

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 264

**APPROCHE SYNDROMIQUE DANS LE DIAGNOSTIC
DES INFECTIONS RESPIRATOIRES EN MILIEU HOSPITALIER**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Amine AZNAG

Né le 15 Février 1992 à Ouarzazate

Médecin Interne du CHU Mohammed VI de Marrakech

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Infection respiratoire – PCR multiplex – Filmarray.

JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

Mr. S. ZOUHAIR

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mr. L. BELYAMANI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

JUGES

Mr. K. ABOUELALAA

Professeur d'Anesthésie Réanimation

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie



Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie Dir. Hop. My Ismail MEKNES

Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V.D Aff. Acad. et Etudiantine**
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale **Directeur ERPLM**
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire



Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*

Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie



Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-physiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie



Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

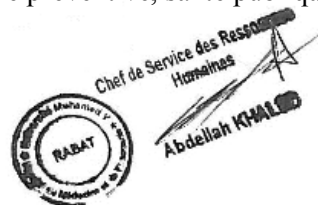
DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

MEZIANE MERYEM
TAHRI LATIFA

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R. L
O.R. L

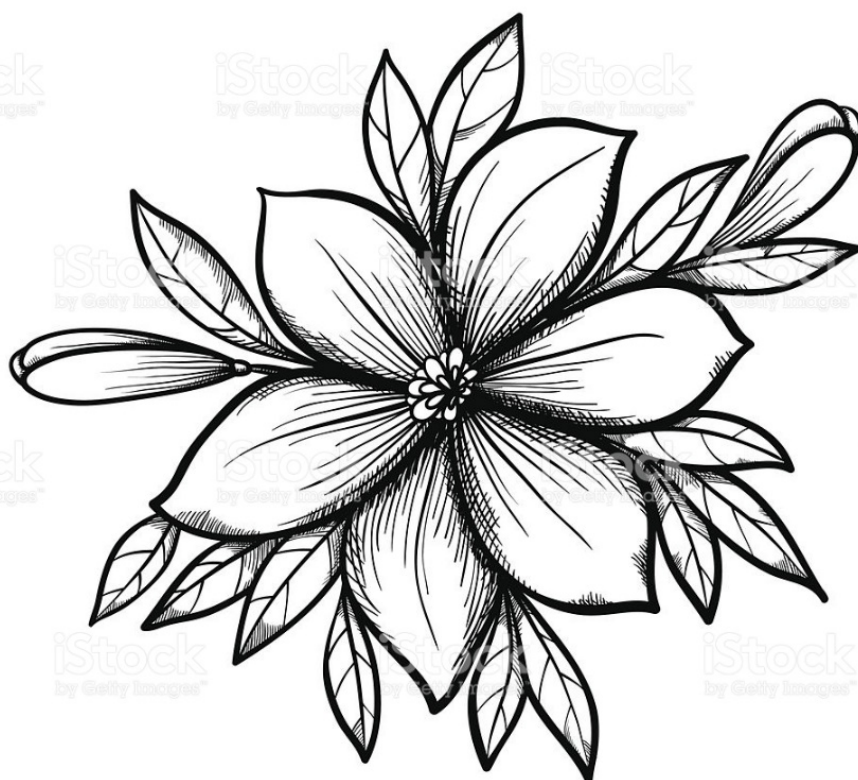
2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZA OUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général
des Forces Armées Royales
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie, Médecin chef de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed Abbar

Professeur d'urologie

Médecin Chef de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Médecin Chef de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect

Et Notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.



A

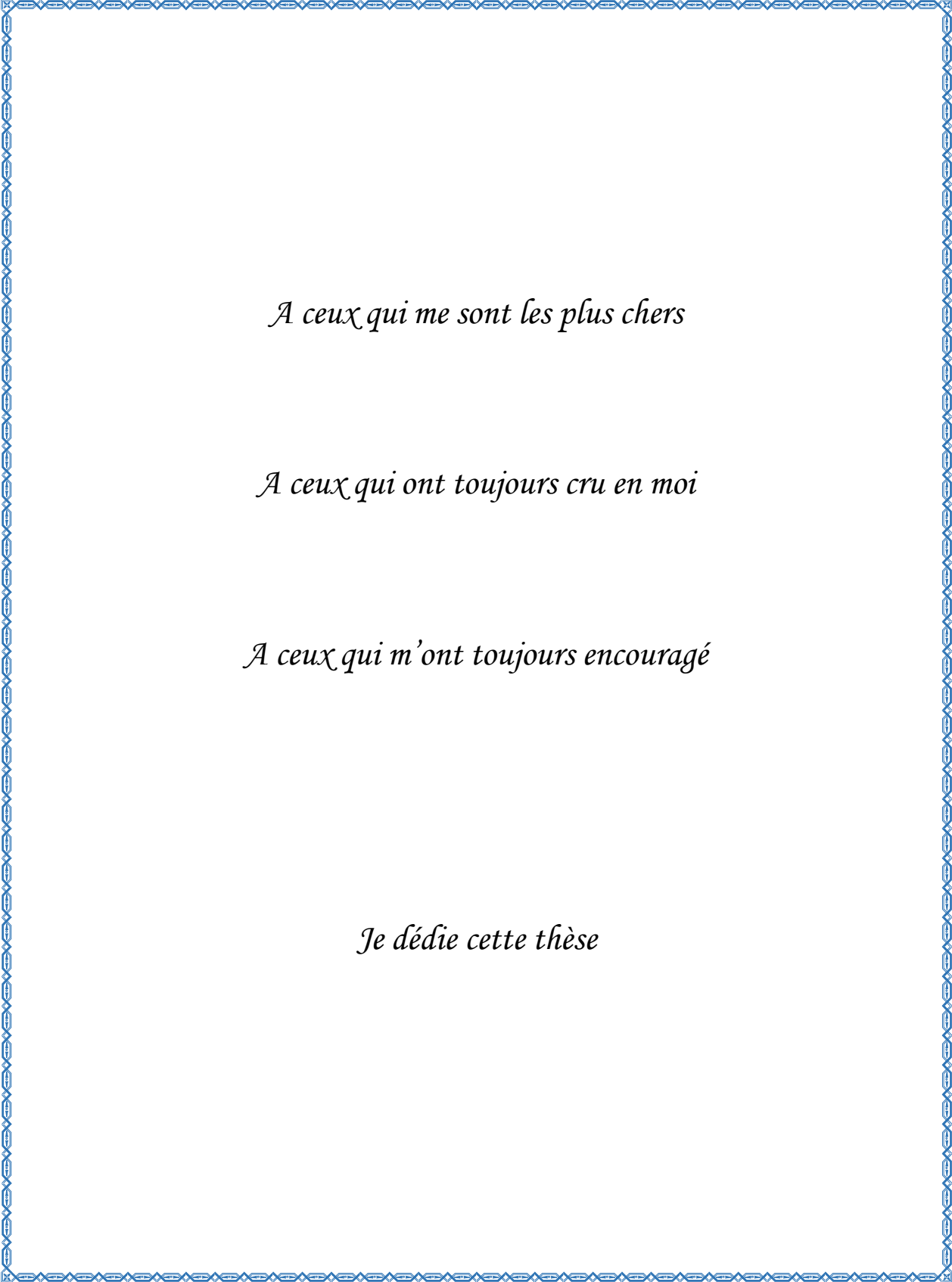
Monsieur le Médecin Colonel

ZAHNOUNE

Chef Du Groupement Formation et Instruction de l'ERSSM

En témoignant de notre grand respect

Et notre profonde considération



A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Je dédie cette thèse

À ma très chère mère

Assia

*Ta patience, votre bienveillance, votre dévouement
et votre courage sont admirables*

*Vous étiez toujours présente pour nous écouter,
nous reconforter et nous montrer le droit chemin.*

*Tu as déployé tant d'efforts pour
que nous ne manquions de rien.*

Tu es une mère formidable.

*Je t'aime et je te souhaite longue vie dans
la bonne santé et le bonheur*

A mon très cher père

Abdelkader

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices
déployés pour notre éducation*

Tu as toujours souhaité le meilleur pour nous

*Tu as fourni beaucoup d'efforts
pour nous rendre heureux,*

tu n'as jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous

*C'est grâce à vos percepts que j'ai appris
à compter sur moi-même*

Pour moi, tu es un père exemplaire et le meilleur de tous.

A la mémoire de ma sœur Jouhaina

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse
en ton absence...*

Ton visage gai et souriant...

Ta tendresse infinie...

Resteront à jamais gravés dans mon cœur...

*Je te remercie pour tous les beaux moments
que nous avons partagés en famille...*

J'aurai aimé que tu sois à mes côtés ce jour...

Mais le destin en a décidé autrement...

J'espère que tu es fier de moi ...

Je t'aime...

Que ton âme repose en paix...

A ma chère tante Khadouj

*En témoignage de l'immense affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite
tout le bonheur du monde*

A mes 2 frères : Badr et morad

*Chacun de vous possède dans ma vie une place originale,
Je ne saurais exprimer par des mots l'estime et l'amour qui nous
unissent.*

*Je suis heureux de pouvoir vous présenter par ce travail le témoignage
de mon profond amour et de mon affection fraternelle
Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.*

A ma nièce Maysoun

*Aucun mot ne pourrait exprimer l'attachement,
l'amour et la tendresse que j'éprouve pour toi.
Je prie le bon Dieu de me donner la force et les moyens
de toujours prendre soin de toi.*

A ma meilleure amie Chaimae

Ta présence à mes côtés m'a beaucoup appris...

Tes conseils m'ont toujours guidé...

Et tes mots résonnent toujours dans mon esprit...

Je te souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre...

Je te remercie infiniment pour ton aide...

Sans toi, ma thèse n'aurait pas vu le jour...

Je te remercie aussi pour tous les moments de rire et de folie...

Et j'espère que l'avenir sera plein de belles choses pour nous tous...

*A mes chers amis : Kamal, Mouad, Mourad,
Mounir, Anas, Ali, Youssef, Sara, Kenza, Ayman,
Hamza, Jaouad, si Mohamed, Mohamed Amine,
Meriem, Mossab*

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours.
Vous étiez toujours présents pour me soutenir, m'écouter et me gâter,
Vous m'avez beaucoup aidée, je vous en serai toujours reconnaissant.
Je vous aime mes amis et je vous dédie ce modeste travail.*

*Aux Elèves Officiers Médecins promotion 2010,
A la 16eme promotion des internes CHU de l'AMIMA
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous
les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur*

A ma petite ville OUARZAZATE

A tous mes enseignants

A tous les AMIMIENS,

Aux internes CHU militaires

A toute l'équipe du service des urgences

médico-chirurgicales de l'HMA

A toute l'équipe du service de la Réanimation HMA

A toute l'équipe du service de Médecine Interne HMA

A toute l'équipe du service de Pédiatrie A du CHU Mohammed VI

*A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux qui m'ont transmis
leur savoir depuis la maternelle jusqu'à ce jour.*

*A tous ceux connus ou inconnus
qui vont feuilleter un jour ce travail.*

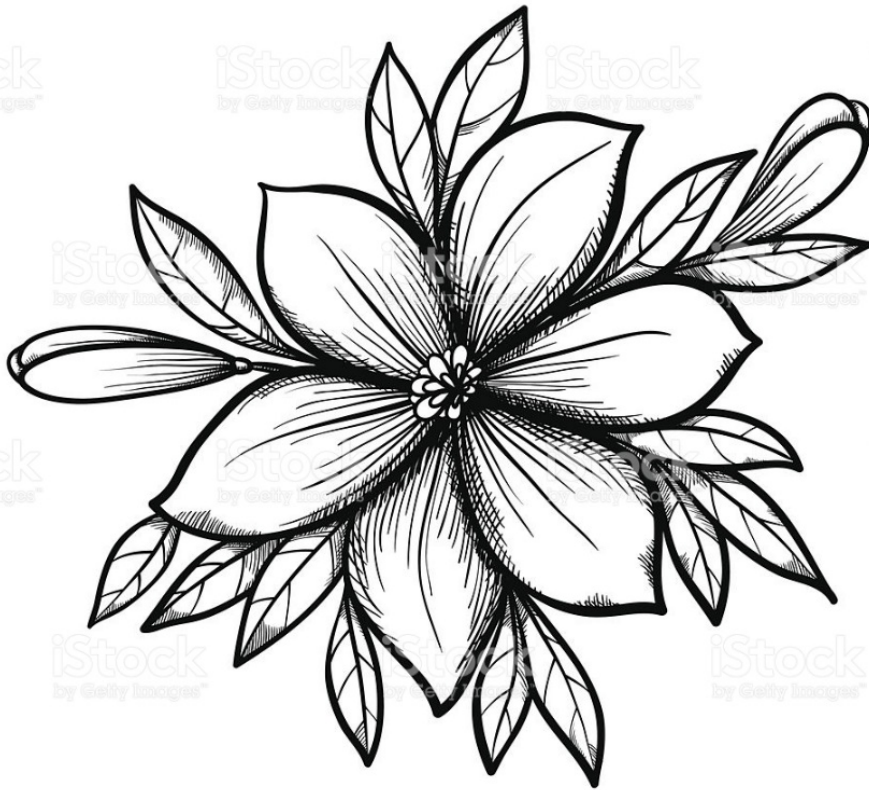
*A tous ceux qui ont pour mission cette pénible
tâche de soulager l'être humain, d'essayer de lui procurer
le bien-être physique, psychique et social.*

*A tous les malades... que Dieu nous
aide à apaiser vos souffrances...*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A toute la famille AZNAG

A toute la famille EL HADDADI



Remerciements

*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur BELMEKKI Abdelkader
Professeur d'Hématologie*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous
nous faites en acceptant
la présidence de notre jury de thèse. J'ai été très touché par
l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé, et la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.
Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la reconnaissance que je vous témoigne*

A notre maître et Rapporteur de thèse

Mr le professeur ZOUHAIK Said

Professeur de Microbiologie

*Merci d'avoir accepté de travailler avec moi sur le sujet
de cette thèse, et de m'avoir aidé dans sa réalisation.*

*J'ai eu tout l'honneur à
travailler sous votre direction. Vous avez été mon guide dans ce
travail durant toutes les étapes de son élaboration, me recevant en
toutes circonstances avec sympathie et bienveillance, et répondant à
tous mes doutes et toutes mes questions. Votre disponibilité, votre
haute compétence, votre gentillesse et votre passion du savoir
méritent toute admiration. Merci pour tout accompagnement, pour
vos conseils de vie et merci de croire en moi. J'ai énormément
de chance d'avoir enfin pu trouver ce « bon professeur qui suggère
plutôt qu'impose, et qui donne à son élève l'envie
d'enseigner lui aussi ».*

*Veillez croire, cher maître, à l'assurance de mon profond respect
et ma très haute considération.*

A notre maître et juge de thèse
Mr le Professeur BELYAMANI Lahcen
Professeur d'Anesthésie Réanimation

Nous sommes profondément reconnaissants
de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant,
votre gentillesse ainsi que votre compréhension.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande
attention et notre profond respect.

*A notre maître et juge de thèse
Mr le professeur GAOUZI Ahmed
Professeur de Pédiatrie*

*Au-delà de vos remarquables qualités professionnelles,
je rends hommage à votre générosité, votre gentillesse
et votre savoir-faire.*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et l'amabilité de votre accueil.*

Vous nous avez honorés par votre présence ce jour.

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression
de mon grand respect et mes vifs remerciements.*

*A notre maître et juge de thèse
Mr le professeur ABOUELALAA Khalil
Professeur d'Anesthésie Réanimation*

*Nous avons été touchés par la bienveillance
et la cordialité de votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A notre maître
Mme SORAA Nabila
Professeur de microbiologie

*Je me rends compte combien en pareille circonstance
la force des mots est peu de chose pour vous exprimer
mes remerciements.*

*Vous m'avez fait confiance et accepté d'encadrer
ce travail avec toute votre amabilité.*

*Je resterai fidèle à vos principes de valeur, sincèrement
attaché à votre personne, aux immenses qualités
humaines, et infiniment reconnaissant.*

A notre maître
Mme ARSALANE Lamiae
Professeur de microbiologie

Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous Vous remercions ce grand honneur
que vous nous faites.

Veillez accepter, chère maître, ce travail
avec toute notre estime et haute vénération



Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : autorisation de mise sur le marché

APC: Annual Percent Change

ARN: acide ribonucléique

ASAT: Aspartate Amino Transférase

ATS: American Thoracic Society

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

BPC : biopsie pulmonaire chirurgicale

BPCO : Broncho Pneumopathies Chroniques Obstructives

BTP : Brosse Téléscopique Protégée

C1G : céphalosporines de 1^{re} génération

C3G : céphalosporine de 3^e génération

CD : Cluster de différenciation

CDC : centers for disease control

CFU : Colony Forming Unit

CHU : Centre Hospitalier Unisversitaire

CMI : concentration minimale inhibitrice

CMV : cytomégalovirus

CPK : créatine phosphokinase

CREDES : Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé

ECBC : examen cytobactériologique des crachats

EFR : exploration fonctionnelle respiratoire

ELISA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

EPIC: Etiology of Pneumonia in the community

ERS : European Respiratory Society

FDR : facteur de risque

FQAP : fluoroquinolones antipneumococciques

GNA : glomérulonéphrite aiguë

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IFN : Interféron

IL : Interleukin

IRA : Infection Respiratoire Aigue

IRB : Infection Respiratoire Basse

LBA : Lavage Bronchoalvéolaire

LDH: Lactate Déshydrogénase

MERS: Middle East respiratory syndrome coronavirus

MRSA : Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

NET : neutrophil extracellular trap

OMA : Otite Moyenne Aigue

OMAP : Otite Moyenne Aigue Purulente

OMS : Organisation mondiale de la Santé

ORL : oto-rhino-laryngologie

OSM : Otite Séro-Muqueuse

PA : Pression Artérielle

PaO₂ : pression partielle en oxygène

PAC : pneumonies aiguës communautaires

PaCO₂ : pression partielle en gaz carbonique

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PAV : pneumonie acquise par ventilation

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCT : Procalcitonine

PDP : prélèvement distal protégé

PEG : Polyethylene Glycol

PH : Potentiel Hydrogène

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

PSDP : pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline

PSI : pneumonia severity index

PTT : Ponction Trachéale Transcutanée

PVL : Panton & Valentine Leukocidin

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

SARS : syndrome aigu respiratoire sévère

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

SGA : Streptocoque β -hémolytique du Groupe A

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription

T°: Temperature

TLR: Toll-like receptors

TNF: Tumor Necrosis Factor

UNICEF: United Nations Children's Fund

VEMS : volume expiratoire maximale seconde

VIH : virus de immunodéficience humaine

VRS : Virus Respiratoire Syncytial



Liste illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Radiologie d'une pneumonie aigue communautaire.....	52
Figure 2 : Pneumonie à pneumocoque.....	54
Figure 3 : Pneumonie à Legionella.....	56
Figure 4 : Radiologie d'une bronchopneumopathies.....	59
Figure 5 : Pneumonie à staphylocoque.....	60
Figure 6 : Pneumonie virale.....	62
Figure 7 : Examen cytobactériologique des crachats (coloration de Gram, × 100).....	66
Figure 8 : Lavage bronchoalvéolaire (coloration de Giemsa, × 100).....	73
Figure 9 : Arbre décisionnel. Critères d'hospitalisation dans la prise en charge des pneumonies communautaires.....	87
Figure 10 : Arbre décisionnel. Suivi d'une pneumonie aiguë communautaire en ville.....	112
Figure 11 : Arbre décisionnel. Prise en charge d'une pneumonie aiguë communautaire.....	114
Figure 12 : Kit de prélèvement nasopharyngé.....	123
Figure 13 : Casette FilmArray®.....	124
Figure 14 : Station de chargement de la cassette.....	124
Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe.....	136
Figure 16 : Répartition des patients selon les symptômes cliniques présentés.....	137
Figure 17 : Répartition des différentes anomalies radiologiques.....	138
Figure 18 : Les Résultats de la PCR durant la période d'étude.....	139
Figure 19 : l'approche syndromique moléculaire du diagnostic à la décision thérapeutique.....	150
Figure 20 : Algorithme PCR multiplex/Procalcitonine.....	152

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification de la sévérité de la BPCO.....	27
Tableau 2 : Echelle de dyspnée du Modified Medical Research Council.....	29
Tableau 3 : pathogènes les plus fréquents identifiés dans les pneumonies aiguës communautaires. ...	33
Tableau 4 : Symptomatologie présentée par les patients atteints de SARS.	44
Tableau 5 : Exemples de pathogènes respiratoires pour lesquels une PCR peut être indiquée pour le diagnostic	86
Tableau 6 : Critères d'hospitalisation des PAC.....	88
Tableau 7 : Score de Fine simplifié	90
Tableau 8 : Stratification en fonction du score de Fine et risque de mortalité.....	91
Tableau 9 : Critères de gravité selon le Score CRB-65.....	92
Tableau 10 : Valeur du score CURB-65 et risque de mortalité.....	92
Tableau 11 : Antibiotiques habituellement actifs selon le germe	95
Tableau 12 : facteurs de risque et comorbidités	103
Tableau 13 : Recommandations françaises et américaines sur le traitement des pneumonies aiguës communautaires.....	105
Tableau 14 : Recommandations de l'AFSSAPS, de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et de la Société française de pneumologie (SPLF) dans le traitement des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) d'origine infectieuse présumée	108
Tableau 15 : les pathogènes détectés par le panel respiratoire Filmarray	122
Tableau 16 : antécédents des patients	
Tableau 17 : Performances des tests diagnostiques conventionnels pour le diagnostic des infections respiratoires.	141
Tableau 18 : Besoins cliniques pour un diagnostic rapide des infections des voies respiratoires	
Tableau 19 : Détection des pathogènes des différentes plateformes multiplex.	144
Tableau 20 : Sensibilité et spécificité de la technologie FilmArray pour les différents pathogènes .	145



Sommaire

PARTIE THEORIQUE	1
I. INTRODUCTION :.....	2
II. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	4
1. Infections respiratoires hautes	4
1.1. Données épidémiologiques.....	4
1.2. Etiopathogénie.....	4
1.3. facteurs favorisants	5
2. Infections respiratoires basses	6
2.1. Données épidémiologiques.....	6
2.2. Etiopathogénie.....	7
2.3. Facteurs de risque de pneumonies aiguës :.....	9
III. PHYSIOPATHOLOGIE	14
IV. CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES	16
1. Cliniques.....	16
2. Epidémiologiques	16
V. ASPECTS CLINIQUES	17
1. Infections respiratoires hautes	17
1.1. Rhinopharyngite	17
1.2. Otite moyenne aigüe	18
1.3. Sinusite aigüe	19
1.4. Angine aigüe.....	21
2. Infections respiratoires basses.....	21
2.1Bronchites aiguës	21
2.1.1. Définition :.....	21
2.1.2 Anatomopathologie :.....	22
2.1.3 Signes cliniques	23
2.2Les bronchites chroniques :	25
2.2.1. Définition :.....	25
2.2.2.Causes et facteurs de risques :	25
2.2.3.Les signes cliniques :	26

2.3 Les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) :	27
2.3.1 Définition :	27
2.3.2 Facteurs de risques :	28
2.3.3 Signes clinique	28
2.4 Exacerbation de BPCO :	31
2.4.1 Définition :	31
2.4.2 Les causes des exacerbations :	31
2.5 Pneumonies aiguës communautaires :	32
2.5.1 Définition	32
2.5.2 Diagnostic	33
2.5.3 Les types des PAC	35
2.6 Les pneumonies nosocomiales	48
2.6.1 Définition :	48
2.6.2 Micro-organismes en cause :	49
2.6.3 Sources de contamination et mécanismes en cause :	49
2.6.4 Facteurs de risque :	50
VI. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	51
1. Bronchopneumopathie chronique obstructive :	51
2. Pneumonies aiguës communautaires (PAC)	51
2.1. Pneumonies alvéolaires	53
a. Pneumonies à Pneumocoque :	53
b. Pneumonies à Klebsiella pneumoniae :	55
c. Pneumonies à Légionella :	55
d. Pneumonies à Mycoplasma :	57
2.2. Les bronchopneumopathies :	57
2.3. Pneumonies virales :	61

VII. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE :	63
1. Prélèvements respiratoires	63
1.1. Sécrétions nasopharyngées	63
a. Technique	63
b. Apport pour le diagnostic	64
1.2. Expectoration.....	65
a. Technique	65
b. Apport pour le diagnostic	66
1.3. Ponction trachéale transcutanée	67
a. Technique	67
b. Apport pour le diagnostic	68
1.4. Aspiration trachéale ou bronchique	68
a. Technique	68
b. Apport pour le diagnostic	68
1.5. Techniques fibroscopiques	69
<input type="checkbox"/> Brosse télescopique protégée.....	69
a. Technique	69
b. Apport pour le diagnostic.....	71
<input type="checkbox"/> Lavage bronchoalvéolaire.....	71
a. Technique	71
b. Apport pour le diagnostic.....	74
1.6. Biopsie transbronchique	74
a. Technique	74
b. Apport pour le diagnostic	75
1.7. Techniques dites « aveugles »	76
a. Techniques.....	76
b. Apport au diagnostic	76

