated with modifying the diagnosis classification level to be consistent with the radiologist's CT scan interpretation.

Results 319 suspected patients with CAP and 136 emergency physicians (75% less experienced with ≤10 years, 25% with >10 years of experience) were included. The percentage of patients whose classification was modified to become consistent with CT scan radiologist's interpretation was higher among less-experienced than experienced emergency physicians (54.2% vs 40.2%; p=0.02). In univariate analysis, less emergency physician experience was the only factor associated with changing a classification to be consistent with the CT scan radiologist's interpretation (OR 1.77, 95% CI 1.01 to 3.10, p=0.04). After CT scan, the agreement between emergency physicians and adjudication committee was moderate for less-experienced emergency physicians and slight for experienced emergency physicians (k=0.457 and k=0.196, respectively). After CT scan, less-experienced emergency physicians modified patient management significantly more than experienced emergency physicians (36.1% vs 21.7%, p=0.01).

Conclusions In clinical practice, less-experienced emergency physicians were more likely to accurately modify their CAP diagnosis and patient management based on thoracic CT scan than more experienced emergency physicians.

Trial registration number NCT01574066

Key messages

What is already known on this subject

- In community-acquired pneumonia, the emergency physician must consider a set of non-specific clinical, biological and radiological data in order to make a diagnosis and care decision.
- The literature has shown that chest X-ray, the currently used radiological examination, has a poor accuracy in community-acquired pneumonia diagnosis.
- Thoracic CT scan is infrequently used in community-acquired pneumonia diagnosis in the emergency department.
- Thoracic CT scan improves community-acquired pneumonia diagnosis in patients visiting the hospital for suspected pneumonia.
- Depending on their experience, emergency physicians tend to approach medical situations differently.

What this study adds

- Thoracic CT scan results profoundly impact emergency physicians' decision-making in terms of community-acquired pneumonia diagnostic accuracy and of patients' care.
- This impact varies according to the emergency physicians' experience: less-experienced emergency physicians were more likely to appropriately reconsider their pneumonia diagnosis classification level and patient care plan than experienced emergency physicians.
- The training of emergency physicians in the adoption of a new medical technique in the care of patients should take into account emergency physicians' level of experience.

INTRODUCTION

Diagnostic uncertainty is a hallmark of many emergency medicine situations.[1] Community-acquired pneumonia (CAP) is one of these situations. The emergency physician must consider a set of non-specific clinical, biological and radiological data in order to make a diagnostic decision.[2 3] Making the right diagnosis in this situation is even more important since CAP is a frequent disease with high morbidity and mortality.[4]

Part of the uncertainty of CAP diagnosis may be related to the high rate of misdiagnoses based on a chest X-ray.[5 6] We recently published a study

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

in which thoracic CT scan was systematically performed after a chest X-ray in a population of clinically suspected patients with CAP visiting the emergency department (ED) (the Early thoracic CT Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department (ESCAPED) study).[7] After CT scan, the original diagnosis based on chest X-ray was modified for many patients. These results were confirmed in another recently published study.[8] The authors did not report any difference in terms of pathogens, disease severity or outcomes between patients with signs of pneumonia only on the thoracic CT scan despite normal chest X-ray and patients with signs on the chest X-ray.

The aim of this secondary analysis was to describe how radiologists' thoracic CT scan interpretations influence emergency physicians' CAP diagnosis, medical decisions and patient management. While the reference radiological examination in CAP diagnosis is today standard chest X-ray, an examination which is entrenched in CAP diagnostic pathway, thoracic CT scan appears to be much more efficient and could become the new reference examination in CAP diagnosis.[9 10] In the age of modern medicine, which constantly brings new technical advances, including radiological ones, it is necessary to question the ability of physicians to accept new techniques in their medical practice and to investigate the reasons why some physicians do not integrate the provided information into their diagnostic and therapeutic decision-making. The implementation of new diagnostic techniques only makes sense if physicians properly use them. It is, therefore, essential to identify the factors that may impact their implementation. In EDs, these factors may be related to patient characteristics, to the conditions of emergency physicians' exercise, as well as to emergency physicians' medical level of experience.[11]

In the present secondary analysis, we aimed to determine whether or not the emergency physician's level of experience explains why emergency physicians modified their CAP diagnosis classification level according to radiologist's CT scan interpretation and why they also modified their medical decision and their patient management.

METHODS

Setting

As previously and extensively described, 'ESCAPED' is a multicentre, prospective, interventional study.[7] Data were collected from November 2011 to January 2013 in four EDs of four tertiary teaching hospitals in Paris, France, in order to assess the impact of thoracic CT scan on decision-making.

Adults (18 years of age and above) visiting the participating EDs were consecutively enrolled if the attending emergency physician clinically suspected CAP. Clinical suspicion of CAP was based on the investigator's own judgement and had to fulfil the following criteria: new onset of systemic features (at least one among: sweat, chills, aches and pain, temperature ≥38°C or <36°C) and symptoms of an acute lower respiratory tract illness (at least one among: cough, sputum production, dyspnoea, chest pain, altered breathing sounds at auscultation). To make possible, the inclusion of patients suspected of having a CAP with normal chest X-ray, patients with suspected CAP were included only on clinical criteria, before they had undergone chest X-ray. However, patients who met inclusion criteria and who had a chest X-ray before their admission to the ED were not excluded. Pregnant women, patients in palliative care or with anticipated barriers to completion of follow-up data collection, patients with a CRB65 score (Confusion, Rate of respiration ≥30/min, Blood pressure: diastolic pressure ≤ 60 mmHg or systolic pressure <90 mmHg, 65: age ≥65 years) ≥3 and those requiring intensive care for any reason due to specific management of critically ill patients with CAP, were not eligible.[12]

The study was sponsored and monitored by the Paris public hospital group (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) and funded by the French Ministry of Health.

Gold standard of CAP diagnosis for the ESCAPED study

For the ESCAPED primary study, the gold standard of CAP was the adjudication committee's final diagnosis.[7] The adjudication committee consisted of three independent senior experts in infectious diseases, pneumology and radiology. They retrospectively assigned CAP probability using a four-level Likert scale. They used all baseline data, including CT scan findings (recorded on CD-ROM (Compact Disc Read Only Memory)), patients' discharge summary and follow-up data obtained by assistant investigators who phoned the patient, relatives or general practitioners on day 28. The classification of the adjudication committee makes possible, unlike the thoracic CT scan classification by the radiologist, the integration of thoracic CT scan results into all available data and provided a high level of diagnostic accuracy.

Objectives

Taking into account the emergency physicians' level of experience, the primary objective of this secondary analysis was to analyse whether or not emergency physicians modified their medical decision-making, in terms of CAP diagnosis classification level, according to thoracic CT scan interpretation by the radiologist.

The secondary objectives were: (1) to assess the patient and emergency physician characteristics that led emergency physicians to be influenced by the thoracic CT scan, (2) to assess the influence of thoracic CT scan results on patient management (modification of treatment and/or site of care) by emergency physicians, (3) to assess the accuracy of emergency physicians' pre-thoracic CT scan and post-thoracic CT scan CAP classification in relation to the adjudication committee's final diagnosis.

Emergency physicians

Emergency physicians practised in one of the four EDs involved in the ESCAPED study. For each enrolled patient, data were collected about the characteristics of the treating emergency physician (ED of work, age, gender, years of experience). Emergency physicians were categorised based on their experience in accordance with prior literature where experienced physicians were those with more than 10 years of experience in emergency medicine and less-experienced physicians were those with 10 or fewer years of experience.[11 13 14]

Patient management and data collection

Patient management was based on local practices in the ED. Recorded baseline data consisted of demographic data (age, gender), coexisting illnesses, symptoms, clinical findings and laboratory tests.

CAP diagnosis classification by emergency physicians and radiologists

A four-level scale of CAP diagnosis (see below) was defined for each patient by emergency physicians at 2 steps of care, (1) before the thoracic CT scan, based on current examinations routinely performed by the physician (clinical examination, biological

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

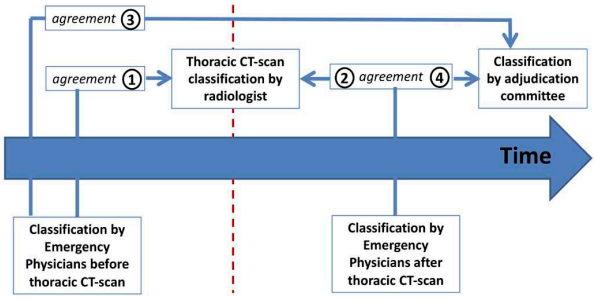


Figure 1 Level of CAP diagnosis classification: evaluation of agreement between emergency physicians classification and radiologists' classification or adjudication committee classification before and after thoracic CT scan. CAP, community-acquired pneumonia.

data, chest X-ray) and (2) after thoracic CT scan interpretation by a local radiologist, who used the same four-level scale of CAP diagnosis. The four levels of CAP diagnosis were (1) absence of CAP hereafter referred to as 'excluded CAP diagnosis', (2) 'possible CAP', (3) 'probable CAP' and (4) 'definite CAP'.

Multidetector thoracic CT scan was performed after chest X-ray and clinical examination, ideally within 4 hours of inclusion, but patients whose CT scan had been performed more than 4 hours after inclusion were not excluded. Four levels of CAP CT scan diagnosis were defined by a local radiologist as 'definite' (systematic alveolar condensation, alveolar condensation with peripheral and localised ground glass opacities, bronchiolar focal or multifocal micronodules), 'probable' (peripheral alveolar condensation, retractile systematic alveolar condensation or diffuse ground glass opacities), 'possible' (pulmonary infarct) or 'excluded' (pulmonary mass, other abnormalities or normal images).

We considered that the thoracic CT scan interpretation modified 'positively' the emergency physicians classification in the two following situations, thereafter refer to as 'consistent modifications': first, when the modification of CAP diagnosis classification level by the emergency physician was upgraded or downgraded in the same direction as the CT scan interpretation by the radiologist. For example, a patient classified by an emergency physician as possible CAP before thoracic CT scan, classified by radiologist as probable CAP, and then classified by emergency physician as definite CAP, was considered as upgraded in the same direction as the CT scan interpretation (online supplementary appendix 1); second, the CAP diagnosis classification level was not modified by the emergency physician after the CT scan but was identical to the radiologist's interpretation.

