

## Étude TROD-Ville

Étude randomisée en cluster de type stepped wedge évaluant l'impact de l'utilisation de TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS) sur la prescription antibiotique dans la population générale en milieu communautaire

Version du protocole n° 1.2 du 20/09/2024

Investigateur coordonnateur	Pr Aurélien DINH Structure principale de rattachement : Hôpital Raymond-Poincaré – Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Garches Téléphone : 01.77.10.77.60 Courriel : <a href="mailto:aurelien.dinh@aphp.fr">aurelien.dinh@aphp.fr</a>
Méthodologiste	Dr Jacques ROPERS Responsable-adjoint de l'URC Pitié-Salpêtrière Hôpital Pitié-Salpêtrière Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) et par délégation : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux
Structure chargée du suivi de la recherche	Unité de Recherche Clinique (URC) Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83, bd de l'hôpital, 75013 Paris

## PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

### Titre et acronyme de l'étude :

Étude randomisée en clusters de type stepped wedge évaluant l'impact de l'utilisation de TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS) sur la prescription antibiotique dans la population générale en milieu communautaire au cours d'une saison automne-hiver : **TROD-Ville**

### Version du protocole n°1.2 du 20/09/2024

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### LE COORDINATEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET

Pr Aurélien Dinh Chef du Service de maladies infectieuses et tropicales Hôpital Raymond-Poincaré Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Garches	Date :  Signature
--	-------------------------

### COORDINATEUR ASSOCIÉ

Dr Jacques ROPERS Méthodologiste Responsable-adjoint de l'URC Pitié-Salpêtrière Hôpital Pitié-Salpêtrière Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
---

### COMITÉ SCIENTIFIQUE

Aurélien Dinh (PUPH, Infectiologue) Emma D'Anglejan (Infectiologue) Nicolas de Chanaud (Médecine Générale) Jean-Louis Herrmann (PUPH, microbiologie) Josselin Le Bel (MCU, Médecine Générale) Mathie Lorrot (PUPH, Pédiatre) Catherine Romain (Pédiatre libérale, membre réseau Activ) Jacques Ropers (Méthodologiste et responsable-adjoint de l'URC Pitié-Salpêtrière) Isabelle Durand-Zaleski (PUPH, URCEco Île-de-France, Hôpital de l'Hôtel-Dieu) Dr Samy TAHA (CRATB Ile de France)
--

## TABLE DES MATIÈRES

<b>1.</b>	<b>SYNOPSIS</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCTION - JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE</b>	<b>10</b>
2.1	État actuel des connaissances au regard de la recherche	10
2.2	Bénéfices, risques et contraintes pour le patient participant à la recherche	11
<b>3.</b>	<b>OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT DE LA RECHERCHE</b>	<b>12</b>
3.1	Objectif et critère de jugement principal	12
3.2	Objectifs et critères de jugement secondaires	12
<b>4.</b>	<b>CRITÈRES DE SÉLECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE</b>	<b>13</b>
4.1	Critères d'inclusion	13
4.2	Critères de non-inclusion	13
<b>5.</b>	<b>DESCRIPTION DE L'ÉTUDE</b>	<b>13</b>
5.1	Type d'étude	13
5.2	Périodes d'étude	13
5.3	Déroulement de la recherche	14
5.3.1	Médecins investigateurs	14
5.3.2	Modalités de recrutement	14
5.3.3	Modalités de prise charge des patients	14
5.4	Règles d'arrêt	15
5.4.1	Critères et procédure en cas d'arrêts prématurés de participation à l'étude	15
5.4.2	Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche	15
5.5	Tableau récapitulatif du déroulement de l'étude	16
5.6	Calendrier de l'étude	16
5.7	Réalisations des TROD et PCR multiplex respiratoire	17
5.8	Distinction soins-recherche	17
<b>6.</b>	<b>DESCRIPTION DES INTERVENTIONS DE L'ÉTUDE</b>	<b>18</b>
<b>7.</b>	<b>ANALYSES STATISTIQUES</b>	<b>18</b>
7.1	Nombre de praticiens et de sujets à inclure	18
7.2	Description des analyses statistiques utilisées	20
7.2.1	Choix des personnes à inclure dans les analyses	20
7.2.2	Analyses descriptives	20
7.2.3	Analyse du critère de jugement principal	20
7.2.4	Analyse médico-économique	20
7.2.5	Analyse des critères de jugement secondaires	21
7.3	Gestion des modifications apportées au plan statistique initial	21
<b>8.</b>	<b>VIGILANCE</b>	<b>21</b>
<b>9.</b>	<b>COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE</b>	<b>22</b>
9.1	Comité de pilotage	22
9.2	Comité scientifique	22

<b>10. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ</b>	<b>22</b>
10.1 Organisation générale	22
10.2 Stratégie d'ouverture des centres	23
10.3 Contrôle qualité des données	23
10.4 Cahier d'observation	23
10.5 Gestion des non conformités	23
10.6 Audit	24
10.7 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal	24
<b>11. DISPOSITIONS RÉGLEMENTAIRES</b>	<b>24</b>
11.1 Note d'information et recueil du consentement	24
11.2 Obligations légales	25
11.3 Demande d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes	25
11.4 Information de l'ANSM	25
11.5 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés	25
11.6 Modifications de la recherche	25
11.7 Rapport final de la recherche	26
11.8 Archivage	26
11.9 Droit d'accès aux données et documents source	26
11.9.1 Recueil des données	26
11.9.2 Accès aux données	27
11.9.3 Documents source	27
11.9.4 Confidentialité des données	27
11.10 Conservation des documents et données de la recherche	28
<b>12. ASSURANCE ET FINANCEMENT</b>	<b>28</b>
12.1 Assurance	28
12.2 Financement	28
<b>13. RÈGLES RELATIVES À LA PUBLICATION ET RAPPORT FINAL</b>	<b>28</b>
13.1 Rapport final	29
13.2 Communication et publication des résultats	29
<b>14. RÉFÉRENCES</b>	<b>30</b>
<b>15. ANNEXES</b>	<b>31</b>
15.1 Annexe 1 – Liste des centres	31
15.2 Résultats des simulations préparatoires	31

## 1. SYNOPSIS

<b>TITRE DU PROJET</b>	Étude randomisée en cluster évaluant l'impact de l'utilisation de TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS) sur la prescription antibiotique dans la population générale en milieu communautaire.
<b>ACRONYME</b>	TROD-Ville
<b>COORDINATEUR SCIENTIFIQUE DU PROJET</b>	Aurélien DINH Courriel : <a href="mailto:aurelien.dinh@aphp.fr">aurelien.dinh@aphp.fr</a> Structure principale de rattachement : Hôpital Raymond-Poincaré Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Garches
<b>PROMOTEUR</b>	Direction de la Recherche Clinique et l'Innovation Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
<b>JUSTIFICATION DE LA RECHERCHE</b>	<p>La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur de santé publique mondial. En France, cette résistance est estimée être à l'origine de 158 000 infections annuelles (127 000 à 245 000), dont près de 16 000 infections invasives, et de 12 500 décès/an. Le surcoût des antibiotiques en ville en France par rapport à la moyenne des pays européens les plus vertueux est de 441 millions d'euros.</p> <p>Réduire l'exposition antibiotique en limitant leur prescription aux situations où ils sont indispensables est un des leviers majeurs pour ralentir l'émergence des résistances.</p> <p>La grande majorité des antibiotiques est prescrite en médecine ambulatoire (90 % de la consommation, soit 125 millions d'unités/an). En France, les infections des voies respiratoires sont à l'origine de 7 prescriptions sur 10 en soins primaires.</p> <p>Or, la majorité des infections respiratoires sont d'origine virale (virus grippaux, virus respiratoire syncytial (VRS), SARS-CoV-2, mais aussi rhinovirus, métagneumovirus etc). La présentation clinique de ces infections est souvent peu spécifique. L'absence de diagnostic étiologique microbiologique conduit à la prescription inutile d'antibiotiques dans de nombreux cas d'infections virales.</p> <p>Les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) récemment mis à disposition peuvent rechercher conjointement les VRS, virus de la grippe et SARS-CoV-2. Ils permettent un diagnostic d'infection virale en consultation et devraient permettre d'éviter les prescriptions antibiotiques dans ces situations. En outre, il s'agit de tests simples et réalisables en routine (moins de 15 minutes) ne nécessitant ni équipement ni compétences technique spécifique.</p> <p>Réduire les prescriptions inappropriées de traitements antibiotiques dans les infections respiratoires d'origine virale est donc une priorité de santé publique qui est susceptible d'avoir un impact important sur les résistances bactériennes, mais aussi sur l'incidence des effets indésirables et sur les coûts liés à ces traitements.</p>