2. Autres Prélèvements	77
2.1 Plèvre	77
a. Techniques.....	77
b. Apport au diagnostic	78
2.2 Urines.....	78
a. Techniques.....	78
b. Apport pour le diagnostic.....	79
2.3 Hémocultures.....	80
a. Technique	80
b. Apport pour le diagnostic	80
2.4 Sérologies	80
a. Technique	80
b. Apport au diagnostic	81
3. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des maladies infectieuses.....	82
3.1 Étapes de l'analyse moléculaire	83
3.2 Utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire	83
a. Fenêtre d'utilisation des méthodes moléculaires.....	83
b. Détection de pathogènes.....	84
c. Quantification de pathogènes	85
d. Identification et caractérisation par séquençage	85
VIII. TRAITEMENT :	87
1. Critères d'hospitalisation d'une pneumonie aigue communautaire:.....	87
2. Critères d'hospitalisation d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive	93
3. Approche thérapeutique :	94
3.1.Choix de l'antibiothérapie :.....	94
3.2.Sensibilités aux antibiotiques :.....	96
3.3.Traitement des infections respiratoires hautes	98
3.3.1. Rhinopharyngite.....	98
3.3.2. Otite moyenne aigue	99

3.3.3. Sinusite aigue	99
3.3.4. Angine aigue	101
3.4. Antibiothérapie dans la bronchite aigue	103
3.5. Antibiothérapie pour une pneumonie aigue communautaire (PAC) :	104
a. Recommandations :	104
b. Traitement au domicile :	105
c. En cas d'hospitalisation :	106
3.6. Antibiothérapie pour exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive d'origine bactérienne :	107
3.7. Cas particuliers	109
3.7.1. Légionellose	109
3.7.2. Allergie	110
3.7.3. Contexte grippal	110
3.8. Evaluation de l'efficacité du traitement initial :	111
3.9. Durée de l'antibiothérapie :	112
IX. STRATEGIES PREVENTIVES DES INFECTIONS RESPIRATOIRES	115
1. Mesures d'hygiène	115
1.1. Hygiène des mains	115
1.2. Port de masque	115
1.3. Port de gants	116
2. Vaccination [1]	116
2.1. Vaccination antipneumococcique :	116
2.2. Vaccination antigrippale	117
PARTIE PRATIQUE	118
I. INTRODUCTION	119
II. MATERIELS	120
1. Nature de l'étude	120
2. Critère d'inclusion	120
3. Critère d'exclusion	121
4. Recueils des données	121

III. METHODES	122
1. Prélèvements.....	122
2. Principe.....	123
2.1.Préparation.....	123
2.2.Extraction et purification.....	132
2.3.Amplification.....	134
2.4.Détection.....	135
2.5.Interprétation.....	135
IV. RESULTATS	136
1. Profil épidémiologique.....	136
1.1.Sexe.....	136
1.2.ge.....	136
2. Antécédents.....	136
3. Symptomatologie clinique.....	137
4. Bilan radiologique.....	138
5. Traitement initial.....	138
6. Résultats de la PCR multiplex Filmarray.....	139
7. Evolution.....	139
V. DISCUSSION	140
1. Besoins et attentes des cliniciens pour le diagnostic étiologique des infections respiratoires.....	140
1.1.PCR et infections respiratoires.....	140
1.2.Les tests diagnostiques moléculaires.....	141
2. L'approche syndromique, quelle utilité pour le clinicien ?.....	143
2.1.Diagnostic microbiologique.....	146
2.2.Gestion du risque viral.....	149
2.3.Le bon usage des antibiotiques.....	149
2.4.Parcours de soins.....	150
3. Limites.....	150
4. Perspectives.....	151

4.1.PCR multiplex élargie.....	151
4.2. Elaboration des algorithmes :.....	152
VI. CONCLUSION	155
RESUMES	156
BIBLIOGRAPHIE	160



Partie Théorique

I. INTRODUCTION :

Les infections respiratoires correspondent aux infections aiguës de la bronche, des bronchioles, des poumons, de l'oreille, du nez, de la gorge, de la trachée, On distingue essentiellement deux types d'infections respiratoires :

- Les infections respiratoires des voies aériennes supérieures : infections du nez, du larynx, de la gorge, et de l'oreille moyenne
- Les infections respiratoires des voies aériennes inférieures : épiglote, trachée, bronches, bronchioles et poumons.

Les infections respiratoires hautes se définissent comme toutes infections survenant au-dessus des cordes vocales. Classiquement on distingue principalement quatre tableaux cliniques : rhinopharyngites, otites, sinusites et angines. Elles représentent un des motifs de consultation les plus fréquents, que ce soit en pédiatrie ou en médecine générale. Bien que d'étiologies le plus souvent virales, elles sont une des causes les plus importantes des prescriptions antibiotiques (plus d'un tiers de l'ensemble des prescriptions). L'incertitude du diagnostic, en particulier la difficulté de distinguer en clinique une infection virale d'une infection bactérienne, est un déterminant majeur de la prescription inutile d'antibiotiques.[2]

L'infection respiratoire basse (IRB), est définie par une atteinte infectieuse sous-glottique, associée ou non à une infection respiratoire haute qui se caractérisent par :[3]

- Une toux, associée immédiatement ou secondairement à une expectoration
- Au moins un signe fonctionnel ou physique orientant vers une atteinte respiratoire basse : dyspnée, douleur thoracique, sifflement, signes auscultatoires récents en foyer ou diffus
- Au moins un signe général suggérant une infection : fièvre, sueur, céphalées, myalgies, arthralgies, mal de gorge ou « rhume ».

L'approche syndromique est une nouvelle méthode de diagnostic des maladies infectieuses qui permet de rechercher simultanément et en un seul test l'ensemble des microorganismes les plus fréquemment responsables d'une infection.

Les techniques moléculaires actuellement développées (PCR simplex, multiplex) constituent un progrès important pour le diagnostic des infections respiratoires correspondant aux besoins et attentes des cliniciens.

La plateforme multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray respiratory) permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement sur le pathogène responsable avec pour conséquence une faible pression de sélection sur les antibiotiques et un meilleur pronostic pour le malade.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport de la PCR multiplex dans le diagnostic des infections respiratoires.

II. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :

1. Infections respiratoires hautes [4]

1.1. Données épidémiologiques

Les IRA hautes constituent l'un des principaux facteurs de morbidité dans le monde. Cependant, leur épidémiologie et leur mortalité sont notablement différentes entre les pays industrialisés et les pays en développement. D'après une étude faite par l'UNICEF en 2001, on a pu déterminer que plus de 60% des enfants d'Asie du Sud et près de 50% des enfants d'Amérique latine et des Caraïbes étaient tous atteints d'infections respiratoires hautes, et pour les pays en développement, 19% des enfants en sont atteints.[5]

Le problème majeur lié à l'infection ORL se situe dans les pays en développement et concerne essentiellement les enfants de moins de 5ans [6].La pyramide des âges est une des causes de l'énorme prévalence à cet âge, mais interviennent aussi, dans beaucoup de pays, des facteurs favorisants liés à l'environnement climatique, à l'hygiène de l'habitat, à la promiscuité, parfois au tabagisme familial, au petit poids de naissance, à la malnutrition et aux carences.

D'après l'OMS, chaque enfant de moins de 5 ans des pays en développement, présente 4 à 8 épisodes d'infection respiratoire aiguë haute par an. Elles sont la cause de 30 à 50% de toutes les consultations d'enfants dans les structures de santé.

1.2. Etiopathogénie

Les principales bactéries des infections des voies respiratoires supérieures sont principalement le Streptocoque α hémolytique du groupe A et le *Corynebacterium diphtheriae* pour l'angine ; *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* pour l'otite aiguë ; *Haemophilus influenzae* du type b pour l'épiglottite.

Les principaux virus sont le rhinovirus, coronavirus, VRS, virus influenza A et B, virus para influenza pour la rhinopharyngite ; Adénovirus, entérovirus, rhinovirus pour l'Angine ; Virus para influenza, virus influenza pour le Laryngotrachéite.

Notons que pour l'angine et la rhinopharyngite, avec plus de 200 virus susceptibles d'induire une rhinopharyngite, l'origine virale de cette maladie est quasi-exclusive. Parmi les agents pathogènes incriminés sont isolés : les rhinovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial (VRS), virus Influenzae et para influenzae, adénovirus, entérovirus...

Dans 50 à 90 % des cas, selon l'âge, les angines sont d'origine virale (adénovirus, virus Influenzae, virus respiratoire syncytial, virus parainfluenzae...). L'aspect des amygdales ne permet donc pas de préjuger de l'origine bactérienne de l'angine. Cependant il permet d'orienter sur l'étiologie de l'angine. Les angines érythémateuses sont très largement virales. Les angines érythématopultacées seraient, outre l'origine virale, le streptocoque α hémolytique du groupe A, le streptocoque hémolytique non α , le staphylocoque, le pneumocoque, *Pasteurella tularensis* (tularémie) ou *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose).

La laryngite aiguë est souvent virale. Selon une revue de la littérature parue dans Clinical Evidence en Mars 2009, elle est provoquée dans 75% des cas par le virus parainfluenza. Mais les adénovirus, virus respiratoire syncytial, coronavirus, métapneumovirus peuvent également être en cause. [7]

1.3. facteurs favorisants

- Age : Le risque de décès est plus élevé chez le nourrisson de 1 à 3 mois.
- Terrain :
 - Le reflux gastro-œsophagien
 - Les fausses routes, conséquences d'une maladie neurologique ou d'une fistule oeso-trachéale ;

- La maladie des cils immobiles qui se manifeste par des infections ORL chroniques ;
 - Les cardiopathies : Les shunts gauche droit sont responsables d'une HTA pulmonaire ;
 - Les déficits immunitaires ;
 - Les terrains de malnutrition et/ou de prématurité
- Conditions de vie :

La promiscuité et la vie en collectivité augmentent le risque de contamination et de propagation des infections respiratoires hautes. La transmission est interhumaine et se fait essentiellement par voie aérienne lors d'éternuements ou d'épisodes de toux. Les mains sont également un vecteur important de la transmission. Le tabagisme passif contribue à la dégradation de l'activité mucociliaire.

2. Infections respiratoires basses [8]

2.1. Données épidémiologiques

L'incidence annuelle des IRB est très élevée dans les pays industrialisés comme dans les pays en voie de développement. Elle varie selon les pays, les années et les modes de transmission. Les pneumonies représentent 5 à 10 % de toutes les IRB. En 1992, une étude du CREDES dénombrait 10 millions de patients atteints d'IRB en France, quel que soit le stade de gravité, et 800 000 pneumonies (8 %) [9]. Aux États-Unis, l'incidence a été évaluée à 18/1 000 habitants pour les pneumonies, avec une incidence des « rhumes » de 236/1000 et des « gripes » de 360/1 000 (données des « Centers for Disease Control and Prevention »).

En France, les IRB sont à l'origine de plus de 12 millions de consultations par an, ce qui représente 4 à 5 % des consultations de médecine générale [9, 10]. La grippe représente entre 2 et 4 millions de ces consultations [11].

Les IRB sont responsables de 3 % des admissions en France dans les services d'accueil et d'urgence [12]. Dans les pays industrialisés, 1 malade sur 5 ou sur 6 est hospitalisé en cas de pneumonie. Ainsi l'incidence des pneumonies entraînant une hospitalisation est évaluée à moins de 1 pour 1 000 sujets pour les moins de 55 ans, de 1,35 à 1,6 pour 1 000 sujets entre 55 et 75 ans, et à 11,6 pour 1 000 sujets au-delà de 75 ans. Au total, le nombre d'hospitalisations pour la pneumonie est d'environ 132 000 par an en France [13].

Au Maroc Les infections respiratoires aiguës basses représentent une importante cause de mortalité chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. L'incidence des IRAB a augmenté de façon statistiquement significative entre 2005 et 2011 (APC = 3,1 %), de 2011 à 2014 cette incidence a diminué (APC = -4,3 %) le point joint correspondait à l'année 2011 avec un intervalle de confiance compris entre 2007 et 2012. La diminution de l'incidence des IRAB chez les enfants âgés de moins de 5 ans coïncidait avec l'introduction du vaccin pneumococcique, ceci implique une éventuelle influence de l'introduction du vaccin pneumococcique sur l'évolution des IRAB [14].

2.2. Etiopathogénie

➤ La bronchite aiguë

Les virus respiratoires sont à l'origine de 50 à 90 % des bronchites aiguës microbiologiquement documentées dans toutes les enquêtes, quelles que soient les méthodes diagnostiques utilisées [culture, sérologies, réaction de polymérisation en chaîne (PCR), [15]. Les coronavirus, les rhinovirus et les adénovirus sont plutôt à l'origine d'une infection des voies aériennes supérieures associée à une bronchite. Les virus influenza A, influenza B, para-influenza et le virus respiratoire syncytial (VRS) sont plutôt à l'origine d'une bronchite prédominante [16].

Quatre sérotypes de la *parainfluenza virus* sont identifiés parmi lesquels les sérotypes I, II et III sont les plus fréquents. Les virus parainfluenza sont responsables de plus de

20 % des infections respiratoires chez l'enfant, mais sont moins souvent rencontrés chez les adultes immunocompétents. Ils sont responsables des bronchites aiguës et des pneumonies chez les sujets âgés et l'immunodéprimé. L'épidémiologie et les caractéristiques cliniques dépendent du sérotype : les sérotypes 1 et 2 sont responsables des laryngo-trachéite. Le sérotype 3 est responsable des bronchiolites, tandis que le sérotype 4 est responsable des rhinopharyngites banale.[17]

Les bactéries atypiques ou à développement intracellulaire [*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella pertussis*] sont en cause dans moins de 10 % des cas [18]. Les bronchites, qu'elles soient d'origine virale ou liées à des bactéries atypiques, surviennent avec des variations saisonnières ou épidémiques qui peuvent d'ailleurs se recouper. Les surinfections de bronchite virale par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Moraxella catarrhalis* sont souvent évoquées, mais elles n'ont jamais été démontrées chez le sujet sain.

➤ Les pneumonies aiguës communautaires

De nombreuses études ont été réalisées de par le monde pour tenter de préciser l'épidémiologie des germes responsables des pneumonies aiguës communautaires (PAC). Ces études diffèrent de par les investigations diagnostiques mises en œuvre, les comorbidités des malades ainsi que la sévérité des pneumonies [19]. Une étiologie est identifiée dans un tiers à la moitié des cas.

Dans plus de 60 à 80 % de ces études, pour certaines anciennes, les PAC sont d'origine bactérienne. Dans toutes les études, *Streptococcus pneumoniae* arrive en tête des bactéries identifiées. Chez les patients sans comorbidités et sans signes de gravité, les études fondées sur des sérologies et/ou des PCR montrent avec une fréquence non nulle *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* [20].

Dans les études réalisées chez les malades sans comorbidités hospitalisés pour pneumonie, les bactéries retrouvées sont *S. pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et, à un moindre degré, *Chlamydia* ou *Mycoplasma pneumoniae*. Certaines bactéries

peuvent être associées à des contextes particuliers : les bactéries anaérobies pour les patients présentant des troubles de la déglutition ou un mauvais état dentaire, *Haemophilus influenzae* chez les patients atteints de BPCO, *Klebsiella pneumoniae* chez les patients éthyliques [21]. Les infections plurimicrobiennes sont également non rares, retrouvées dans 5 à 10 % des PAC avec identification microbiologique [22]. Lors des pneumonies communautaires les plus graves conduisant les malades en réanimation, les études épidémiologiques fondées sur des prélèvements fiables ont montré qu'à côté de *S. pneumoniae* et de *L. pneumophila*, *Staphylococcus aureus* et les bacilles à gram négatif étaient également fréquemment retrouvés [21].

Mais surtout les études anciennes sous-estiment probablement la part des virus dans les pneumonies communautaires. Dans une étude prospective chez 885 malades hospitalisés pour PAC ayant eu une recherche des virus respiratoires systématique, influenza et rhinovirus étaient parmi les 5 pathogènes les plus fréquemment identifiés, respectivement chez 7,7 et 5,2 % des patients [23]. Le CDC a présenté en communication orale au congrès de l'American Thoracic Society en 2015 les résultats de l'étude EPIC. Chez 1 481 adultes hospitalisés pour PAC explorés de janvier 2010 à juin 2011 par examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), hémoculture, antigénuries et écouvillon nasopharyngé pour PCR des virus respiratoires, une étiologie virale était retrouvée chez 27 %, bactérienne chez 11 % et mixte chez 3 %. Les virus les plus fréquemment identifiés étaient rhinovirus (8,8 %), influenza (5,1%), métapneumovirus (4,4%), VRS (3 %) et para-influenza (2,9 %)[24].

2.3. Facteurs de risque de pneumonies aiguës :

Plusieurs facteurs de risque d'acquisition d'une pneumonie ont été retrouvés, les principaux sont abordés dans le paragraphe suivant :

❖ Le tabagisme : [1]

La fumée de tabac provoque une altération du transport mucociliaire, de l'immunité humorale et cellulaire, endommage les cellules épithéliales et augmente l'adhésion de

S. pneumoniae et *H. influenzae* à l'épithélium oropharyngé. De plus, le tabagisme prédispose aux infections par *L. pneumophila*, *S. pneumoniae* et au virus de la grippe. De ce fait, beaucoup de malades hospitalisés pour pneumonie sont des fumeurs. En revanche, le tabagisme ne paraît pas corrélé à la sévérité des pneumonies.

❖ Comorbidité : [1]

On retrouve une comorbidité chez 46% à 80% des malades hospitalisés pour pneumonie communautaire[25] . La comorbidité la plus fréquemment retrouvée est la BPCO (13% à 53%) suivie des pathologies cardiovasculaires (6% à 30%), des pathologies neurologiques (5% à 24%), et du diabète sucré (5% à 16%). Même s'il n'a pas été formellement montré que l'existence d'une comorbidité augmentait la mortalité, l'une de ces études indique que 71% des malades décédés ont une comorbidité contre 40% des survivants. Le risque de décès est multiplié par cinq en cas de cardiopathie associée [25]. D'autres pathologies sont fréquemment retrouvées : les pathologies pulmonaires chroniques (autres que la BPCO), les cancers (particulièrement pulmonaires) et l'insuffisance hépatique.

La présence d'une comorbidité cardiaque ou pulmonaire essentiellement est également le facteur de risque principal de réhospitalisation .

❖ Age : [1]

Le risque de pneumonie à *S. pneumoniae* est plus élevé dans la population âgée. La fréquence des hospitalisations pour pneumonies sévères augmente aussi considérablement avec l'âge : elle est estimée à 1,6/1 000 adultes entre 55 et 64 ans, et à 11,6/1 000 pour les malades âgés de plus de 75 ans. L'âge est aussi l'un des principaux facteurs prédictifs de mortalité par pneumonie comme cela a été montré dans de nombreuses études [26].

La présence d'une comorbidité augmente encore le risque de décès après une pneumonie. La mortalité par pneumonie et/ou grippe a ainsi été estimée à 9/100 000 chez les malades âgés, atteignant jusqu'à 217/100 000 en cas d'existence d'un autre

facteur de risque et 979/100 000 s'il existe plus d'un facteur de risque. Les facteurs de risque suivants ont été identifiés chez les patients de plus de 65 ans : âge, sexe masculin, BPCO, diabète, asthme, insuffisance cardiaque congestive et tabagisme.

❖ **Vie en collectivité** : [1]

La collectivité constitue à la fois un facteur de risque de survenue d'une pneumonie et un facteur de risque de sévérité. La colonisation oropharyngée par les entérobactéries à Gram négatif ou le staphylocoque doré peut jouer un rôle majeur chez ces malades par contamination du tractus respiratoire inférieur par micro-inhalation répétées. L'étiologie virale joue également un rôle important dans cette population. Les agents infectieux le plus fréquemment isolés chez les malades institutionnalisés présentant une pneumonie sont, par ordre de fréquence décroissant : *S. pneumoniae*, *S. aureus*, bacilles à Gram négatif et *H. influenzae*.

❖ **Alcool** : [1]

Il agit à différents niveaux des mécanismes de défense respiratoire. La colonisation bactérienne oropharyngée par les entérobactéries à Gram négatif est facilitée. Il entraîne aussi une diminution des réflexes de toux et de déglutition et une diminution du transport ciliaire. Il est aussi responsable d'une altération de la fonction des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des macrophages alvéolaires. Chacune de ces altérations contribue à la réduction de la clairance bactérienne au niveau du tractus respiratoire. L'action de l'alcool est renforcée par l'existence d'autres facteurs de risque : tabagisme, âge avancé, etc.

Les infections par bacilles à Gram négatif et Legionelle, ainsi que les bactériémies sont plus fréquentes en cas d'alcoolisme. L'alcool ne semble cependant pas être un facteur de risque de pneumonie sévère.

❖ **Dénutrition** : [1]

L'infection est favorisée par plusieurs facteurs associés à la malnutrition comme la diminution du taux d'immunoglobulines (Ig), du recrutement des macrophages et les anomalies de l'immunité cellulaire. La malnutrition est en général associée à d'autres facteurs de comorbidité (alcoolisme, BPCO, insuffisance respiratoire chronique, pathologies neurologiques).

❖ **Immunodépression** : [1]

La fréquence des infections respiratoires est augmentée dans tous les types d'immunodépression, tout particulièrement les hypogammaglobulinémies (primitives ou secondaires à des chimiothérapies), et surtout par l'infection par le virus de immunodéficience humaine (VIH).

Les pneumonies bactériennes restent une cause fréquente de comorbidité chez les patients infectés par le VIH avec une incidence beaucoup plus élevée que dans la population générale. Le pneumocoque est le premier agent en cause et l'incidence des infections à pneumocoque est 100 fois supérieure à celle de la population générale [27]. Ces infections sont souvent sévères, pouvant se compliquer de détresse respiratoire aiguë, de bactériémies voire de méningites. La survenue d'une bactériémie semble être liée à l'absence de traitement antiviral, même chez les patients ayant un taux de CD4 conservé [27].

Chez les patients infectés par le VIH, les principaux facteurs de risque de pneumonie à pneumocoque sont l'âge supérieur à 65 ans, la toxicomanie intraveineuse, l'intoxication tabagique ou alcoolique, le stade sida ou un taux de CD4 inférieur à 500/mm³ [27]. Certains patients peuvent cependant développer des infections à pneumocoque sévères malgré un taux de CD4 préservé.

Chez les sujets recevant un traitement antirétroviral efficace, l'incidence des infections à pneumocoque a diminué d'environ 40 % mais cette diminution reste inférieure à celle observée pour les autres infections opportunistes classiques [27].

❖ **Autres facteurs** : [17]

Une fréquence accrue de pneumonie à *Streptococcus pneumoniae* a été observée chez les soldats (12/1 000), chez les peintres (42/1 000) et chez les mineurs d'Afrique du Sud (mines d'or) ainsi qu'en cas d'hospitalisation dans l'année précédente. L'hospitalisation antérieure augmente en particulier le risque d'acquisition d'une pneumonie à *Streptococcus pneumoniae*. L'exposition aux eaux stagnantes et les conduits hydriques domestiques peuvent favoriser le développement d'une légionellose. Enfin, la prise de certains traitements peut contribuer au développement d'une pneumonie chez les malades âgés, surtout quand elle est associée à un autre facteur de risque : la morphine et les atropiniques interfèrent avec le transport mucociliaire, les thérapeutiques sédatives inhibent la toux et le réflexe épiglottique, les corticostéroïdes et les salicylates interagissent avec la phagocytose.

III.PHYSIOPATHOLOGIE [1]

Le rôle du système immunitaire est déterminant dans l'évolution des infections respiratoires aiguës : un déficit immunitaire favorise les épisodes infectieux, et à l'inverse, un excès de réponse inflammatoire provoque une réponse exagérée et un syndrome de détresse respiratoire souvent mortel. De nombreux travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie complexe de ces infections et de mettre en évidence le rôle de l'immunité innée et de l'immunité acquise dans les infections respiratoires.

Le polynucléaire neutrophile est au centre de la réponse inflammatoire. Il afflue dans l'espace alvéolaire en réponse à la présence d'un pathogène respiratoire et va permettre la destruction du micro-organisme grâce à la production de radicaux libres, de protéines à activité antimicrobienne ou d'enzymes de dégradation des bactéries. Une autre voie médiée par les polynucléaires est la voie du neutrophil extracellular trap (NET), « filet » composé de plusieurs protéines qui vont éliminer les bactéries extracellulaires, leur rôle exact reste à identifier dans le processus inflammatoire.

Le rôle des cellules présentatrices de l'antigène est crucial pour signaler la présence d'un pathogène aux lymphocytes et aux cellules épithéliales qui vont ensuite attirer les polynucléaires neutrophiles. Il s'agit essentiellement des macrophages et des cellules dendritiques, riches en systèmes de reconnaissance et de signalisation. Ces mécanismes relevant de l'immunité innée permettent de reconnaître des épitopes communs aux agents infectieux. Les plus connus sont les récepteurs Toll (Toll-like receptors ou TLR), certains polymorphismes génétiques de ces récepteurs ont été identifiés comme facteurs prédisposant aux infections respiratoires et à leur sévérité.

Les polynucléaires neutrophiles vont également stimuler l'immunité acquise avec une réponse pro-inflammatoire médiée par des cytokines (tumor necrosis factor alfa [TNF-a], interleukine 1 [IL-1], chémokines, IL-12, interféron gamma [IFN- γ]), recrutement

des cellules dendritiques et des lymphocytes B, activation des lymphocytes T (et production d'IL-12).

La survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë est en général liée à un excès de réponse inflammatoire, soit par lésions directes liées aux radicaux libres produits par les polynucléaires neutrophiles, soit par défaut des mécanismes physiologiques inhibiteurs de l'inflammation (interruption des voies du TNF- α ou IL-1, déficit en protéines de liaison du complexe NF- κ B, mutations de STAT-3 par exemple). L'identification de polymorphismes génétiques associés à l'altération de certaines de ces voies de signalisation et à un excès de réponse inflammatoire, permet d'espérer l'identification des populations les plus à risque de syndrome de détresse respiratoire et de développer des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires plus ciblées.