We also considered that the thoracic CT scan interpretation modified 'negatively' the emergency physicians' classification, when the modification of CAP diagnosis level by the emergency physicians led them to become more discordant with the radiologist's interpretation.

Finally, the CAP classification by the emergency physician was considered 'in agreement' with the CT scan radiologist's interpretation (or the adjudication committee classification), when the two classifications were strictly identical, thereafter referred to as in agreement.

Statistical analysis

Baseline and follow-up characteristics of the total study population were described by means, standard deviation (SD) and (minimum; maximum); and by percentages for categorical variables. X^2 or Fisher's exact tests were performed when appropriate for categorical variables and the Student or Mann-Whitney U tests for continuous variables, kappa statistic was used to test inter-rater agreement.

To determine whether or not emergency physicians modified their medical decision-making according to thoracic CT scan interpretation by the radiologist, we carried out an analysis in several steps (figure 1) . We first determined the number of pre-CT diagnoses that were in agreement with the radiologist's CT scan interpretation for all physicians and for the more and less-experienced physicians separately (step 1). We also determined the number of post-CT diagnoses that were in agreement with the radiologists' CT scan interpretation (step 2). To assess our secondary objective, we determined the number of patients classified in agreement with the adjudication committee classification, before (step 3) and after (step 4) thoracic CT scan, by emergency physicians. These data made it possible to ensure that the number of patients 'accurately classified' was not different before CT scan between experienced and less-experienced emergency physicians and to assess whether the classification changes were accurately carried out (figure 1).

To assess the influence of thoracic CT scan interpretation by radiologist on CAP diagnosis classification level by emergency physicians, according to their experience, we compared the proportion of patients whose classification was modified to become consistent or to become more discordant with the thoracic CT scan interpretation, according to emergency physicians' experience.

A univariate logistic regression analysis was performed to identify characteristics of patients and practitioners for whom emergency physician CAP diagnosis classification level was 'consistent with the CT scan interpretation by the radiologist'. The choice of variables for univariate analysis was pragmatic and included emergency physician characteristics and patient characteristics (age, chronic respiratory diseases or previous antibiotic therapy). The conduct of a multivariate analysis was conditioned on the identification of at least two variables with a $p<0.20$ in univariate analysis and the absence of colinearity between the variables identified.

All tests were two sided, and p values below 0.05 were considered to denote statistical significance. All statistical analyses were performed using R software V.3.3.3 (R Foundation, Auckland, New Zealand).

RESULTS

One hundred and thirty-six emergency physicians enrolled at least one patient in the ESCAPED study. Characteristics of the 136 emergency physicians (age, gender, years of experience, ED, number of patients enrolled) are summarised in table 1. A quarter (25.0%) of the emergency physicians had more than 10 years of professional experience and were therefore considered as 'experienced'. Less-experienced emergency physicians enrolled 227 (71.2%) of the 319 patients and experienced emergency physicians enrolled 92 (28.8%) patients (table 1).

Characteristics of the 319 patients, according to the level of experience of the emergency physicians are summarised in table 2. More than half of the patients (55.5%) were 65 years of age or older. At inclusion, there was no difference between the characteristics of patients included by the less-experienced emergency physicians and those included by the experienced emergency physicians. Eight patients had undergone chest X-ray before their arrival in the ED.

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

Table 1 Characteristics of the 136 emergency physicians of the ESCAPED study

Characteristics	No (%) or mean±SD Total (n=136)
General characteristics	
Age	
Mean age (years)	37.0±8.6
Sex	
Female	66 (48.5)
Male	70 (51.5)
Emergency activity	
Emergency department	
Bichat-Claude Bernard University Hospital	35 (25.7)
Cochin University Hospital	45 (33.1)
La Pitié-Salpétrière University Hospital	39 (28.7)
Tenon University Hospital	17 (12.5)
Emergency experience	
Years of experience	6.5±6.3
Years of experience >10 years	34 (25.0)
Enrolment in the ESCAPED study	
Patients enrolled	2.3±2.2

Results are expressed as number (%) or mean±SD.
ESCAPED, Early thoracic CT Scan for Community-Acquired Pneumonia at the Emergency Department.

Agreement between CAP diagnosis classification level by emergency physicians and radiologist CT scan interpretation according to emergency physicians experience

Table 3 displays the emergency physicians' levels of CAP diagnosis classification before and after the thoracic CT scan. Before thoracic CT scan, emergency physicians classified 110 of the 319 patients (34.5%) a posteriori in agreement with the radiologist's interpretation (table 3 and figure 2); the agreements between emergency physicians and radiologist were slight for either less-experienced emergency physicians (k=0.094, 95% CI 0.031 to 0.156) or experienced emergency physicians (k=0.153, 95% CI 0.041 to 0.264). After the thoracic CT scan, emergency physicians classified 220 patients (68.9%) patients in agreement with the radiologist's interpretation; the agreements between emergency physicians and radiologist was moderate for less-experienced emergency physicians (k=0.589, 95% CI 0.508 to 0.669) and fair for experienced emergency physicians (k=0.390, 95% CI 0.260 to 0.519) (table 3 and online supplementary appendices 2 and 3).

Influence of thoracic CT scan interpretation by radiologist on CAP diagnosis classification level by emergency physicians, according to their experience

The proportion of patients whose classification was modified to become consistent with the thoracic CT scan results was significantly higher among those treated by less-experienced emergency physicians than by experienced emergency physicians (123 (54.2%) of 227 patients vs 37 (40.2%) of 92 patients, respectively) (p=0.02). The proportion of patients whose classification was modified to become more discordant with the CT scan radiologist's interpretation was not significantly different between patients treated by less-experienced emergency physicians and those treated by experienced emergency physicians (18 (7.9%) of 227 patients vs 10 (10.8%) of 92 patients, respectively) (p=0.40) (figure 2).

Patient and emergency physician characteristics associated with CAP diagnosis classification level by emergency physician consistent with the CT scan interpretation by the radiologist

Determinants for an emergency physician to be consistent with the radiologist's CT scan interpretation are summarised in table 4. In univariate analysis, being a less-experienced emergency physician was the only variable of statistical significance (p<0.05) for reclassifying CAP diagnosis in concordance with CT scan interpretation. As the two variables identified in univariate analysis with a p<0.20 (age and experience of emergency physicians) were colinear (p<0.01), the multivariate analysis was not conducted.

Influence of the thoracic CT scan results on patient management by emergency physicians

After obtaining the thoracic CT scan results, less-experienced emergency physicians more frequently modified their treatment (stopping or initiating antibiotic therapy) and/or their decision for the site-of-care (admission or discharge) than experienced emergency physicians (82 (36.1%) out of 227 patients vs 20 (21.7%) out of 92 patients, respectively) (p=0.01).

Table 2 Characteristics of the 319 patients of the study according to the level of experience of the Emergency Physicians

Patients characteristics	No (%) or mean±SD Total (n=319)	Emergency Physicians ≤10 years of experience n=227	Emergency Physicians >10 years of experience n=92	P value
General characteristics				
Age				
Mean age (years)	64.7±20.0	64.5±19.9	65.1±20.4	0.82
≥65 years	177 (55.5)	125 (55.1)	52 (56.5)	0.81
Gender				
Female	164 (51.4)	118 (52.0)	46 (50.0)	0.80
Male	155 (48.6)	109 (48.0)	46 (50.0)	
Comorbidities				
Chronic respiratory disease	89 (27.9)	64 (28.2)	25 (27.2)	0.28
Community-acquired pneumonia characteristics at inclusion				
Previous antibiotic treatment	111 (34.8)	79 (34.8)	32 (34.8)	1.00

Results are expressed as number (%) or mean±SD.
SD, standard deviation.

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

Table 3 Agreement between EPs and radiologist CT scan interpretation and between EPs and adjudication committee for CAP diagnosis classification level, according to EPs experience

	Patients enrolled by	
	Less-experienced EPs	Experienced EPs
Agreement for CAP diagnosis classification level, between EP and radiologist CT scan interpretation k (95% CI)		
Before thoracic CT scan (1)*	0.094 (0.031 to 0.156)	0.153 (0.041 to 0.264)
After thoracic CT scan (2)*	0.589 (0.508 to 0.669)	0.390 (0.260 to 0.519)
Agreement for CAP diagnosis classification level, between EP and adjudication committee k (95% CI)		
Before thoracic CT scan (3)*	0.082 (0.033 to 0.131)	0.091 (0.004 to 0.177)
After thoracic CT scan (4)*	0.457 (0.372 to 0.541)	0.196 (0.060 to 0.331)

*References to figure 1.
EP, emergency physician.

Agreement between the emergency physicians' CAP diagnosis classification level and the adjudication committee CAP diagnosis classification level

Before thoracic CT scan, the agreements between emergency physicians and the adjudication committee were slight for either less-experienced emergency physicians (k=0.082, 95% CI 0.033 to 0.131) or experienced emergency physicians (k=0.091, 95% CI 0.004 to 0.177). (table 3).

After the thoracic CT scan, the agreement between emergency physicians and the adjudication committee was moderate for less-experienced emergency physicians (k=0.457, 95% CI 0.372 to 0.541) and slight for experienced emergency physicians (k=0.196, 95% CI 0.060 to 0.331) (online supplementary appendix 4) (table 3). The adjudication committee was in strict agreement with the radiologist classification for 210 patients (online supplementary appendix 5).

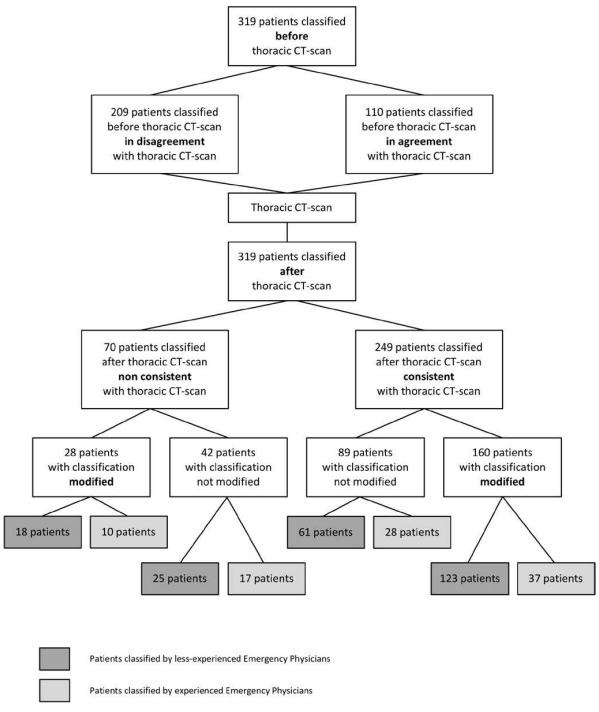


Figure 2 Patients classification before and after thoracic CT scan according to CT scan interpretation by radiologist.