	<p>Cette étude vise, à la demande de la Haute Autorité de Santé, et faisant suite à son évaluation réalisée en juin 2023, à estimer l'impact des TROD triplex (détection COVID-19/grippe/VRS) sur les prescriptions antibiotiques dans la population générale en milieu communautaire chez des patients présentant un syndrome infectieux, et d'autre part à produire des données (comparatives à la RT-PCR) permettant de mieux estimer les performances diagnostiques, sensibilités et spécificités, du test utilisé dans l'étude.</p>
<p><b>OBJECTIF ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</b></p>	<p><b>Objectif principal :</b></p> <p>Évaluer l'impact de l'utilisation de TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS) sur la prescription antibiotique dans la population générale en milieu communautaire au cours de la saison automne-hiver 2023-2024.</p> <p><b>Critère de jugement principal :</b></p> <p>Variation de la probabilité de prescription d'un traitement antibiotique entre des périodes adjacentes différant par l'utilisation de tests (schéma de type <i>stepped wedge</i>) : 1<sup>es</sup> périodes pendant lesquelles les médecins prescrivent, ou non, des antibiotiques de manière probabiliste comme à l'accoutumée, suivies par des périodes de même durée pendant lesquelles la prescription antibiotique est guidée par les résultats de tests TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS). L'ensemble des prescriptions antibiotiques reçues par les patients jusqu'à J14 seront prises en compte, prescrites à l'issue de la consultation ayant donné lieu à l'inclusion ou au cours de consultations secondaires à celle-ci.</p>
<p><b>OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</b></p>	<p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer entre les deux périodes de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>o les fréquences de re-consultations des patients dans les 14 jours suivant l'inclusion</li> <li>o les proportions de patients avec une hospitalisation secondaire dans les 14 jours suivant l'inclusion</li> <li>o la consommation totale d'antibiotiques dans les 14 jours suivant l'inclusion</li> </ul> </li> <li>- Réaliser une étude médico-économique de type coût conséquences.</li> <li>- Évaluer l'impact de ces tests selon les caractéristiques des patients (âge, antécédents, symptômes initiaux, etc.) et des prescripteurs (âge, zone géographique, modalités d'exercice, ROSP, etc.).</li> <li>- Évaluer la proportion de COVID-19/grippe/VRS pendant la période interventionnelle au sein des patients présentant l'ensemble des symptômes d'infection respiratoire décrits</li> <li>- Estimer les sensibilités et spécificités du TROD vis-à-vis de l'identification des différents virus réalisée par PCR multiplex respiratoire de type « panel haut ».</li> </ul>

	<p><b>Critères de jugement secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients nécessitant une nouvelle consultation médicale entre l'inclusion et J14 dans les deux groupes</li> <li>- Pourcentage de patients nécessitant une hospitalisation secondaire entre l'inclusion et J14</li> <li>- Consommation antibiotique totale à J14</li> <li>- Coût total de la prise en charge des patients</li> <li>- Pourcentage de patients avec résultats de TROD positif aux virus étudiés pendant la période interventionnelle</li> <li>- Pourcentage de patients COVID-19/grippe/VRS selon les résultats de la PCR et du TROD</li> <li>- Estimation des sensibilités et spécificités du TROD vis-à-vis des différents virus.</li> </ul>
<p><b>PLAN EXPERIMENTAL</b></p>	<p>Étude randomisée en cluster de type <i>stepped wedge</i> : la période de participation de chaque médecin participant sera déterminée par tirage au sort, avec une répartition de leur participation tout au long de la période épidémique, avec pour chacun d'eux, une 1<sup>re</sup> période contrôle sans test suivie d'une 2<sup>e</sup> période expérimentale avec utilisation des tests, et recueil des prescriptions antibiotiques au cours des 2 périodes.</p> <p>Les périodes seront définies pour chaque médecin participant en fonction du nombre de patients qu'il anticipe de pouvoir inclure sur une durée maximale de 10 jours. Lorsque le nombre de 10 patients prévu sera atteint pendant la période sans test (1<sup>re</sup> période), le médecin passera à la 2<sup>e</sup> période avec tests pour 10 autres patients.</p>
<p><b>POPULATION CONCERNEE</b></p>	<p>Patients atteints d'infections respiratoires pris en charge en ville</p>
<p><b>CRITERES D'ELIGIBILITE</b></p>	<p>Les <b>critères d'inclusion</b> sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient âgé <math>\geq 1</math> an</li> <li>- Présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Soit une fièvre (température supérieure à 38°C mesurée par le patient ou le médecin) dans les 72 dernières heures, et l'une des associations de symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Rhinorrhée (sécrétions de couleur blanche, jaune ou verte) et/ou obstruction nasale, et toux</li> <li>b) Courbatures, toux, et fatigue</li> <li>c) Odynophagie, et TROD angine (strepto-test) négatif</li> <li>d) Toux</li> <li>e) Otagie</li> </ol> </li> <li>○ Soit une suspicion d'infection respiratoire basse : signes d'infection (fréquence respiratoire <math>&gt; 20</math>/min, fréquence cardiaque <math>&gt; 100</math>/min, fatigue, courbatures, frissons, ou fièvre), associés à des signes de localisation pulmonaire [toux, expectorations, douleur thoracique, anomalie auscultatoire (ronchis et crépitants, voire sibilants)]</li> </ul> </li> <li>- Ayant donné son consentement éclairé (selon âge, modalités de recueil différentes)</li> </ul> <p>Les principaux <b>critères de non-inclusion</b> sont :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nécessité d'une hospitalisation</li> <li>- Absence de sécurité sociale</li> <li>- Présence d'une infection non respiratoire nécessitant un traitement antibiotique concomitant</li> </ul>
<p><b>DEROULEMENT PRATIQUE DU PROJET</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- À J0, tous les patients présentant un syndrome infectieux respiratoire compatible avec une infection virale seront informés de l'étude et invités à y participer par l'investigateur. Après signature du consentement, le patient sera inclus, et selon la période de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> <li>o En 1<sup>re</sup> période Contrôle : les signes cliniques et la prescription ou non d'un antibiotique seront recueillis ;</li> <li>o En 2<sup>e</sup> période Expérimentale : un TROD sera réalisé, son résultat, les signes cliniques et la prescription ou non d'un antibiotique seront recueillis. Pour 750 patients, un prélèvement naso-pharyngé sera effectué pour l'identification des virus par PCR.</li> </ul> </li> <li>- À 14 jours après l'inclusion (J14) : l'évolution clinique du patient, sa consommation antibiotique totale, ainsi que les éventuelles nouvelles consultations et/ou hospitalisations seront recueillies via un auto-questionnaire en ligne ((le patient recevra un SMS/courriel pour l'inviter à se connecter et répondre au questionnaire à J13 au soir puis un rappel ; en cas de non-réponse, le patient recevra à nouveau un SMS/courriel de rappel à J16. S'il ne répond toujours pas au questionnaire, un appel téléphonique par un technicien d'étude clinique sera réalisé entre J18 et J30 pour recueillir ces informations).</li> </ul>
<p><b>NOMBRE DE PATIENTS/PRATICIENS</b></p>	<p>200 praticiens participeront à l'étude afin d'avoir une représentativité adéquate de ces médecins et conférer à l'étude une capacité adéquate de généralisation de ses résultats.</p> <p>Avec une dizaine de patients inclus par période et par médecin participant, un effectif de l'ordre de 4000 patients inclus est anticipé.</p> <p>À noter que le nombre de praticiens et de patients inclus ne sont pas déterminés dans l'objectif de mise en évidence d'une différence significative, par un test statistique, mais de manière empirique dans l'objectif de produire des estimations suffisamment informatives pour éclairer les décisions publiques.</p> <p>Nous avons réalisé une série de simulations qui montrent la possibilité d'anticiper une précision satisfaisante de l'estimation de l'impact de l'utilisation du TROD sur la proportion de mise sous traitement antibiotique, avec un intervalle de confiance à 95 % de la différence des proportions dont l'étendue serait de l'ordre de 5.5-6 %, autrement dit avec une précision de l'ordre de <math>\pm 3</math> %.</p> <p>Bien que l'objectif de l'étude ne soit pas celle de la recherche d'une différence significative, les simulations réalisées montrent aussi que la puissance statistique de l'étude pour démontrer au risque alpha bilatéral de 5 % l'existence d'un impact sur la proportion de mise sous traitement antibiotique est également satisfaisante puisqu'elle est rapidement très élevée, dépassant 80 % pour de modestes effets inférieurs à 5 %, et atteignant une puissance proche de 100 % pour une réduction en valeur absolue de 6.5 % du pourcentage de</p>