IV. CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES

1. Cliniques [28]

Les infections respiratoires basses vont avoir en commun un certain nombre d'éléments anamnestiques et physiques, le tableau clinique étant donc de faible intérêt pour discriminer les patients ayant une pneumopathie de ceux n'en ayant pas [29]. La présence de fièvre, de sueurs, de frissons, la notion d'une toux d'apparition ou d'aggravation récente, l'apparition ou la modification d'une bronchorrhée, la présence d'une dyspnée et l'éventuelle association à une douleur thoracique pourront être présentes quelle que soit la pathologie. Le tableau pourra s'associer à la présence de signes respiratoires hauts, ainsi que de signes extraréspiratoires, tels que la présence de céphalées, d'arthralgies ou de myalgies, de sueurs. On pourra s'aider de l'absence d'argument en faveur d'un diagnostic différentiel [30]. Mais ses éléments sont très insuffisants pour porter le diagnostic de bronchite ou de pneumopathie.

2. Epidémiologiques [31]

Quand d'autres patients semblent avoir le même état pendant la même période, un virus est la cause habituelle, mais une source commune d'exposition à des bactéries pathogènes est également possible. Des exemples de ce dernier comprennent l'exposition environnementale à la légionnelle et les épidémies de *M. pneumoniae* et la coqueluche qui se produisent dans les écoles et autres populations fermées [32]. La saisonnalité est un facteur majeur dans les infections virales respiratoires. Bien que les patients dans une épidémie virale soient souvent traités pour des antibiotiques, l'information provenant du laboratoire permet un traitement moins agressif et plus approprié.

V. ASPECTS CLINIQUES

1. Infections respiratoires hautes [33]

1.1. Rhinopharyngite

On entend par rhinopharyngite une atteinte inflammatoire du pharynx et des fosses nasales. La rhinopharyngite aiguë touche le plus souvent les enfants de moins de 6 ans. Elle est principalement d'origine virale. Le tableau clinique associe de façon variable les symptômes suivants : rhinorrhée, éternuements, obstruction nasale, fièvre et toux. L'examen clinique est pauvre : il peut retrouver un aspect inflammatoire plus ou moins important de l'oropharynx (muqueuse plus rouge et plus luisante que la muqueuse de la face interne de la joue) et de la muqueuse nasale (œdème des cornets inférieurs), une rhinorrhée antérieure et/ou postérieure qui peut être séromuqueuse (visqueuse et claire), purulente (colorée, plus ou moins épaisse) ou mucopurulente (visqueuse et colorée). Son but essentiel est d'éliminer une complication ou une autre pathologie associée.

L'aspect purulent ou mucopurulent des sécrétions nasales n'a pas valeur de surinfection bactérienne, justifiant une antibiothérapie.

La rhinopharyngite est une affection bénigne, d'évolution spontanément favorable. La fièvre quand elle est présente, dure 2 à 3 jours, rarement plus de 4 jours. La rhinorrhée, la toux, l'obstruction nasale évoluent sur une durée plus prolongée, parfois sur 7 à 10 jours. Les patients ou les parents des enfants malades doivent être informés du caractère bénin de cette affection, des modalités habituelles de son évolution, en particulier de la durée moyenne des symptômes, et de la survenue possible, mais rare, de complications bactériennes qui seules pourront justifier secondairement d'une antibiothérapie.

Un des points importants de l'examen d'un patient ayant une rhinopharyngite est la recherche d'une éventuelle complication infectieuse locorégionale. Les complications sont dominées par l'otite moyenne aiguë purulente (OMA purulente) chez le nourrisson et l'enfant, la sinusite aiguë purulente chez l'enfant et l'adulte, une infection respiratoire basse à tout âge.

1.2. Otite moyenne aigue

L'otite moyenne aiguë purulente (OMAP) correspond à la surinfection bactérienne de l'oreille moyenne, avec présence d'un épanchement purulent ou mucopurulent dans la caisse du tympan. L'OMAP est beaucoup plus rare chez l'adulte.

Le diagnostic d'OMAP repose sur l'association de signes fonctionnels et généraux d'installation récente à des signes otoscopiques évocateurs.

Les signes fonctionnels sont l'otalgie. Les signes généraux sont dominés par la fièvre et ses signes d'accompagnement (frissons, myalgies, céphalées.). Peuvent s'associer les symptômes suivants : toux, rhinorrhée, encombrement des voies aériennes supérieures, vomissements, diarrhée...

Les signes otoscopiques sont l'inflammation de la membrane tympanique (congestion ou hypervascularisation) associée à un épanchement rétrotympanique, extériorisé (otorrhée), ou non extériorisé (opacité, effacement des reliefs normaux ou bombement).

L'OMAP doit être distinguée de l'otite congestive et de l'otite séromuqueuse (OSM) :

- l'otite congestive ne s'accompagne pas d'épanchement rétrotympanique. Il s'agit d'un tympan rouge (par dilatation des vaisseaux tympaniques) mais transparent et non bombé, elle peut être douloureuse. Elle est le plus souvent d'origine virale et spontanément résolutive. De plus, des tympons congestifs avec respect des reliefs normaux sont fréquemment observés lors des premiers jours d'une rhinopharyngite ;
- l'OSM se manifeste par un épanchement rétrotympanique sans inflammation marquée de la membrane tympanique niotalgie intense, ni signes généraux.

La symptomatologie clinique associée à une OMA purulente peut orienter vers la bactérie responsable :

- *Hæmophilus influenzae* : en cas d'otite associée à une conjonctivite purulente, ce qui définit le syndrome otite-conjonctivite (il s'agit le plus souvent d'otites peu fébriles et peu douloureuses) ;
- pneumocoque : en cas d'otite fébrile > 38.5°C. Les otites à pneumocoque sont souvent douloureuses.

1.3. Sinusite aiguë

La sinusite aiguë purulente correspond à une infection d'une ou plusieurs cavités sinusiennes de la face par des bactéries (généralement pneumocoque et *H. influenzae*).

Les sinusites aiguës maxillaires sont les plus fréquentes. Les sinusites frontales et les autres localisations plus rares (ethmoïdale, sphénoïdale) ne doivent pas être méconnues du fait d'un risque plus élevé de complications orbitaires ou cérébro-méningées. Des signes cliniques faisant suspecter une sinusite compliquée (syndrome méningé, exophtalmie, œdème palpébral, troubles de la mobilité oculaire, douleurs insomniantes) imposent l'hospitalisation, les prélèvements bactériologiques, l'imagerie et l'antibiothérapie parentérale urgente.

Le diagnostic est essentiellement clinique. La difficulté est d'éviter de porter le diagnostic de sinusite par excès devant une rhinopharyngite.

Lors des premiers jours d'une rhinopharyngite d'origine virale, les sinusalgies correspondent à une congestion des méats sinusiens, sont d'origine virale et sont le plus souvent spontanément résolutive.

L'aspect puriforme de la rhinorrhée est habituel pendant quelques jours et ne correspond pas à une surinfection bactérienne, mais à la présence de cellules dans les sécrétions nasales due à la détersion muqueuse.

Les arguments en faveur d'une sinusite maxillaire aiguë purulente sont, dans les suites d'une rhinopharyngite, d'au moins deux des trois critères majeurs suivants :

1- la persistance ou l'augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique (antalgique, antipyrétique, décongestionnant) prescrit pendant au moins 48 heures ;

2- le type de la douleur :

- son caractère unilatéral,
- et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant,
- et/ou son caractère pulsatile,
- et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ;

3- l'augmentation de la rhinorrhée et le caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux.

La présence de critères mineurs, s'ils sont associés aux signes précédents, renforce la suspicion diagnostique. Ces critères sont :

- la fièvre qui persiste au-delà du troisième jour d'évolution de la sinusite ;
- l'obstruction nasale, les éternuements, la gêne pharyngée, la toux, s'ils persistent au-delà de 10 jours.
- En première intention ni l'imagerie, ni les prélèvements bactériologiques ne sont indiqués.

Cependant :

- une imagerie (scanner) est recommandée en cas de suspicion de sinusite maxillaire aiguë purulente compliquée ou de sinusite frontale (douleurs frontales) et/ou suspicion de sinusite sphénoïdale (douleurs rétro-orbitaires ou au vertex) ou ethmoïdale (œdème périorbitaire) ;
- un prélèvement bactériologique (ponction ou prélèvement au méat moyen) est souhaitable pour les sinusites compliquées ou survenant chez un patient immunodéprimé ou ayant reçu une antibiothérapie récente ;
- un avis odontologique est nécessaire dans le cas particulier d'une sinusite maxillaire unilatérale sans contexte de rhinite, surtout si la rhinorrhée est fétide.

1.4. Angine aigue

L'angine est une infection des amygdales palatines voire de l'ensemble du pharynx. La majorité des angines est d'origine virale.

Le streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) est le premier agent bactérien en cause dans l'angine, mais l'angine streptococcique ne représente que 25 à 40% des angines de l'enfant et 10 à 25% des angines de l'adulte. Son pic d'incidence se situe entre 4 et 15 ans. Il existe d'autres causes d'angine bactérienne exceptionnelles (bacille diphtérique, gonocoque et bactéries anaérobies) : elles doivent être évoquées devant le contexte épidémiologique, clinique ou évolutif particulier.

Les angines à SGA évoluent le plus souvent favorablement en 3-4 jours même en l'absence de traitement antibiotique. Cependant, elles peuvent donner lieu à des complications potentiellement graves (syndromes post-streptococciques : rhumatisme articulaire aigu (RAA), glomérulonéphrite aiguë (GNA), et complications septiques locorégionales dont la prévention justifie la mise en œuvre d'une antibiothérapie.

2. Infections respiratoires basses

2.1 Bronchites aiguës

2.1.1. Définition :[1]

La bronchite aigue est une irritation, inflammation très fréquente de courte durée des bronches et /ou des bronchioles, principalement d'origine virale et d'évolution trainante ou récidivante.

Elle survient plus fréquemment l'automne et l'hiver, souvent elle est consécutive ou associée à une infection des voies nasales (rhinite), de la gorge (pharyngite) et/ou des cordes vocales (laryngites).

2.1.2 Anatomo-pathologie : [34]

La bronchite aiguë est un diagnostic fréquent en médecine générale. Elle est la conséquence d'une inflammation aiguë (souvent descendante, rhino-pharyngo-laryngotrachéo- bronchique) qui se traduit :

- Au niveau des bronches :
 - Large destruction épithéliales pouvant aller jusqu'à l'ulcération de la membrane basale
 - Hypersécrétion séro-muqueuse
 - Œdème inflammatoire avec infiltration des polynucléaires
 - Restitution ad integrum dans pratiquement tous les cas mais en quelques semaines
- Au niveau des bronchioles : obstruction liée
 - Difficultés d'épuration des sécrétions visqueuses
 - Œdème inflammatoire.

Conséquences :

- Augmentation de la sensibilité bronchique aux agressions extérieures, en particulier bactériennes, avec risque de surinfection
- Augmentation de la réactivité bronchique
- Râles sibilants surtout chez l'enfant

La grande majorité des bronchites aiguës est d'origine virale. Les virus en cause étant principalement les virus influenza A, B et C (virus de la grippe), le virus para-influenza, le rhinovirus, l'adénovirus et le VRS, mais aussi les entérovirus, les échovirus, ou le virus coxsackie. D'autres virus ont également été impliqués comme le

virus de la rougeole, de la varicelle. Les seules bactéries reconnues pour contribuer de façon significative à l'apparition de bronchites aiguës de l'adulte sain sont : [1]

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Bordetella pertussis*

2.1.3 Signes cliniques [35]

Le diagnostic est purement clinique. La symptomatologie est souvent précédée de manifestations respiratoires hautes à type de rhinorrhée claire. Elle associe fréquemment des douleurs thoraciques à type de brûlures rétro-sternales et une toux, initialement sèche, puis grasse et productive en quelques jours. L'auscultation pulmonaire est normale ou met en évidence des râles bronchiques. La fièvre dépasse rarement 39 °C.

Aucun examen complémentaire n'est utile ; la radiographie thoracique est réservée au doute diagnostique.

L'évolution habituelle non compliquée, se fait en une dizaine de jours vers la guérison. L'expectoration, claire au début, peut devenir purulente, ce qui ne témoigne pas nécessairement d'une surinfection bactérienne.

Les complications sont rares. La surinfection bactérienne est évoquée devant l'association d'une expectoration purulente et de la persistance de la fièvre au-delà de 3 jours ; cette évolution nécessite une réévaluation clinique.

Une toux durable est une autre complication qui témoigne d'une hyperréactivité bronchique faisant suite à la destruction de l'épithélium bronchique. Elle doit faire évoquer la possibilité d'une coqueluche.

La bronchite aiguë virale de l'enfant n'a pas de particularité très significative par rapport à l'adulte. Deux cas particuliers propres à l'enfant sont à considérer : la bronchiolite et la coqueluche. [36]

➤ La bronchiolite : [36]

La bronchiolite aiguë est une infection virale épidémique saisonnière, survenant chez des enfants de moins de deux ans. Elle correspond à une inflammation aiguë des bronchioles, ce qui se caractérise par une obstruction bronchiolaire prédominante accompagnée de sibilants et/ou d'un wheezing (c'est à dire un sifflement caractéristique, très souvent audible à distance mais parfois perçu seulement à l'auscultation).

La bronchiolite est très contagieuse, transmise de nourrisson à nourrisson et d'adulte à nourrisson.

Les virus en cause sont le virus respiratoire syncytial (VRS) dans 60 à 90% des cas, le virus parainfluenzae (5 à 20% des cas), les virus influenzae, adénovirus. [37]

➤ La coqueluche : [38]

La coqueluche est une infection fréquente dans les populations non vaccinées. Elle évolue sur le mode endémique avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans. L'agent étiologique, *Bordetella pertussis*, est un bacille à Gram négatif aérobie. La vaccination des enfants a réduit l'incidence de cette affection mais l'immunité conférée par le vaccin s'atténue avec le temps, expliquant une incidence de 12% à 32% retrouvée sur des études sur les toux prolongées de l'adulte.

Le diagnostic de coqueluche peut être réalisé sur les sécrétions nasopharyngées avec identification de *B. pertussis* en culture sur milieu spécifique (milieu de Regan Lowe) ou par PCR ou par la sérologie (ELISA).

L'utilisation des macrolides n'a pas d'influence sur le cours de la maladie si elle est débutée après plus d'une semaine d'évolution des symptômes. L'objectif principal est de réduire la durée de portage et donc de contamination de l'entourage, en particulier des nourrissons.

2.2 Les bronchites chroniques : [39]

2.2.1. Définition :

La bronchite chronique est une inflammation des bronches, provoquant toux et crachats pendant au moins 3 mois par an depuis plus de 2 années successives, en l'absence d'autre maladie respiratoire.

Sa fréquence, son évolution possible vers l'insuffisance respiratoire chronique progressive et irréductible, si la thérapeutique et la prophylaxie sont négligées, la gravité de ses complications cardiaques en font toute l'importance.

La bronchite chronique est surtout une affection de l'homme de plus de cinquante ans, souvent obèse. Elle est particulièrement fréquente s'il vit exposé aux intempéries et aux poussières, s'il travaille dans de mauvaises conditions d'hygiène, et surtout s'il est fumeur.

La bronchite chronique est la suite logique d'un accès ou de plusieurs accès successifs de bronchites aiguës. Elle évolue en deux phases :

- La bronchite chronique simple ;
- La bronchite chronique compliquée d'insuffisance respiratoire progressivement irréductible

2.2.2. Causes et facteurs de risques :

Les causes véritables de cette maladie sont mal connues mais il existe des facteurs favorisants :

- Le tabac est la cause principale ;

- La pollution atmosphérique et la pollution professionnelle ;
- Le climat humide ;
- L'hypersensibilité allergique ;
- Les infections respiratoires à répétition ;
- Le sexe masculin ;
- La mucoviscidose, le déficit en alpha-1-antitrypsine.

L'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique avec insuffisance cardiaque ventriculaire droite

2.2.3. Les signes cliniques :

La bronchite chronique simple ou catarrhale se traduit par de la toux et des crachats

Elle s'installe insidieusement. Le signe majeur en est l'expectoration fluide ou mucopurulente, voire franchement purulente et épaisse, plus abondante en hiver qu'en été.

Elle s'accompagne fréquemment des accès de toux. L'importance de ces sécrétions peut entraîner une gêne respiratoire (un essoufflement ou dyspnée) surtout à l'effort. A ce stade, la fonction respiratoire est encore préservée hormis lors des poussées infectieuses et fébriles.

Cette bronchite évolue en effet par poussées qui se traduisent par une recrudescence de l'expectoration et de la toux avec accentuation de la dyspnée. L'auscultation révèle des râles nombreux et disséminés.

Le malade souffrant de bronchite chronique est menacé à tout moment d'insuffisance respiratoire aiguë.

La bronchite chronique peut également se compliquer de :

- Insuffisance cardiaque droite ;
- Emphysème centro-lobulaire (dilatation des bronchioles et des alvéoles).

2.3 Les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) :

2.3.1 Définition :[40]

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est une maladie respiratoire chronique définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes. Cette obstruction est causée par l'association, variable selon les patients, d'une diminution du calibre des bronchioles du fait de modifications anatomiques (remodelage) et d'une destruction des alvéoles pulmonaires (emphysème). Il s'y associe une réponse inflammatoire pulmonaire anormale à des toxiques inhalés (tabac, polluants...)

C'est une maladie pulmonaire sous-diagnostiquée, qui engage le pronostic vital, interfère avec le processus normal de la respiration et n'est pas entièrement réversible. Selon les projections de l'OMS, la BPCO sera la troisième cause mondiale de mortalité en 2020. De plus, la BPCO est l'une des maladies chroniques qui affecte le plus sévèrement la qualité de vie des patients.

Les expressions bien connues de bronchite chronique et d'emphysème ne sont plus utilisées.

Elles sont désormais englobées dans le diagnostic de BPCO.

Tableau 1 : classification de la sévérité de la BPCO basée sur le volume expiratoire maximale seconde (VEMS) post-bronchodilatateur.[41]

Stades	Caractéristiques
I : Léger	VEMS > 80% de la valeur théorique
II : Modéré	$50\% \leq \text{VEMS} < 80\%$
II : Sévère	$30\% \leq \text{VEMS} < 50\%$
IV : très sévère	VEMS < 30% ou VEMS $\leq 50\%$ + insuffisance respiratoire ou insuffisance cardiaque droite clinique

2.3.2 Facteurs de risques : [41]

La BPCO est une maladie évitable. La principale cause de BPCO est la fumée du tabac (notamment le tabagisme passif). Les autres facteurs de risque sont les suivants :

- pollution de l'air dans les habitations, par exemple, lorsqu'on utilise des combustibles solides pour la cuisine et le chauffage ;
- pollution de l'air atmosphérique ;
- poussières et produits chimiques en milieu professionnel (vapeurs, produits irritants et fumées) ;
- des infections fréquentes des voies respiratoires inférieures au cours de l'enfance.
- Déficience en Alpha1 antitrypsine
- Hyperréactivité des voies aériennes
- Développement pulmonaire

2.3.3 Signes clinique [42]

Il fait appel aux symptômes et signes physiques, à l'exploration fonctionnelle respiratoire et à l'imagerie, et enfin au bilan des comorbidités et conséquences systémiques de la maladie.

La bronchite chronique évolue naturellement par les stades successifs de bronchites chroniques simples, puis mucopurulente, puis, dans 15% - 20% des cas, obstructive avec apparition à ce stade d'une dyspnée tendant à s'aggraver progressivement.

✓ Symptômes :

- Dyspnée :
 - C'est le maître symptôme
 - Doit être recherché à l'interrogatoire pour dépister le BPCO chez tout fumeur
 - Survient initialement à l'effort

- Est très fréquemment sous-estimée par le patient et l'amène rarement à consulter
- Peut être évaluée au moyen d'échelle du Medical research council [43]

Tableau 2 : Echelle de dyspnée du Modified Medical Research Council

Stade 0	dyspnée pour des efforts soutenus (montée 2 étages)
Stade 1	dyspnée lors de la marche rapide ou en pente
Stade 2	dyspnée à la marche sur terrain plat en suivant quelqu'un de son âge
Stade 3	dyspnée obligeant à s'arrêter pour reprendre son souffle après quelques minutes ou une centaine de mètres sur terrain plat
Stade 4	dyspnée au moindre effort

- Les exacerbations : [42]
 - En pratique, il est habituel que le diagnostic de BPCO ne soit évoqué pour la première fois que lors d'une exacerbation de la maladie.
 - Caractérisée par :
 - La majoration d'une dyspnée
 - Une majoration du volume de l'expectoration et/ou de sa purulence
 - Une majoration de la toux
- ✓ Signes physiques : [42]

Absents au début ou limités à des râles bronchiques (ronchi). Plus tardivement seront notés :

- Un allongement du temps expiratoire avec parfois une expiration à lèvres pincées
- Une diminution du murmure vésiculaire et une atténuation des bruits du coeur
- Une distension thoracique avec notamment un thorax en tonneau

A un stade avancé, les modifications de la géométrie et de la mécanique thoracique sont responsables d'une posture assez caractéristiques :

- Malade très distendu
- Adoptant la position dite du tripode :
 - Patient assis, un peu penché en avant, prenant appui sur ses mains posées en rotation interne sur ses cuisses ou ses genoux
 - Cette position optimiserait la mécanique ventilatoire en facilitant le travail des muscles respiratoires accessoires et la ventilation à haut volume thoracique.

On distingue classiquement deux présentations cliniques : une forme dite « blue bloater » correspondant à des patients plutôt corpulents, franchement hypoxémiques, cyanosés, présentant fréquemment des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite, et une forme « pink puffer » correspondant à des patients maigres, distendus, sans retentissement cardiaque droit.

Encore plus tardivement et notamment lors des exacerbations on peut mettre en évidence :

- La mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (inspiratoires, expiratoires)
- Un signe de Hoover témoignant d'une distension sévère
- Une cyanose témoignant de l'hypoxie

Et enfin, apparaissent les signes d'hypercapnie, d'hypertension pulmonaire, de dysfonction cardiaque droite.

2.4 Exacerbation de BPCO :[44]

2.4.1 Définition :

L'exacerbation est une poussée d'aggravation des symptômes habituels de la BPCO : augmentation de la toux, du volume des crachats quotidiens, modification de l'aspect des crachats, augmentation de l'essoufflement, s'installant en quelques heures. Les exacerbations caractérisent l'évolution naturelle de la BPCO.

Elles sont déclenchées par une infection dans près deux tiers des cas : elles peuvent alors s'accompagner d'une fièvre ; l'aspect purulent des crachats oriente vers une cause bactérienne. Les autres causes d'exacerbation sont l'exposition à des irritants environnementaux (tabac, pics de pollution atmosphérique) ; dans 1/3 des cas, aucune cause déclenchante n'est retrouvée.

La plupart des exacerbations peuvent être traitées en ambulatoire. L'existence de signes de gravité (essoufflement au moindre effort, cyanose, œdèmes, troubles cardiaques, troubles de la conscience) nécessite un avis médical urgent et éventuellement une hospitalisation.

La répétition des exacerbations aggrave le pronostic de la maladie. Un suivi et une prise en charge optimale, associant une hygiène de vie adaptée (arrêt du tabac), un traitement médicamenteux bien suivi et une éducation thérapeutique, réduit le risque d'exacerbations.

2.4.2 Les causes des exacerbations : [44, 45]

- ❖ Infections trachéo-bronchiques : 42 à 61%
 - Bactériennes (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*...) : 30 à 52%
 - Virales (grippe, rhinovirus, VRS) : 20 à 40%
- ❖ Tabagisme persistant
- ❖ Pollution atmosphérique : 10%
- ❖ Facteurs météorologiques : air froid
- ❖ Interruption du traitement médical

2.5 Pneumonies aiguës communautaires :[1]

2.5.1 Définition

Le terme pneumonie désigne toute infection du parenchyme pulmonaire. Les pneumonies communautaires s'opposent aux pneumonies nosocomiales qui surviennent dans les 48-72 heures ou dans les 14 jours qui suivent une hospitalisation. Classiquement on distingue trois types de pneumonies selon le siège anatomique de l'infection. L'intérêt d'une telle classification était de faire un rapprochement entre une présentation anatomoradiologique d'une part, et une origine microbiologique d'autre part. Ont donc été décrites :

- Les pneumonies alvéolaires qui se caractérisent par une atteinte préférentielle des espaces aériens distaux. Ce type d'atteinte correspond aux pneumonies dites typiques.
- Les pneumonies interstitielles dites atypiques qui seraient dus aux agents intracellulaires et aux virus.
- Les bronchopneumonies atteignant les bronchioles et le parenchyme pulmonaire adjacent et typiquement dus aux Staphylocoques.

Les germes responsables des PAC sont nombreux et il est difficile d'en faire une liste exhaustive. Les causes les plus fréquentes sont rapportées dans le tableau 3.