DISCUSSION

In this study, we explored medical decision-making in a situation in which emergency physicians are provided with additional and not routinely available information in an actual emergency medicine setting. We showed that the majority of emergency physicians were influenced by the radiologist's CT scan interpretation. Professional experience of 10 or fewer years was associated with a greater likelihood of the physicians' changing their diagnostic certainty to be concordant with the radiologist's interpretation of the thoracic CT scan. The higher rate of modification of less-experienced emergency physicians was not due to a 'worse' pre-CT scan classification than the experienced emergency physicians. When comparing emergency physicians classification established after thoracic CT scan to the adjudication committee classification, less-experienced emergency physicians were more in line with the adjudication committee than experienced emergency physicians.

The patient clinical characteristics (age and comorbidities) included in this study are consistent with those of patients included in previous studies analysing patients with CAP.[15 16] The emergency physicians, all practised in one of four tertiary teaching hospital EDs in Paris. However, having been trained in different French universities, they can be considered representative of French emergency physicians.

The impact of CT scans on diagnostic accuracy and decision-making is consistent with the emergency medicine[17 18] and primary care literature,[19] showing a frequent change in diagnosis after CT scan. Our study suggests that this impact is also observed in situations where CT scans are not routinely used for diagnosis. We also showed that the likelihood of changing the diagnosis is associated with the length of emergency physicians' experience in practice. In contrast with data from Schubert *et al* publication, less-experienced emergency physicians were more flexible and more willing to change their initial assessment when confronted with further data, in our case, the results of the CT scan.[11] Indeed, in this publication focusing on ED practice, novice physicians tended to rely on objective data more frequently than experienced emergency physicians; however, they prematurely closed their assessments, discounting data that did not fit their framing. On the contrary, experienced emergency physicians tended to maintain a broader picture of the situation, were more sensitive to deviations from their expectations, and were more willing to change their initial assessments.[11]

This stronger propensity to change among less-experienced emergency physicians was not due to a higher wrong classification before the results of CT scan as compared with experienced

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

Table 4 Univariate analysis of physician and patient characteristics associated with CAP diagnosis classification level consistent with the CT scan interpretation by the radiologist

Characteristics n (%) or mean (SD)	Total n=319	Classification consistent with thoracic CT scan interpretation n=249	Classification non-consistent with thoracic CT scan interpretation n=70	Univariate analysis OR (95% CI) p value*
Physician characteristics				
Physician age (years) Mean (SD) (min; max)	37.03 (8.65) (24; 60)	37.87 (8.87) (24; 60)	39.60 (10.03) (25; 60)	1.02 (0.99 to 1.04) 0.163
Physician gender Male n (%) Female n (%)	144 (45.0) 175 (55.0)	110 (44.2) 139 (55.8)	34 (48.6) 36 (51.4)	1.19 (0.70 to 2.03) 0.514
Physician experience				
≤10 years n (%)	227 (71.2)	184 (73.9)	43 (61.4)	1.77 (1.01 to 3.10) 0.043
>10 years n (%)	92 (28.8)	65 (26.1)	27 (38.6)	
Patient characteristics				
Patient age Mean (SD) (min; max)	64.75 (20.02) (18; 100)	64.50 (19.81) (18; 100)	65.41 (20.88) (19; 96)	1.00 (0.98 to 1.01) 0.736
Chronic respiratory disease†				
Yes, n (%)	89 (28.2)	70 (28.5)	19 (27.1)	1.05 (0.58 to 1.91) 0.908
No, n (%)	229 (71.8)	178 (71.5)	51 (72.9)	
Previous antibiotic treatment				
Yes, n (%)	111 (34.8)	83 (33.3)	28 (40.0)	0.75 (0.43 to 1.29) 0.302
No, n (%)	208 (65.2)	166 (66.7)	42 (60.0)	
Classification before thoracic CT scan				
Excluded	4 (1.3)	4 (1.5)	0 (0)	0.96 (0.68 to 1.35) 0.832
Possible	53 (16.6)	38 (15.3)	15 (21.4)	
Probable	118 (37.0)	95 (38.2)	23 (32.9)	
Definite	144 (45.1)	112 (45.0)	32 (45.7)	

*P value from Wald test (logistic regression).
†(One missing data).
CAP, community-acquired pneumonia.

emergency physicians. The changes were appropriate as they were more in line with the adjudication committee. Furthermore, these changes were not only theoretical as they translated into changes in patients' care, such as the modification of the site of care and antibiotic initiation or cessation.

Several hypotheses can be put forward in regard to this willingness to change diagnoses. First, less-experienced emergency physicians may be more influenced by a radiologist's CT scan interpretation. This suggests the impact of senior advice on young practitioners' decisions. Recent studies in the field of emergency medicine have indeed shown that expert physicians interpret data according to the confidence they have in the deliverer of data (ie, other health professionals).[20] Our study suggests that this may also be the case with less-experienced physicians as they are more likely to have confidence in a senior physician or a specialist in radiology. Second, these data were collected in the context of a clinical trial evaluating the added value of a thoracic CT scan, which was not yet validated for this condition. This suggests that when data are collected from non-recommended examinations, experienced physicians are less inclined to modify their practice. For 28 patients, emergency physicians consciously changed their level of CAP diagnosis classification to diverge from the radiologist's interpretation. We can hypothesise that these emergency physicians were waiting for the results of the trial before modifying their practice. Finally, less-experienced emergency physicians may be both more likely to believe in new medical imaging than experienced emergency physicians and more comfortable with the use of CT scans, especially as CT scan interpretation is part of their initial training.[21]

This study has some limitations. First, we have little information on emergency physician characteristics. In addition to age and experience, it might have been useful to rank their radiology skills and medical training. Second, the choice of the cut-off at 10 years to define expertise may be called into question. While not consensual, it has been acknowledged that individuals need a minimum of 10 years of medical practice to gain expertise.[13 14] Third, if a physician did not modify his classification, with classifications before and after CT scan identical to the radiologist's, it was considered to be consistent. However, in a sensitivity analysis excluding these patients, we found similar results. Fourth, one can also wonder to what extent the will to not take into account the results of the thoracic CT scan could subsequently translate into the will not to have asked for a thoracic CT scan for such a patient. It has indeed been reported that less-experienced physicians are more likely to use imaging, partly because they have less confidence in their diagnosis.[22] Finally, agreement between emergency physicians and radiologists CT scan interpretation or between emergency physicians and the adjudication committee were moderate at best. This may be explained by the different situations at the time of

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

decision-making. In contrast to emergency physicians, the radiologist's diagnosis was only based on CT scan images; regarding the adjudication committee, who had all the data collected, between the emergency visit and the follow-up up to day 28 including CT scan images which placed him in a more favourable position to make an accurate diagnosis.

In summary, in our population of emergency physicians caring for patients with a clinical suspicion of CAP, being informed of thoracic CT scan results had a significant impact on their medical decision in terms of diagnostic certainty. The radiologist's CT scan interpretation was taken into account by emergency physicians for nearly three-quarters of the patients. While their diagnostic classifications were slight in both group before the CT scan, less-experienced emergency physicians were more willing to change their initial impression in comparison with experienced emergency physicians. Contrary to what was expected based on the literature, this study assessing medical decision in an authentic setting[23] showed that less-experienced emergency physicians modified their initial diagnosis more easily than experienced emergency physicians and accurately so. These data should be assessed outside the context of a clinical trial evaluating the performance of a new imaging technique. Furthermore, the level of experience of emergency physicians could be taken into account in training in the adoption of new medical techniques for patient care.

Author affiliations
[1]Department of General Practice, Universite Paris Diderot UFR de Medecine Site Xavier-Bichat, Paris, France
[2]UMR 1137, IAME, INSERM, Paris, France
[3]Faculty of Medicine, Centre for Training and Research in Health Sciences Education (CFR-PS), University of Strasbourg, Strasbourg, France
[4]Prehospital Emergency Care Service (SAMU 67), Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
[5]Department of Emergency Medicine and Surgery, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France
[6]Department of Respiratory Diseases, Hôpital Tenon, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France
[7]Department of Radiodiagnosis, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France
[8]GRC-14 BIOSFAST Qet APHP, Sorbonne Université UPMC-Univ Paris 06, Paris, France
[9]Emergency Department, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France
[10]Emergency Medicine, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco, Europe
[11]CIC 1425, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France

Acknowledgements Scientific committee—Steering committee: Y-EC, (principal investigator), XD (coprincipal investigator), E. Bouvard; MF Carette); MP Debray; CM; C. Leport; N Houhou; S Tubiana. Validation committee: MB, X. Blanc, A-LB, L Epelboin, C Ficko, A Khalil, H Lefloch, JM Naccache, B Rammaert. Clinical investigators: A Abry, JC Allo, S Andre, C Andreotti, N Baarir, M Bendahou, L Benlafia, J Bernard, A Berthoumieu, ME Billemont, J Bokobza, A-LB, E Burggraff, P Canavaggio, MF Carette, EC, S Castro, C Choquet, H Clément, L Colosi, A Dabreteau, S Damelincourt, S Dautheville, MP Debray, M Delay, S Delerme, L Depierre, F Djamouri, F Dumas, MRS Fadel, A Feydey, Y Freund, L Garcia, H Goulet, PH, E Ilic-Habensus, MO Josse, J Kansao, Y Kieffer, F Lecomte, K Lemkarane, P Madonna, O Meyniard, L Mzabi, D Pariente, J Perne, F Perruche, JM Piquet, R Ranerison, PR, F Renai, E Rouff, D Saget, K Saïdi, G Sauvin, E Trabattoni, N Trimech. Monitoring, data management and statistical analysis: C Auger, C Laouénan, B Pasquet, S Tamazirt, JM Treluyer, F Tubach, S Tubiana, J Wang. Sponsor: Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Délégation Interrégionale à la Recherche Clinique d'Ile De France, O Chassany, C Misse.