	<p>patients mis sous traitement antibiotique.</p> <p>La réalisation des prélèvements supplémentaires pour l'identification des virus par PCR respiratoire multiplex de type « panel haut » (virus + bactéries intracellulaires) dans l'objectif d'estimer les sensibilités et spécificités sera réalisée chez 40 % des praticiens participants et concernera environ 750 sujets.</p>
<b>METHODES STATISTIQUES</b>	<p>L'analyse statistique principale fera appel à des modèles logistiques marginaux prenant en compte la corrélation entre les données issues des mêmes praticiens par l'approche GEE (Generalized Estimating Equations). Les analyses seront réalisées globalement et dans les sous-groupes d'intérêt définis par les caractéristiques des patients (âge, antécédents, symptômes initiaux) ou des médecins (âge, zone géographique, modalités d'exercice, ROSP).</p> <p>Une analyse médico-économique de type coût-conséquence sera réalisée avec un périmètre correspondant à celui du système de soins (pas de pertinence d'inclure le médico-social) avec une analyse secondaire incluant les arrêts maladie. L'horizon temporel sera de 14 jours. Les conséquences sont mesurées pour les patients (nombre de jours sans antibiotique, nombre de consultations, nombre de passages SAU et nombre de jours d'hospitalisation MCO), les médecins (facilité de réalisation des TROD, rapidité du résultat, temps passé), le nombre de prescriptions d'antibiotique évitées (intérêt de santé publique), le coût total du point de vue du producteur de soins et également du point de vue de l'assurance maladie. Les ressources du secteur médical sont les hospitalisations et passages aux urgences ; les consultations médicales sont valorisées à partir des tarifs et les prescriptions d'antibiotique des prix publics. Nous estimerons une différence de coût entre les périodes avec et sans TROD. L'analyse secondaire valorisera les journées de travail perdues 1) au montant de l'indemnité journalier de l'assurance maladie, 2) en estimant la perte de production correspondante.</p>
<b>CALENDRIER PREVISIONNEL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée d'inclusion : 5 mois</li> <li>- Durée de participation des patients : 14 jours ; 30 jours au maximum en cas d'appel par un technicien de recherche clinique</li> <li>- Durée totale : 5 mois et 30 jours au maximum</li> </ul>
<b>FINANCEMENT</b>	Ministère de la Santé

## **2. INTRODUCTION - JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE**

### **2.1 État actuel des connaissances au regard de la recherche**

Une émergence rapide de souches bactériennes résistantes se produit dans le monde entier, mettant en danger l'efficacité des antibiotiques, qui ont transformé la médecine et sauvé des millions de vies [1].

En effet, plusieurs décennies après que les premiers patients ont été traités avec des antibiotiques, les infections bactériennes sont redevenues une menace [2], en raison de la sur-utilisation et de la mauvaise utilisation de ces médicaments, ainsi que du manque de développement de nouveaux médicaments par l'industrie pharmaceutique.

La montée de la résistance aux antimicrobiens a un impact négatif sur le contrôle des infections bactériennes en termes de stratégie de traitement et de durée d'hospitalisation. En Europe, le fardeau de la résistance aux antimicrobiens a été estimé à 25 000 décès, soit une différence moyenne de 2,5 jours supplémentaires d'hospitalisation pour les patients et un coût global d'environ 1,5 milliard d'euros par an [3]. En France, elle a entraîné un nombre estimé de 158 000 infections (127 000 à 245 000), dont près de 16 000 infections invasives (bactériémie, méningite), et 12 500 décès par an [4]. Par ailleurs, par rapport aux autres pays européens, la France supporte un coût supplémentaire en antibiotiques de 441 millions d'euros [5].

Par conséquent, des efforts coordonnés pour mettre en œuvre de nouvelles politiques, renouveler les efforts de recherche et poursuivre les mesures visant à gérer la crise sont nécessaires [2,6].

Réduire l'utilisation inutile d'antibiotiques est l'une des mesures clés pour ralentir la progression de la résistance aux antimicrobiens, permettant ainsi à nos médicaments actuellement disponibles de durer plus longtemps.

Dans ce contexte, réduire l'utilisation des traitements antibiotiques au cours des infections respiratoires aux situations où elles sont absolument nécessaires aiderait considérablement à lutter contre la résistance aux antimicrobiens en réduisant la pression sélective des antibiotiques sur la flore endogène des patients, empêchant ainsi la sélection de souches résistantes et l'acquisition de nouveaux mécanismes de résistance [7–9].

Les antibiotiques sont majoritairement prescrits en médecine ambulatoire (90 % de la consommation globale, soit 125 millions d'unités par an) [10].

En France, en milieu communautaire, les infections des voies respiratoires sont responsables de 7 prescriptions sur 10 [10]. Aux États-Unis, ces infections représentent également la principale cause de prescription d'antibiotiques chez les adultes en ville [11]. Par conséquent, réduire les prescriptions des antibiotiques dans ces cas est une priorité et aurait un impact important.

Les infections respiratoires virales aiguës sont très fréquentes en ville et un motif fréquent de consultations et de recours aux soins en particulier en période hivernale. Le traitement approprié de ces infections est essentiellement symptomatique et ne nécessite pas d'antibiotique, alors que l'augmentation de la prescription d'antibiotiques de façon parallèle aux syndromes grippaux en démontre leur mésusage fréquent.

Ces infections présentent généralement des signes cliniques variés, souvent peu spécifiques (fièvre, toux...) qui peuvent être difficiles à différencier des infections bactériennes et sont souvent traitées empiriquement par antibiotiques à défaut de diagnostic microbiologique.

De nouveaux tests de type TROD (Tests Rapides d'Orientation Diagnostiques) détectant le ou les antigènes de certains virus respiratoires, notamment des TROD triplex détectant les virus

grippaux, SARS-CoV-2 et VRS, sont maintenant disponibles. Ces tests sont facilement réalisables en consultation (moins de 15 minutes), et sont donc adaptés aux soins ambulatoires.

En juin 2023, la HAS ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3445214/fr/la-has-se-prononce-sur-l-interet-medical-des-trod-grippe/covid-19/vrs](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3445214/fr/la-has-se-prononce-sur-l-interet-medical-des-trod-grippe/covid-19/vrs)) concluait son évaluation par la conclusion que *« sous certaines conditions (cf. infra), la recherche rapide antigénique de ces virus par un TROD grippe/COVID ou grippe/COVID/VRS peut présenter un intérêt médical à l'échelon populationnel (impact de santé publique) qui justifierait une prise en charge par la collectivité du fait d'un bénéfice potentiel pour le système de santé, les soignants et les parents/patients en période hivernale. »* tout en soulignant que *« la situation française est critique vis-à-vis du mésusage en matière de prescription d'antibiotiques, particulièrement en présence d'infections respiratoires aiguës. Ainsi, l'utilisation de ces tests pourrait participer à la baisse de la consommation d'antibiotiques en ville, qui reste élevée malgré les actions importantes d'information auprès des professionnels et du public. »*

La HAS demandait que des études soient menées pour établir les performances diagnostiques et conforter l'impact populationnel de ces TROD.

Cette étude, réalisée à la demande de la HAS, et faisant suite à son évaluation réalisée en juin 2023, vise donc d'une part à évaluer l'impact sur la prescription antibiotique de la mise à disposition d'un test antigénique triplex (détection COVID-19/grippe/VRS) en milieu communautaire chez des patients présentant un syndrome infectieux, et d'autre part à produire des données comparatives à la RT-PCR permettant de mieux estimer les performances diagnostiques, sensibilités et spécificités, du test utilisé dans l'étude. Pour ce faire, une étude ancillaire sera réalisée au cours de laquelle les patients bénéficieront d'un prélèvement respiratoire supplémentaire afin de réaliser une PCR multiplex à visée respiratoire de type « panel haut » (détequant principalement les virus et les bactéries atypiques). Ces écouvillons seront conservés localement puis ils seront techniqués de manière centralisée au laboratoire de microbiologie de l'hôpital R. Poincaré, 92380, Garches, AP-HP.

## **2.2 Bénéfices, risques et contraintes pour le patient participant à la recherche**

Nous émettons l'hypothèse qu'il est possible de limiter la prescription de traitement antibiotique pour les infections respiratoires hautes et basses en milieu communautaire, sans effet délétère, en utilisant des TROD détequant les principales infections virales.

Cette stratégie pourrait conduire à une réduction substantielle de l'utilisation des antibiotiques au niveau de la population, contribuant ainsi à contrecarrer la menace majeure pour la santé publique que représente la résistance bactérienne toujours croissante, réduire les effets indésirables induits par les antibiotiques et à réduire les coûts des soins de santé.

Les risques de l'étude sont essentiellement le risque de méconnaître une infection bactérienne qui aurait nécessité un traitement antibiotique durant la période Intervention, cependant la prise en compte du résultat du test n'est pas imposé à l'investigateur qui conserve sa liberté totale d'apprécier si un traitement antibiotique doit être prescrit.

### **3.OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT DE LA RECHERCHE**

#### **3.1 Objectif et critère de jugement principal**

Évaluer l'impact de l'utilisation de TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS) sur la prescription antibiotique dans la population générale en milieu communautaire au cours de la saison automne-hiver 2023-2024.

#### **Critère de jugement principal :**

Le critère de jugement principal est la variation de la probabilité de prescription d'un traitement antibiotique entre des périodes adjacentes différant par l'utilisation de tests (schéma de type *stepped wedge* : 1<sup>res</sup> périodes pendant lesquelles les médecins prescrivent, ou non, des antibiotiques de manière probabiliste comme à l'accoutumée, suivies par des 2<sup>es</sup> périodes pendant lesquelles la prescription antibiotique est guidée par les résultats de tests TROD triplex (COVID-19/grippe/VRS). Seront prises en compte pour le critère principal l'ensemble des prescriptions antibiotiques reçues par les patients, qu'elles aient été prescrites à l'issue de la consultation ayant donné lieu à l'inclusion ou au cours de consultations secondaires à celle-ci.