Tableau 3 : pathogènes les plus fréquents identifiés dans les pneumonies aiguës communautaires (quel que soit le lieu de prise en charge, ambulatoire ou hôpital). [46]

Germes	Fréquence
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 % - 48%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2.5 % - 32.5 %
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	3 % - 16.3 %
Virus respiratoires*	1 % - 23 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	2.7 % - 11 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	1.4 % - 5 %
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.2 % - 3 %
<i>Legionella spp</i>	1 % - 8 %
Entérobactéries	1% - 11 %
<i>Pseudomonas spp</i>	0.4 % - 2 %
Anaérobies	1.1 % - 16 %
<i>Pneumocystis spp</i>	0.3 – 8 %
<i>coxiella burnetii</i>	0.5 % - 1 %
Autres	2 % - 6.1 %

*= Influenza A et B, adénovirus, RSV, parainfluenza

2.5.2 Diagnostic [1]

Bien souvent, le diagnostic est incertain pour plusieurs raisons :

- Difficulté de la reconnaissance clinique d'une véritable pneumonie communautaire chez un malade présentant des signes d'infection respiratoire basse avec une sensibilité médiocre des signes cliniques.
- Faible sensibilité et spécificité de la radiographie thoracique et des examens de laboratoires.

La difficulté de distinction entre les différentes formes d'infection respiratoires basses peut avoir de graves conséquences puisque les PAC sont souvent d'origine bactérienne et nécessitent de débiter rapidement une antibiothérapie efficace. En revanche, les

autres formes d'infection respiratoire basse ne requièrent pas d'antibiothérapie, sauf cas particulier.

Le classique syndrome de condensation (matité à la percussion, crépitant, augmentation des vibrations vocales et diminution des murmures vésiculaires) est retrouvé chez seulement un tiers des adultes admis à l'hôpital avec une pneumonie communautaires confirmé radiologiquement, et chez seulement 5% à 10% de l'ensemble des adultes ayant une PAC. Plusieurs études ont tenté de déterminer la valeur prédictive positive de scores cliniques basés sur la combinaison de différents symptômes généraux (fièvre, tachycardie) et respiratoire (toux, douleurs thoraciques, dyspnée), mais aucun n'a vraiment permis d'améliorer la sensibilité du diagnostic. Il semble néanmoins que la présence de râles crépitant unilatéraux à l'auscultation ait une bonne valeur prédictive positive et que l'absence de tout signe « vital » (tachycardie, polypnée, fièvre) ait une bonne valeur prédictive négative [47].

La classification traditionnelle distinguait les malades atteints de pneumonie « typique » (ou pneumonie franche lobaire aiguë) versus pneumonie « atypique » avec pour but de guider le choix de l'antibiothérapie initiale. Cette classification doit désormais être évitée car elle peut être source d'erreurs diagnostiques. En effet, des pneumonies virales ou à germes intracellulaires peuvent se présenter selon un tableau de pneumonie franche lobaire aiguë et une pneumonie à pneumocoque comme une pneumonie atypique, notamment chez des patients atteints de comorbidités. On peut schématiquement retenir comme exemple de pneumonie franche lobaire aiguë la pneumonie à pneumocoque et parler de pneumopathie à bactéries intracellulaires (hors légionellose) au lieu de pneumopathie atypique.

2.5.3 Les types des PAC

➤ Les pneumonies alvéolaires (typiques) :

***Streptococcus pneumoniae* (Pneumocoque) [1]**

Streptococcus pneumoniae est l'agent infectieux le plus retrouvé dans les pneumonies bactériennes. La transmission se fait par contact direct avec les sécrétions respiratoires. Bien que sa contagiosité soit considérée comme faible puisqu'il n'est pas recommandé d'isoler les patients, des petites épidémies dans un contexte de promiscuité ont été décrites [48, 49]. Un individu est généralement colonisé par un seul sérotype et la colonisation perdure plusieurs semaines chez ces porteurs asymptomatiques. La pathogénicité de *S. pneumoniae* varie en fonction de son caractère invasif ou non invasif.

Classiquement, le début de la pneumonie à pneumocoque est brutal, caractérisé par des frissons intenses et prolongés et une importante douleur thoracique de type pleural. La fièvre peut être élevée (40 °C) ; les malades ont généralement une tachycardie, une polypnée et une toux. Une récurrence d'herpès nasolabial peut être concomitante. L'auscultation trouve des râles crépitants et la radiographie thoracique montre en général une opacité homogène lobaire ou segmentaire. L'expectoration peut avoir une coloration rouge orangé (la classique expectoration « rouille » de Laennec). L'hyperleucocytose est fréquente. On parle d'infection « invasive » lorsqu'il existe une bactériémie (ou qu'il s'associe à la pneumonie un foyer infectieux secondaire). Les gaz du sang, réalisés en cas de sévérité, retrouvent un effet *shunt* avec baisse de la pression partielle en oxygène (PaO₂) et de la pression partielle en gaz carbonique (PaCO₂).

Les anomalies radiographiques et celles notées à l'examen physique s'améliorent rapidement sous traitement. La croissance rapide de *S. pneumoniae* ainsi que le risque de complications secondaires (emphysème, méningite, septicémies) font des pneumonies à *S. pneumoniae* des urgences médicales.

***Haemophilus influenzae* :**

Haemophilus influenzae est un petit bacille à Gram négatif, pathogène à multiplication extracellulaire, résistant à la phagocytose. *H. influenzae* est une bactérie aéro-anaérobie, immobile et parfois capsulé ; La capsule est un facteur majeur de virulence. *H. influenzae* est une cause majeure d'infections ORL (otites, sinusites...), et est rarement impliqué dans les pneumonies aiguës. En revanche, il est souvent en cause dans les surinfections bronchiques, notamment lorsqu'il existe une broncho-pneumopathie chronique (BPCO, mucoviscidose). [50]

H. influenzae est une bactérie de la flore commensale du pharynx strictement inféodée à l'homme qui est le seul réservoir connu. L'exposition à *H. influenzae* commence dès la naissance et la colonisation est généralement importante tôt au cours de l'enfance et persiste malgré la prise d'antibiotiques. La transmission interhumaine se fait par l'inhalation de gouttelettes de salive ou par le contact direct avec des sécrétions contaminées. [50]

Parmi les 6 sérotypes capsulaires, le sérotype b est le plus fréquent et le plus pathogène. Les souches non-capsulées sont rencontrées dans les surinfections bronchiques, les otites et les sinusites.

➤ Pneumonies interstitielles (atypiques) :

***Legionella pneumophila* [1]**

Les légionnelles sont des bacilles Gram négatif intracellulaires aérobies. Plus de 40 espèces ont été identifiées, dont moins de 50% sont pathogènes. *Legionella pneumophila* est responsable d'environ 90% des légionelloses. Aucune transmission interhumaine n'a encore été rapportée.

Il s'agit d'une pathologie grave puisqu'elle représente de 5% à 8% des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation, survenant chez des patients porteurs de pathologies chroniques lourdes ou chez des patients immunodéprimés, en particulier en cas de corticothérapie. [51]

Après 2 à 8 jours d'incubation, l'apparition de céphalées, de myalgies, d'une fièvre élevée et de frissons précède de quelques jours la survenue de la pneumonie. La toux est initialement non productive, puis il y a apparition d'une expectoration claire ou parfois purulente, comme pour la pneumonie à pneumocoque. Dyspnée, hémoptysies et douleurs thoraciques sont des symptômes fréquents. Les symptômes extra-respiratoires sont nombreux et non spécifiques. Ils incluent douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée liquidienne, arthralgies, myalgies, rash cutané, céphalées, agitation, confusion, convulsions, hématurie, oligurie, protéinurie, insuffisance rénale.

Sur le plan biologique, on peut observer une hyponatrémie, une hypophosphorémie et/ou une rhabdomyolyse. Hyperleucocytose, neutropénie, lymphopénie et hépatite peuvent être associées. Les anomalies de la radiographie thoracique ne sont pas spécifiques. Une aggravation radiologique peut s'observer dans la première semaine, même en cas d'antibiothérapie adaptée [52]. L'évolution dépend de la précocité du diagnostic, du traitement et des comorbidités associées.

***Mycoplasma pneumoniae* :**

M. pneumoniae est une bactérie fusiforme pléomorphe à Gram négatif des voies respiratoires qui appartient à la classe de Mollicutes. Cette bactérie ne possède pas de paroi cellulaire mais une triple membrane, ce qui en fait un parasite intracellulaire [53].

Les infections à *Mycoplasma pneumoniae* peuvent s'observer tout particulièrement chez l'enfant jeune sans présenter de signes particuliers. Cette forme existe également chez les adultes présentant des problèmes immunitaires.

Mycoplasma pneumoniae semble particulièrement présent en automne et au début de l'hiver dans les pays tempérés. Néanmoins, l'infection a été décrite toute l'année.

Les pneumonies à *Mycoplasma pneumoniae* surviennent en général sous forme de petites épidémies. Elles se présentent parfois comme une infection respiratoire virale, mais l'incubation est plus longue (10 à 20 jours) que celle des virus, et la fièvre est

généralement inférieure à 39 °C. Après quelques jours, la plupart des symptômes s'amendent, mais une fébricule et une toux peuvent persister plus longtemps. Dans environ 50 % des cas, on peut retrouver un épisode d'infection des voies aériennes supérieures. Des manifestations extra-pulmonaires peuvent survenir : arthralgies, adénopathies cervicales, diarrhée, anémie hémolytique, méningite, méningoencéphalite, myalgies, myocardite, hépatite, nausées, péricardite, éruption cutanée et vomissements. L'examen clinique note occasionnellement des crépitations. Sur le plan radiographique, les infiltrats sont habituellement localisés dans les deux lobes inférieurs et régressent lentement, en 4 à 6 semaines [1].

***Chlamydia* : [1]**

Chlamydia pneumoniae (ou *Chlamydia pneumoniae*) est connu comme agent pathogène responsable de pneumonies depuis 1985. L'incidence des infections qui lui sont dues est actuellement estimée à 10% pour les pneumonies et 5% pour les bronchites. Il s'agit, le plus souvent, d'adultes jeunes et l'atteinte respiratoire est en général modérée. Des douleurs pharyngées peuvent précéder la fièvre (38 à 39°C) et d'une toux non productive. La radiographie thoracique montre des infiltrats segmentaires résolutifs en 4 semaines. Chez les malades âgés, l'évolution peut être sévère, particulièrement, en cas de comorbidité. Le rôle de *C. pneumoniae* dans les décompensations aiguës de BPCO reste très débattu mais il semblerait qu'elle participe à l'inflammation bronchique chronique [54]. L'utilisation de techniques de polymérase chain reaction (PCR) devrait permettre d'homogénéiser les méthodes diagnostiques entre les différentes études et de répondre à ces questions.

***Coxiella burnetii* :[1]**

La pneumopathie représente 20% des cas de fièvre Q aiguë. Les agents vecteurs sont les tiques et les divers animaux sauvages ou domestiques forment le réservoir. *Coxiella burnetii* se multiplie dans le placenta des animaux en gestation. La dissémination se fait pendant la parturition. Bien que la bactérie soit présente dans de nombreuses espèces de tiques, la contamination habituelle s'effectue par inhalation

d'aérosols contaminants. Les symptômes surviennent après 2 à 4 semaines d'incubation. Les malades présentent un syndrome pseudo-grippal avec fièvre élevée (40°C), frissons, myalgies et céphalées. la toux est habituellement non productive. La survenue d'une éruption cutanée est plus rare. Hépatomégalie et splénomégalie peuvent être retrouvées à l'examen clinique. La radiographie thoracique n'est pas spécifique. Il n'y a habituellement pas d'hyperleucocytose et on observe une hépatite biologique. Le diagnostic est souvent évoqué en zone d'endémie devant un tableau de pneumonie peu sévère. Il peut être confirmé par la sérologie (immunofluorescence indirecte) dont l'interprétation n'est pas toujours facile (faux positifs).

L'évolution est habituellement favorable mais chez des patients porteurs de valvulopathies le risque de forme chronique de type d'endocardite est élevé.

En cas de pneumopathie, la résolution spontanée des symptômes est la règle mais en cas de persistance, on peut proposer un traitement par doxycycline pour une durée de 14 à 21 jours.

***Moraxella catarrhalis* [17]**

Anciennement appelée « Branhamella catarrhalis », ce diplocoque à Gram négatif est habituellement retrouvé dans l'oropharynx. Les pneumonies causées par *Moraxella catarrhalis* se voient chez des malades ayant des affections pulmonaires chroniques comme une BPCO, une cardiopathie chronique congestive ou un cancer. Symptômes et signes radiographiques sont non spécifiques. L'hyperleucocytose est usuelle. L'évolution est habituellement favorable.

***Germes anaérobies* [17]**

L'infection résulte d'une inhalation et est donc favorisée par diverses circonstances comme l'alcoolisme, le coma, les convulsions et l'anesthésie générale. Un foyer infectieux chronique dentaire ou oto-rhino-laryngologique (ORL), un cancer du poumon ou des bronchectasies sont également des facteurs de risque pour la survenue de ces infections. Les pneumonies à germes anaérobies débutent comme des pneumonies typiques avec une douleur thoracique, un infiltrat pulmonaire qui

prédomine au niveau des lobes inférieurs et, plus particulièrement, le lobe inférieur droit. Secondairement, il apparaît une nécrose et une suppuration avec fièvre supérieure à 39 °C, dyspnée et douleur thoracique. L'expectoration est purulente et fétide ; l'hyperleucocytose est élevée et la radiographie thoracique montre des infiltrats segmentaires avec de petites excavations. Abscès et pleurésie purulente sont fréquents. L'évolution dépend du traitement : le délai thérapeutique et les antibiotiques inadaptés favorisent probablement la survenue de pneumonies nécrosantes qui augmentent la mortalité.

➤ **Pneumonies virales :**

Les agents responsables sont : les virus influenza et para-influenza, le virus respiratoire syncytial, les rhinovirus, les coronavirus, et les adénovirus ; les herpès virus ne sont que très rarement rencontrés dans ce contexte. En dehors de la grippe et de la pneumonie à SRAS-coronavirus, une infection par un herpès virus, un rhinovirus ou autre est relativement exceptionnelle chez l'immunocompétent [55].

Virus grippal [1]

Trois types de virus influenza sont identifiés : A, B et C. Le type A est responsable de la plupart des formes cliniques chez l'humain et notamment des grandes pandémies. Les antigènes majeurs de l'enveloppe virale sont l'hémagglutinine et la neuraminidase, qui sont les cibles principales des anticorps neutralisants et le support de la variation antigénique du virus A. Elles constituent également des cibles thérapeutiques majeures. Lorsque des mutations surviennent dans ces protéines de l'enveloppe virale un nouveau sous-type viral émerge, c'est le mode d'échappement du virus grippal au système immunitaire. Lorsqu'il s'agit simplement d'une mutation ponctuelle, on parle de glissement, le nouveau virus va être responsable d'une nouvelle épidémie saisonnière, c'est ce qui se produit chaque hiver. Lorsque survient un changement total de neuraminidase ou d'hémagglutinine, on parle de cassure, en général à la suite d'une recombinaison entre un virus humain et un virus aviaire, comme cela a été le cas pour

le virus H5N1. Ce nouveau virus va alors être à l'origine d'un phénomène de plus grande ampleur, une pandémie, se caractérisant par une circulation massive de ce nouveau variant inconnu du système immunitaire. Ainsi, l'identification d'un virus d'origine aviaire H5N1 pouvant se transmettre dans de rares cas à l'humain a fait craindre une pandémie en cas de réarrangement entre ce virus aviaire et un virus humain. C'est finalement un variant H1N1 qui a provoqué en 2009 la dernière pandémie, avec une estimation de 18 500 décès dans le monde [56].

Les virus influenza A et B sont responsables d'au moins 50 % des pneumonies virales rencontrées dans la population adulte immunocompétente. La transmission se fait par les sécrétions respiratoires. La pneumonie peut survenir directement après l'épisode aigu (pneumonie primaire causée par le virus lui-même) ou peu après une période d'amélioration clinique (pneumonie secondaire résultant d'une surinfection bactérienne, le plus souvent par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus aureus*). Les pneumonies secondaires surviennent le plus souvent chez les malades âgés ou en cas de comorbidité comme une cardiopathie chronique ou une maladie respiratoire chronique, un diabète, une hépatopathie chronique ou une insuffisance rénale. La présentation clinique de la grippe est celle d'une toux de survenue brutale avec douleur pharyngée, hyperhémie conjonctivale, catarrhe nasal, fièvre, myalgies, céphalées et malaise. L'atteinte pulmonaire est rare et la maladie est habituellement autolimitée. La réapparition et l'aggravation des manifestations respiratoires suggèrent la survenue d'une pneumonie, mais la radiographie thoracique peut être anormale même en l'absence de signes cliniques. La radiographie thoracique, en cas de pneumonie primaire, montre des opacités généralement de type interstitiel, diffuses, ou des infiltrats avec un risque d'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire. La pneumonie secondaire donne plus volontiers des opacités segmentaires ou lobaires. Certains sous types viraux ont un tropisme pulmonaire particulier, comme cela a été le cas lors de la pandémie avec le variant de 2009 H1N1 puisqu'une fréquence plus élevée de pneumonie grippale était notée. L'utilité des traitements

antiviraux dans l'évolution de la pneumonie grippale est débattue. Les molécules les plus utilisées étant des inhibiteurs de la neuraminidase comme l'oseltamivir. En cas de suspicion de pneumopathie secondaire par surinfection bactérienne, notamment à staphylocoque, une antibiothérapie adaptée doit être débutée.

Para-influenza virus [17]

Quatre sérotypes sont identifiés parmi lesquels les sérotypes I, II et III sont les plus fréquents. Les virus para-influenza sont responsables de plus de 20 % des infections respiratoires chez l'enfant, mais sont moins souvent rencontrés chez les adultes immunocompétents. Comme pour le virus influenzae, les virus para-influenza sont transmis par les sécrétions respiratoires.

Chez l'adulte, cette infection peut être parfaitement asymptomatique ou se présenter comme une atteinte des voies aériennes supérieures avec rhinite et pharyngite. Ils sont responsables des bronchites aiguës et des pneumonies chez les sujets âgés et l'immunodéprimé. L'épidémiologie et les caractéristiques cliniques dépendent du sérotype : les sérotypes 1 et 2 sont responsables des laryngo-trachéite. Le sérotype 3 est responsable des bronchiolites, tandis que le sérotype 4 est responsable des rhinopharyngites banale. La fièvre est inhabituelle, ainsi que la progression vers la pneumonie. Quand une pneumonie survient, les signes sont non spécifiques et la radiographie thoracique montre des opacités interstitielles diffuses non spécifiques.

Virus respiratoire syncytial [17]

Il s'agit du virus le plus communément en cause dans les infections respiratoires des jeunes enfants. Il est responsable de 25 % des admissions hospitalières pour pneumonies et de 75 % des bronchiolites chez les enfants âgés de moins de 6 mois. L'incubation dure entre 4 et 6 jours ; les épidémies surviennent à la fin de l'automne et au printemps et durent en général de 1 à 5 mois. La plupart des enfants de plus de 5 ans ont des anticorps antivirus respiratoire syncytial. La transmission du virus respiratoire syncytial se fait par la peau, la conjonctive ou le nez, ou par aérosols

produits par la toux ou les éternuements. Habituellement, les infections à virus respiratoire syncytial débutent au niveau du tractus respiratoire supérieur avec rhinite et pharyngite, et sont associées à de la fièvre d'intensité variable. Le tractus respiratoire inférieur est rapidement impliqué dans 25 à 40 % des cas, ce qui conduit à l'aggravation de la toux avec apparition de dyspnée, de sibilants et de ronchi. L'hypoxémie est habituelle. Deux types d'infections des voies aériennes basses surviennent : la pneumonie et la bronchiolite. Les deux sont associées à des infiltrats interstitiels. Chez les adultes plus âgés ayant une affection cardiopulmonaire chronique, le virus respiratoire syncytial peut provoquer une bronchite sévère, une pneumonie ou les deux.

Les rhinovirus [55]

Les rhinovirus sont habituellement responsables de pathologies peu sévères des voies respiratoires ; plusieurs auteurs suggèrent toutefois leur implication dans des tableaux plus aigus . Chez les personnes âgées, une atteinte des voies respiratoires inférieures peut être observée dans environ 60 % des cas . Dans la plupart des cas une immunodépression sous-jacente est observée [57].

Les possibilités thérapeutiques sont limitées, seul le pléconaril pourrait présenter un intérêt, il agit comme compétiteur de la liaison du pathogène à la cellule épithéliale [58], un inhibiteur de protéase est aussi actuellement en développement (AG7088).

Le coronavirus du syndrome aigu respiratoire sévère (SARS-COV) [55]

L'agent responsable du SARS est un nouveau coronavirus, il fut obtenu à partir d'un collectif de 50 patients. Le SARS-CoV se transmet de façon prédominante par voie respiratoire par l'intermédiaire de « gouttelettes » émises par le patient infecté [59].

Une épidémie de SARS a débuté le 21 février 2003 à l'hôtel Métropole de Hong Kong. Avant la fin du mois de février, les différentes personnes contaminées au 9e étage de cet hôtel ont essaimé à Hong Kong au Vietnam et à Singapour [60] [61, 62]. De façon simultanée l'épidémie s'est poursuivie autour du monde essentiellement par le biais des voyages aériens internationaux vers d'autres villes et d'autres pays. L'origine de

ce virus n'est pas encore clairement définie et Il n'existe actuellement aucune preuve du rôle de la civette dans l'histoire naturelle de l'épidémie de SARS.

La période d'incubation peut varier de 1 à 11 jours avec une moyenne de six jours. Le signe clinique le plus fréquemment retrouvé dans l'ensemble des séries est la fièvre, elle peut cependant être absente dans la phase très précoce de la maladie. La symptomatologie est rassemblée dans le Tableau 4 en fonction des différentes séries déjà publiées.

Tableau 4 : Symptomatologie présentée par les patients atteints de SARS.

Signes cliniques	Lee et al. [62] n = 38	Peiris et al. [63] n = 50	Donnelly et al. [64] n > 1250	Booth et al. [65] n = 144
Fièvre	100 %	100 %	94 %	99 %
Frissons	73 %	74 %	65 %	28 %
Toux	57 %	62 %	50 %	69 %
Myalgie	61 %	54 %	51 %	49 %
Malaise	-	50 %	64 %	31 %
Rhinorrhée	23 %	24 %	25 %	2 %
Pharyngite	23 %	20 %	23 %	12 %
Dyspnée	-	20 %	31 %	-
Diarhée	20 %	10 %	27 %	24 %
Céphalées	56 %	20 %	50 %	35 %

Sur le plan biologique, les anomalies les plus souvent rencontrées sont : leucopénie avec thrombocytopénie, une augmentation des LDH, des ASAT, des ALAT et des CPK [62, 63, 65].

La radiographie de thorax est anormale dans plus de 70 % des cas. Typiquement, l'évolution radiologique débute par une opacité unilatérale qui en un à deux jours progresse vers une atteinte bilatérale généralisée [66].

Le traitement le plus efficace est actuellement encore inconnu. Deux produits ont été administrées de façon relativement courante, les corticoïdes et le ribavirine.

Adénovirus [17]

Il est responsable de plus de 5 % des infections respiratoires chez l'enfant et de moins de 10 % des infections de l'adulte, sauf dans la population militaire où des épidémies ont été rapportées. La plupart des adultes ont des anticorps dirigés contre les adénovirus et habituellement contre plusieurs types. L'infection à adénovirus peut être la conséquence d'une transmission aéroportée ou féco-orale.

L'incubation est de 4 à 7 jours. Une infection latente peut se développer et a été impliquée dans la pathogénie de pathologies bronchiques chroniques comme l'asthme ou les BPCO. Chez les enfants et les recrues militaires, les adénovirus peuvent causer des bronchiolites et des pneumonies de sévérité variable .

Métapneumovirus [55]

Ce virus isolé uniquement par des techniques de biologie moléculaire appartient aux paramyxovirus (tout comme le VRS et parainfluenza). Proche du pneumovirus d'origine aviaire, c'est le premier pathogène humain du genre métapneumovirus.

Depuis son identification au Pays-Bas, le métapneumovirus a été retrouvé sur plusieurs continents, en Europe, en Australie, en Asie, et en Amérique du Nord. Son incidence parmi les enfants hospitalisés pour infection des voies aériennes n'est pas négligeable, que ce soit en Europe ou aux États-Unis [67, 68] : 6 % de ces enfants présentent une PCR positive au métapneumovirus et sont négatifs aux autres virus habituellement responsables de cette pathologie. Ce pathogène est aussi rencontré chez l'adulte : une étude a rapporté la présence du métapneumovirus dans les prélèvements nasaux de 2,2 % d'adultes souffrant d'infection des voies aériennes [69]. Des pneumonies à métapneumovirus ont par ailleurs été décrites chez des immunodéprimés [70].

Les signes respiratoires miment ceux d'une affection à VRS, et vont de la simple affection des voies respiratoires supérieures à la bronchiolite ou à la pneumonie nécessitant la ventilation mécanique. Les formes les plus sévères surviennent chez les sujets les plus jeunes [71]. Chez le sujet âgé, le métapneumovirus peut aussi être responsable d'une symptomatologie respiratoire associant toux, fièvre et dyspnée [72].

Il n'existe pas de traitement spécifique à ce jour.

La rougeole [55]

Due à un paramyxovirus dénommé Morbilivirus, la rougeole se complique rarement de pneumonie, cette complication est cependant associée à une forte mortalité pouvant atteindre 60 %. En dehors de la surinfection, les atteintes respiratoires correspondent soit à une pneumonie interstitielle à cellules géantes, soit à une rougeole maligne pouvant évoluer vers la défaillance multiviscérale. Il n'existe aucun traitement spécifique, certains auteurs ont proposé l'administration de NO [73], ou de corticostéroïdes et de vitamines A .