Collaborators Scientific committee - Steering committee Y.E. Claessens, (MD PhD, principal investigator), X. Duval (MD PhD, co-principal investigator), E. Bouvard (MD); M.F. Carette (MD PhD); M.P. Debray (MD PhD); C. Mayaud (MD PhD); C. Leport (MD PhD); N. Houhou (MD PhD); S. Tubiana (PhD). Validation committee: M. Benjoar (MD), X. Blanc (MD PhD), A.L Brun (MD), L. Epelboin (MD), C. Ficko (MD), A. Khalil (MD PhD), H. Lefloch (MD), JM. Naccache (MD PhD), B. Rammaert (MD PhD). Clinical investigators: A. Abry (MD), J.C. Allo (MD), S. Andre (MD), C. Andreotti (MD), N. Baarir (MD), M. Bendahou (MD), L. Benlafia (MD), J. Bernard (MD), A. Berthoumieu (MD), M.E. Billemont (MD), J. Bokobza (MD), A.L. Brun (MD), E. Burggraff (MD), P. Canavaggio (MD), M.F. Carette (MD PhD), E. Casalino (MD PhD), S. Castro (MD), C. Choquet (MD), H. Clément (MD), L. Colosi (MD), A. Dabreteau (MD), S. Damelincourt (MD), S. Dautheville (MD), M.P. Debray (MD), M. Delay (MD), S. Delerme (MD), L. Depierre (MD), F. Djamouri (MD), F. Dumas (MD), M.R.S. Fadel (MD), A. Feydey (MD), Y. Freund (MD), L. Garcia (MD), H. Goulet (MD), P. Hausfater (MD PhD), E. Ilic-Habensus (MD), M.O. Josse (MD), J. Kansao (MD), Y. Kieffer (MD), F. Lecomte (MD), K. Lemkarane (MD), P. Madonna (MD), O. Meyniard (MD), L. Mzabi (MD), D. Pariente (MD), J. Pernet (MD), F. Perruche (MD), J.M. Piquet (MD), R. Ranerison (MD), P. Ray (MD PhD), F. Renai (MD), E. Rouff (MD), D. Saget (MD), K. Saïdi (MD), G. Sauvin (MD), E. Trabattoni (MD), N. Trimech (MD).

Contributors Conception and design: Y-EC and XD designed the ESCAPED study. Acquisition of data: PR, CM, A-LB, PH, EC, MB and Y-EC obtained clinical and radiological data. Analysis and interpretation of data: JLB, TP, XD and Y-EC analysed data. Drafting of the manuscript: JLB, TP, XD and Y-EC were responsible for the manuscript draft. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: PH, PR and CM provided critical review. Each author read the manuscript and provided criticisms that were included in the manuscript. All the authors finally accept the revised manuscript. Statistical analysis: JLB was responsible for the statistical analysis. Obtaining funding: Y-EC and XD obtained institutional funding. All authors have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the whole content of the manuscript. Other peoples who contributed significantly to the work are listed in the acknowledgements.

Funding Financial support for this study was provided entirely by a research grant from the French Ministry of Health (PHRC AOM 10014). The funding agreement ensured the authors' independence in designing the study, interpreting the data, writing and publishing the report.

Competing interests JLB reports grants from Pfizer, outside the submitted work. Y-EC reports grants from the French Ministry of Health, during the conduct of the study, and reports grants from Biomerieux, Sanofi and Bayer, outside the submitted work. XD reports grants from the French Ministry of Health, during the conduct of the study, and reports grants from Pfizer, outside the submitted work.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The French health authorities (The French National Agency for Medicines and Health Products, ANSM) and the institutional review board for the protection of human subjects approved the study protocol. The Ethics Committee of Ile de France (Comité de Protection des Personnes. Paris no 2011-Oct-12749) approved the study protocol.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1 Croskerry P. Critical thinking and decisionmaking: avoiding the perils of thin-slicing. *Ann Emerg Med* 2006;48:720–2.
2 Gennis P, Gallagher J, Falvo C, *et al*. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. *J Emerg Med* 1989;7:263–8.
3 Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2003;138:109–18.
4 Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:761–76.
5 Albaum MN, Hill LC, Murphy M, *et al*. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. *Chest* 1996;110:343–50.
6 Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JM, *et al*. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Radiol* 2004;59:743–52.
7 Claessens YE, Debray MP, Tubach F, *et al*. Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:974–82.
8 Upchurch CP, Grijalva CG, Wunderink RG, *et al*. Community-acquired pneumonia visualized on CT scans but not chest radiographs: pathogens, severity, and clinical outcomes. *Chest* 2018;153:601–10.
9 Prendki V, Scheffler M, Huttner B, *et al*. Low-dose computed tomography for the diagnosis of pneumonia in elderly patients: a prospective, interventional cohort study. *Eur Respir J* 2018;51:1702375.
10 Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, *et al*. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med* 2013;31:401–5.
11 Schubert CC, Denmark TK, Crandall B, *et al*. Characterizing novice-expert differences in macrocognition: an exploratory study of cognitive work in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2013;61:96–109.
12 Bauer TT, Ewig S, Marre R, *et al*. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006;260:93–101.
13 Ericsson KA. Deliberate practice and the acquisition and maintenance of expert performance in medicine and related domains. *Acad Med* 2004;79(10 Suppl):S70–81.

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

14 Croskerry P, Sinclair D. Emergency medicine: a practice prone to error? *CJEM* 2001;3:271–6.
15 Metlay JP, Schulz R, Li YH, *et al*. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157:1453–9.
16 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, *et al*. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
17 Abujudeh HH, Kaewlai R, McMahon PM, *et al*. Abdominopelvic CT increases diagnostic certainty and guides management decisions: a prospective investigation of 584 patients in a large academic medical center. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:238–43.
18 Pandharipande PV, Reisner AT, Binder WD, *et al*. CT in the emergency department: a real-time study of changes in physician decision making. *Radiology* 2016;278:812–21.
19 Pandharipande PV, Alabre CI, Coy DL, *et al*. Changes in physician decision making after CT: a prospective multicenter study in primary care settings. *Radiology* 2016;281:835–46.
20 Pelaccia T, Tardif J, Triby E, *et al*. From context comes expertise: how do expert emergency physicians use their know-who to make decisions? *Ann Emerg Med* 2016;67:747–51.
21 Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, *et al*. Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. *Arch Intern Med* 2000;160:98–104.
22 Baloescu C. Diagnostic imaging in emergency medicine: how much is too much? *Ann Emerg Med* 2018;72:637–43.
23 Blumenthal-Barby JS, Krieger H. Cognitive biases and heuristics in medical decision making: a critical review using a systematic search strategy. *Med Decis Making* 2015;35:539–57.

Emerg Med J: first published as 10.1136/emermed-2018-207842 on 24 June 2019. Downloaded from http://emj.bmj.com/ on 25 June 2019 by guest. Protected by copyright.

VIII. Discussion et perspectives

La définition d'une nouvelle stratégie diagnostique dans la prise en charge de la PAC est complexe à plusieurs titres. D'une part, il est très probable que le choix des éléments diagnostiques les plus pertinents varie en fonction des objectifs recherchés et du contexte dans lequel ils sont appliqués et donne ainsi lieu à une multiplicité de stratégies diagnostiques différentes. D'autre part, toute nouvelle stratégie diagnostique nécessiterait pour son application par les cliniciens que ceux-ci acceptent de modifier leurs stratégies diagnostiques habituelles.

1. Difficultés à définir une nouvelle stratégie diagnostique de PAC

Les résultats de l'étude PACSCAN/ESCAPED constituent un bouleversement majeur dans la stratégie diagnostique de la pneumonie aiguë communautaire. Il apparaît que les données fournies par la radiographie thoracique sont sources de surdiagnostic ou de sous-diagnostic pour de nombreux patients chez qui le scanner thoracique est plus performant. La méthodologie utilisée dans l'étude PACSCAN/ESCAPED pour définir le diagnostic de PAC, associant données cliniques, biologiques, microbiologiques, radiologiques, tomodensitométriques, comité d'adjudication pluridisciplinaire (avec trois spécialités, maladies infectieuses, pneumologie et radiologie) et données de suivi jusqu'à J28, apparaît comme la plus performante actuellement pour établir un diagnostic de PAC a posteriori. Les résultats de l'étude PACSCAN/ESCAPED justifient de revoir la stratégie diagnostique de la PAC, et plus particulièrement la place de la radiographie et du scanner thoraciques.

Stratégie diagnostique

Il est intéressant de constater que cette difficulté à définir la stratégie diagnostique la plus performante transparaît dans les données de la littérature. Dans notre première étude, nous avons analysé 47 essais, identifié 42 combinaisons différentes de critères diagnostiques de PAC (correspondant à 42 définitions différentes) et montré à quel point le choix des critères diagnostiques

de PAC avait des conséquences en termes de sensibilité et de spécificité diagnostiques. Si l'existence de différentes stratégies diagnostiques en fonction de leur sensibilité et de leur spécificité peut se justifier en pratique clinique, cela l'est moins en recherche clinique. Le risque lié au choix des critères diagnostiques non pertinents est particulièrement prégnant pour les essais de non infériorité, qui peuvent être facilement biaisés, en choisissant des critères d'inclusion conduisant au recrutement de patients n'ayant pas réellement de PAC. Pour ce type d'essai, il paraît justifié de limiter au maximum le nombre de faux positifs, afin de ne pas conclure à tort à la non infériorité d'un traitement ; il est par ailleurs méthodologiquement nécessaire de conserver les mêmes critères d'inclusion que ceux ayant permis d'affirmer l'efficacité du gold standard thérapeutique. Au plan méthodologique, tout ce qui conduit à uniformiser les deux groupes de comparaison biaise l'essai. A titre d'exemple, pour un essai de non infériorité portant sur une nouvelle stratégie thérapeutique pour les PAC, choisir des critères d'inclusion peu spécifiques, permettrait d'inclure des patients présentant une bronchite aiguë et non pas une PAC dans l'hypothèse d'une non infériorité du traitement testé. La bronchite aiguë étant une pathologie d'évolution spontanément favorable, l'étude pourrait conclure à tort à la non infériorité de cette nouvelle stratégie thérapeutique. Compte tenu de la diversité des présentations cliniques et des étiologies microbiologiques de la PAC, il apparaît qu'aucune définition ne permettrait d'obtenir une sensibilité et une spécificité de 100%. Une solution envisageable serait d'imposer les mêmes critères d'inclusion de PAC pour tous les essais contrôlés randomisés évaluant une nouvelle stratégie diagnostique ou thérapeutique, en privilégiant la spécificité sur la sensibilité des critères choisis, ou de stratifier l'analyse des résultats en fonction des critères d'inclusion.