#### **3.2 Objectifs et critères de jugement secondaires**

- Comparer entre les deux périodes de l'étude :
  - La probabilité de prescription au cours de la consultation initiale
  - Les fréquences de re-consultations des patients dans les 14 jours suivant l'inclusion
  - Les proportions de patients avec une hospitalisation secondaire des patients dans les 14 jours suivant l'inclusion
  - La consommation totale d'antibiotiques dans les 14 jours suivant l'inclusion
- Réaliser une étude médico-économique de type coût conséquences.
- Évaluer l'impact de ces tests selon les caractéristiques des patients (âge, antécédents, symptômes initiaux, etc.) et des prescripteurs (âge, zone géographique, modalités d'exercice, ROSEP, etc.).
- Évaluer la proportion de COVID-19/grippe/VRS pendant la période interventionnelle au sein des patients présentant l'ensemble des symptômes d'infection respiratoire décrits
- Estimer les sensibilités et spécificités du TROD vis-à-vis de l'identification des différents virus réalisée par PCR multiplex respiratoire de type « panel haut » (détection virus + bactéries intracellulaire) chez environ 750 patients.

#### **Les critères de jugement secondaires sont :**

- Pourcentage de patients nécessitant une nouvelle consultation médicale entre l'inclusion et J14 dans les deux groupes
- Pourcentage de patients nécessitant une hospitalisation secondaire entre l'inclusion et J14 dans les deux groupes
- Consommation antibiotique totale à J14 dans les deux groupes
- Coût total de la prise en charge des patients
- Pourcentage de patients avec résultats de TROD positif aux virus étudiés pendant la période interventionnelle (selon PCR et TROD)
- Estimation des sensibilités et spécificités du TROD vis-à-vis des différents virus.

## **4. CRITÈRES DE SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE**

### **4.1 Critères d'inclusion**

Les patients présentant tous les critères suivants seront incluables :

- Patient âgé  $\geq 1$  an
- Présentant :
  - o Soit une fièvre (température supérieure à 38°C mesurée par le patient ou le médecin) dans les 72 dernières heures, et l'une des associations de symptômes suivants :
    - a) Rhinorrhée (sécrétions de couleur blanche, jaune ou verte) et/ou obstruction nasale, et toux
    - b) Courbatures, toux, et fatigue
    - c) Odynophagie, et strepto-test négatif
    - d) Toux
    - e) Otagie
  - o Soit une suspicion d'infection respiratoire basse : signes d'infection (fréquence respiratoire  $> 20$ /min, fréquence cardiaque  $> 100$ /min, fatigue, courbatures, frissons, ou fièvre), associés à des signes de localisation pulmonaire [toux, expectorations, douleur thoracique, anomalie auscultatoire (ronchis et crépitants, voire sibilants)]
- Affilié au régime de l'assurance maladie
- Ayant donné son consentement éclairé (selon âge, modalités de recueil différentes)

### **4.2 Critères de non-inclusion**

Les critères de non-inclusion sont les suivants :

- Nécessité d'une hospitalisation
- Absence de sécurité sociale
- Présence d'une infection non respiratoire nécessitant un traitement antibiotique concomitant

## **5. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE**

### **5.1 Type d'étude**

Étude randomisée en cluster de type *stepped wedge* en ouvert : la période de participation de chaque médecin participant sera allouée par tirage au sort, avec une répartition de leur participation tout au long de la période épidémique, avec pour chacun d'eux :

- une première période sans utilisation de test (contrôle)
- suivie d'une seconde période avec utilisation des tests (intervention).

Un recueil des prescriptions antibiotiques aura lieu au cours des 2 périodes.

### **5.2 Périodes d'étude**

Les périodes seront définies de manière individualisée pour chaque médecin participant en fonction de son estimation du nombre de patients qu'il anticipe de pouvoir inclure (en fonction de sa patientèle) sur une durée maximale de 10 jours. Cette estimation déterminera pour chaque médecin l'objectif d'inclusion de chaque période. Chaque période se terminera lorsque l'objectif du nombre de patients à inclure sera atteint. Lorsque le nombre de patients prévu sera atteint

pendant la période sans test (1<sup>re</sup> période), le médecin passera à la 2<sup>e</sup> période pendant laquelle il utilisera les tests. Le nombre de TROD livrés à chaque médecin sera celui individuellement fixé.

### **5.3 Déroulement de la recherche**

#### **5.3.1 Médecins investigateurs**

Le recrutement des patients aura lieu soit dans les structures de soins primaires (cabinets médicaux privés de consultation, maison de santé pluriprofessionnelles (MSP)), soit au domicile des patients (consultation à domicile, SOS médecins).

#### **5.3.2 Modalités de recrutement**

Les patients en ambulatoire consultant dans une MSP ou cabinet, ou vus à leur domicile, présentant des signes d'infection respiratoire (haute ou basse) seront évalués pour leur éligibilité. Après information et signature du consentement, les patients éligibles seront inclus dans l'étude.

#### **5.3.3 Modalités de prise charge des patients**

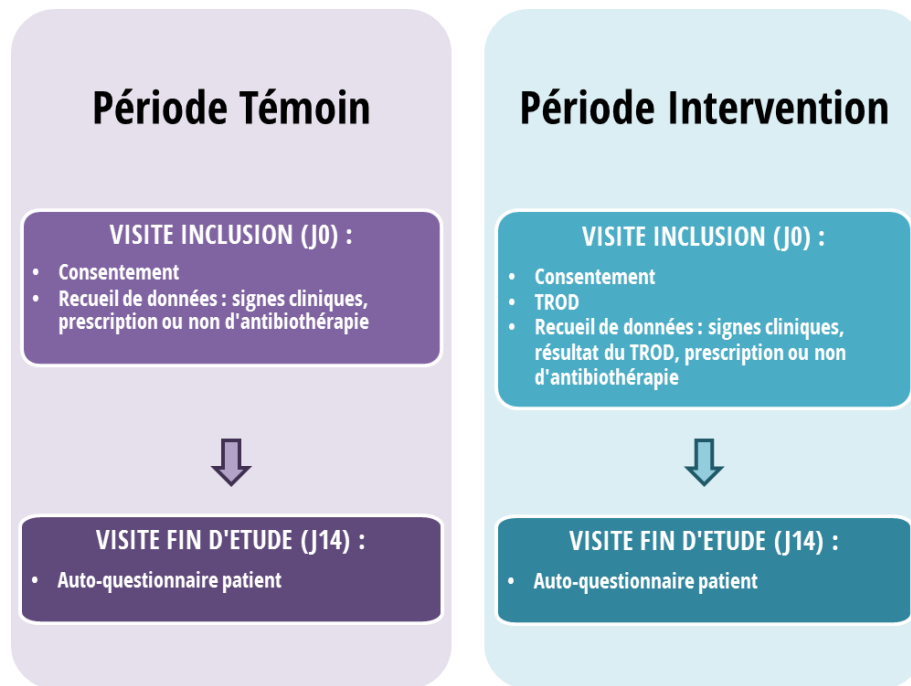
- À J0, tous les patients présentant un syndrome infectieux respiratoire compatible avec une infection virale seront informés de l'étude et invités à y participer par l'investigateur. Après signature du consentement, le patient sera inclus, et selon la période de l'étude :

- En 1<sup>re</sup> période Contrôle : les signes cliniques et la prescription ou non d'un antibiotique seront recueillis ;
- En 2<sup>e</sup> période Intervention : un TROD sera réalisé, son résultat ainsi que les signes cliniques et la prescription ou non d'un antibiotique seront recueillis.

- À 14 jours après l'inclusion (visite de fin d'étude J14) : l'évolution clinique du patient, sa consommation antibiotique totale, ainsi que les éventuelles nouvelles consultations et/ou hospitalisations seront recueillies via un auto-questionnaire en ligne (le patient recevra un SMS/courriel à J13 au soir pour l'inviter à se connecter et répondre au questionnaire ; en cas de non-réponse, le patient recevra à nouveau un SMS/courriel de rappel à J16. S'il ne répond toujours pas au questionnaire, un appel téléphonique par un technicien d'étude clinique sera réalisé entre J18 et J30 pour recueillir ces informations).

- En cas d'aggravation, le patient sera invité à contacter le centre investigateur et sera pris en charge selon les modalités habituelles, c'est-à-dire selon le degré d'urgence en consultation (en cabinet ou MSP) passage aux urgences, ou prise en charge par le SAMU.

Figure 1 : Flow-chart du patient



## 5.4 Règles d'arrêt

### 5.4.1 Critères et procédure en cas d'arrêts prématurés de participation à l'étude

- Les sujets peuvent arrêter leur participation à la recherche à tout moment et pour quelque raison que ce soit. Les données déjà recueillies seront utilisées à moins que le patient ne s'y oppose.

- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet de l'étude pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.