La varicelle [17]

Le virus de la varicelle-zona est à l'origine de la varicelle. Il fait partie du groupe des Herpesviridae. la varicelle cause des pneumonies chez l'adulte, mais cette complication est inhabituelle chez l'enfant immunocompétent. Les épidémies surviennent en hiver et au printemps avec des taux de contaminations excédant 90 % dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'exposition. La présentation initiale est en général caractérisée par un rash sur la face et le scalp, avec progression vers le thorax, l'abdomen et les extrémités. La progression des lésions se fait de la macule érythémateuse à la vésicule en quelques heures ou jours. Les vésicules évoluent en pustules avec apparition de croûtes. Ces lésions peuvent être observées sur les muqueuses (exemple : pharynx, vagin). Quand une pneumonie survient, le début s'observe en général au cours des 4 à 5 premiers jours qui suivent l'apparition du rash. La douleur est habituelle, de type pleurétique, et il existe parfois des hémoptysies. D'autres organes peuvent être touchés comme le foie, les reins, le coeur et le cerveau. La radiographie thoracique montre typiquement de petits infiltrats nodulaires diffus, des adénopathies hilaires, parfois des épanchements pleuraux. L'évolution peut se faire vers la calcification des nodules.

Le parvovirus B19 [55]

Le *parvovirus B19* est un petit virus à ADN découvert en 1975 dans le sérum de donneurs de sang asymptomatiques . Cette infection est très courante avec un taux de séroconversion dans la population générale qui est de 50 % à 15 ans et passe à 90 % chez le sujet âgé. Quelques rapports ont montré l'existence de syndromes infectieux liés à une infection à Parvovirus B19 mais touchant généralement un hôte immunodéprimé . L'infection du sujet immunocompétent est très rare .

Hantavirus [17]

Le syndrome pulmonaire de l'hantavirus a été connu aux États-Unis en 1983, mais la maladie a été identifiée rétrospectivement par prélèvement sérologique chez des malades ayant présenté des symptômes similaires en 1959. Ce syndrome peut être observé avec différents hantavirus comme le virus sin nombre. La plupart des cas ont été rapportés en Amérique du Nord et du Sud. Les rongeurs servent de réservoir et la transmission à l'homme se fait par aérosols de virus à partir des fèces de rongeurs. La transmission interhumaine est plus rare. La présentation initiale est celle d'un syndrome pseudogrippal avec fièvre, myalgies, nausées, vomissements et douleurs abdominales suggérant une gastroentérite. Secondairement, apparaît une toux sèche avec, à la radiographie thoracique, un aspect d'oedème pulmonaire non cardiogénique, parfois associé à des épanchements pleuraux bilatéraux, pouvant donner un syndrome de détresse respiratoire aiguë avec état de choc dans les cas sévères. Une leucocytose avec neutrophilie est habituelle avec hémococoncentration, thrombocytopenie et immunoblastes circulants. On peut observer une insuffisance rénale.

➤ Bronchopneumonies :

Staphylococcus aureus [1]

La sévérité de l'infection staphylococcique résulte du caractère fréquemment nécrotique de l'infection se compliquant parfois de rupture dans la plèvre avec pneumopyothorax. La sévérité potentielle de l'infection est également liée au risque

élevé de septicémie. La pneumopathie à Staphylocoque peut suivre une infection virale comme la grippe ou la rougeole, chez un malade ayant parfois une comorbidité (BPCO, cancer, laryngectomie), tandis que la voie hématogène est le résultat d'une bactériémie. L'épidémiologie des pneumonies à staphylocoque a évolué avec l'émergence de *Staphylococcus aureus* sécréteurs de la toxine de Panton-Valentine (PVL). La particularité de ces pneumonies est l'évolution fulminante avec installation d'un état de choc dans près de deux tiers des cas, avec des pneumonies nécrosantes, souvent révélées par hémoptysie. Le diagnostic doit être évoqué devant une pneumopathie sévère avec hémoptysie et des images radiologiques d'excavation souvent multifocales. Ces souches de staphylocoque sont parfois résistantes à la méticilline (essentiellement aux États-Unis) ce qui retarde la mise en place d'une antibiothérapie adaptée .

2.6 Les pneumonies nosocomiales

2.6.1 Définition : [74]

Les pneumopathies nosocomiales sont définies comme les infections pulmonaires se manifestant après au moins 48 heures d'hospitalisation. Celles-ci peuvent être individualisées en deux groupes selon leur délai de survenue et leur épidémiologie ; les pneumopathies nosocomiales précoces survenant avant le 5-7e jour d'hospitalisation et les pneumopathies nosocomiales tardives rencontrées après le 5-7e jour. Elles représentent, en fréquence, la deuxième localisation d'infections nosocomiales et la première en réanimation. De plus, elles sont la première cause de décès due à une infection nosocomiale. L'importante morbi-mortalité associée à cette pathologie soulève plusieurs problèmes ; le délai et les outils diagnostiques, le choix de l'antibiothérapie et les moyens de prévention à mettre en œuvre.

2.6.2 Micro-organismes en cause :

Ils sont dominés largement par les bactéries. La nature et la fréquence des bactéries en cause varient considérablement selon les centres et les études.

Les infections à micro-organismes multiples sont retrouvées dans 10 à 40 % des cas. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'infections à bactéries gram-négatives, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp.*, *Escherichia coli*. *Staphylococcus sp.* le plus souvent méticilline résistant, est maintenant au premier rang.

D'autres micro-organismes sont plus rarement retrouvés : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis* chez des sujets âgés porteurs de bronchopneumopathies chroniques obstructives, *Legionella sp.* Dans le cadre d'épidémie, des bactéries anaérobies dans le cas de pneumopathie d'inhalation.

Les virus respiratoire syncytial, Influenza A et les adénovirus sont en cause chez l'enfant. *Aspergillus fumigatus* et *Candida sp.* concernent les sujets immunodéprimés.

2.6.3 Sources de contamination et mécanismes en cause : [75]

La flore oropharyngée est la source majeure de contamination à l'origine de ces infections. Le patient hospitalisé voit progressivement la flore de son oropharynx remplacée par des bactéries à gram-négatifs. Ces bactéries proviennent du personnel soignant et surtout de la flore gastro-intestinale du patient.

La survenue d'une pneumonie nosocomiale est précédée de micro-inhalations répétées du contenu modifié de la flore oropharyngée dans un contexte d'altération des réflexes de toux, de troubles de la déglutition, d'intubation ou de troubles de la vigilance.

Lorsque l'inoculum bactérien dépasse les moyens de défense locaux, une pneumonie nosocomiale se développe.

La contamination par voie lymphatique ou bactériémique est possible mais rare. C'est le cas des infections sur cathéter ou d'endocardite du cœur droit.

La contamination exogène ou endogène des circuits des respirateurs est fréquemment en cause en réanimation au cours des pneumopathies des patients ventilés. La contamination par le manuportage du personnel soignant devrait être prévenue par le respect des règles d'hygiène.

2.6.4 Facteurs de risque : [75]

De nombreux facteurs de risque sont liés au patient :

- Âge > 60 ans, obésité,
- Statut nutritionnel altéré,
- Diabète,
- Immunodépression,
- Corticothérapie au long cours,
- Pathologie pulmonaire chronique,
- Pathologie neurologique avec des troubles de la conscience,
- Traumatisme grave,
- Inhalation à la prise en charge,
- Colonisation gastrique ou trachéo-bronchique
- Existence de défaillances viscérales associées.

Les facteurs de risque liés à la réanimation sont avant tout la ventilation mécanique et sa durée, mais aussi la curarisation, la présence d'une sonde nasogastrique et/ou nasotrachéale, une ré-intubation, une antibiothérapie préalable et le décubitus dorsal strict.

VI. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

1. Bronchopneumopathie chronique obstructive : [42]

La radiographie thoracique cherche un carcinome bronchique ou une cardiopathie associée mais a peu d'intérêt dans le diagnostic de la BPCO ; elle peut montrer mais avec une sensibilité et une spécificité faibles :

- **La distension :**

- Aplatissement des coupes diaphragmatiques (de profil)
- Augmentation des espaces clairs rétro-sternal et rétro-cardiaque (de profil)
- Augmentation du diamètre thoracique antéro-postérieur (thorax en tonneau)
- Horizontalisation des côtes (de face)

- **L'hyper clarté pulmonaire (de face).**

2. Pneumonies aiguës communautaires (PAC)

La radiographie du thorax est presque toujours le premier examen diagnostique réalisé chez les patients présentant des signes et symptômes évocateurs d'une infection pulmonaire et elle est effectuée dans le but de rechercher une pneumonie [35].

Le recours à la radiographie thoracique de face est obligatoire dès qu'on évoque le diagnostic. En cas de cliché initial normal, un contrôle de face et de profil sera réalisé si la suspicion clinique persiste. [76]

Les PAC se traduisent par des opacités d'aspect très divers. Il peut s'agir d'opacités alvéolaires, uniques ou multiples, à limites floues, souvent sous-pleurales, butant sur les scissures, évoluant vers une opacité systématisée segmentaire ou lobaire, avec ou sans bronchogramme aérien. Cet aspect est le plus aisément reconnu et le plus fréquemment rapporté dans les formes sévères et chez les malades hospitalisés [20].

Les autres aspects radiologiques peuvent être facilement méconnus ou mal interprétés par un médecin peu expérimenté : opacités interstitielles localisées ou diffuses, opacités alvéolaires multiples en mottes de distribution péribronchique réalisant la «bronchopneumonie». Les risques d'erreur diagnostique sont de 2 ordres :

- Le risque de porter le diagnostic de PAC pas excès lorsqu'une opacité non infectieuse usuelle coexiste avec de la fièvre [77] : dilatation des bronches, séquelles pleurales, cancer bronchique, infarctus pulmonaire, atélectasie, pneumonie organisée ... [20]
- Le risque de méconnaître diagnostic de PAC lorsqu'une opacité est la limite de la visibilité. 2 à 7% des PAC à un stade précoce ont une radiographie pulmonaire normale.

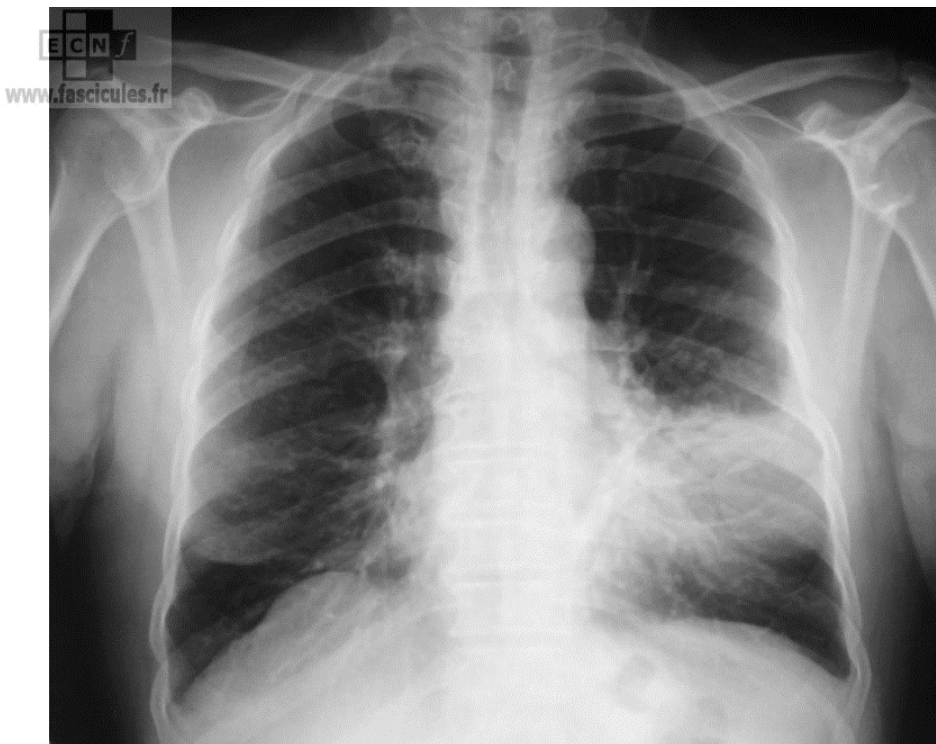


Figure 1 : Opacité parenchymateuse du lobe supérieur gauche, avec effacement du bord gauche du cœur qui indique que l'opacité est située en avant : pneumonie aiguë communautaire.

2.1. Pneumonies alvéolaires [78]

Sur le plan physiopathologique, la pneumonie alvéolaire résulte d'une dissémination inter-acineuse de l'infection via les pores de Kohn et les canaux de Lambert.

L'aspect radiographique de la pneumonie focale ou lobaire reflète sa physiopathologie [79]. Les acini sont remplis de liquide, au début presque exclusivement du liquide d'œdème avec une réaction cellulaire relativement minime. Le liquide diffuse les germes dans les différents territoires du poumon atteint.

L'infection diffuse typiquement de la périphérie du poumon, où elle prend naissance, vers leur centre. Il en résulte des opacités homogènes, étendues, sur les radiographies, souvent issues de la périphérie et limitées par les scissures. Les grosses bronches restent perméables ; ce type est donc associé à des bronchogrammes aériens. Malgré le nom de pneumonie lobaire, le lobe est rarement touché dans sa totalité si l'infection est traitée rapidement ; au sein des zones touchées des poumons, l'opacité est confluyente, ce qui reflète le peu d'obstacles autres que la plèvre à s'opposer à la diffusion de l'infection.

a. Pneumonies à Pneumocoque : [80]

La pneumonie bactérienne se manifeste par des opacités alvéolaires (aussi appelées infiltrats) et des foyers de consolidation. Le meilleur exemple est la pneumonie lobaire à pneumocoque. Les opacités alvéolaires correspondent à un remplacement de l'air par du pus, du sang, de l'eau ou des cellules tumorales. Elles sont en général mal délimitées, floues et confluentes. Lorsqu'elles sont très denses et bien définies, elles forment un foyer de consolidation et peuvent comporter un bronchogramme aérien, c'est-à-dire une visualisation des bronches distales, normalement invisibles. Cette particularité indique un processus intraparenchymateux. La consolidation se distingue habituellement de l'atélectasie par une absence de perte de volume. Le signe de la silhouette nous permet de localiser l'opacité dans les différents lobes et segments.

Une radiographie de contrôle de quatre à six semaines plus tard est nécessaire pour s'assurer de la résolution de tout infiltrat pulmonaire chez l'adulte afin d'exclure une pneumonie réfractaire au traitement ou un processus néoplasique[81].

Par exemple, le lymphome et le carcinome bronchoalvéolaire peuvent se manifester par des foyers de consolidation.

Si le cliché ne se normalise pas dans cet intervalle de temps, une tomodensitométrie thoracique peut être indiquée pour exclure un cancer intra parenchymateux ou endobronchique obstructif [81].



Figure 2 : Forme alvéolaire. Les clichés de face (A) et de profil (B) du thorax montrent une opacité homogène du lobe inférieur droit, correspondant à une forme alvéolaire de pneumonie à pneumocoque. La totalité du lobe inférieur droite est opaque, avec des bronchogrammes aériens.

b. Pneumonies à *Klebsiella pneumoniae* : [78]

Elles ont le même aspect radiologique que la pneumonie à pneumocoque, avec une prédominance d'une opacité alvéolaire homogène.

Bien qu'il s'agisse d'une observation rare, on décrit classiquement l'infection à *Klebsiella* comme l'expansion d'un lobe en rapport avec d'importants exsudats inflammatoires, entraînant un bombement des scissures interlobaires. La formation d'abcès et de cavernes serait plus fréquente que dans la pneumonie à pneumocoque et un épanchement pleural apparaît dans plus de la moitié des cas [82].

c. Pneumonies à *Légionella* : [78]

Les radiographies du thorax sont presque toujours anormales et montrent typiquement des opacités alvéolaires comparables à celles observées au cours de la pneumopathie à pneumocoque. Certains caractères sont plus en faveur de *Légionella*, à savoir la progression rapide, souvent jusqu'à l'atteinte complète d'un lobe, même avec une antibiothérapie appropriée, et fréquemment une atteinte bilatérale avec l'aggravation de la maladie (Fig. 3). Comme la pneumopathie à pneumocoque, la pneumopathie à *Légionella* comporte rarement des cavernes.

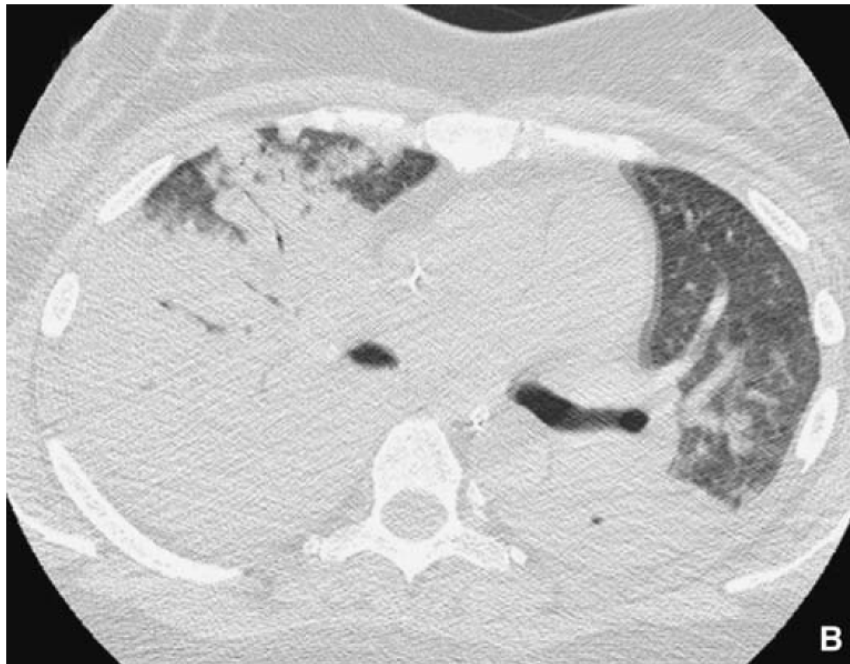
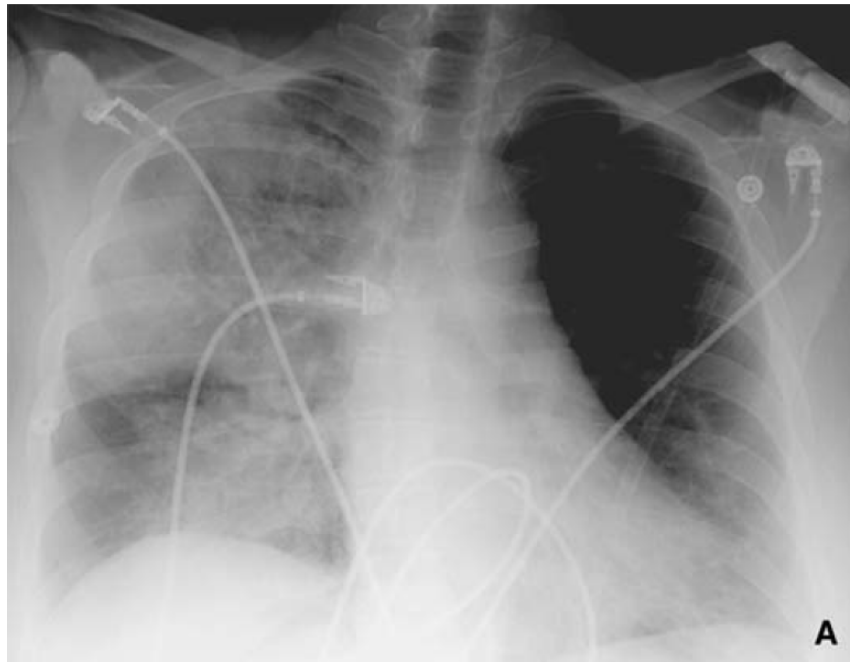


Figure 3 : Pneumonie à Legionella. A : Radiographie du thorax montrant une importante condensation alvéolaire bilatérale. B : L'image de tomодensitométrie montre une condensation bilatérale étendue, en rapport avec le remplissage complet des alvéoles. La distribution bilatérale et la progression malgré une antibiothérapie appropriée sont caractéristiques de la pneumonie à Legionella.

d. Pneumonies à *Mycoplasma* :

L'infection à *Mycoplasma* est cliniquement associée aux pneumonies virales en raison de sa présentation clinique « atypique », dans laquelle peuvent prédominer des symptômes extra pulmonaires tels que des arthralgies et des myalgies. On la juge également souvent responsable d'une pneumopathie interstitielle [82], mais des opacités alvéolaires se développent chez un grand nombre de patients. Dans une série de 114 patients, deux grands types radiographiques ont été identifiés : [83]

- La pneumopathie alvéolaire unilatérale ou bilatérale à distribution lobaire ou segmentaire a été la forme la plus fréquente et a été observée chez 48 patients qui présentaient des signes et symptômes évocateurs d'une pneumopathie aiguë.
- Des opacités interstitielles ont été exclusivement vues chez 28 patients seulement ; ces patients présentaient également un tableau clinique plus torpide, où la toux et la fièvre étaient absentes, et dans lequel un malaise, une léthargie et une dyspnée étaient les symptômes dominants.

2.2. Les bronchopneumopathies : [78]

A la différence des images traduisant un remplissage des espaces aériens par l'œdème, le tableau de la bronchopneumopathie résulte de d'une infection centrée sur les grosses bronches, avec une accumulation relativement rapide de cellules inflammatoires, essentiellement des leucocytes polynucléaires. Ces infections paraissaient beaucoup plus hétérogènes au début car la réponse inflammatoire semble limiter la diffusion de l'infection, avec des opacités tubulaires et parfois une diminution du volume de la zone affectée du poumon (Fig. 4). Avec le temps, les infections qui avaient initialement l'allure d'une bronchopneumopathie peuvent devenir confluentes et sembler parfois lobaires.

L'infection prenant naissance dans les voies respiratoires, les bronchogrammes aériens sont relativement rares. *Staphylococcus aureus* est l'agent pathogène classiquement associé à ce tableau radiologique.

Les autres germes avec lesquels a été décrit un tableau de bronchopneumopathie sont *Streptococcus pyogenes*, des germes à Gram négatif tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Haemophilus influenzae*, et des bactéries anaérobies comme *Bacteroides*, *Fusobacterium* et *Actinomyces* [82].

La virulence des germes et la réponse inflammatoire intense observée au cours de la bronchopneumonie aboutissent souvent à une nécrose et une destruction tissulaire. La formation d'abcès est donc courante dans un tel contexte (Fig. 5) [82].

On observe également des pneumatocèles, des cavités kystiques à paroi fine, dont la pathogénie fait l'objet de controverses. La destruction tissulaire qui se produit chez ces patients conduit fréquemment à une disparition du tissu normale et à une fibrose après la guérison de l'infection aigue.



Figure 4 : Opacité hétérogène du lobe inférieur droit, de forme tubulaire caractéristique de l'inflammation péribronchique observée dans les bronchopneumopathies (flèches)



Figure 5 : Cliché de face du thorax montre une condensation bilatérale avec phénomènes de cavitation. L'importante inflammation de la pneumopathie staphylococcique est fréquemment responsable d'une cavitation.

2.3. Pneumonies virales : [78]

Chez les patients immunocompétents, l'infection virale des voies aériennes inférieures se caractérise probablement très souvent par une trachéobronchite et donc par des radiographies normales ou légèrement anormales. Quand des anomalies radiologiques sont présentes, la pneumopathie interstitielle n'est qu'un des deux tableaux possibles ; chez certains patients, la maladie est plus virulente et rapidement progressive, avec pour conséquences des lésions alvéolaires diffuses et une atteinte visible de l'interstitium et des espaces aériens. En cas de développement d'une pneumopathie essentiellement interstitielle, elle est décrite comme une forme réticulaire ou « réticulonodulaire », parfois associée à des lignes de Kerley B (Fig. 6).

La bronchiolite peut être responsable d'opacités linéaires ou nodulaires centrolobulaires, qu'on observe mieux en Tomodensitométrie. Dans les cas de pneumopathies virales, mais surtout en cas de grippe, une surinfection bactérienne est possible.



Figure 6 : Radiographie de face montrant une petite infiltration interstitielle diffuse dans les 2 champs pulmonaires.

VII. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE :

Il est non systématique. Le but du diagnostic microbiologique est d'obtenir une identification d'un germe afin d'instituer un traitement rapidement efficace s'il existe des signes de gravité ou si l'on suspecte une infection à germe inhabituel. Elle se fait donc essentiellement chez des patients hospitalisés.

La rentabilité des différents examens est variable et la plupart des études montrent que l'enquête microbiologique n'est fructueuse que dans environ 50 % des cas. Des infections polymicrobiennes sont mises en évidence dans 10 % à 20 % des cas et *S. pneumoniae* demeure, même dans ce cas, l'agent infectieux le plus souvent retrouvé.