Compte tenu de la grande hétérogénéité des critères diagnostiques de PAC utilisés dans la littérature, nous nous sommes interrogés sur la validité externe des données publiées, et plus particulièrement sur celles portant sur les biomarqueurs dont l'intérêt diagnostique est très discuté. Ainsi, notre seconde étude évaluant les performances diagnostiques de la CRP et de la procalcitonine, a montré que ces biomarqueurs, pris de façon isolée, ne permettaient pas de discriminer avec suffisamment de précision, parmi les patients présentant des symptômes cliniques de PAC, ceux ayant

une PAC de ceux ayant une autre pathologie, que celle-ci soit infectieuse ou non. Nous avons mis en évidence que ces biomarqueurs étaient avant tout des marqueurs d'inflammation quelle qu'en soit son origine, pulmonaire ou non. La méthodologie de l'étude PACSCAN/ESCAPED, avec l'utilisation du scanner thoracique et le suivi jusqu'à J28 après l'inclusion, a permis d'identifier des pathologies pulmonaires non infectieuses (telles que l'insuffisance cardiaque, l'embolie pulmonaire, la néoplasie pulmonaire ou la bronchite) et des pathologies infectieuses extra-pulmonaires, en particulier sous diaphragmatiques, mimant des PAC et traitées comme telles initialement. Tout en remettant en cause les données publiées sur la précision diagnostique de ces biomarqueurs, à partir de cas de PAC diagnostiqués par radiographie thoracique pour lesquels ces autres pathologies ne pouvaient pas être identifiées, nos résultats ont renforcé l'idée que l'intérêt des biomarqueurs n'était pas que diagnostique. La CRP et la PCT peuvent en effet être utilisées à des fins de stratégie thérapeutique d'initiation ou d'arrêt d'antibiothérapie, plutôt que diagnostique de PAC. Dans ce cadre, le recours aux biomarqueurs comme élément d'orientation paraît plus pertinent. La présence de symptômes cliniques évocateurs de PAC et d'un syndrome inflammatoire important justifie l'initiation d'une antibiothérapie, qu'il est possible de réévaluer dans un second temps pour éventuellement poursuivre l'antibiothérapie ou envisager une autre étiologie. Si les biomarqueurs ne paraissent pas suffisamment précis en tant qu'outil diagnostique sur le plan de la performance, leur utilisation dans une stratégie de réduction des prescriptions inappropriées d'antibiothérapies nécessiterait d'être encore étudiée.

Patterns scannographiques / anatomopathologiques de PAC

L'analyse des images scannographiques des PAC incluses dans l'étude PACSCAN/ESCAPED a permis de mettre en évidence différents patterns scannographiques de PAC, qui correspondent à des entités anatomopathologiques différentes (Debray *et al.*, 2018). Les patterns identifiés étaient la pneumonie franche lobaire aiguë (PFLA), la broncho-pneumonie, l'opacité alvéolaire non systématisée, la pneumonie interstitielle, la bronchiolite, les micronodules systématisés et la bronchiolite. Il est probable que ces différentes formes anatomiques de PAC, aient des étiologies

microbiologiques différentes, avec une tendance à plus de bactéries et moins de virus pour le pattern PFLA, ainsi que des présentations cliniques différentes, ce qui participe à la difficulté diagnostique.

L'existence de ces différents patterns anatomopathologiques pourrait également modifier la performance des biomarqueurs. Il serait nécessaire d'évaluer la performance des biomarqueurs en fonction du niveau d'atteinte du parenchyme pulmonaire.

Radiographie et scanner thoraciques : quelles places dans la stratégie diagnostique de la PAC ?

Alors que la supériorité du scanner thoracique sur la radiographie thoracique dans le diagnostic de PAC a été confirmée par plusieurs études, est-il encore pertinent de recommander la prescription systématique d'une radiographie pour toute suspicion de PAC ? Un scanner thoracique doit-il être réalisé pour toute suspicion de PAC ou uniquement réservé aux patients dont le diagnostic est le plus douteux ? Est-il possible de définir un profil de patients pour lesquels le scanner thoracique serait supérieur à la radiographie thoracique ?

L'utilisation de la radiographie thoracique est aujourd'hui systématiquement recommandée en France pour toute suspicion de PAC, alors qu'en Grande-Bretagne, la British Thoracic Society a émis des recommandations en 2009 (Lim *et al.*, 2009) limitant son indication en ambulatoire à des situations particulières (notamment en cas de diagnostic incertain, d'évolution non favorable sous traitement et de patients à risque de pathologie pulmonaire sous-jacente comme le cancer du poumon). Dans l'étude CAPA, au cours de laquelle la réalisation d'une radiographie thoracique n'était pas obligatoire, 17% des patients n'ont pas été explorés par radiographie thoracique. Dans cette même étude, le délai entre le diagnostic et la réalisation de la radiographie thoracique a été étudié : seuls 33% des 714 patients explorés par radiographie avaient pu faire pratiquer cet examen dans les 3 jours suivant la suspicion diagnostique de PAC. Ces éléments interrogent sur l'indication systématique de la radiographie thoracique dans le diagnostic de PAC : sa sensibilité et sa spécificité sont remises en cause

par le scanner thoracique, les médecins privilégient les critères cliniques sur les critères radiologiques pour initier une antibiothérapie et cet examen n'est pas systématiquement accessible en ambulatoire.

Dans l'hypothèse où la radiographie thoracique ne serait plus l'examen radiologique de référence, doit-elle être remplacée par le scanner thoracique ? Même s'il est aujourd'hui certain que cet examen est plus sensible et plus spécifique que la radiographie thoracique, son utilisation systématique paraît difficilement envisageable.

Premièrement, il serait nécessaire d'identifier le profil des patients pour lesquels le scanner thoracique serait le plus utile. Compte tenu du coût et de l'accessibilité actuelle de cet examen, son utilisation systématique n'est pas envisageable, seule une utilisation ciblée serait pertinente. Ainsi dans les recommandations de la British Thoracic Society sur la prise en charge de la PAC, le doute diagnostique est une indication à la radiographie thoracique, mais sans que cette notion de doute soit clairement définie. A partir des données de l'étude PACSCAN/ESCAPED, Loubet *et al.* ont récemmement proposé un score tenant compte des données cliniques, biologiques et de la radiographie thoracique, permettant de définir les profils des patients pour lesquels le « doute diagnostique » de PAC justifie le recours au scanner thoracique (Loubet *et al.*, 2019). La définition de cette zone de « doute diagnostique » est particulièrement importante pour les cliniciens et pourrait permettre de rationaliser l'utilisation du scanner thoarcique pour le diagnostic de PAC en identifiant les patients pour qui cet examen serait le plus utile.

Deuxièmement, l'introduction du scanner thoracique dans la stratégie diagnostique de la PAC nécessiterait de prendre en compte plusieurs paramètres, le niveau d'irradiation du scanner thoracique par rapport à la radiographie thoracique, la différence de coût et l'accessibilité, compte tenu du nombre d'équipements (OCDE, 2019). Même si le développement de nouveaux appareils (scanner low dose) permet de réduire le niveau d'irradiation à un niveau équivalent à celui d'une radiographie thoracique face et profil (Ludes *et al.*, 2016), le scanner thoracique le plus répandu actuellement reste cent fois plus irradiant qu'une radiographie thoracique (Ferretti & Jankowski, 2009). Concernant le coût, le montant du remboursement par l'assurance maladie d'une radiographie

thoracique (code CCAM ZBQK002) est de 21,28 euros, et de 25,27 euros pour un scanner thoracique (code CCAM ZBQK001) (hors forfait technique). Avec 400 000 cas de pneumonie en France chaque année, la dépense supplémentaire serait de l'ordre de 1 600 000 euros. De plus, même si les coûts de ces examens sont proches, le scanner thoracique est un examen beaucoup moins accessible en ville pour ce qui est du délai, en particulier dans le contexte de la PAC, où l'antibiothérapie doit être initiée dès les premières heures suivant le diagnostic. Sur le plan de la densité d'équipement, la France dispose de 17 scanners pour 1 million d'habitants (12 dans des établissements de santé, 7 chez des prestataires de soins ambulatoires), contre 9 en Grande-Bretagne, 39 en Suisse et 43 aux Etats-Unis (OCDE, 2019). Il existe cependant de fortes disparités régionales ; à titre d'exemple en 2015, cette densité était de 11,9 par million d'habitants en Pays-de-la-Loire contre 19,9 en Nord–Pas-de-Calais, sans que cela soit en adéquation avec les besoins de santé (Cour des comptes, 2016).

En conclusion, l'utilisation du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC devrait être limitée à un profil de patients pour lesquels le doute diagnostique est le plus grand et pour qui le retard de prise charge thérapeutique adaptée aurait le plus de conséquences pronostiques.