- Sujet perdu de vue : le sujet ne peut être localisé. L'investigateur doit tout mettre en œuvre pour renouer avec le sujet (et enregistrer ses tentatives dans le fichier source), au moins pour déterminer si le sujet est vivant ou mort.

Toutes les données prévues pour la visite de fin d'étude doivent être consignées dans le CRF.

En cas d'arrêt de l'étude pour un patient ou d'abandon du patient à tout moment, le patient continuera à bénéficier des soins habituels en lien avec sa pathologie.

### 5.4.2 Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

## 5.5 Tableau récapitulatif du déroulement de l'étude

	Inclusion (J0)	Auto-questionnaire J14 ( $\pm 2$ ) ou appel téléphonique entre J18 et J30	En cas de Suspicion d'échec/ récurrence
Examen clinique et revue de l'historique	X		X
Antécédents médicaux	X		
Signes vitaux (fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, température corporelle, saturation en oxygène, pression artérielle)	X*		X*
Radiographie pulmonaire	X*		X*
Critères d'éligibilité	X		
Information et consentement	X		
Réalisation du TROD	X**		
PCR multiplex respiratoires type « panel haut » (virus + bactéries intracellulaires)	X****		
Prescription d'un antibiotique O/N	X		
Événements indésirables	X	X	X
Durée d'antibiothérapie (jours)		X***	
Nombre de consultations depuis l'inclusion, recours à d'autres traitements		X***	
Durée d'hospitalisation depuis l'inclusion (jours)		X***	

\* Si disponible

\*\* Uniquement en 2<sup>e</sup> période Intervention

\*\*\* Si applicable

\*\*\*\*Si étude ancillaire

## 5.6 Calendrier de l'étude

Nombre total de sujets à inclure	4 000
Nombre total de praticiens	200

Nombre de sites	200
Période de recrutement	5 mois
Période contrôle	Max. 10 jours
Période Intervention	Max. 10 jours
Nombre de sujets/site	20
Nombre de sujets/site/période d'intervention	10

### 5.7 Réalisations des TROD et PCR multiplex respiratoire

Le TROD sera réalisé chez les patients inclus dans l'étude. Il sera réalisé par le médecin à son cabinet selon les recommandations du fabricant. L'écouvillon sera inséré avec précaution dans la narine jusqu'à résistance puis plusieurs rotations seront réalisées et enfin il sera retiré et immédiatement technique, le résultat sera disponible immédiatement.

Le TROD utilisé dans l'étude devrait (sous réserve de discussions en cours avec la HAS) être le test de la société AAZ, qui présente, selon des informations préliminaires communiquées par la HAS, des valeurs de sensibilité supérieures à 80% et des spécificité supérieures à 95 %, pour la grippe et le VRS (les estimations concernant le COVID ne pouvant être considérées comme fiables en raison du trop faible nombre de mesures réalisées).

Par ailleurs, une étude ancillaire sera réalisée afin d'estimer les sensibilités et spécificités du TROD vis-à-vis de l'identification des différents virus réalisée par PCR multiplex respiratoire de type « panel haut » (détection virus + bactéries intracellulaires). Cette sous-étude concernera environ 750 patients inclus par 80 investigateurs avec un prélèvement supplémentaire pour la réalisation de la PCR multiplex. Des réfrigérateurs/congélateurs seront fournis aux praticiens participant à cette partie de l'étude afin de permettre un stockage des prélèvements jusqu'à ce qu'un coursier puisse les récupérer et les acheminer au laboratoire de virologie qui réalisera les PCR (hôpital de Garches).

### 5.8 Distinction soins-recherche

Procédures et traitements durant l'étude	Procédures et traitements associés aux soins courants	Procédures et traitements ajoutés par la recherche
Visite initiale (consultation médicale)	X	2 <sup>e</sup> période avec TROD : - TROD - PCR pour 750 patients
Traitements (antibiotiques)	Choix du traitement antibiotique par le clinicien	
Auto-questionnaire de suivi à J14 (± 2)  ou appel téléphonique par un TEC entre J17 et J30 si non remplissage de l'auto-questionnaire		Auto-questionnaire /appel téléphonique par un TEC entre J17 et J30

## **6. DESCRIPTION DES INTERVENTIONS DE L'ÉTUDE**

- **Période observationnelle contrôle (*sans test*)**

Durant la période contrôle, les patients ne bénéficient pas de test rapide, et la prescription du traitement antibiotique est laissée à l'appréciation de l'investigateur.

- **Période expérimentale/Intervention (*avec TROD*)**

Durant la période Intervention, les patients bénéficient d'un test rapide ; la prescription du traitement antibiotique est laissée à l'appréciation de l'investigateur, aidé en cela par le résultat du test.

## **7. ANALYSES STATISTIQUES**

### **7.1 Nombre de praticiens et de sujets à inclure**

L'objectif de cette étude clinique est d'évaluer l'impact de la mise à disposition d'un TROD triplex détectant COVID-19/grippe/VRS sur les prescriptions antibiotiques en médecine communautaire devant une symptomatologie d'infection respiratoire.

200 praticiens participeront à l'étude afin d'avoir une représentativité adéquate de ces médecins et conférer à l'étude une capacité adéquate de généralisation de ses résultats.

Avec une dizaine de patients inclus par période et par médecin participant, un effectif de l'ordre de 4000 patients inclus est anticipé.

À noter que le nombre de praticiens et de patients inclus ne sont pas déterminés dans l'objectif de mise en évidence d'une différence significative, par un test statistique, mais de manière empirique, dans l'objectif de produire des estimations suffisamment informatives pour éclairer les décisions publiques.

Nous avons réalisé une série de simulations (cf. annexe **Résultats des simulations préparatoires**) qui montrent la possibilité d'anticiper une précision satisfaisante de l'estimation de l'impact de l'utilisation du TROD sur la proportion de mise sous traitement antibiotique, avec un intervalle de confiance à 95 % de la différence des proportions dont l'étendue serait de l'ordre de 5.5-6 %, autrement dit avec une précision de l'ordre de  $\pm 3$  %.

Bien que l'objectif de l'étude ne soit pas celle de la recherche d'une différence significative, les simulations réalisées montrent aussi que la puissance statistique de l'étude pour démontrer au risque alpha bilatéral de 5 % l'existence d'un impact sur la proportion de mise sous traitement antibiotique est également satisfaisante puisqu'elle est rapidement très élevée, dépassant 80 % pour de modestes effets inférieurs à 5 %, et atteignant une puissance proche de 100 % pour une réduction en valeur absolue de 6.5 % du pourcentage de patients mis sous traitement antibiotique.

Ces simulations ont été réalisées avec les hypothèses suivantes :

- 200 centres participants ;
- 2 périodes de recrutement, la première période sans TROD, la seconde avec utilisation de TROD, d'une durée de 5 jours chacune avec en moyenne 2 patients par jour se présentant dans chaque centre avec un syndrome infectieux, l'effectif étant distribué selon une loi de Poisson de moyenne 2. Ces hypothèses équivalent à anticiper un nombre attendu de l'ordre de 4000 patients dans l'étude, 2000 patients sans TROD et 2000 patients avec utilisation de TROD ;

- la probabilité que l'infection soit de nature virale fixée à 75 % ou 90 % (la probabilité qu'elle soit d'origine bactérienne valant donc respectivement 25 % et 10 %) ;
- une sensibilité globale du TROD fixée à 80 % et la spécificité pouvant présenter 3 valeurs : 90 %, 95 % ou 97 %. Ces valeurs ont été choisies sur la base d'informations communiquées par la HAS.
- une probabilité de prescription d'un antibiotique en l'absence de TROD de :
  - 60 % ou de 95 % lorsque l'infection est de nature bactérienne ;
  - 30 % ou 80 % lorsqu'elle est de nature virale ;
- une probabilité de prescription d'un antibiotique de 10 % ou de 25 % lorsque le TROD est positif et que l'infection est de nature bactérienne ;
- une probabilité de prescription d'un antibiotique de 80 % ou de 90 % lorsque le TROD est négatif et que l'infection est de nature bactérienne ;
- une probabilité de prescription d'un antibiotique de 10 % ou de 20 % lorsque le TROD est positif et que l'infection est de nature virale ;
- une probabilité de prescription d'un antibiotique de 70 % ou de 90 % lorsque le TROD est négatif et que l'infection est de nature virale ;
- un patient qui aurait reçu un traitement antibiotique en l'absence de TROD, le recevrait de manière certaine avec un TROD négatif, et réciproquement un patient qui n'aurait pas reçu de traitement antibiotique en l'absence de TROD, ne le recevrait jamais avec un TROD positif ;
- analyse statistique réalisée à l'aide d'un modèle logistique de type GEE (Generalised Estimating Equations) pour tenir compte de la corrélation intra-centre ; seuil de signification bilatéral de 5 % et intervalles de confiance bilatéraux à 95 %.