1. Prélèvements respiratoires [84]

1.1. Sécrétions nasopharyngées

a. Technique

Les prélèvements nasopharyngés sont de réalisation facile en pratique ambulatoire, mais les techniques varient beaucoup selon les auteurs. Certains préconisent un écouvillonnage de l'arrière-gorge sans toucher la paroi pharyngée postérieure au décours d'un effort de toux, d'autres pratiquent un écouvillonnage direct de la paroi postérieure du pharynx et des piliers des amygdales. Les sécrétions pharyngées peuvent être collectées par aspiration ou par écouvillonnage (écouvillon en coton à l'alginate de calcium). Les frottis de nez (écouvillonnage des cornets) sont plus rentables que le recueil des sécrétions pharyngées pour le diagnostic des infections à virus communautaires car l'épithélium nasal est précocement et intensément infecté lors des viroses respiratoires, mais cette technique est douloureuse, particulièrement chez l'enfant. L'infection virale peut être établie à partir des sécrétions nasopharyngées par plusieurs méthodes :

- détection d'antigènes par immunofluorescence directe permettant un diagnostic rapide (de 1 à 24 heures) ;

- détection d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'acide ribonucléique (ARN) par amplification génique dont le coût et la durée limitent l'utilisation au diagnostic des infections à rhinovirus et coronavirus pour lesquelles l'immunofluorescence n'est pas réalisable [85] ;
- détection du virus par culture cellulaire qui requiert un délai d'incubation de plusieurs jours et nécessite une infrastructure lourde, rarement disponible.

La conservation au froid des prélèvements (+ 4 °C) est indispensable pour leur traitement si celui-ci n'est pas immédiat [85]. La congélation à - 70 °C rend les échantillons inutilisables pour l'immunofluorescence et diminue le pouvoir infectant des virus en culture.

b. Apport pour le diagnostic

La valeur diagnostique du recueil des sécrétions pharyngées a été comparée à l'ECBC et au lavage bronchoalvéolaire (LBA), notamment chez les enfants atteints de mucoviscidose et infectés par *Pseudomonas aeruginosa* [86]. Ces études montrent que l'écouvillonnage pharyngé a une bonne spécificité (90 %) mais une moindre sensibilité (80 %). La détection d'antigènes par immunofluorescence directe possède une bonne spécificité (95 % pour le virus grippal par comparaison à la culture cellulaire) et une sensibilité correcte (85 %), avec l'emploi d'anticorps monoclonaux.

En pratique, les sécrétions nasopharyngées représentent surtout un matériel de choix pour le diagnostic des infections respiratoires virales, en particulier le virus respiratoire syncytial, le virus grippal, le virus de la forme humaine de la grippe aviaire liée au virus influenzae A (H5N1) (en région pharyngée plus que nasale) et les adénovirus dont le site de réplication est le nasopharynx [87].

1.2. Expectoration

a. Technique

Le recueil de l'expectoration représente le moyen le plus simple d'analyse microbiologique des sécrétions trachéobronchiques. Cependant, une toux non productive, l'absence de coopération des patients, en particulier chez l'enfant ou chez les patients ayant un âge supérieur ou égal à 75 ans, ou une altération prononcée de l'état général font qu'une minorité de malades est capable de produire une expectoration exploitable microbiologiquement [88]. Le recueil d'un échantillon pour ECBC doit être pratiqué à jeun, après un lavage soigneux de la bouche et, au mieux, après induction de l'expectoration par kinésithérapie afin de minimiser la contamination quasi inévitable du prélèvement par la flore commensale de l'oropharynx.

Le délai entre la collecte de l'échantillon et la réalisation de l'ECBC est un point capital pour rendre interprétable l'examen. En effet, l'identification de pathogènes communs comme *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* est rendue beaucoup plus difficile après un délai de 4 heures ou plus, et un délai prolongé augmente le taux de faux positifs du fait de la prolifération de bacilles à Gram négatif et de *Candida* dans l'expectoration [89].

La réfrigération du prélèvement ne permet pas d'allonger sa durée de conservation. Après coloration de Gram (Fig.7), l'analyse de l'expectoration permet de juger sa qualité et son acceptabilité pour l'interprétation microbiologique. Les critères de qualité pour valider l'examen direct sont : présence d'au moins 25 polynucléaires neutrophiles et de moins de dix cellules épithéliales squameuses par champ au grossissement $\times 100$, et flore monomorphe dominante en cas de positivité. Le résultat de la culture est rendu le plus souvent de façon semi-quantitative (+ à +++) et l'analyse quantitative de la culture retient comme critère de positivité la présence d'au moins 107 germes/ml en culture pure. Le délai d'obtention du résultat de la culture est plus

ou moins long suivant les germes : 18 heures au minimum pour les bactéries habituellement recherchées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, bacilles à Gram négatif) ; de 2 à 10 jours pour *Legionella pneumophila* (milieux spéciaux).

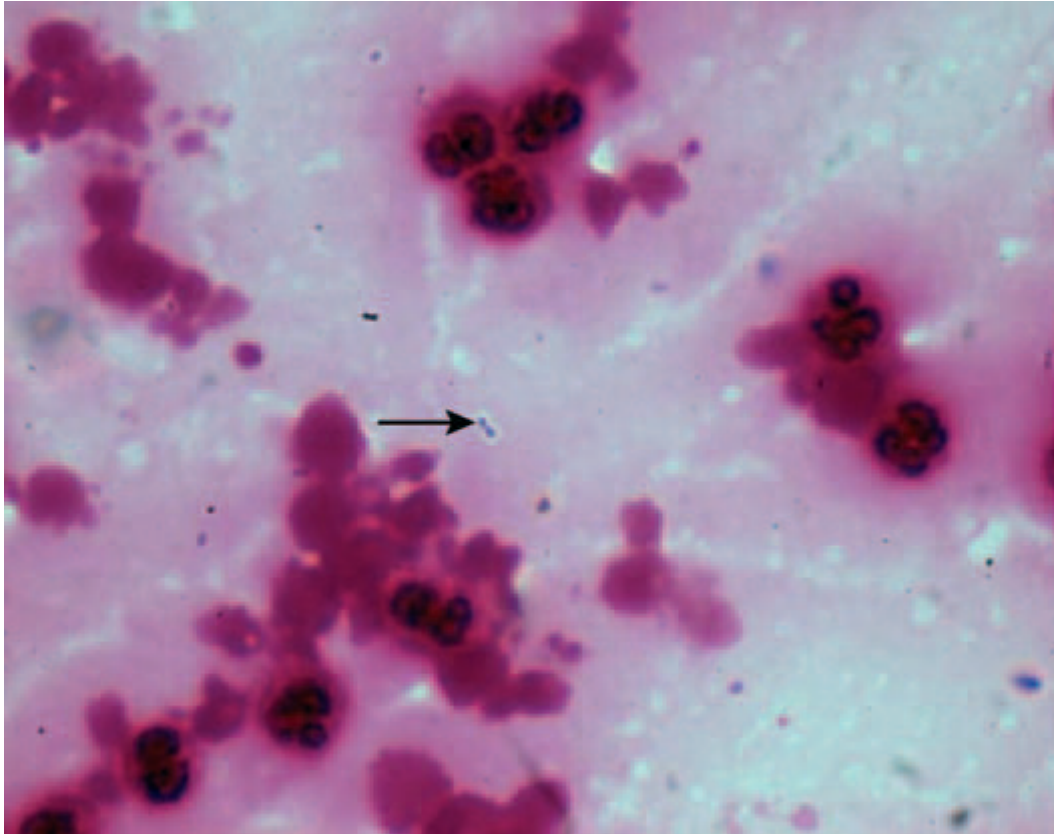


Figure 7 : Examen cyto bactériologique des crachats (coloration de Gram, $\times 100$). Présence de *Streptococcus pneumoniae* (flèche) : Cocci à Gram positif en diplocoque entourés d'un halo blanchâtre correspondant à la paroi bactérienne[84].

b. Apport pour le diagnostic

Les études sur la valeur diagnostique de l'ECBC lors des pneumonies dont la prise en charge peut être réalisée en ambulatoire montrent que l'impact de cet examen est peu important sur les décisions thérapeutiques [88, 89]. En effet, la contamination par la

flore oropharyngée et les contraintes de délai d'acheminement au laboratoire limitent notamment l'intérêt de cet examen en extrahospitalier et l'ECBC n'est actuellement pas recommandé dans la prise en charge diagnostique des pneumonies sans signes de gravité et/ou avec moins de deux facteurs de risque d'évolution défavorable [35, 88]. Pour les patients dont la prise en charge requiert une hospitalisation, le bilan microbiologique peut comporter un ECBC, en particulier ceux dont l'état ne justifie pas un séjour en réanimation et si le produit de leur expectoration est purulent [88]. Cependant, une controverse persiste sur la valeur diagnostique de l'ECBC dans la prise en charge hospitalière des pneumopathies infectieuses. Le problème de la reproductibilité de l'ECBC a donné lieu à des résultats discordants dans la littérature [90]. En prenant en compte des recommandations, l'ECBC reste un examen qui peut être utile s'il est réalisé avant le début des antibiotiques et ayant les avantages d'être de réalisation facile et peu coûteux. Dans les pneumonies à *S.pneumoniae*, la plupart des études retrouvent une sensibilité allant de 50 % à 80 %, selon la qualité de l'examen et en fonction de l'administration préalable d'antibiotiques [91].

1.3. Ponction trachéale transcutanée

a. Technique

La ponction trachéale transcutanée (PTT) est une technique de prélèvement initialement décrite par Pecora en 1959 et dont l'intérêt est d'éviter la contamination par la flore oropharyngée en réalisant une ponction sous anesthésie locale de la membrane cricothyroïdienne pour aspirer par un cathéter les sécrétions trachéales. Pourtant, une contamination des prélèvements obtenus par PTT s'observe dans environ 5 % des cas. Le problème majeur de la PTT est que des complications surviennent dans 0 à 19 % des cas (emphysème sous-cutané, pneumomédiastin, hémoptysie, infection cervicale, hématome compressif, bradycardie, arrêt cardiaque), ce qui réserve cette procédure à des opérateurs expérimentés.

b. Apport pour le diagnostic

La spécificité de la PTT est bonne (de 70 à 100 %) et toujours supérieure à celle de l'expectoration ; en revanche, la sensibilité de la PTT est moins bonne (de 43 à 90 %). La PTT a été largement étudiée et utilisée mais cette technique est actuellement en désuétude en raison de son caractère invasif et de l'essor dans les années 1980 des méthodes de prélèvement endoscopiques

1.4. Aspiration trachéale ou bronchique

a. Technique

C'est une technique couramment réalisée en réanimation. Elle consiste à introduire une sonde d'aspiration stérile par la sonde d'intubation ou la canule de trachéotomie et à aspirer les sécrétions de l'arbre respiratoire dans un pot de recueil stérile. Chez le malade non intubé, le prélèvement des sécrétions trachéales ou bronchiques est effectué par un dispositif d'aspiration transglottique relié au pot de recueil, mais expose aux risques de lésions de la muqueuse nasale et au déclenchement de nausées et de vomissements. Le produit d'aspiration est adressé au laboratoire où il est manipulé de la même façon que le serait un ECBC.

b. Apport pour le diagnostic

L'aspiration trachéale présente les mêmes limites que l'ECBC, c'est-à-dire la contamination des prélèvements bronchiques par la flore oropharyngée. Chez le patient intubé ou trachéotomisé la colonisation des voies aériennes est constante et précoce, et, même si l'aspiration endotrachéale est facilement réalisable et peu invasive pour ces malades, cette technique n'évite que partiellement la contamination par des germes des voies aériennes supérieures et sa seule positivité ne permet pas de différencier colonisation et infection vraie. C'est pourquoi des critères qualitatifs et quantitatifs ont été proposés pour établir le rôle pathogène possible d'un germe isolé à partir d'une aspiration endotrachéale : nombreux polynucléaires, absence de cellules épithéliales squameuses et flore abondante à l'examen direct à la coloration de Gram, présence de plus de 10^5 colonies formant unité/ml (CFU/ml) en culture pure.

1.5. Techniques fibroscopiques

La brosse télescopique protégée (BTP) et le lavage bronchoalvéolaire (LBA) sont les deux principales techniques de prélèvements nécessitant la réalisation d'une fibroscopie bronchique.

La BTP a été mise au point dans les années 1970 par Wimberley pour répondre au problème de la contamination constante par la flore oropharyngée des échantillons de sécrétions bronchiques prélevés à l'aide d'un endoscope. Développé également au cours des années 1970, le LBA est devenu l'examen d'investigation majeur en pneumologie ; il est devenu un examen diagnostique indispensable dans l'approche des maladies infectieuses respiratoires.

Pour le diagnostic à visée infectieuse, la topographie radiologique des lésions pulmonaires conditionne le choix de la zone de réalisation de la BTP ou du LBA. En cas d'atteinte diffuse, il est préférable de choisir comme site de prélèvement le lobe moyen ou la lingula, car le rendement du LBA y est meilleur que dans les autres lobes. Les complications inhérentes à la fibroscopie bronchique sont : hypoxémie ; décompensation d'insuffisance respiratoire chronique ; bronchospasme ; pneumothorax ; arythmies. La fibroscopie bronchique est contre-indiquée en cas d'hypoxémie non corrigée par l'oxygène chez le malade non intubé et grave (pression partielle artérielle en oxygène inférieure à 60 mmHg en concentration de l'oxygène dans l'air inspiré égale à 100 %).

➤ Brosse télescopique protégée

a. Technique

La BTP est constituée d'un cathéter en polyéthylène contenant une microbrosse calibrée pour retenir un volume de l'ordre de 0,001 ml de sécrétions bronchiques, cet ensemble étant protégé par un second cathéter externe occlus à son extrémité distale par un bouchon en polyéthylène glycol (PEG) qui assure l'étanchéité du système. Au moment du prélèvement, le cathéter externe est avancé de 3 cm au-delà de l'extrémité

du fibroscope, puis le cathéter interne contenant la microbrosse est avancé plus loin et éjecte le bouchon de PEG qui va se dissoudre rapidement à la surface de la muqueuse bronchique. La brosse est avancée à son tour pour recueillir les sécrétions à l'aide de quelques mouvements de va-et-vient et de rotation imprimés par l'endoscopiste ou son assistant. La brosse chargée des sécrétions collectées est rétractée dans le cathéter interne, qui est lui-même replacé dans le cathéter externe, puis l'ensemble est sorti du fibroscope.

Les complications de cette méthode sont les complications inhérentes à la fibroscopie bronchique ou plus particulières à la BTP elle-même (hémoptysie). Un trouble de l'hémostase ou une thrombopénie profonde doivent être corrigés avant la réalisation d'une BTP. Un délai d'acheminement au laboratoire d'au plus 30 minutes doit être respecté au risque de rendre négatif les résultats, notamment pour des germes fragiles comme *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*.

Il est possible de réaliser un examen direct à partir d'une BTP, mais la technique n'est pas validée et est limitée par la quantité de sécrétions recueillies par la microbrosse, trop faible par rapport à celle requise pour les cultures. Après désinfection du cathéter externe, la microbrosse est extraite et plongée dans 1 ml de solution de Ringer, ce qui va diluer les sécrétions collectées d'un ordre de dilution à 10^{-3} . On inocule alors à des milieux de culture la solution obtenue en effectuant des dilutions logarithmiques de dix en dix. Après incubation à température ambiante au moins 24 heures, les résultats des cultures sont exprimés en CFU/ml en se rapportant soit à la dilution initiale des sécrétions dans la solution de Ringer, soit aux sécrétions bronchiques elles-mêmes : un seuil de 10^3 CFU/ml de solution de Ringer correspond donc à un seuil de 10^5 à 10^6 CFU/ml de sécrétions bronchiques [92]

Les cultures quantitatives sont nécessaires pour distinguer les pathogènes responsables de l'infection pulmonaire et les pathogènes colonisant les voies aériennes supérieures : il est admis que les bactéries responsables de pneumonies sont présentes dans les cultures à des concentrations supérieures à 10^5 - 10^6 CFU/ml alors que les contaminants sont généralement retrouvés en concentration inférieure à 10^4 CFU/ml. La valeur seuil pour établir le diagnostic d'une pneumonie est donc de 10^3 CFU/ml pour la BTP

b. Apport pour le diagnostic

Avec un seuil de 10^3 CFU/ml, la sensibilité et la spécificité de la BTP pour affirmer le diagnostic de pneumonie sont respectivement de 70 à 97 %, et de 95 à 100 %. Ces chiffres diminuent sensiblement en cas de traitement antibiotique préalable.

En cas de pneumonie communautaire, les recommandations actuelles sont très restrictives sur l'emploi de la BTP, le réservant à des circonstances particulières lorsqu'une identification bactérienne précise est nécessaire ou en cas de risque élevé de contamination des prélèvements non protégés (gravité initiale, recours à la ventilation mécanique, terrain immunodéprimé, aggravation clinique malgré une antibiothérapie préalable de 48 heures) [88, 93]. En cas de suspicion de PAV, il est recommandé de pratiquer une BTP et/ou un LBA [94]. Si la BTP retrouve moins de 10^3 CFU/ml, la probabilité d'une infection bactérienne est très faible.

➤ **Lavage bronchoalvéolaire**

a. Technique

Le principe de la technique du LBA consiste à injecter du sérum physiologique stérile dans un segment pulmonaire, puis à récupérer le liquide injecté par une aspiration douce. Le LBA échantillonne environ un million d'alvéoles et explore de ce fait un volume pulmonaire beaucoup plus important que n'importe quelle autre technique de prélèvement respiratoire. Même si la technique du LBA est simple, une grande rigueur dans la réalisation de cet examen est indispensable si l'on veut conserver à cette méthode toute sa valeur diagnostique. Le LBA peut provoquer une réaction inflammatoire systémique au décours de la procédure, mais les complications sont peu fréquentes, en particulier (et paradoxalement) chez le malade intubé [92]. Le liquide injecté est du sérum physiologique stérile à température ambiante préparé par aliquotes de 20 à 60 ml. Le chauffage du sérum physiologique à 37 °C pourrait améliorer la tolérance et le rendement du LBA. Un lavage abondant (300 ml) permet une analyse microbiologique fiable et diminue le risque de faux positifs [95]. L'aspect mousseux

du liquide recueilli est un indice de qualité. La couleur du LBA est variable selon l'existence ou non d'un tabagisme et de la pathologie. Chez les sujets non-fumeurs, le LBA normal est clair. En cas de pneumopathie infectieuse, le LBA peut devenir hémorragique, notamment dans les infections bactériennes. Comme pour la BTP, le délai d'acheminement du LBA au laboratoire doit être le plus court possible. La conservation à 4 °C permet d'allonger ce délai mais n'est pas recommandée. On peut pratiquer un examen direct à partir d'un LBA. Un compte cellulaire doit être pratiqué de façon manuelle (cellule de Thoma) ou automatisée. Il faut savoir que l'élimination du mucus par filtration du liquide recueilli sur une gaze stérile modifie la cellularité du LBA et la formule cellulaire (diminution du pourcentage de macrophages et augmentation de la proportion de lymphocytes). La coloration de Giemsa rapide permet en effet de mieux visualiser les bactéries intracellulaires, de même que certains champignons et parasites (Pneumocystis, Histoplasma, Toxoplasma, Candida) [94].

L'analyse du LBA permet également la recherche de virus (colorations de Wright-Giemsa, Papanicolaou, anticorps monoclonaux, hybridation in situ, polymérase chain reaction [PCR], culture), de mycobactéries (colorations de Ziehl-Nielsen, auramine, culture), de Legionella pneumophila (immunofluorescence directe, culture), de parasites (en particulier Pneumocystis jiroveci) et de champignons (colorations de Wright-Giemsa, Gram-Weigert, Gomori-Grocott, antigène aspergillaire, anticorps monoclonaux, fluorescence, culture). La présence de Candida spp. En dehors du contexte de candidémie, est beaucoup plus banale et ne reflète qu'une contamination oropharyngée ou une colonisation trachéobronchique chez le malade de réanimation [96]. L'examen direct, en distinguant la présence de bactéries intra- et extracellulaires (Fig.8), est particulièrement adapté pour identifier les malades porteurs d'une pneumonie. L'observation de moins de 1 % de cellules infectées était associée à l'absence de pneumonie, sur les plans aussi bien bactériologique qu'anatomique. En revanche, plus de 5 % de cellules infectées étaient retrouvées dans plus de 90 % des cas de pneumonie confirmée, les caractéristiques morphologiques et tinctoriales des

bactéries retrouvées étant constamment en concordance avec celles des bactéries isolées en culture. Le LBA recueille environ 1 ml de sécrétions alvéolaires dans 100 ml. Si on suit le même raisonnement que pour la BTP, alors la valeur seuil pour définir la présence d'une pneumonie est une concentration bactérienne supérieure à 10^4 CFU/ml [92].

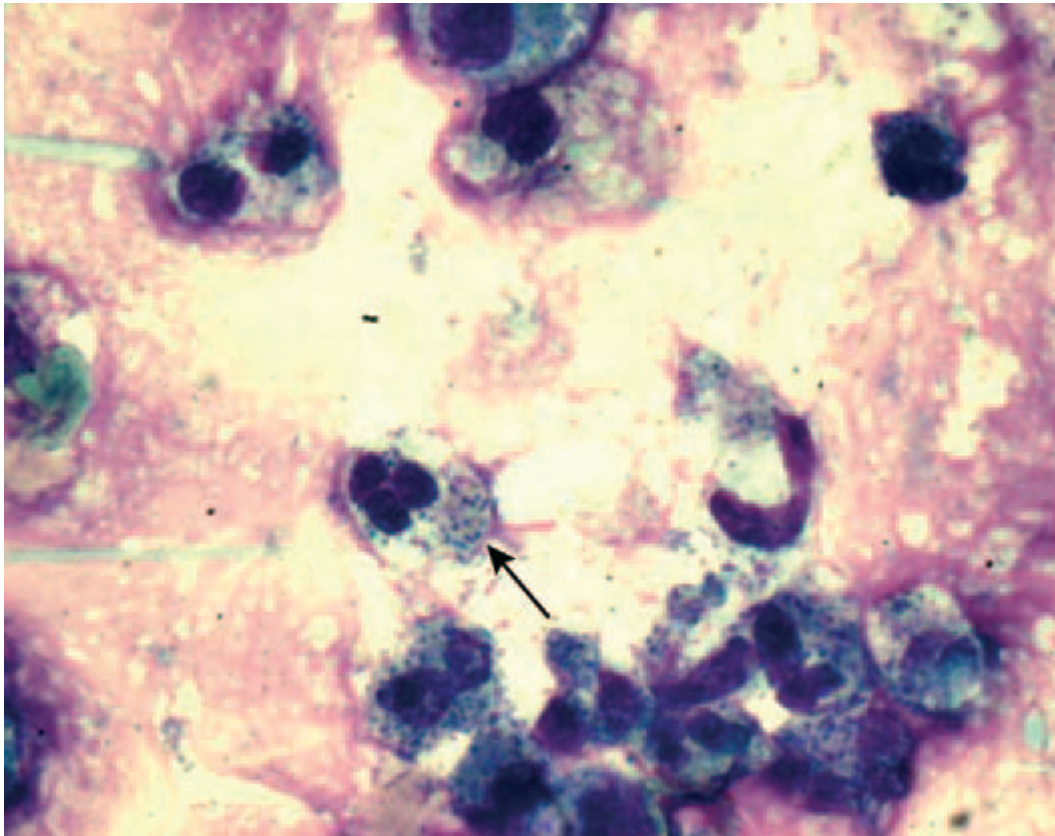


Figure 8 : Lavage bronchoalvéolaire (coloration de Giemsa, $\times 100$).
Germes intracellulaires (*Haemophilus influenzae*) localisés dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles groupés en amas (flèche).[84]

b. Apport pour le diagnostic

La sensibilité du LBA varie avec le seuil de positivité retenu alors que sa spécificité est proche de 100 %. Avec un seuil de 10^4 CFU/ml, les cultures quantitatives du LBA sont un très bon reflet de la charge bactérienne présente dans le poumon, et les sensibilités et spécificités du LBA pour établir le diagnostic de pneumonie sont respectivement de 73 ± 18 % et de 82 ± 19 % [97]. Une antibiothérapie préalable diminue sensiblement ces résultats. La reproductibilité du LBA est excellente si le poumon est stérile mais devient moins bonne en cas d'infection. En pratique, l'intérêt du LBA dans le diagnostic des pneumopathies à germes opportunistes chez les malades immunodéprimés a été largement évalué et démontré [87]. En revanche, la pratique du LBA n'est actuellement pas recommandée d'emblée pour établir le diagnostic des pneumonies communautaires chez l'immunocompétent à l'exception des pneumonies sévères non résolutives si les échanges gazeux le permettent [88]. Chez le malade intubé, le LBA constitue une méthode essentielle dans la stratégie pour établir le diagnostic de PAV [92, 94]. Le choix entre LBA et BTP demeure incomplètement tranché, même si la plupart des investigateurs privilégient le LBA en raison de sa sensibilité plus élevée, de son faible coût, de la faible incidence des complications et de la possibilité de diagnostiquer d'autres pathologies pulmonaires, infectieuses ou non. Si le volume recueilli lors du LBA est trop faible (collapsus expiratoire des bronches, surtout chez le patient porteur d'une BPCO), alors il est préférable d'employer la BTP pour affirmer le diagnostic de PAV [92].

1.6. Biopsie transbronchique

a. Technique

La biopsie transbronchique (BTB) est une technique de prélèvement endoscopique dont le but est d'obtenir des échantillons de parenchyme pulmonaire contenant des alvéoles et de l'interstitium pulmonaire. Sa réalisation exige une certaine expertise technique. La BTB peut déclencher une douleur pleurale au moment de sa réalisation.