2. Difficultés à appliquer une nouvelle stratégie diagnostique

Notre étude évaluant la prise en compte par le médecin urgentiste du scanner thoracique dans le diagnostic de PAC en fonction de son expérience, a mis en évidence que les médecins les moins expérimentés prenaient plus en compte le résultat du scanner, dans leurs démarches diagnostiques et thérapeutiques. Ces résultats étaient inattendus. D'après les données de la littérature, les médecins les plus expérimentés sont généralement les plus capables de remettre en cause leur diagnostic initial. Nous avons émis l'hypothèse que cette moindre prise en compte des résultats du scanner thoracique pouvait s'expliquer par le contexte expérimental et l'absence de recommandations sur l'utilisation du scanner thoracique dans cette indication. Pour autant, même si le scanner thoracique devenait le nouveau gold standard radiologique dans le diagnostic de la PAC, il est probable que son adoption par les cliniciens dans leur pratique ne soit pas systématique. Ainsi dans l'étude CAPA, plus de 90% des

patients ont été traités par antibiotique quel que soit le résultat de la radiographie ; 96% dans le groupe sans radiographie, 93% dans le groupe avec une radiographie positive et 96% dans le groupe radiographie négative. Les motifs pour lesquels les médecins ne suivent pas les recommandations sont décrits dans la littérature (Cabana *et al.*, 1999 ; Spallek *et al.*, 2010 ; Bloomrosen & Detmer, 2010). A titre d'exemple, il est intéressant de décrire l'utilisation du test de diagnostic rapide dans l'angine en France. Ce test, recommandé en France depuis 1999, est simple d'utilisation en consultation, gratuit pour les médecins et non facturés aux patients. Pour autant, après sa mise à disposition par l'Assurance Maladie en 2002, il a été constaté une augmentation de son utilisation jusqu'en 2005 avec 53% des médecins libéraux ayant commandé au moins une fois des TDR et 2,3 millions de TDR angine commandés ; une diminution progressive a ensuite été observée avec 24,1% des médecins libéraux ayant commandé au moins une fois des TDR en 2010 et 1,4 millions de TDR commandés en 2013 (Girard, 2014). Dans une étude descriptive réalisée sur un échantillon de médecins généralistes en Savoie, les motifs de non utilisation des TDR angine étaient multiples : une préférence pour l'utilisation de score clinique, une perception du test comme un outil inutile et non fiable. Dans l'étude de Pulcini at al. (Pulcini et al., 2012), les motifs de non utilisation des TDR étaient : le temps nécessaire pour effectuer le test, la perception des attentes des patients concernant les antibiotiques et la perception que l'examen clinique était suffisant pour décider de prescrire un antibiotique. Au total, il est certain que l'utilisation du scanner thoracique remettrait en cause le raisonnement diagnostique des cliniciens ayant appris à établir leur diagnostic à partir des résultats d'une radiographie thoracique. Quand on sait qu'il faut en moyenne 17 ans aux médecins pour modifier leur pratique conformément aux données issues de la recherche (Frist, 2005), la mise en place d'une nouvelle stratégie diagnostique de PAC, intégrant le scanner thoracique, nécessiterait une campagne de sensibilisation et de formation des professionnels s'appuyant sur de solides données de la littérature, justifiant les bénéfices individuels et collectifs à l'utilisation de cet outil diagnostique. Il serait également utile de mettre en place avec les médecins concernés une stratégie d'amélioration des pratiques professionnelles basée sur un processus de conduite du changement (Varkey & Antonio, 2010).

3. Limites de nos travaux

Une des limites de nos travaux est qu'ils reposent tous sur les données de l'étude PACSACAN/ESCAPED dont nous pouvons discuter la validité externe. Le premier point de discussion concerne les caractéristiques des patients inclus. Premièrement, l'âge moyen des patients inclus était de 64,7 ans et 55,5% d'entre eux étaient âgées de 65 ans ou plus. Comparativement, dans l'étude CAPA (Partouche et *al.*, 2015), pour laquelle 886 patients ont été inclus en consultation de médecine générale, seuls 31% des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. L'interprétation de la radiographie thoracique et la mise en évidence d'un infiltrat est encore plus difficile pour les patients âgés, ce d'autant qu'ils présentent d'autres comorbidités comme l'insuffisance cardiaque ; il est probable que la supériorité diagnostique du scanner thoracique sur la radiographie thoracique soit encore plus importante pour les patients les plus âgés. Deuxièmement, 34,8% des patients inclus dans l'étude PACSCAN/ESCAPED avaient déjà reçu une antibiothérapie au moment de l'inclusion, avec une durée moyenne de symptômes de 7,4 jours. Ces deux éléments peuvent avoir modifié nos résultats, en particulier les valeurs des biomarqueurs (CRP et PCT) et les microorganismes identifiés. La CRP et la PCT ont des cinétiques différentes, qui varient en fonction de l'évolution du facteur inducteur, qu'il soit infectieux ou non. Les résultats des hémocultures des patients ayant préalablement reçu une antibiothérapie sont modifiés. Le délai entre l'apparition des symptômes des patients et la réalisation des examens microbiologiques a également des conséquences sur des résultats des PCR multiplex sur prélèvement nasopharyngé, dont la performance est la plus élevée dans les 48 premières heures après le début des symptômes. Nos résultats nécessiteraient donc d'être comparés à ceux de patients ayant une PAC, pris en charge en ville, et naïfs de toute antibiothérapie préalable. L'étude PneumoCAP qui est actuellement en cours (NCT03322670), va explorer, pour la première fois France, au plan biologique et microbiologique des patients ayant des symptômes cliniques et radiologiques de PAC, pris en charge en médecine générale. Il sera utile de comparer les données des études PACSCAN/ESCAPED et PneumoCAP tant sur les valeurs des biomarqueurs que les microorganismes identifiés. Enfin, il serait souhaitable que les résultats de l'étude PACSCAN/ESCAPED soient confirmés

par un essai randomisé comparant les stratégies diagnostiques avec et sans scanner thoracique, en ce qui concerne la mortalité, la durée d'hospitalisation, et les prescriptions antibiotiques.

4. Quelles conséquences sur les pratiques des cliniciens ?

Concernant la stratégie diagnostique, même si la méthodologie de l'étude PACSCAN/ESCAPED est totalement reproductible dans la cadre de la recherche clinique, il est évident qu'elle serait très difficilement applicable dans le cadre des soins, voire même inapplicable dans le cadre des soins ambulatoires. Cela montre bien que la question de la meilleure stratégie diagnostique est donc intimement liée à l'objectif recherché. Ces objectifs sont multiples et parfois antagonistes. Ils comportent notamment :

- L'optimisation du niveau de certitude diagnostique de PAC
- L'identification avec précision de l'étiologie microbiologique des PAC
- La réduction des prescriptions inappropriées d'antibiotiques en cas de suspicion de PAC
- La réduction de la mortalité en cas de PAC ou de symptômes de PAC
- La définition d'une stratégie diagnostique performante au plan médico-économique
- La définition d'une stratégie diagnostique performante sur le plan du délai et de facilité de mise en œuvre

Les objectifs d'une stratégie diagnostique sont également liés au contexte dans lequel elle est appliquée et aux priorités choisies par le clinicien, qui peuvent être influencées par plusieurs facteurs :

- Les caractéristiques du patient : signes de gravité, antécédents, comorbidités, urgence thérapeutique
- Le lieu de prise en charge du patient : domicile, cabinet médical, service d'accueil des urgences, service hospitalier
- La disponibilité des examens complémentaires
- Les ressources financières propres au patient

- Les contraintes économiques à l'échelle collective, à l'échelle du système de soins
- Les risques liés à la prescription inappropriée d'antibiotiques (individuels et collectifs)

Les différentes stratégies diagnostiques de la PAC nécessiteraient d'être évaluées sur le plan de la morbi-mortalité, de la réduction des prescriptions antibiotiques en volume et en durée, des coûts médicaux et des coûts indirects (absence au travail), par des analyses coût-efficacité (Auer *et al.,* 2009).

5. Et si le scanner thoracique était déjà dépassé ?

Si le scanner thoracique devient le nouvel examen de référence dans le diagnostic de la PAC, il n'est pas certain qu'il le reste longtemps. Depuis quelques années, nous assistons à l'arrivée de nouvelles technologies qui modifieront certainement nos pratiques. Au plan microbiologique, la métagénomique, permet par le séquençage haut débit d'ADN d'identifier des virus et des bactéries dans différents liquides biologiques (sang, LCR) (Parize *et al.*, 2017 ; Dekker, 2018), là où les techniques classiques sont mises en échec. Même si ces techniques sont aujourd'hui complexes et coûteuses à mettre en œuvre, il est possible que leur simplification et leur diffusion s'accélèrent dans les années à venir. De même, l'échographie thoracique, semble être un outil prometteur pour le diagnostic de PAC (Reissig *et al.*, 2012 ; Orso, Ban & Guglielmo, 2018 ; Orso, Guglielmo & Copetti, 2018), à plusieurs titres, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à la radiographie thoracique (Ye *et al.*, 2015), l'absence d'irradiation pour le patient et le développement d'appareils d'échographie portatifs facilitant leur utilisation en ambulatoire.

IX. Conclusion

En conclusion, alors que la pneumonie aiguë communautaire pourrait apparaître comme une « vieille maladie » bien connue des médecins, nos travaux ont permis de mettre en évidence toute la complexité du diagnostic de cette pathologie. Ces travaux se sont appuyés sur les données de l'étude PACSCAN/ESCAPED dont la qualité méthodologique et le caractère innovant par l'utilisation systématique du scanner thoracique, ont permis de diagnostiquer des PAC avec un haut niveau de certitude. Dans le contexte actuel d'antibiorésistance, la précision diagnostique permettant une prise en charge thérapeutique optimale est devenue un enjeu majeur. Même si l'amélioration du diagnostic de PAC par l'utilisation du scanner thoracique était attendue, ces résultats ont permis de discuter la place de la radiographie thoracique, gold standard radiologique selon les recommandations françaises, de générer de nombreux questionnements et de disctuter les données actuelles de la science. L'étape suivante serait aujourd'hui la mise en place d'un essai contrôlé randomisé pour évaluer l'impact de l'utilisation du scanner thoracique pour le diagnostic de PAC sur la mortalité, en comparant radiographie thoracique seule vs radiographie thoracique + scanner thoracique, cet essai devrait comporter une analyse médico-économique.

Le premier constat de notre travail est l'absence de consensus sur les critères d'inclusion de PAC dans les essais contrôlés randomisés pouvant aboutir à des conclusions erronées, en particulier pour des études de non infériorité. Il apparaît indispensable de définir un consensus à visée diagnostique, au moins dans le domaine de la recherche clinique.

Le second constat est que le développement de nouveaux outils diagnostiques biologiques, microbiologiques et iconographiques a permis de mieux comprendre cette pathologie. Pour autant, leur diffusion à grande échelle et leur adoption par les médecins sont encores incertaines. La multiplication et l'évolution permanente des connaissances médicales liées au développement de nouvelles technologies nécessitent d'accompagner les médecins dans l'appropriation de ces connaissances et la remise en cause leur pratique, voire même d'utiliser des outils d'aide à la décision.

Le troisième constat est qu'alors que la majorité des suspicions de PAC sont prises en charge

par des médecins généralistes, nous ne disposons que de peu données issues de patients pris en charge en ambulatoires, les publications sur les PAC sont principalement issues de données hospitalières, ce qui peut impacter la validité externe de leurs résultats. Il est aujourd'hui nécessaire que les médecins généralistes prennent conscience de la nécessité de s'impliquer dans des projets de recherche, afin de produire des données scientifiques permettant de produire des recommandations adaptées à leur pratique.