Le croisement de ces hypothèses conduisant à 384 combinaisons possibles, nous avons retiré les combinaisons suivantes a priori improbables :

- celles pour lesquelles la probabilité de mise sous traitement antibiotique sans TROD serait plus grande en cas d'infection virale qu'en cas d'infection bactérienne ;
- celles pour lesquelles la probabilité de mise sous traitement antibiotique en cas d'infection bactérienne serait plus grande en cas de TROD positif qu'en cas de TROD négatif ;
- celles pour lesquelles la probabilité de mise sous traitement antibiotique en cas d'infection virale serait plus grande en cas de TROD positif qu'en cas de TROD négatif ;
- celles pour lesquelles la probabilité de mise sous traitement antibiotique serait plus grande en cas d'infection virale avec un TROD positif qu'en cas d'infection bactérienne avec un TROD positif ;
- celles pour lesquelles la probabilité de mise sous traitement antibiotique serait plus grande en cas d'infection virale avec un TROD négatif qu'en cas d'infection bactérienne avec un TROD négatif.

Pour chaque combinaison de paramètres nous avons simulé 1000 études à l'aide d'un script écrit avec le langage R, à partir desquelles ont été estimées la puissance ainsi que la précision de l'estimation de l'impact de l'utilisation des TROD sur la proportion de patients mis sous traitement antibiotique.

## **7.2 Description des analyses statistiques utilisées**

### **7.2.1 Choix des personnes à inclure dans les analyses**

La population principale d'analyse sera la population en intention de traiter composée de l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Dans l'analyse principale, les patients avec des données manquantes à J14 seront considérés comme n'ayant pas reçu d'antibiotique.

Des analyses de sensibilité seront réalisées (1) faisant appel à une procédure d'imputation multiple (la probabilité que le patient ait reçu un traitement postérieurement à la visite d'inclusion sera prédite à partir d'une modélisation chez les patients sans donnée manquante, processus de type MAR) et 2) sous (l'hypothèse où les patients avec données manquantes à J14 auraient reçu des antibiotiques. Une analyse per protocole sera également réalisée.

Les éventuels écarts entre les analyses PP et ITT ou avec les analyses de sensibilité seront discutés dans le rapport d'étude.

De façon générale, les tests d'hypothèse seront réalisés au risque alpha bilatéral de 5 %. Les intervalles de confiance à 95 % des estimations seront calculés.

L'analyse statistique sera réalisée par l'équipe statistique de l'Unité de Recherche Clinique de la Pitié-Salpêtrière à l'aide du logiciel R version 4.3.2 ou ultérieure.

### **7.2.2 Analyses descriptives**

#### Description des caractéristiques de base des patients

Les caractéristiques (sexe, âge, pathologie, types et durées de traitements prescrits, etc.) des patients seront décrites et comparées en utilisant la moyenne, l'écart type, la médiane, l'intervalle et l'intervalle interquartile pour les caractéristiques continues et par des descriptions tabulaires pour les caractéristiques catégorielles.

Les caractéristiques des prescripteurs seront décrites : expérience, modalité d'exercice (SOS médecins, MSP, cabinet médical), géographie, ROSP), de même que les caractéristiques des patients par catégories de médecins.

### **7.2.3 Analyse du critère de jugement principal**

L'analyse statistique principale de la proportion de patients ayant reçu une prescription de traitement antibiotique de l'inclusion jusqu'à à J14 fera appel à des modèles logistiques marginaux prenant en compte la corrélation entre les données issues des mêmes praticiens par l'approche GEE (*Generalized Estimating Equations*). L'utilisation des TROD sera la covariable centrale de l'analyse. Les analyses seront réalisées globalement et dans les sous-groupes d'intérêt définis par les caractéristiques des patients (âge, antécédents, symptômes initiaux) ou des médecins (âge, zone géographique, modalités d'exercice, ROSP).

### **7.2.4 Analyse médico-économique**

Une étude coût-conséquence sera réalisée. Elle se justifie par la multiplicité des enjeux et des parties prenantes : patients, professionnels en charge de réaliser les TROD, santé publique pour la réduction de consommation d'antibiotique, assurance maladie pour la prise en charge des TROD.

Le périmètre est celui du système de soins (pas de pertinence d'inclure le médico-social) avec une analyse secondaire incluant les arrêts maladie. L'horizon temporel est de 14 jours.

### *Conséquences :*

Les conséquences sont mesurées pour les patients (nombre de jours sans antibiotique, nombre de consultations, nombre de passages SAU et nombre de jours d'hospitalisation MCO), les médecins (facilité de réalisation des TROD, rapidité du résultat, temps passé), le nombre de prescriptions d'antibiotique évitées (intérêt de santé publique), le coût total (du point de vue du producteur de soins et également du point de vue de l'assurance maladie). Il n'est pas prévu d'agréger les données mais de fixer pour chaque critère un seuil minimum d'amélioration attendue par rapport au groupe non TROD.

### *Ressources consommées et coûts :*

Les ressources du secteur médical sont les hospitalisations (valorisées à partir des extractions des PMSI locaux et des coûts du référentiel ENCC, ajustés à la durée de séjour réelle des patients pour le point de vue du producteur, et des tarifs des GHS du point de vue de l'assurance maladie) et passages aux urgences (valorisé à partir des forfaits, en ajoutant un transport médicalisé dans une analyse de sensibilité) ; les consultations médicales sont valorisées à partir des tarifs et les prescriptions d'antibiotique d'ATB des prix publics.

Nous estimerons une différence de coût entre les périodes avec et sans TROD, sans estimation d'un ratio coût efficacité (pas de valeur de référence pour le coût par nombre de jours sans antibiotique) ou coût utilité (compte tenu de la pathologie et de la courte durée du suivi). L'analyse secondaire valorisera les journées de travail perdues 1) au montant de l'indemnité journalier de l'assurance maladie, 2) en estimant la perte de production correspondante.

## **7.2.5 Analyse des critères de jugement secondaires**

Les analyses et modélisations des proportions feront appel à des régressions logistiques basées sur des GEE pour prendre en compte la corrélation induite par les médecins. De manière analogue, des modèles linéaires marginaux (GEE) seront utilisés pour l'analyse des données continues. Les données non gaussiennes pourront faire l'objet de transformations ou s'appuyer sur d'autres distributions que la loi normale.

## **7.3 Gestion des modifications apportées au plan statistique initial**

Toute modification des méthodes statistiques sera validée par le Comité de Pilotage, le CPP par un avenant au protocole, et sera présentée et discutée dans le rapport d'étude.

## **8.VIGILANCE**

Dans le cadre de cette étude, les événements indésirables (graves ou non) ne sont pas à notifier au promoteur. La notification doit se faire dans le cadre de la vigilance mise en place dans le cadre du soin pour le produit ou la pratique faisant l'objet de la recherche (pharmacovigilance pour un médicament, matériovigilance pour un dispositif médical...).

## **9.COMITÉS SPÉCIFIQUES DE LA RECHERCHE**

### **9.1 Comité de pilotage**

- **Membres du comité** : investigateur coordonnateur, méthodologiste, biostatisticien, représentants du promoteur nommés pour cette recherche
- **Missions** : Suivi de l'organisation générale depuis la soumission jusqu'à la fin de la recherche, coordination des informations relatives à la recherche et surveiller le bon déroulement de l'étude.
- **Modalités de fonctionnement** : le comité se réunira autant de fois que nécessaire en fonction du déroulement de l'étude et du rythme des inclusions.

### **9.2 Comité scientifique**

- **Membres du comité** :
  - Aurélien Dinh (PUPH, Infectiologue)
  - Emma D'Anglejan (Infectiologue)
  - Nicolas de Chanaud (Médecine Générale)
  - Jean-Louis Herrmann (PUPH, microbiologie)
  - Josselin Le Bel (MCU, Médecine Générale)
  - Mathie Lorrot (PUPH, Pédiatre)
  - Catherine Romain (Pédiatre libérale, membre réseau Activ)
  - Jacques Ropers (Méthodologiste et chef de service responsable-adjoint de l'URC Pitié-Salpêtrière)
  - Isabelle Durand-Zaleski (PUPH, URCEco Île-de-France, Hôpital de l'Hôtel –Dieu)
  - Dr Samy TAHA (CRATB Ile de France)
- **Missions** : rédaction et validation du protocole, propositions de modifications du protocole durant la recherche.
- **Modalités de fonctionnement** : comme pour le comité de pilotage, ce comité se réunira autant de fois que nécessaire en fonction du déroulement de l'étude et du rythme des inclusions. Minimum une fois par an.

## **10. CONTRÔLE ET ASSURANCE DE LA QUALITÉ**

### **10.1 Organisation générale**

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

À cet effet le promoteur définira une stratégie d'ouverture des centres et pourra le cas échéant mettre en place un contrôle qualité des données.

## **10.2 Stratégie d'ouverture des centres**

La stratégie d'ouverture des centres sera déterminée avant le démarrage de la recherche.

## **10.3 Contrôle qualité des données**

Dans le cas de cette recherche à risques et contraintes minimales le choix d'un contrôle de qualité des données est pondéré en fonction de l'impact et du budget de la recherche. Le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur définiront ce niveau de contrôle avant le début de la recherche.

Un monitoring de 30% des centres participants identifiés aléatoirement par le moniteur sera réalisé :

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique.