Les complications (hémorragies, pneumothorax) peuvent être redoutables, notamment chez le malade intubé et ventilé et en cas de troubles de l'hémostase. La BTB est contre-indiquée en cas de diathèse hémorragique non corrigée ou d'hypoxémie sévère, et les indications doivent être portées avec la plus grande prudence chez le malade intubé et ventilé.

b. Apport pour le diagnostic

La BTB n'a aucune indication dans l'établissement du diagnostic d'une infection pulmonaire supposée à germes banals. En revanche, chez le patient immunodéprimé chez qui le panel d'agents infectieux potentiels est beaucoup plus large que chez l'immunocompétent et la présentation radioclinique des infections opportunistes souvent atypique, la BTB donne de 40 à 80 % de résultats positifs alors que le LBA est positif dans 20 à 50 % des cas [98]. La BTB est particulièrement performante dans le diagnostic des infections à mycobactéries lorsque des examens moins invasifs se sont révélés non contributifs, et elle permet d'orienter vers des pathologies non infectieuses en cas de présence d'infiltrats radiologiques non spécifiques [98]. La BTB semble moins pertinente dans le diagnostic des infections virales (à l'exception de l'herpès) et fongiques chez l'immunodéprimé, mais cette technique peut éviter d'avoir recours à la biopsie à thorax ouvert [98]. En cas de suspicion de pneumocystose, la BTB est le plus souvent inutile compte tenu de l'excellente sensibilité (supérieure à 90 %) du LBA. En pratique, la BTB est utile chez l'immunodéprimé en cas de pathologie infiltrative pulmonaire diffuse lorsque des examens moins agressifs (LBA, BTP) n'ont pas permis d'établir le diagnostic. Dans ce contexte, l'intérêt de cette technique est d'éviter une biopsie pulmonaire chirurgicale (BPC), mais les contre-indications de la BTP et l'état respiratoire des malades font que cet examen est rarement disponible, notamment en réanimation.

1.7. Techniques dites « aveugles »

a. Techniques

Pour le malade intubé et profondément hypoxémique, des techniques non bronchoscopiques dites « à l'aveugle » ont été décrites [99]. La plus utilisée est peut-être le prélèvement distal protégé (PDP). Cette méthode utilise un double cathéter stérile obturé à son extrémité distale par un bouchon de PEG. Ce double cathéter est introduit à l'aveugle (la performance diagnostique de cet examen n'est pas améliorée lorsqu'il est réalisé sous fibroscopie) jusqu'à buter et est retiré sur quelques centimètres, puis le bouchon de PEG est expulsé par la poussée du cathéter interne qui va permettre de prélever les sécrétions bronchiques par trois brèves aspirations réalisées à l'aide d'une seringue de 10 ml. Le cathéter interne est ensuite repositionné dans le cathéter externe et le tout est retiré. L'extrémité distale du cathéter externe est essuyée avec une compresse stérile et sectionnée avec des ciseaux stériles, puis le cathéter interne est avancé et 1 ml de sérum salé est injecté par son bout proximal pour être recueilli à son extrémité distale dans un pot stérile. Enfin, l'extrémité distale du cathéter interne est aussi sectionnée de façon stérile et recueillie dans le même pot que les sécrétions, et l'ensemble adressé au laboratoire pour examen direct et cultures semi-quantitatives ou quantitatives. La réalisation d'un mini-LBA (20 ml) est possible avec ce dispositif. De façon similaire, on peut réaliser une BTP « à l'aveugle » chez le malade intubé.

b. Apport au diagnostic

Pour le PDP, l'étude semi-quantitative a montré une sensibilité de 80 % et une spécificité de 66 % en comparaison à une méthode histologique, et l'analyse quantitative au seuil de 10^3 CFU/ml n'améliore pas vraiment ces chiffres. Bien que ces techniques « à l'aveugle » semblent fiables, leur valeur opérationnelle est un peu inférieure à celle des méthodes bronchoscopiques (BTP, LBA) suggérant que, chez certains patients, le diagnostic de pneumonie ne peut être affirmé, notamment lorsque

le poumon gauche est atteint [92]. Pour la pratique, en cas de non-accessibilité à la fibroscopie ou d'état respiratoire trop précaire, on recommande actuellement de réaliser un prélèvement non endoscopique afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique probabiliste [92, 94]. Dans ce cas, les techniques simplifiées non fibroscopiques (PDP, BTP « aveugle », mini-LBA protégé) sont proposées [87], mais toutes ces méthodes n'ont pas bénéficié jusqu'à présent d'une évaluation aussi poussée que les techniques endoscopiques, et la concordance entre techniques bronchoscopiques et méthodes « aveugles » n'est que de 80 % [100].

2. Autres Prélèvements [84]

2.1 Plèvre

a. Techniques

Lors d'une pleurésie, l'abord de la plèvre peut se faire par ponction du liquide pleural, biopsie à l'aiguille ou biopsie dirigée par vidéothoracoscopie. Les contre-indications de la ponction pleurale sont rares et relatives (diathèse hémorragique non corrigée, infection cutanée au point de ponction). Les complications sont dominées par le pneumothorax dont l'incidence (de 5 à 19 %) dépend en grande partie de l'expérience de l'opérateur.

Le diagnostic des pleurésies d'origine infectieuse repose sur l'examen macroscopique du liquide pleural, la cytologie de ce liquide et son analyse biochimique (pH, protides, taux de lactico-déshydrogénase [LDH], taux de glucose), l'examen direct et la mise en culture (ensemencement sur flacon d'hémocultures aérobie et anaérobie, cultures sur milieux spéciaux). La recherche dans le liquide pleural d'antigènes bactériens (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*) est possible.

b. Apport au diagnostic

La valeur diagnostique de la ponction pleurale s'établit comme suit : 18 % de diagnostics certains, 55 % d'orientations diagnostiques et 25 % ne permettant aucune orientation diagnostique. Les épanchements pleuraux d'origine infectieuse sont généralement exsudatifs avec les caractéristiques suivantes :

- protides supérieures à 30 g/l ;
- rapport protéines plèvre/protéines plasmatiques inférieur à 0,5 ;
- éléments figurés supérieurs à 1 000/ μ l ;
- LDH supérieure à 200 UI ;
- rapport LDH plèvre/LDH plasmatiques supérieur à 0,6 ;
- glycopleurie inférieure à 0,6 g/l ;
- pH pleural abaissé à moins de 7,20.

Les principaux germes retrouvés lors des pleurésies purulentes sont *Staphylococcus aureus* (39 %), *Streptococcus pneumoniae* (33 %), *Haemophilus influenzae* et les autres bactéries à Gram négatif (18 %), les germes anaérobies (17 %).

2.2 Urines

a. Techniques

La recherche d'antigènes urinaires de *Legionella pneumophila* ou *Streptococcus pneumoniae* est possible chez l'adulte porteur d'une pneumonie. La recherche d'antigènes bactériens s'effectue par agglutination de particules de latex, techniques immunoenzymatiques ou de contre-immuno-électrophorèse. Des techniques plus récentes utilisant des méthodes immunochromatographiques (détection du polysaccharide C de la paroi bactérienne de *Streptococcus pneumoniae*) permettent un diagnostic rapide (15 minutes) [101].

b. Apport pour le diagnostic

Les résultats de la recherche d'antigènes urinaires de *Legionella pneumophila* et de *Streptococcus pneumoniae* ne sont pas influencés par une antibiothérapie préalable. La valeur diagnostique pour la détection de *Legionella pneumophila* type 1 (90 % des légionelloses) est bonne (spécificité supérieure à 99 %, sensibilité comprise entre 70 et 90 % par comparaison avec la culture) et la sensibilité augmente avec la sévérité de l'infection, mais l'excrétion urinaire de l'antigène peut persister plusieurs mois après la résolution de la pneumonie et l'antigénurie peut demeurer négative chez certains patients durant les 5 premiers jours de la maladie [87, 88]. Pour les autres types ou espèces de *Legionella*, il n'existe pas de méthodes de détection, bien que des réactions croisées avec *Legionella pneumophila* type 1 puissent survenir [88].

Pour les pneumonies à pneumocoque, l'antigénurie est positive dans 50 à 65 % des cas et, en cas de bactériémie associée, la sensibilité approche 80 % alors que la spécificité du test est supérieure à 95 % [88]. L'antigénurie à pneumocoque peut également persister 6 semaines à 3 mois après un premier épisode de pneumonie. Les données manquent sur la reproductibilité de ces méthodes en situation clinique. Les techniques rapides récentes qui possèdent une sensibilité de 72 % et une spécificité de 90 %, sont positives dès le début de la maladie et semblent augmenter sensiblement le taux de diagnostic étiologique dans les pneumonies communautaires sévères [87, 101, 102].

En effet, il faut souligner l'importance d'utiliser une antibiothérapie active en première intention sur *Streptococcus pneumoniae*, et l'intérêt de l'antigénurie est donc discutable en pratique quotidienne alors que l'isolement de *Streptococcus pneumoniae* permet de réaliser un antibiogramme et d'adapter ensuite le spectre de l'antibiotique utilisé au résultat des cultures. En revanche, l'antigénurie est non négativée par une antibiothérapie préalable et retrouve dans cette situation tout son intérêt diagnostique.

2.3 Hémocultures

a. Technique

Les hémocultures sont réalisées sur des milieux standards ou spécifiques. La répétition des prélèvements (idéalement deux ou trois) et l'augmentation du volume prélevé augmente leur sensibilité. Ce sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* qui sont le plus fréquemment identifiés dans les pneumonies communautaires bactériémiques.

b. Apport pour le diagnostic

Les hémocultures positives ont une très grande spécificité en cas de pneumonie. Les hémocultures seraient positives dans 25 à 30 % des cas de pneumonie à pneumocoque, mais l'administration d'une antibiothérapie avant les prélèvements divise par trois la positivité des hémocultures.

Les recommandations actuelles préconisent la pratique d'hémocultures dans les cas de pneumonies communautaires sévères nécessitant une hospitalisation [35, 88]. Dans le domaine des infections fongiques, les hémocultures réalisées sur des milieux standards ou spécifiques permettent un diagnostic rapide (de 14 à 29 heures), et leur positivité oriente la stratégie thérapeutique dans la situation de plus en plus fréquente où des levures (notamment *Candida*) sont isolées dans l'arbre respiratoire, posant le problème de la signification de cette présence [96].

2.4 Sérologies

a. Technique

Il est possible d'affirmer rétrospectivement le diagnostic étiologique d'une pneumonie par l'élévation significative dans le temps (de deux à quatre fois au minimum selon les pathogènes) du titre des anticorps spécifiques sériques dirigés contre l'agent infectieux responsable (bactéries, virus, champignons). Les principaux pathogènes bactériens pouvant être recherchés par cette méthode sont les agents responsables de pneumonie

associée à des images interstitielles (infiltrats segmentaires ou nodulaires plus ou moins denses) à la radiographie pulmonaire : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (agent de la psittacose), *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q). La recherche d'antigènes bactériens dans le sang est possible pour certaines bactéries ou virus (cytomégalovirus surtout), et le dépistage des antigènes pariétaux de *Candida* et des antigènes solubles d'*Aspergillus* (anticorps monoclonal antigalactomannane) ou *Cryptococcus* est également disponible.

b. Apport au diagnostic

Les sérologies ne permettent pas d'obtenir la certitude du diagnostic en phase aiguë car la réponse sérologique est retardée par rapport au début des signes cliniques de la pneumonie : 10 jours pour les immunoglobulines M dirigées contre *Mycoplasma pneumoniae* et *Coxiella burnetii*, 3 semaines pour *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* type 1. Par ailleurs, les sérologies à *Chlamydiae* peuvent être élevées au premier titre en raison d'une séroprévalence élevée qui augmente avec l'âge et la valeur prédictive de la sérologie à *Legionella* a été contestée par certains auteurs. Pour ces raisons, la pratique en routine des sérologies n'est pas recommandée par l'European Respiratory Society et l'American Thoracic Society dans la prise en charge des pneumonies communautaires alors que la Société française de pneumologie conseille la réalisation de sérologies en cas de suspicion d'infection à germes intracellulaires [88].

Les sérologies virales ont, comme les sérologies bactériennes, un intérêt plus épidémiologique que pratique pour le clinicien, mais constituent parfois le seul moyen d'effectuer un diagnostic rétrospectif. La rentabilité diagnostique de la recherche d'antigènes bactériens est souvent décevante, ou demanderait à être mieux évaluée en clinique.

3. Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des maladies infectieuses [103]

Les méthodes moléculaires jouent désormais un rôle important pour le diagnostic des infections en pratique médicale. C'est surtout pour la détection de pathogènes difficilement cultivables, notamment les virus, que la PCR est devenue la méthode de référence. Si elle a remplacé les méthodes traditionnelles pour certaines indications, la PCR n'est pas applicable dans tous les cas, et elle n'est pas infaillible. Il est donc important de savoir quand employer les méthodes moléculaires, quelles sont leurs forces et leurs faiblesses, afin de pouvoir les prescrire de façon rationnelle.

Le diagnostic de laboratoire des maladies infectieuses se base sur deux approches :

- a) détecter le microbe lui-même (directement par microscopie ou après culture) ou l'une de ses structures moléculaires (protéines ou acides nucléiques)
- b) mesurer la réponse immunitaire humorale (anticorps spécifiques) ou cellulaire (stimulation lymphocytaire).

Le choix de l'approche analytique dépend du questionnement clinique, du type de pathogène et de l'existence de tests de laboratoire pour le pathogène en question.

Si les anticorps et les antigènes sont bien des structures moléculaires, le terme «diagnostic moléculaire» se réfère à des méthodes de détection et d'analyse du génome d'un organisme. Les premières méthodes d'analyse de l'ADN, comme le *Southern blot*, existaient déjà dans les années [104], mais c'est le développement de la PCR au milieu des années 1980 qui démocratisa leur utilisation [105, 106]. Très rapidement, la possibilité d'amplifier l'ADN et l'ARN (acide ribonucléique) fut utilisée pour la détection de pathogènes. Trente ans plus tard, la PCR est une méthode centrale du laboratoire de microbiologie.

3.1 Étapes de l'analyse moléculaire

L'analyse d'échantillons par les méthodes moléculaires se divise en trois étapes :

1. extraction de l'ADN et/ou de l'ARN à partir de l'échantillon primaire ;
2. amplification d'une séquence ADN/ARN cible du pathogène par PCR ;
3. détection de l'amplificat.

Les méthodes couvrant ces trois étapes se sont perfectionnées au cours des années. Une des principales innovations fut le développement de la PCR en temps réel, permettant de combiner les étapes 2 et 3, réduisant considérablement la durée de l'analyse. Ainsi, un résultat est actuellement disponible en 24 heures, alors qu'il fallait plusieurs jours à l'origine.

Hormis leur grande rapidité par rapport à la culture, les méthodes basées sur la PCR sont très spécifiques et sensibles, souvent plus que les méthodes traditionnelles. De plus, le développement de tests moléculaires pour un pathogène particulier peut être relativement aisé, pour autant que des séquences génétiques de référence soient disponibles. Ceci permet la mise sur pied des tests moléculaires en quelques semaines et une réaction rapide à l'émergence de nouveaux pathogènes, comme ce fut le cas lors de la pandémie de grippe A/H1N1 en 2009, ou plus récemment avec la grippe A/H7N9 ou le coronavirus MERS (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*)[107].

3.2 Utilisation des méthodes de diagnostic moléculaire

a. Fenêtre d'utilisation des méthodes moléculaires

La détection par PCR est souvent opposée à la détection d'anticorps. Les méthodes moléculaires, tout comme la détection d'antigènes, permettent un diagnostic dans la phase aiguë d'une maladie, avant l'apparition d'anticorps (tableau 5). La présence d'anticorps dans le sérum n'est en effet mesurable au plus tôt qu'après quelques jours (rubéole, varicelle), voire quelques semaines (virus respiratoires, maladie de Lyme)[108]. Dans la phase aiguë, une PCR positive démontre le plus souvent une

infection, alors qu'une sérologie négative doit être répétée dans un délai adéquat pour mettre en évidence une séroconversion[108, 109]. Il faut néanmoins rappeler que pour certaines maladies, par exemple la mononucléose infectieuse, les anticorps spécifiques sont présents au moment des symptômes. La détection d'anticorps suffit alors pour confirmer un diagnostic [110].

Les méthodes moléculaires peuvent servir au diagnostic de pratiquement toutes les infections aiguës (tableau 5). Elles ne sont toutefois pas toujours nécessaires au diagnostic. Ainsi, un état fébrile avec des symptômes respiratoires en période de grippe ne justifie pas nécessairement une PCR. De même, un tableau de varicelle chez un enfant ne requiert pas systématiquement une analyse de laboratoire. Par ailleurs, la PCR n'est pas utile au diagnostic de certaines infections, mais peut être utile dans leur suivi ou dans certaines situations.

b. Détection de pathogènes

- **Virus**

En permettant la détection de pathogènes pas ou difficilement cultivables, les méthodes moléculaires ont révolutionné la microbiologie médicale, principalement pour le diagnostic des maladies virales. En effet, la culture de virus nécessite des lignées de cellules humaines ou animales immortalisées et peut prendre plusieurs semaines. Elle est de moins en moins utilisée et a été largement supplantée par la PCR, qui a également remplacé la sérologie pour de nombreuses indications, telles que l'infection aiguë à Herpès ou à Varicella zoster ou le zona[109, 111].

- **Bactéries et champignons**

Contrairement aux virus, les techniques moléculaires n'ont pas remplacé les cultures pour les bactéries ou les champignons. Elles ont toutefois pris une place importante pour la détection de pathogènes spécifiques tels que *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (MRSA) ou *Clostridium difficile*. De plus, la détection de certaines

bactéries à croissance lente ou requérant des conditions de cultures très particulières (mycobactéries, Chlamydia) a également été améliorée et simplifiée par le développement de PCR spécifiques.

- **Parasites**

La détection par PCR est disponible pour de nombreuses infections parasitaires comme la toxoplasmose, la leishmaniose, l'amibiase (distinction entre *Entamoeba histolytica* et *dispar*) ou la malaria [112]. Pour ces maladies, les méthodes traditionnelles (microscopie ou sérologie) restent encore très utilisées, mais il est vraisemblable que les méthodes moléculaires gagnent en importance dans les prochaines années.

c. Quantification de pathogènes

Outre une simple détection, les méthodes moléculaires modernes permettent également de donner des indications quantitatives, par exemple pour suivre l'évolution de la charge virale des virus VIH ou de l'hépatite C sous thérapie, et de détecter ainsi l'émergence de souches résistantes. Cette quantification est également utile pour le diagnostic de réactivations de virus latents comme le polyomavirus BK ou le CMV (cytomégalovirus) chez les patients immunodéprimés [113].

d. Identification et caractérisation par séquençage

Bien que le séquençage de l'ADN ait été développé avant la PCR, toutes les méthodes modernes se basent désormais sur celle-ci. Son application la plus commune en microbiologie est la détection et l'identification de bactéries par le séquençage de l'ADN ribosomal. La séquence de ce gène étant spécifique à une espèce ou une famille, une identification est rendue possible, aussi lorsque la bactérie n'est pas ou plus cultivable. Cette méthode de PCR eubactérienne n'est cependant utile que pour des prélèvements normalement stériles, comme les implants ou le liquide céphalorachidien. La détection de mutations causant des résistances aux thérapies est

une autre application du séquençage, utilisée par exemple pour la caractérisation des virus VIH ou CMV.

Tableau 5 : Exemples de pathogènes respiratoires pour lesquels une PCR peut être indiquée pour le diagnostic

	Détection par PCR	Détection d'antigènes	Sérologie	Matériel optimal pour la PCR
Infections respiratoires aiguës				
Influenza (grippe), RSV, adénovirus	Recommandée	Alternative à la PCR (sensibilité moindre)	Pas d'utilité diagnostique	Expectoration, frottis nasopharyngé profond, aspiration nasale
Coqueluche (<i>Bordetella pertussis</i>)	Recommandée dans les 3 premières semaines	Pas d'utilité diagnostique	Détection d'anticorps antitoxine utile dans les phases tardives ^{1,2}	Frottis nasopharyngé profond, aspiration nasale
<i>Legionella pneumophila</i>	Recommandée en complément de la détection d'antigènes	Détection d'antigènes urinaire: méthode de choix pour le dépistage	Pas d'utilité diagnostique	Expectoration, frottis nasopharyngé profond
<i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Recommandée en phase aiguë; sensibilité dépendant du type de prélèvement	Pas d'utilité diagnostique	Utile en complément, pour documenter une séroconversion ^{1,3,14}	Expectoration, frottis nasopharyngé profond

VIII. TRAITEMENT :

1. Critères d'hospitalisation d'une pneumonie aiguë communautaire:[1]

Les recommandations françaises et américaines récentes proposent une démarche reposant sur la recherche de facteurs permettant d'identifier les patients relevant d'une hospitalisation par opposition à ceux pouvant être pris en charge en ambulatoire [114, 115] (Fig. 9, Tableau 6).

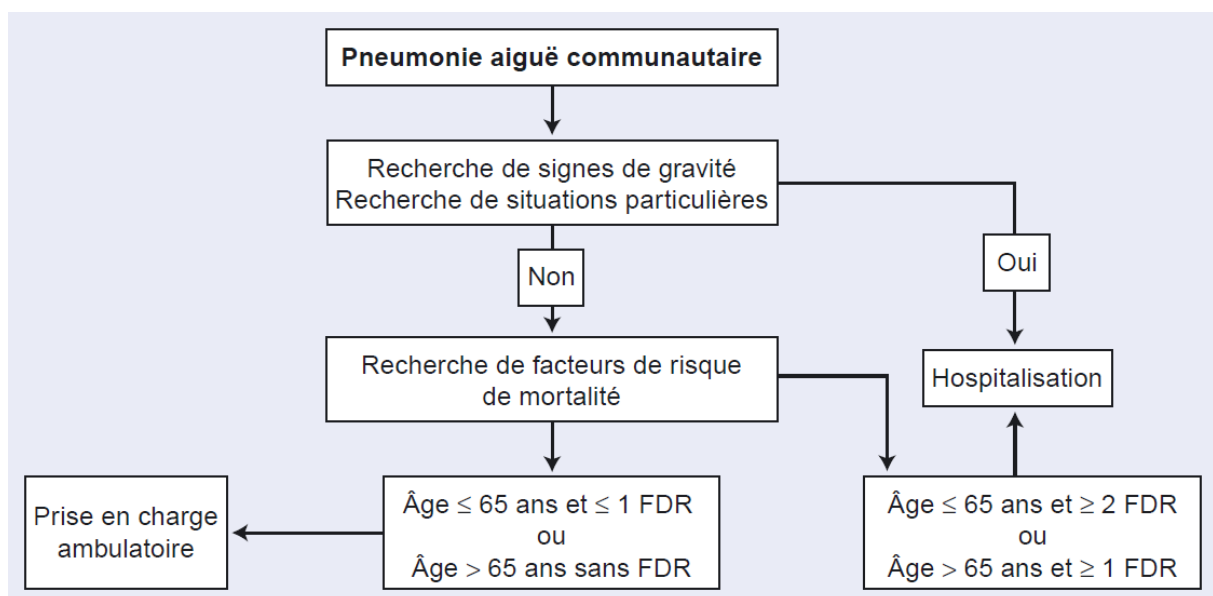


Figure 9 : Arbre décisionnel. Critères d'hospitalisation dans la prise en charge des pneumonies communautaires [115]. FDR : facteur de risque.

Tableau 6 : Critères d'hospitalisation des PAC [115]

Signes de gravité	Situations particulières
<ul style="list-style-type: none"> · Altération de la conscience · Atteinte des fonctions vitales : <ul style="list-style-type: none"> - PA systolique < 90 mm Hg - fréquence cardiaque > 120/min - fréquence respiratoire > 30/min · T° < 35 °C ou ≥ 40 °C · Néoplasie associée (cancer actif ou diagnostiqué dans l'année) · Pneumonie d'inhalation 	<ul style="list-style-type: none"> · Complications de la pneumonie (abcès, épanchement pleural) · Conditions socioéconomiques défavorables · Inobservance thérapeutique prévisible · Isolement social, notamment chez les personnes âgées
Facteurs de risque de mortalité	
<ul style="list-style-type: none"> · Âge > 65 ans · Insuffisance cardiaque congestive · Maladie cérébrovasculaire (antécédents d'AVC ou AIT) · Maladie rénale (insuffisance rénale chronique ou élévation de la créatinine) · Maladie hépatique (cirrhose ou autre hépatopathie chronique) · Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) · Immunodépression · Corticothérapie générale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois · Splénectomie · Chimiothérapie dans les 6 mois · Sida · Cachexie · Drépanocytose homozygote · Antécédent de pneumonie bactérienne · Hospitalisation dans l'année · Vie en institution 	

La première étape est donc la recherche de signes de gravité imposant une hospitalisation immédiate : signes de détresse respiratoire, de sepsis sévère ou bien de situations particulières qui ne permettent pas une prise en charge ambulatoire (patients sans domicile, isolés socialement, personnes âgées peu autonomes ou incapables de gérer leur traitement seuls, etc.).

Des scores cliniques ont été proposés afin de guider les cliniciens dans la prise de décision initiale. Il s'agit en général de prendre en compte à la fois la sévérité de l'épisode infectieux, l'existence de comorbidités qui peuvent participer à la gravité ou bien se décompenser, mais également des facteurs socioéconomiques qui ne permettent pas d'assurer un traitement optimal en ambulatoire. L'objectif de ces scores est d'identifier les patients à plus haut risque de mortalité dont l'hospitalisation est nécessaire [116].