Enfin, l'exemple de la prise en charge des PAC est représentatif des pathologies infectieuses pour lesquelles il est encore possible d'améliorer les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Ces améliorations nécessitent une approche multifocale s'intéressant d'une part à la pertinence des critères diagnostiques, d'autre part à l'évaluation des outils diagnostiques sur le plan de la performance et de l'utilisabilité, et enfin à la capacité ou à la volonté des médecins de modifier leurs pratiques professionnelles.

X. Références

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante au cours des infections respiratoires basses de l'adulte et de l'enfant. 2005.

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au pount. 2010.

Albaum MN, Hill LC, Murphy M, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, et al. Interobserver reliability of the chest radiograph in community-acquired pneumonia. PORT Investigators. Chest. août 1996;110(2):343-50.

Albrich WC, Dusemund F, Bucher B, Meyer S, Thomann R, Kühn F, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin-guided antibiotic therapy in lower respiratory tract infections in « real life »: an international, multicenter poststudy survey (ProREAL). Arch Intern Med. 14 mai 2012;172(9):715-22.

Albrich WC, Müller B, Harbarth S. Antibiotic therapy in patients hospitalized with acute chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 22 sept 2010;304(12):1326; author reply 1326-1327.

Albrich WC, Pride MW, Madhi SA, Callahan J, Adrian PV, French R, et al. Multiplex Urinary Antigen Detection for 13 Streptococcus pneumoniae Serotypes Improves Diagnosis of Pneumococcal Pneumonia in South African HIV-Infected Adults. J Clin Microbiol. 2017;55(1):302-12.

Auer R, Rodondi N, Wasserfallen J-B, Aujesky D, Cornuz J. [Cost-effectiveness analyses: what doctors should know]. Rev Med Suisse. 25 nov 2009;5(227):2402, 2404-8.

Austrian R. A Brief History of Pneumococcal Vaccines. Drugs & Aging. 1 déc 1999;15(1):1-10.

Baudin C, Caruba S, Claessens Y-E. Diagnostic de pneumonie aiguë communautaire du sujet âgé aux urgences. Urgences, Chapitre 46. Société Française de Médecine d'Urgence ; 2013.

Bjarnason A, Westin J, Lindh M, Andersson L-M, Kristinsson KG, Löve A, et al. Incidence, Etiology, and Outcomes of Community-Acquired Pneumonia: A Population-Based Study. Open Forum Infect Dis. févr 2018;5(2):ofy010.

Bloomrosen M, Detmer DE. Informatics, evidence-based care, and research; implications for national policy: a report of an American Medical Informatics Association health policy conference. J Am Med Inform Assoc. avr 2010;17(2):115-23.

Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer E, Suter-Widmer I, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 18 avr 2015;385(9977):1511-8.

Bruns AHW, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, El Moussaoui R, Groenwold RHH, Prins JM, et al. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. Clin Microbiol Infect. mai 2011;17(5):763-8.

Burgel P-R. [Biological markers in respiratory infections]. Rev Mal Respir. avr 2009;26(4):456-7.

Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 20 oct 1999;282(15):1458-65.

Cals JWL, Schot MJC, de Jong SAM, Dinant G-J, Hopstaken RM. Point-of-care C-reactive protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. Ann Fam Med. avr 2010;8(2):124-33.

Chahwakilian P. Quelques données chiffrées sur les infections broncho-pulmonaires. In: Léophonte P, Mouton Y Repères sur les infections broncho-pulmonaires. Editions PIL. 2001. p. 14-25.

Chalmers JD, Singanayagam A, Akram AR, Mandal P, Short PM, Choudhury G, et al. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. Thorax. oct 2010;65(10):878-83.

Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. 21 févr 2004;363(9409):600-7.

Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med. 1 juill 2006;174(1):84-93.

Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. Thorax. avr 2011;66(4):340-6.

Claessens Y-E, Debray M-P, Tubach F, Brun A-L, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early Chest Computed Tomography Scan to Assist Diagnosis and Guide Treatment Decision for Suspected Community-acquired Pneumonia. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 15 oct 2015;192(8):974-82.

Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT). E. Pilly : Maladies infectieuses et et tropicales. 26e édition. 2018.

Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. BMJ. 18 mai 2010;340:c2096.

Cour des comptes. L'imagere médicale. Communication à la commission des affaires sociales du Sénat [Internet]. 2016 [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: https://www.ccomptes.fr/sites/default/files/EzPublish/20160511-imagerie-medicale.pdf

Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. Clin Microbiol Infect. juin 2015;21(6):608.e1-8.

Debray M, Khalil A, Duval X, Claessens Y, Loubet P, Carette M. Pneumonies aiguës communautaires. Quelle classification scanographique ? Journées Françaises de Radiologie, Paris 12-15 Octobre 2018.

Dekker JP. Metagenomics for Clinical Infectious Disease Diagnostics Steps Closer to Reality. J Clin Microbiol. 2018;56(9).

Dinh A, Benjamin D, Duran C, Deconinck L., Matt M, Senard 0 et al. Effectiveness of three days of beta-lactam antibiotics for hospitalized community-acquired pneumonia: a randomized non-inferiority double-blind trial. ECCMID 2018; 2018.

Dirou S, Voiriot G. [Anti-inflammatory drugs and community-acquired pneumonia]. Rev Mal Respir. oct 2015;32(8):841-4.

Dorca J, Torres A. Lower respiratory tract infections in the community: towards a more rational approach. Eur Respir J. août 1996;9(8):1588-9.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the EU [Internet]; 2017 nov [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf

Engel MF, Paling FP, Hoepelman AIM, van der Meer V, Oosterheert JJ. Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review. Fam Pract. août 2012;29(4):383-93.

Eurich DT, Marrie TJ, Minhas-Sandhu JK, Majumdar SR. Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia. A Prospective Cohort. Am J Respir Crit Care Med. 1 sept 2015;192(5):597-604.

Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. Fam Pract. févr 2009;26(1):10-21.

Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylen ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: a comprehensive evaluation. J Infect Dis. 1 août 2013;208(3):432-41.

Ferretti G, Jankowski A. [Radiation doses of radiological examinations of the thorax]. Rev Mal Respir. juin 2010;27(6):644-50.

File TM, Marrie TJ. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med. mars 2010;122(2):130-41.

Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 23 janv 1997;336(4):243-50.

Foolad F, Huang AM, Nguyen CT, Colyer L, Lim M, Grieger J, et al. A multicentre stewardship initiative to decrease excessive duration of antibiotic therapy for the treatment of community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother. 01 2018;73(5):1402-7.

Frei CR, Attridge RT, Mortensen EM, Restrepo MI, Yu Y, Oramasionwu CU, et al. Guideline-concordant antibiotic use and survival among patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit. Clin Ther. févr 2010;32(2):293-9.

Frist WH. Shattuck Lecture: health care in the 21st century. N Engl J Med. 20 janv 2005;352(3):267-72.

Gennis P, Gallagher J, Falvo C, Baker S, Than W. Clinical criteria for the detection of pneumonia in adults: guidelines for ordering chest roentgenograms in the emergency department. J Emerg Med. juin 1989;7(3):263-8.

Girard T. Le Test de Diagnostic Rapide dans l'angine est-il un enjeu de santé publique en Savoie ? 12 sept 2014 [cité 29 juin 2019]; Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01077874

Goossens H, Ferech M, Coenen S, Stephens P, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Comparison of outpatient systemic antibacterial use in 2004 in the United States and 27 European countries. Clin Infect Dis. 15 avr 2007;44(8):1091-5.

Guchev IA, Yu VL, Sinopalnikov A, Klochkov OI, Kozlov RS, Stratchounski LS. Management of nonsevere pneumonia in military trainees with the urinary antigen test for Streptococcus pneumoniae: an innovative approach to targeted therapy. Clin Infect Dis. 1 juin 2005;40(11):1608-16.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG, et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 15 avr 2009;48(8):1003-32.

Hedlund J, Hansson LO. Procalcitonin and C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia: correlation with etiology and prognosis. Infection. avr 2000;28(2):68-73.

Heffron R. Pneumonia, with Special Reference to Pneumococcus Lobar Pneumonia. Harvard University Press; 1979. 1110 p.

Hicks LA, Chien Y-W, Taylor TH, Haber M, Klugman KP, Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team. Outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible Streptococcus pneumoniae in the United States, 1996-2003. Clin Infect Dis. oct 2011;53(7):631-9.

Holm A, Pedersen SS, Nexoe J, Obel N, Nielsen LP, Koldkjaer O, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for predicting pneumonia in adults with lower respiratory tract infection in primary care. Br J Gen Pract. 1 juill 2007;57(540):555-60.

Holter JC, Müller F, Bjørang O, Samdal HH, Marthinsen JB, Jenum PA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. BMC Infect Dis. 15 févr 2015;15:64.

Hopstaken RM, Witbraad T, van Engelshoven JMA, Dinant GJ. Inter-observer variation in the interpretation of chest radiographs for pneumonia in community-acquired lower respiratory tract infections. Clin Radiol. août 2004;59(8):743-52.

Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 22 mars 2004;164(6):637-44.

Huang DT, Yealy DM, Angus DC, the ProACT Investigators. Procalcitonin-Guided Antibiotic Use. N Engl J Med. 15 2018;379(20):1973.

Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. Eur Respir J. août 1996;9(8):1590-5.

Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med. 30 juill 2015;373(5):415-27.

Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. Thorax. janv 2008;63(1):42-8.

Justo D, Lachmi S, Saar N, Joffe E, Atzmony L, Mashav N, et al. C-reactive protein velocity following antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and community acquired pneumonia. Eur J Intern Med. sept 2009;20(5):518-21.

Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. Chest. juin 2007;131(6):1865-9.

Klugman KP, Madhi SA, Albrich WC. Novel approaches to the identification of Streptococcus pneumoniae as the cause of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. 1 déc 2008;47 Suppl 3:S202-206.

Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(4):441-51.

Loubet P, Tubiana S, Claessens YE, Epelboin L, Ficko C, Le Bel J, et al. Community acquired pneumonia in the emergency department: an algorithm to facilitate diagnosis and guide chest CT-scan indication. Clinical Microbiology and Infection [Internet]. First published online 5 juill 2019.

Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. Am J Med. sept 2007;120(9):783-90.

Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. oct 2009;64 Suppl 3:iii1-55.

Lim WS, Levy ML, Macfarlane JT, British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia Guidelines Committee. Community acquired pneumonia. Management in primary care. BMJ. 19 août 2010;341:c4469.

Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA, British Thoracic Society. British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together. Thorax. juill 2015;70(7):698-700.

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. mai 2003;58(5):377-82.

Liu Y-F, Gao Y, Chen M-F, Cao B, Yang X-H, Wei L. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China. BMC Infect Dis. 2013;13:309.

Ludes C, Schaal M, Labani A, Jeung M-Y, Roy C, Ohana M. [Ultra-low dose chest CT: The end of chest radiograph?]. Presse Med. mars 2016;45(3):291-301.
Mandell LA. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. Infect Dis Clin North Am. déc 2004;18(4):761-76, vii.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 1 mars 2007;44 Suppl 2:S27-72.

Mayaud C, Fartoukh M, Prigent H, Parrot A, Cadranel J. [Critical evaluation and predictive value of clinical presentation in out-patients with acute community-acquired pneumonia]. Med Mal Infect. déc 2006;36(11-12):625-35.

Melbye H, Stocks N. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? Aust Fam Physician. juill 2006;35(7):513-7.

Mérens A. Outils diagnostiques biomoléculaires : quel impact ? 20es Journées Nationales d'Infectiologie, Lyon 5-7 juin 2019.

Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. Arch Intern Med. 14 juill 1997;157(13):1453-9.

Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. Ann Intern Med. 21 janv 2003;138(2):109-18.

Ministère des Solidarités et de la Santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf

Minnaard MC, de Groot JAH, Hopstaken RM, Schierenberg A, de Wit NJ, Reitsma JB, et al. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data. CMAJ. 16 janv 2017;189(2):E56-63.

Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2007;7:10.

Musher DM, Abers MS, Bartlett JG. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clin Infect Dis. 30 oct 2017;65(10):1736-44.

Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. New England Journal of Medicine. 23 oct 2014;371(17):1619-28.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). National Clinical Guideline Centre (UK). Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults [Internet]. London (UK); 2014 [cité 29 juin 2019]. (National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK263426/

Niederman MS. Biological markers to determine eligibility in trials for community-acquired pneumonia: a focus on procalcitonin. Clin Infect Dis. 1 déc 2008;47 Suppl 3:S127-132.

Noorani HZ, Adams E, Pitrak D, Belinson S, Aronson N. Future Research Needs on Procalcitonin-Guided Antibiotic Therapy: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 78 [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 [cité 29 juin 2019]. (AHRQ Future Research Needs Papers). Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196431/

O'Brien WT, Rohweder DA, Lattin GE, Thornton JA, Dutton JP, Ebert-Long DL, et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray? J Am Coll Radiol. sept 2006;3(9):703-6.

OCDE (2019), Tomodensitomètres (scanners) (indicateur). doi: 10.1787/a7ffd2cf-fr (Consulté le 29 juin 2019) [Internet]. theOECD. [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: http://data.oecd.org/fr/healthcqt/tomodensitometres-scanners.htm

Orso D, Ban A, Guglielmo N. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in childhood: a systematic review and meta-analysis. J Ultrasound. sept 2018;21(3):183-95.

Orso D, Guglielmo N, Copetti R. Lung ultrasound in diagnosing pneumonia in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med. oct 2018;25(5):312-21.

Ortqvist A, Hedlund J, Wretlind B, Carlström A, Kalin M. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired pneumonia. Scand J Infect Dis. 1995;27(5):457-62.

Parize P, Muth E, Richaud C, Gratigny M, Pilmis B, Lamamy A, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study. Clin Microbiol Infect. août 2017;23(8):574.e1-574.e6.

Partouche H, Buffel du Vaure C, Personne V, Le Cossec C, Garcin C, Lorenzo A, et al. Suspected community-acquired pneumonia in an ambulatory setting (CAPA): a French prospective observational cohort study in general practice. NPJ Prim Care Respir Med. 12 mars 2015;25:15010.

Personne V, Chevalier J, Buffel du Vaure C, Partouche H, Gilberg S, de Pouvourville G. CAPECO: Cost evaluation of community acquired pneumonia managed in primary care. Vaccine. 27 avr 2016;34(19):2275-80.

Porath A, Schlaeffer F, Lieberman D. The epidemiology of community-acquired pneumonia among hospitalized adults. J Infect. janv 1997;34(1):41-8.

Prendki V, Scheffler M, Huttner B, Garin N, Herrmann F, Janssens J-P, et al. Low-dose computed tomography for the diagnosis of pneumonia in elderly patients: a prospective, interventional cohort study. Eur Respir J. mai 2018;51(5).

Prendki V, Huttner B, Marti C, Mamin A, Fubini PE, Meynet MP, et al. Accuracy of comprehensive PCR analysis of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for CT-scan-confirmed pneumonia in elderly patients: a prospective cohort study. Clin Microbiol Infect. 12 janv 2019;

Pride MW, Huijts SM, Wu K, Souza V, Passador S, Tinder C, et al. Validation of an immunodiagnostic assay for detection of 13 Streptococcus pneumoniae serotype-specific polysaccharides in human urine. Clin Vaccine Immunol. août 2012;19(8):1131-41.

Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. Lancet. 12 sept 2015;386(9998):1097-108.

Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. J Antimicrob Chemother. juin 2012;67(6):1540-6.

Reddington K, Tuite N, Barry T, O'Grady J, Zumla A. Advances in multiparametric molecular diagnostics technologies for respiratory tract infections. Curr Opin Pulm Med. mai 2013;19(3):298-304.

Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. Chest. oct 2012;142(4):965-72.

Rello J, Rodriguez R, Jubert P, Alvarez B. Severe community-acquired pneumonia in the elderly: epidemiology and prognosis. Study Group for Severe Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis. oct 1996;23(4):723-8.

Ricard J-D, Messika J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. Eur Respir J. sept 2015;46(3):876-7.

Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. Clin Infect Dis. 15 janv 2004;38(2):222-6.

Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, Brody O, Skiest DJ, Lindenauer PK. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA. 26 mai 2010;303(20):2035-42.

Ruiz-González A, Falguera M, Nogués A, Rubio-Caballero M. Is Streptococcus pneumoniae the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. Am J Med. avr 1999;106(4):385-90.

Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. Lancet. 9 avr 2011;377(9773):1264-75.

Saba G, Andrade LF, Gaillat J, Bonnin P, Chidiac C, Illes H-G, et al. Costs associated with community acquired pneumonia in France. Eur J Health Econ. mai 2018;19(4):533-44.

Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, Deloria-Knoll M, O'Brien KL, AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. PLoS ONE. 2013;8(4):e60273.

Schuers M. Schuers M, Rossignol L, Laouénan C, Le Bel J, Pasque A, Guihard H, Aubert JP, Aubin-Auger I. Prise en charge des infections respiratoires basses en soins primaires en France : une étude transversale. exercer 2016;127:196-203.

Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 22 sept 2011;9:107.

Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. JAMA. 9 sept 2009;302(10):1059-66.

Self WH, Courtney DM, McNaughton CD, Wunderink RG, Kline JA. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. Am J Emerg Med. févr 2013;31(2):401-5.

Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. J Infect Dis. 15 févr 2016;213(4):584-91.

Siemieniuk RAC, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 6 oct 2015;163(7):519-28.

Singal BM, Hedges JR, Radack KL. Decision rules and clinical prediction of pneumonia: evaluation of low-yield criteria. Ann Emerg Med. janv 1989;18(1):13-20.

Société Française de Microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale (REMIC). 6eme édiion. 2018.

Spallek H, Song M, Polk DE, Bekhuis T, Frantsve-Hawley J, Aravamudhan K. Barriers to implementing evidence-based clinical guidelines: a survey of early adopters. J Evid Based Dent Pract. déc 2010;10(4):195-206.

Syrjälä H, Broas M, Suramo I, Ojala A, Lähde S. High-resolution computed tomography for the diagnosis of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis. août 1998;27(2):358-63.

Taytard A, Daures JP, Arsac P, Chirumberro JL, Grignet JP, Micoud M, et al. [Management of lower respiratory tract infections by general practitioners in France]. Rev Mal Respir. avr 2001;18(2):163-70.

Teepe J, Broekhuizen BDL, Loens K, Lammens C, Ieven M, Goossens H, et al. Predicting the presence of bacterial pathogens in the airways of primary care patients with acute cough. CMAJ. 16 janv 2017;189(2):E50-5.

Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. JAMA. 17 févr 2015;313(7):677-86.

Upchurch CP, Grijalva CG, Wunderink RG, Williams DJ, Waterer GW, Anderson EJ, et al. Community-Acquired Pneumonia Visualized on CT Scans but Not Chest Radiographs: Pathogens, Severity, and Clinical Outcomes. Chest. mars 2018;153(3):601-10.

van der Meer V, Neven AK, van den Broek PJ, Assendelft WJJ. Diagnostic value of C reactive protein in infections of the lower respiratory tract: systematic review. BMJ. 2 juill 2005;331(7507):26.

van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuithoff NPA, de Jong PA, Coenen S, et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. BMJ. 2013;346:f2450.

Varkey P, Antonio K. Change management for effective quality improvement: a primer. Am J Med Qual. août 2010;25(4):268-73.

Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, Raga-Luria X, Gomez-Bertomeu F, EPIVAC Study Group. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. Respir Med. févr 2009;103(2):309-16.

Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med. 3 juin 2019;8(6).

Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. Arch Intern Med. 25 févr 2008;168(4):351-6.

Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect. nov 2011;17 Suppl 6:E1-59.

Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults. BMJ. 10 juill 2017;358:j2471.

Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 8 mai 2014;370(19):1863.

Yang M, Yan Y, Yin X, Wang BY, Wu T, Liu GJ, et al. Chest physiotherapy for pneumonia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 [cité 30 juin 2019];(2). Disponible sur: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006338.pub3/information

Ye X, Xiao H, Chen B, Zhang S. Accuracy of Lung Ultrasonography versus Chest Radiography for the Diagnosis of Adult Community-Acquired Pneumonia: Review of the Literature and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2015;10(6):e0130066.

Young M, Marrie TJ. Interobserver variability in the interpretation of chest roentgenograms of patients with possible pneumonia. Arch Intern Med. 12 déc 1994;154(23):2729-32.