## **10.4 Cahier d'observation**

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée.

Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, l'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. L'original de ce document sera archivé par le promoteur. Une copie du document authentifié devra être archivée par l'investigateur.

## **10.5 Gestion des non conformités**

Tout événement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

## **10.6 Audit**

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

## **10.7 Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal**

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitae personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations législatives et réglementaires et à mener la recherche conformément à la réglementation, en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCI) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

## **11. DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES**

### **11.1 Note d'information et recueil du consentement**

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la santé publique, aucune recherche interventionnelle impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit après que lui ait été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même code.

Le consentement libre, éclairé et express de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin qui le représente avant l'inclusion de la personne dans la recherche.

Un exemplaire du document d'information et du formulaire de consentement daté et signé par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente est remis à la personne préalable-

ment à sa participation à la recherche. L'investigateur principal ou le médecin qui le représente en conservera un exemplaire.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve un exemplaire du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

## **11.2 Obligations légales**

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation le Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur.

## **11.3 Demande d'avis auprès du Comité de Protection des Personnes**

L'étude entre dans le champ des Recherches Interventionnelles à Risques et Contraintes Minimales.

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche impliquant la personne humaine, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

## **11.4 Information de l'ANSM**

Le promoteur AP-HP transmettra, pour information à l'ANSM, l'avis favorable du CPP et le résumé du protocole.

## **11.5 Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés**

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

Cette recherche n'entre pas dans le cadre de la « *Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé* » en raison de la nécessité du recueil du numéro de téléphone et/ou de l'adresse mail des patients inclus afin de pouvoir leur adresser un message de rappel pour qu'ils remplissent l'auto-questionnaire et pouvoir les recontacter par téléphone à J21 s'ils ne l'ont pas fait. Aussi, une demande d'autorisation sera déposée auprès de la CNIL.

## **11.6 Modifications de la recherche**

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

### **11.7 Rapport final de la recherche**

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

### **11.8 Archivage**

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine à risque et contraintes minimales seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour une durée de 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire original de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche;
- Les classeurs « recherche » pour l'investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive):
  - les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
  - les avis du CPP
  - les courriers de correspondance,
  - la liste ou registre d'inclusion,
  - les annexes spécifiques à la recherche
  - le rapport final de la recherche.
  - Les documents de recueil des données.

### **11.9 Droit d'accès aux données et documents source**

#### **11.9.1 Recueil des données**

Les données de la visite d'inclusion seront saisies dans un CRF électronique Cleanweb eCRF (serveur sécurisé par Telemedicine technologies®) par les investigateurs responsables de l'inclusion du patient.

Les données de la visite d'Inclusion seront saisies dans l'eCRF par les investigateurs. Les données de la visite de suivi (J14) seront des auto-questionnaires saisis dans l'eCRF par les patients. Les patients recevront un SMS ou un courriel les invitant à remplir le questionnaire.

En cas de non-saisie des données J14 par les patients, un contact téléphonique avec le patient sera effectué par un technicien d'étude clinique afin de récupérer les données manquantes.

L'analyse statistique sera réalisée par l'équipe statistique de l'Unité de Recherche Clinique de l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

### **11.9.2 Accès aux données**

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur, ou d'inspection par l'autorité compétente

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit ou de l'inspection de la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

### **11.9.3 Documents source**

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche seront conservés selon la réglementation en vigueur par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

### **11.9.4 Confidentialité des données**

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

### **11.10 Conservation des documents et données de la recherche**

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

## **12. ASSURANCE ET FINANCEMENT**

### **12.1 Assurance**

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE pour toute la durée de la recherche, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSP,

### **12.2 Financement**

Cette étude est financée par une subvention du Ministère de la Santé.

## **13. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION ET RAPPORT FINAL**

Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance

- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point virgule (;)

- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : **AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France**

Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

"The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation)"

Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

### **13.1 Rapport final**

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-67 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

### **13.2 Communication et publication des résultats**

En fin d'étude.

## 14. REFERENCES

- [1] World Health Organization (WHO). Global action plan on antimicrobial resistance, May 26th 2015 2015.
- [2] Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59 Suppl 2:S71--S75. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu392>.
- [3] World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 2014.
- [4] Institut National de Veille Sanitaire (InVS). Morbidité et mortalité des infections à bactéries multi-résistantes aux antibiotiques en France en 2012 - Etude Burden BMR, Juin 2015. 2015. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Morbidite-et-mortalite-des-infections-a-bacteries-multi-resistantes-aux-antibiotiques-en-France-en-2012> (accessed March 26, 2018).
- [5] Carlet J, Le Coz P. Tous ensemble, sauvons les antibiotiques - Propositions du groupe de travail spécial pour la préservation des antibiotiques. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes; 2015.
- [6] Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence* 2013;4:185–91. <https://doi.org/10.4161/viru.22507>.
- [7] File TM. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39 Suppl 3:S159--S164.
- [8] Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Lecoeur H, Vauzelle-Kervroëdan F, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279:365–70.
- [9] Ball P, Baquero F, Cars O, File T, Garau J, Klugman K, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002;49:31–40.
- [10] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Evolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2015 2017.
- [11] Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007-09. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2014;69:234–40.

15. **ANNEXES**

15.1 **Annexe 1 – Liste des centres**

15.2 **Résultats des simulations préparatoires**

### Hypothèses de simulation

### Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	37,43 %	34,44 %	-2,99 %	51 %	5,93 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	37,54 %	35,42 %	-2,12 %	28 %	5,95 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	37,50 %	37,50 %	-0,01 %	6 %	5,98 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	37,51 %	34,74 %	-2,77 %	44 %	5,93 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	37,50 %	36,50 %	-1,00 %	10 %	5,98 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	37,51 %	35,66 %	-1,85 %	24 %	5,93 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	37,45 %	37,74 %	0,29 %	6 %	5,97 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	37,43 %	37,41 %	-0,02 %	5 %	5,96 %
75 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	37,50 %	39,54 %	2,04 %	26 %	6,00 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	46,21 %	36,15 %	-10,06 %	100 %	6,06 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	46,25 %	36,25 %	-10,00 %	100 %	6,04 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	46,28 %	38,41 %	-7,87 %	100 %	6,07 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	46,23 %	36,54 %	-9,69 %	100 %	6,03 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	46,26 %	38,28 %	-7,97 %	100 %	6,09 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	46,27 %	36,61 %	-9,66 %	100 %	6,07 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	46,23 %	38,73 %	-7,50 %	100 %	6,08 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	46,25 %	38,48 %	-7,76 %	100 %	6,11 %
75 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	46,26 %	40,45 %	-5,81 %	96 %	6,10 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	83,76 %	41,40 %	-42,37 %	100 %	5,39 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	83,72 %	41,58 %	-42,15 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	83,72 %	42,16 %	-41,56 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	83,73 %	41,79 %	-41,95 %	100 %	5,37 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	83,75 %	46,59 %	-37,16 %	100 %	5,43 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	83,75 %	41,89 %	-41,86 %	100 %	5,39 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	83,74 %	42,49 %	-41,25 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	83,73 %	46,66 %	-37,07 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	83,79 %	47,33 %	-36,46 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	37,44 %	35,57 %	-1,86 %	24 %	5,94 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	37,54 %	36,48 %	-1,05 %	10 %	5,95 %

## Hypothèses de simulation

## Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	37,49 %	38,67 %	1,18 %	13 %	5,98 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	37,55 %	35,70 %	-1,85 %	22 %	5,93 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	37,50 %	37,57 %	0,07 %	5 %	5,99 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	37,51 %	36,68 %	-0,83 %	9 %	5,97 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	37,54 %	38,75 %	1,21 %	12 %	5,99 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	37,51 %	38,39 %	0,88 %	9 %	6,01 %
75 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	37,51 %	40,53 %	3,02 %	50 %	6,02 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	46,26 %	37,24 %	-9,02 %	100 %	6,06 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	46,31 %	37,39 %	-8,92 %	100 %	6,06 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	46,28 %	39,45 %	-6,84 %	99 %	6,10 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	46,24 %	37,46 %	-8,78 %	100 %	6,03 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	46,26 %	39,29 %	-6,96 %	99 %	6,10 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	46,28 %	37,59 %	-8,69 %	100 %	6,08 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	46,26 %	39,64 %	-6,62 %	98 %	6,09 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	46,20 %	39,38 %	-6,82 %	99 %	6,11 %
75 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	46,24 %	41,49 %	-4,75 %	85 %	6,12 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	83,76 %	42,51 %	-41,25 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	83,73 %	42,66 %	-41,07 %	100 %	5,39 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	83,76 %	43,26 %	-40,50 %	100 %	5,39 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	83,78 %	42,70 %	-41,08 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	83,74 %	47,51 %	-36,23 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	83,78 %	42,89 %	-40,90 %	100 %	5,38 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	83,77 %	43,37 %	-40,41 %	100 %	5,41 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	83,80 %	47,63 %	-36,17 %	100 %	5,41 %
75 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	83,75 %	48,26 %	-35,49 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	37,61 %	35,99 %	-1,62 %	21 %	5,93 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	37,51 %	36,96 %	-0,56 %	7 %	5,99 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	37,54 %	39,12 %	1,58 %	17 %	6,01 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	37,55 %	36,06 %	-1,49 %	18 %	5,95 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	37,44 %	37,88 %	0,44 %	7 %	5,99 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	37,51 %	37,06 %	-0,45 %	7 %	5,96 %

### Hypothèses de simulation

### Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	37,50 %	39,08 %	1,59 %	17 %	6,01 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	37,46 %	38,85 %	1,39 %	16 %	6,00 %
75 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	37,53 %	40,92 %	3,39 %	59 %	6,03 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	46,24 %	37,77 %	-8,47 %	100 %	6,07 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	46,21 %	37,88 %	-8,33 %	100 %	6,08 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	46,22 %	39,94 %	-6,28 %	98 %	6,10 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	46,24 %	37,86 %	-8,39 %	100 %	6,07 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	46,24 %	39,58 %	-6,66 %	99 %	6,09 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	46,25 %	37,94 %	-8,31 %	100 %	6,06 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	46,27 %	40,01 %	-6,26 %	98 %	6,10 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	46,24 %	39,76 %	-6,49 %	98 %	6,10 %
75 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	46,26 %	41,97 %	-4,29 %	77 %	6,14 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	83,74 %	42,94 %	-40,80 %	100 %	5,40 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	83,74 %	43,10 %	-40,64 %	100 %	5,40 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	83,75 %	43,63 %	-40,12 %	100 %	5,40 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	83,74 %	43,02 %	-40,72 %	100 %	5,39 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	83,70 %	47,95 %	-35,75 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	83,75 %	43,16 %	-40,59 %	100 %	5,40 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	83,77 %	43,80 %	-39,97 %	100 %	5,40 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	83,74 %	48,00 %	-35,75 %	100 %	5,42 %
75 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	83,75 %	48,61 %	-35,14 %	100 %	5,42 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	33,03 %	24,76 %	-8,28 %	100 %	5,58 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	33,04 %	25,02 %	-8,02 %	100 %	5,57 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	33,03 %	27,61 %	-5,42 %	97 %	5,66 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	32,96 %	24,82 %	-8,15 %	100 %	5,57 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	32,96 %	26,99 %	-5,97 %	98 %	5,64 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	32,99 %	25,18 %	-7,81 %	100 %	5,58 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	32,94 %	27,73 %	-5,21 %	96 %	5,66 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	33,02 %	27,29 %	-5,73 %	97 %	5,64 %
90 %	80 %	90 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	33,02 %	29,89 %	-3,13 %	57 %	5,73 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	36,54 %	25,40 %	-11,13 %	100 %	5,67 %

### Hypothèses de simulation

### Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	36,51 %	25,40 %	-11,11 %	100 %	5,66 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	36,49 %	27,94 %	-8,56 %	100 %	5,74 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	36,49 %	25,52 %	-10,97 %	100 %	5,66 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	36,48 %	27,74 %	-8,74 %	100 %	5,75 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	36,52 %	25,58 %	-10,93 %	100 %	5,67 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	36,53 %	28,11 %	-8,42 %	100 %	5,76 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	36,56 %	27,72 %	-8,84 %	100 %	5,74 %
90 %	80 %	90 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	36,51 %	30,20 %	-6,31 %	99 %	5,80 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	81,50 %	31,70 %	-49,80 %	100 %	5,32 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	81,48 %	31,76 %	-49,72 %	100 %	5,29 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	81,52 %	32,45 %	-49,07 %	100 %	5,31 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	81,51 %	31,88 %	-49,63 %	100 %	5,32 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	81,47 %	37,55 %	-43,92 %	100 %	5,43 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	81,50 %	31,91 %	-49,59 %	100 %	5,29 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	81,45 %	32,57 %	-48,88 %	100 %	5,32 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	81,47 %	37,64 %	-43,84 %	100 %	5,43 %
90 %	80 %	90 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	81,49 %	38,37 %	-43,12 %	100 %	5,42 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	33,01 %	25,15 %	-7,87 %	100 %	5,60 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	32,98 %	25,48 %	-7,50 %	100 %	5,59 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	33,00 %	28,04 %	-4,96 %	93 %	5,68 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	33,01 %	25,24 %	-7,77 %	100 %	5,60 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	33,01 %	27,33 %	-5,68 %	97 %	5,68 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	33,01 %	25,55 %	-7,45 %	100 %	5,58 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	32,93 %	28,07 %	-4,86 %	92 %	5,69 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	33,03 %	27,74 %	-5,29 %	96 %	5,67 %
90 %	80 %	95 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	32,98 %	30,31 %	-2,68 %	45 %	5,76 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	36,49 %	25,86 %	-10,63 %	100 %	5,67 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	36,52 %	25,88 %	-10,64 %	100 %	5,69 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	36,54 %	28,36 %	-8,19 %	100 %	5,78 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	36,49 %	25,94 %	-10,55 %	100 %	5,70 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	36,48 %	28,02 %	-8,46 %	100 %	5,74 %

### Hypothèses de simulation

### Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	36,51 %	25,97 %	-10,54 %	100 %	5,70 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	36,44 %	28,45 %	-7,99 %	100 %	5,76 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	36,51 %	28,12 %	-8,40 %	100 %	5,75 %
90 %	80 %	95 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	36,44 %	30,59 %	-5,85 %	98 %	5,82 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	81,47 %	32,14 %	-49,33 %	100 %	5,30 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	81,46 %	32,16 %	-49,30 %	100 %	5,29 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	81,49 %	32,88 %	-48,62 %	100 %	5,34 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	81,48 %	32,15 %	-49,33 %	100 %	5,31 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	81,54 %	37,98 %	-43,56 %	100 %	5,43 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	81,49 %	32,32 %	-49,17 %	100 %	5,32 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	81,44 %	32,98 %	-48,46 %	100 %	5,33 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	81,44 %	38,08 %	-43,36 %	100 %	5,45 %
90 %	80 %	95 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	81,48 %	38,76 %	-42,73 %	100 %	5,44 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	32,96 %	25,28 %	-7,67 %	100 %	5,59 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	32,97 %	25,74 %	-7,23 %	100 %	5,61 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	33,05 %	28,21 %	-4,84 %	92 %	5,69 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	33,02 %	25,30 %	-7,72 %	100 %	5,59 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	33,05 %	27,49 %	-5,56 %	95 %	5,66 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	33,01 %	25,76 %	-7,25 %	100 %	5,60 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	33,03 %	28,27 %	-4,76 %	90 %	5,69 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	32,94 %	27,91 %	-5,02 %	93 %	5,68 %
90 %	80 %	97 %	60 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	33,00 %	30,45 %	-2,55 %	42 %	5,74 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	80 %	10 %	70 %	36,48 %	26,01 %	-10,46 %	100 %	5,70 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	70 %	36,53 %	26,10 %	-10,43 %	100 %	5,68 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	10 %	90 %	10 %	90 %	36,50 %	28,58 %	-7,91 %	100 %	5,77 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	80 %	10 %	70 %	36,49 %	26,03 %	-10,46 %	100 %	5,70 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	80 %	20 %	70 %	36,46 %	28,22 %	-8,23 %	100 %	5,75 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	70 %	36,54 %	26,09 %	-10,45 %	100 %	5,70 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	10 %	90 %	36,53 %	28,64 %	-7,89 %	100 %	5,76 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	70 %	36,55 %	28,29 %	-8,26 %	100 %	5,74 %
90 %	80 %	97 %	95 %	30 %	25 %	90 %	20 %	90 %	36,55 %	30,76 %	-5,79 %	97 %	5,82 %

### Hypothèses de simulation

### Résultats simulations

P(infection virale)	Sensibilité	Spécificité	P(ATB SI infection bact)	P(ATB SI infection virale)	P(ATB SI infection bact ET TROD +)	P(ATB SI infection bact ET TROD -)	P(ATB SI infection virale ET TROD +)	P(ATB SI infection virale ET TROD -)	P(ATB sans TROD)	P(ATB avec TROD)	Delta	Power	taille CI
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	80 %	10 %	70 %	81,51 %	32,33 %	-49,17 %	100 %	5,31 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	70 %	81,54 %	32,38 %	-49,16 %	100 %	5,31 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	10 %	90 %	10 %	90 %	81,48 %	33,09 %	-48,39 %	100 %	5,31 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	80 %	10 %	70 %	81,50 %	32,37 %	-49,13 %	100 %	5,30 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	80 %	20 %	70 %	81,52 %	38,14 %	-43,38 %	100 %	5,42 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	70 %	81,50 %	32,38 %	-49,11 %	100 %	5,30 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	10 %	90 %	81,53 %	33,15 %	-48,38 %	100 %	5,33 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	70 %	81,51 %	38,17 %	-43,34 %	100 %	5,43 %
90 %	80 %	97 %	95 %	80 %	25 %	90 %	20 %	90 %	81,49 %	38,83 %	-42,66 %	100 %	5,43 %