Le score de Fine ou *pneumonia severity index* (PSI) tient compte à la fois de la gravité clinique initiale du patient et des facteurs de comorbidité. Les patients sont classés en cinq catégories (I à V), les patients classés I ou II étant considérés à faible risque de mortalité peuvent être traités en ambulatoire, les patients classés III doivent être évalués aux urgences ou nécessitent une courte hospitalisation, les patients classés IV ou V étant les plus à risque doivent être hospitalisés. La mortalité prédite va de 0,1 % pour le groupe I à 29 % pour le groupe V. Le score de Fine n'est pas aisé à utiliser car son calcul repose sur de nombreux critères et de plus, le poids des comorbidités est aussi important que la sévérité clinique initiale du patient, et les paramètres biologiques ne sont souvent pas réalisés avant l'hospitalisation. Un score simplifié a été proposé (Tableaux 7,8) mais son utilisation semble surtout adaptée aux patients se présentant aux urgences plutôt qu'aux patients ambulatoires vus en consultation de ville, ce qui concerne la majorité des patients.

Tableau 7 : Score de Fine simplifié [117]

Facteurs	Nombre de points
Facteurs Démographiques :	
- Homme	Age
- Femme	Age - 10
- Vie en institution	+10
Pathologies associées :	
- Cancer	+30
- Hépatopathie	+20
- Insuffisance cardiaque congestive	+10
- Pathologie cérébrale vasculaire	+10
- Pathologie rénale	+10
Données de l'examen clinique :	
- Altération des facultés mentales	+20
- Fréquence respiratoire ≥ 30 /min	+20
- Tension artérielle systolique < 90 mm hg	+20
- Température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	
- Fréquence cardiaque > 125 /min	+15
	+10
Données biologiques ou radiologiques :	
- PH artériel < 7.35	
- Urée sanguine ≥ 11 mmol/l	+30
- Natrémie < 130 mmol/l	+20
- Glycémie ≥ 14 mmol/l	+20
- Hématocrite < 30 %	+10
- PO ₂ < 60 mm Hg	+10
- Epanchement pleural	+10
	+10

Tableau 8 : Stratification en fonction du score de Fine et risque de mortalité [117].

Nombre de points	Classe	Mortalité
0	I	0,1 %
≤ 70	II	0.6 %
71-90	III	2.8 %
91-130	IV	8.2 %
>130	V	29.2 %

Le score CURB-65 a été évalué plus récemment et permettrait d'identifier de façon plus simple les patients les plus sévères [118]. La présence de deux des cinq signes suivants impose l'hospitalisation :

- confusion
- urée plasmatique au-dessus de 7 mmol/l
- fréquence respiratoire supérieure à 30/min
- hypotension avec pression artérielle systolique (PAS) inférieure à 90 mm Hg ou pression artérielle diastolique (PAD) inférieure ou égale à 60 mm Hg
- âge supérieur à 65 ans

Le taux de mortalité à 30 jours chez les patients ayant un score à 0, 1 ou 2 était respectivement de 0,7 %, 2,1 % et 9,2 %. La mortalité était plus élevée lorsque le score était de 3, 4 ou 5, atteignant 14,5 %, 40 % et 57 % respectivement. Il est donc recommandé de traiter en ambulatoire des patients avec un score de 0 ou 1, d'hospitaliser les patients avec un score de plus de 2, les patients ayant un score de plus de 3 devant être hospitalisés en soins intensifs [118, 119].

La première évaluation des patients ayant lieu le plus souvent en ville, la mesure de l'urée n'est en général pas disponible, c'est pourquoi une version simplifiée du score a été proposée : CRB-65. Les patients doivent être évalués à l'hôpital lorsque le score est supérieur à 1 (Tableaux 9,10).

Tableau 9 : Critères de gravité selon le Score CRB-65 [118, 119]

Critères du score CRB-65	Conduite à tenir
C : confusion R : fréquence respiratoire ≥ 30 /min U : urée B : pression artérielle systolique < 90 mm Hg ou pression artérielle diastolique ≤ 60 mm Hg 65 : âge ≥ 65 ans	0 ou 1 critère : traitement ambulatoire ≥ 2 critères : évaluation hospitalière ≥ 3 critères : envisager hospitalisation en soins intensifs

Tableau 10 : Valeur du score CURB-65 et risque de mortalité [118, 119]

Nombre de points	Mortalité
0	0.7 %
1	2.1 %
2	9.2 %
3	14.5 %
4	40 %
5	57 %

Les recommandations françaises et américaines récentes préconisent plutôt l'utilisation du score CURB-65 ou CRB-65 qui est très simple et permet d'identifier en consultation les patients qui peuvent être traités en ville [115].

Une fois hospitalisés, 10 % environ des patients atteints de PAC sont admis en unité de soins intensifs. Certains critères ont été proposés par l'American Thoracic Society (ATS) pour définir une pneumonie sévère et sont assez bien résumés par le score CURB-65, mais la décision d'admission en soins intensifs basée sur ces critères n'a pas été validée dans des études prospectives. Les signes de gravité à prendre en compte sont : [114]

- fréquence respiratoire supérieure ou égale à 30/min
- rapport PaO₂/FiO₂ inférieur ou égal à 250
- atteinte radiologique multilobaire
- confusion
- insuffisance rénale
- une leucopénie ou une thrombopénie
- hypothermie
- hypotension nécessitant un remplissage
- état de choc avec nécessité d'avoir recours aux amines vasopressives et la ventilation mécanique.

2. Critères d'hospitalisation d'une exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive

Les critères d'hospitalisation suivants sont proposés par l'European Respiratory Society (ERS)/American Thoracic Society (ATS) [120] :

- existence de comorbidités, notamment cardiopulmonaires ;
- absence d'évolution favorable après traitement en ambulatoire ;
- aggravation de la dyspnée ;
- aggravation de l'hypoxémie (par rapport aux chiffres de référence) ;
- aggravation ou apparition d'une hypercapnie ;
- troubles des fonctions supérieures ;
- maintien au domicile impossible (éventuellement attesté par la famille ou le médecin traitant).incapacité (due à la dyspnée) de se nourrir et de dormir normalement ;

3. Approche thérapeutique :

3.1. Choix de l'antibiothérapie : [1]

Le choix de l'antibiothérapie doit correspondre à plusieurs critères :

- a. Activité in vitro contre les principaux agents pathogènes incriminés, c'est-à dire essentiellement *S. pneumoniae*, en prenant en compte l'émergence de souche de sensibilité diminuée à la pénicilline
- b. Inclusion des légionelles dans le spectre d'activité antibactérienne en cas de présentation sévère
- c. Spectre élargi en cas de suspicion de d'infection à germe inhabituel
- d. Bonne diffusion systémique et tissulaire (broncho-pulmonaire)

Le tableau 11 montre les principaux antibiotiques envisageables selon le germe.

Tableau 11 : Antibiotiques habituellement actifs selon le germe

Bactérie	Antibiotique
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicilline, C3G, vancomycine, Fluoroquinolones antipneumococciques
Entérobactéries à Gram négatif et <i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilline-acide clavulanique, C3G, Fluoroquinolones
<i>Staphylococcus aureus</i>	Oxacilline, amoxicilline-acide clavulanique, C1G, vancomycine
<i>Mycoplasma</i> et <i>Chlamydia</i> <i>Pneumoniae</i> <i>Legionella</i>	Macrolides, fluoroquinolones, Rifampicine
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pipéracilline/ticarcilline (+/- inhibiteur b-lactamase) + aminoside Ceftazidime + aminoside
Anaérobies	Amoxicilline-acide clavulanique, métronidazole, clindamycine, imipénème
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilline-acide clavulanique, macrolides, fluoroquinolones, cotrimoxazole
<i>Acinetobacter</i> spp.	Pipéracilline + aminoside Imipénème + aminoside
<i>Coxiella burnetii</i> et <i>Chlamydia</i> <i>pneumoniae</i> , <i>Chlamydia psittaci</i>	Cyclines, cotrimoxazole, fluoroquinolones

Certaines données de pharmacodynamique sont également importantes à connaître car l'antibiothérapie doit en tenir compte afin de choisir le bon rythme d'administration et la bonne molécule. Ainsi, les trois principales classes d'antibiotiques utilisées pour traiter les infections respiratoires basses (b-lactamines, macrolides, fluoroquinolones antipneumococciques [FQAP]) ont une excellente diffusion dans le parenchyme pulmonaire, une bonne biodisponibilité par voie orale. La demi-vie de l'amoxicilline et du céfotaxime est courte, d'où la nécessité de trois administrations quotidiennes, alors que la demi-vie des macrolides (en dehors de l'érythromycine et de la spiramycine) et des FQAP étant plus longue (12 h pour les FQAP), il est possible de les administrer en général en deux prises quotidiennes. Enfin, les b-lactamines et les FQAP ont une élimination rénale (adaptation nécessaire en cas d'insuffisance rénale), alors que les macrolides ont un métabolisme essentiellement hépatique.

3.2. Sensibilités aux antibiotiques :

La sensibilité des bactéries aux antibiotiques est évolutive. Le problème de la résistance aux antibiotiques intéresse désormais les bactéries communautaires les plus communément pathogènes, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* essentiellement.

➤ Données de résistance de *Streptococcus pneumoniae* [1]

Depuis la date d'apparition des premières souches de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline ou PSDP (1967 en Australie), les phénomènes de résistance se sont répandus dans différents pays. Les souches de sensibilité diminuée à la pénicilline sont définies par une concentration minimale inhibitrice (CMI) supérieure ou égale à 0,06 mg/l et les souches résistantes par une CMI au-dessus de 2 mg/l depuis 2009 (auparavant > 1 mg/l). En France, le pourcentage de souches de PSDP isolées dans l'ensemble des prélèvements réalisés a augmenté de façon exponentielle passant de moins de 5 % avant 1988, à 36,3 % en 1995 et à 53 % en 2002.

Depuis 2003, quelques années après l'introduction de la vaccination par le vaccin heptavalent chez l'enfant (90 % des souches vaccinales sont de sensibilité diminuée à la pénicilline) et après la campagne lancée par les pouvoirs publics pour une meilleure utilisation des antibiotiques, une diminution de la proportion de souches de PSDP s'est amorcée pour atteindre 38,2 % en 2007. Si l'on s'intéresse aux souches isolées à partir des prélèvements respiratoires d'adultes en 2007, la proportion de souches de sensibilité diminuée aux antibiotiques était importante mais 78 % étaient sensibles à l'amoxicilline et moins de 2 % étaient résistantes (CMI > 2). Enfin, une seule souche résistante au céfotaxime était isolée en 2007 parmi l'ensemble des prélèvements respiratoires[121].

En ce qui concerne les autres familles d'antibiotiques, plus de 50 % des souches de pneumocoque en France sont aujourd'hui résistantes à l'ensemble des macrolides, aucune souche résistante à la télithromycine n'ayant été identifiée (mécanisme de résistance différent). Le développement de résistances vis-à-vis des FQAP pourrait être problématique dans le futur bien qu'il soit aujourd'hui marginal (3,6 % en 2007). En effet, l'acquisition de résistance aux FQAP par le pneumocoque se fait en deux étapes, l'utilisation des quinolones « non respiratoires » (ofloxacine, ciprofloxacine) permettant d'atteindre un premier niveau de résistance qui expose secondairement à un risque d'échec du traitement d'une PAC par des FQAP.

L'impact de la résistance du pneumocoque sur la mortalité semble négligeable. En effet, plusieurs études ont montré qu'il n'y a pas d'échec thérapeutique lorsqu'on utilise l'amoxicilline ou une céphalosporine de troisième génération sur ces souches de sensibilité diminuée [122]. Il semblerait en effet que seules des souches avec des CMI à la pénicilline supérieures ou égales 4 mg/l pourraient être associées à une résistance clinique [123].

Les facteurs de risque d'acquisition d'une souche résistante sont classiquement l'existence d'une immunodépression, une hospitalisation antérieure ou une antibiothérapie préalable par une b-lactamine et le caractère nosocomial de l'infection.

➤ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* [35]

La résistance d'*H. Influenzae* aux β -lactamines se fait par la sécrétion de bêtalactamases dans 26 % des cas et par la présence de PLP3 modifiée dans 22 % des cas. L'amoxicilline – acide clavulanique est actif sur 98 % des souches.

H. influenzae est modérément sensible aux macrolides, l'azithromycine et la clarithromycine étant les molécules les plus actives, ainsi que la télithromycine. Les macrolides en C16 (josamycine et spiramycine) sont inactifs. *H. influenzae* est sensible à la pristinamycine.

Les fluoroquinolones sont actives sur la quasi-totalité des souches d'*H. Influenzae*.

➤ **LEGIONELLA PNEUMOPHILA [35]**

Les légionelles sont constamment sensibles aux fluoroquinolones, aux macrolides, à la télithromycine et à la Rifampicine [124]. L'effet bactéricide in vitro des fluoroquinolones est plus important que celui des macrolides.

Il n'existe pas à ce jour de résistance de *C. pneumoniae* et *M. pneumoniae* vis-à-vis des macrolides et des fluoroquinolones.

3.3. Traitement des infections respiratoires hautes [33]

3.3.1. Rhinopharyngite

Le traitement antibiotique n'est pas justifié, chez l'adulte comme chez l'enfant. Son efficacité n'est démontrée ni sur la durée des symptômes ni pour la prévention des complications (sinusites et OMA purulentes), même en présence de facteur de risque. Il expose à des effets indésirables cliniques et écologiques.

La prise en charge d'une rhinopharyngite non compliquée peut justifier un traitement symptomatique pour améliorer le confort. Cependant, les vasoconstricteurs par voie générale, comme par voie nasale, ne sont pas recommandés avant 15 ans et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les corticoïdes par voie générale ne sont pas indiqués.

3.3.2. Otite moyenne aigue

Parmi les otites seules les otites moyennes aiguës purulentes confirmées par la visualisation des tympans justifient une antibiothérapie. La prescription d'une antibiothérapie pour toute autre otite ou lorsque les tympans n'ont pas été vus, doit être proscrite au regard des conséquences individuelles et collectives, qu'elle entraîne.

Les antibiotiques recommandés sont :

1. amoxicilline en première intention ;
2. cefpodoxime ou céfuroxime-axétil ou céfotiam en cas d'allergie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines ;
3. pristinamycine ou cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole ou lévofloxacine, en cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) [pristinamycine, cotrimoxazole et lévofloxacine sont recommandés sur la base d'arguments microbiologiques en l'absence d'étude clinique] ;
4. amoxicilline-acide clavulanique, en cas d'échec.

3.3.3. Sinusite aigue

En cas de diagnostic incertain, l'antibiothérapie n'est pas indiquée d'emblée, en particulier lorsque les symptômes rhinologiques restent diffus, bilatéraux, d'intensité modérée, dominés par une congestion avec rhinorrhée séreuse ou puriforme banale, survenant dans un contexte épidémique. Dans ce cas, une réévaluation est nécessaire en cas de persistance anormale ou d'aggravation de la symptomatologie sous traitement symptomatique.

Une antibiothérapie doit être envisagée :

- lorsque le diagnostic de sinusite aiguë maxillaire purulente est établi sur des critères définis ;

- en cas d'échec d'un traitement symptomatique initial ou en cas de complications ;
- en cas de sinusite maxillaire unilatérale associée à une infection dentaire homolatérale de l'arc dentaire supérieur.

L'antibiothérapie est indiquée sans réserve en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.

L'amoxicilline, à la dose de 2 à 3 g/jour en 2 à 3 prises quotidiennes, est à privilégier en première intention. En effet, elle est la molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline et est active sur plus de 80% des *H. influenzae*.

La durée du traitement des sinusites maxillaires aiguës purulentes est habituellement de 7 à 10 jours.

Les autres antibiotiques ont un rapport bénéfice-risque moins favorable ; ils exposent à une efficacité moindre (céphalosporines de deuxième et de troisième génération, cotrimoxazole) et/ou à plus d'effets indésirables (amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de deuxième et de troisième génération, cotrimoxazole, pristinamycine, quinolones, télichromycine).

Ils peuvent être cependant proposés dans les situations suivantes :

1/ association amoxicilline-acide clavulanique :

- en cas d'échec de traitement d'une sinusite aiguë maxillaire par amoxicilline,
- en cas de sinusite aiguë maxillaire d'origine dentaire,
- en cas de sinusite frontale, ethmoïdale ou sphénoïdale.

2/ céphalosporines de 2ème ou 3ème génération par voie orale, en cas d'allergie à la pénicilline sans allergie aux céphalosporines (situation la plus fréquente) : céfotiam ou cefpodoxime ou céfuroximeaxétil. La durée de traitement proposée est alors de 5 jours.

3/ pristinamycine ou télithromycine : en cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines). La durée de traitement proposée est de 4 jours pour la pristinamycine et 5 jours pour la télithromycine. La télithromycine est associée à un risque élevé de survenue d'effets indésirables graves.

4/ lévofloxacine ou moxifloxacine (fluoroquinolones actives sur le pneumocoque) doivent être réservées aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves telles que les sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, pansinusites ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires. La moxifloxacine est associée à un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables graves et doit donc être réservée au traitement des sinusites radiologiquement et/ou bactériologiquement documentées lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

Les antibiotiques locaux par instillation nasale, endosinusienne ou par aérosol ne sont pas recommandés.

Les antalgiques en association avec des vasoconstricteurs locaux (durée maximale : 5 jours) et lavages de nez peuvent être proposés. Les corticoïdes par voie orale peuvent être utiles en cure courte (durée maximale : 7 jours), en traitement adjuvant à une antibiothérapie efficace uniquement dans les sinusites aiguës hyperalgiques. L'utilité des anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire n'est pas démontrée.

3.3.4. Angine aiguë

Il n'existe pas à ce jour de souches de SGA résistantes aux bêtalactamines. Bien que la proportion de souches de streptocoque A résistante aux macrolides ait diminué depuis 2005, elle atteint encore près de 10% ce qui justifie la restriction de leur prescription

aux patients ayant une contre-indication aux bêta-lactamines. La réalisation d'un prélèvement bactériologique avec antibiogramme pour évaluer la sensibilité aux macrolides, n'est plus nécessaire tant que le taux de résistance reste inférieur à 10%.

L'efficacité du traitement antibiotique des angines à SGA est démontrée sur les critères suivants :

- accélération de la disparition des symptômes,
- réduction de la contagiosité à l'entourage,
- prévention des complications infectieuses locorégionales,
- prévention des complications non suppuratives (RAA).

Le traitement recommandé est :

1/ en première intention : amoxicilline par voie orale à la dose de 2 g/jour chez l'adulte en 2 prises par jour et pour une durée de 6 jours ;

2/ en cas d'allergie vraie aux pénicillines sans allergie aux céphalosporines (situation la plus fréquente) : céphalosporines de 2ème et 3ème génération par voie orale : céfuroxime-axétil ou cefpodoxime ou céfotiam ;

3/ en cas de contre-indication à l'ensemble des bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines) : macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) : azithromycine, clarithromycine ou josamycine.

Des traitements symptomatiques visant à améliorer le confort, notamment antalgiques-antipyrétiques sont recommandés¹. Ni les anti-inflammatoires non stéroïdiens à dose anti-inflammatoire, ni les corticoïdes par voie générale ne sont recommandés, en l'absence de données permettant d'établir leur intérêt dans le traitement des angines alors que leurs risques sont notables.

3.4. Antibiothérapie dans la bronchite aiguë [35]

Aucun essai clinique ne met en évidence un avantage de l'antibiothérapie par rapport à son abstention, ni sur l'évolution de la maladie, ni dans la survenue de complications, ni chez le fumeur, ni en cas d'expectoration prolongée au-delà de 7 jours. En conclusion, l'abstention de toute antibiothérapie en cas de bronchite aiguë de l'adulte sain est la règle depuis 1991.

Cette attitude n'est pas modifiée en cas de bronchite aiguë chez le tabagique, ni chez le bronchitique chronique sans trouble ventilatoire obstructif. Chez un patient porteur d'une comorbidité ou de facteurs de risque (Tableau 12), la prise en charge n'a pas fait l'objet de recommandations spécifiques.

Tableau 12 : facteurs de risque et comorbidités [35]

Facteurs de risque	Comorbidité
Age	Insuffisance rénale
Vie en institution	Insuffisance cardiaque
Tabagisme	Insuffisance hépatique
Ethylisme	Maladie néoplasique
Troubles de déglutition	Diabète décompensé
Traitement corticoïdes/ immunosuppresseur	Etat grabataire

En résumé, chez un adulte sans comorbidité avec des signes respiratoires, sans facteurs de risque d'acquisition d'un germe inhabituel, sans facteurs de risque d'évolution défavorable et sans signes auscultatoires en foyer à l'examen clinique : le tableau est compatible avec celui d'une bronchite aiguë. Aucune exploration n'est nécessaire. En particulier, la radiographie thoracique n'est pas recommandée. L'antibiothérapie est inutile ; une simple surveillance au domicile est suffisante, avec la recommandation de consulter à nouveau si l'évolution n'est pas rapidement favorable avec persistance de la fièvre [1].

3.5. Antibiothérapie pour une pneumonie aigue communautaire (PAC) : [1]

a. Recommandations :

Les recommandations françaises et américaines (États-Unis) sont résumées dans le Tableau 13. Il est important de rappeler quelques principes qui justifient les recommandations actuelles.

Les données de résistance tout d'abord montrent plus de 98 % des souches de pneumocoque ont des CMI inférieures ou égales à 2 à l'amoxicilline, 96 % des souches sont sensibles aux FQAP mais plus de 50 % sont résistantes aux macrolides. Néanmoins, les souches ayant un bas niveau de résistance aux fluoroquinolones sont en augmentation, ce qui expose à un échec précoce du traitement ultérieur par FQAP. Si on envisage une association de b-lactamine avec une molécule active sur les germes intracellulaires, pour des patients recevant des antibiothérapies itératives (BPCO, immunodéprimés), l'utilisation d'un macrolide semble préférable à une fluoroquinolone de type ofloxacine ou ciprofloxacine, afin de limiter l'acquisition du premier niveau de résistance aux FQAP. Ainsi, les recommandations françaises les plus récentes préconisent l'utilisation d'une FQAP si cette classe de molécule est choisie. Le bénéfice à couvrir les germes atypiques devant toute pneumopathie n'a jamais été montré, il semble même que cela n'améliore pas l'évolution des patients [125]. L'avantage de la bithérapie n'est montré qu'avec les macrolides pour les pneumopathies sévères ou bactériémiques à pneumocoque et serait lié à leur activité anti-inflammatoire [125, 126].

Tableau 13 : Recommandations françaises et américaines sur le traitement des pneumonies aiguës communautaires [114, 115].

	AFSSAPS/ SPILF /SPLF	IDSA /ATS
Ambulatoire		
Suspicion de pneumocoque	Amoxicilline	Macrolides ou doxycycline
Âge < 40 ans et allure « atypique »	Macrolide	-
Comorbidité	Amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone ou lévofloxacine	Lévofloxacine ou amoxicilline-acide clavulanique ou ceftriaxone
Hospitalisation		
Suspicion forte de pneumocoque	Amoxicilline	b-lactamine + macrolide ou lévofloxacine
Pas d'argument formel en faveur du pneumocoque, comorbidités, sujet âgé	Amoxicilline-acide clavulanique ou C3G ou lévofloxacine	-
Hospitalisation en soins intensifs	C3G i.v. + macrolide i.v. ou C3G i.v. + lévofloxacine	b-lactamine + azithromycine ou b-lactamine + lévofloxacine

b. Traitement au domicile :

La stratégie est habituellement empirique, sans aucun examen à visée de documentation bactériologique : moins de 5 % des malades traités en externe aux États-Unis et 7 % en Europe bénéficient d'un prélèvement pour ECBC.

En France, l'antibiothérapie recommandée en première intention est l'amoxicilline à la dose de 3 g/j permettant de couvrir le pneumocoque. Pour les personnes âgées ou ayant des comorbidités, l'association amoxicilline-acide clavulanique est proposée, notamment pour les patients institutionnalisés [115].

c. En cas d'hospitalisation :

Il est recommandé de rechercher une documentation bactériologique, au minimum un ECBC (de bonne qualité et avant antibiothérapie), deux hémocultures, une antigénurie pneumocoque, l'antigénurie légionnelle pouvant être limitée aux cas de présentation sévère. Des prélèvements bactériologiques protégés par fibroscopie bronchique sont discutés surtout chez les patients admis en soins intensifs et en cas de suspicion de germe inhabituel, notamment en cas d'échec d'une antibiothérapie préalablement bien conduite.

La recherche d'une documentation bactériologique chez des patients hospitalisés, notamment ceux arrivant aux urgences, ne doit cependant en aucun cas retarder l'administration d'antibiotiques. Les études prospectives réalisées dans la prise en charge initiale des PAC n'ont pas montré de bénéfice en cas d'administration des antibiotiques dans les 4 à 8 premières heures après l'arrivée des patients aux urgences. Il semble raisonnable néanmoins que la première dose d'antibiotiques soit administrée aux urgences dès que le diagnostic est fait [127].

En présence de signes de sévérité, l'antibiothérapie doit être double et par voie parentérale.

Le choix de l'antibiothérapie initiale dépend du terrain. L'amoxicilline est choisie si le pneumocoque est fortement suspecté (prélèvements positifs, par exemple examen direct de l'ECBC ou antigénurie) et chez les patients de moins de 40 ans sans comorbidité. Pour les autres patients, l'association amoxicilline-acide clavulanique ou une céphalosporine de troisième génération injectable est proposée en première intention.

Enfin, en cas de forme gravissime, l'association d'une céphalosporine de troisième génération injectable soit à un macrolide injectable soit à une fluoroquinolone antipneumococcique (lévofloxacine) est recommandée.

3.6. Antibiothérapie pour exacerbation de bronchopneumopathie chronique obstructive d'origine bactérienne : [1]

L'utilisation d'une antibiothérapie dans cette situation est indiquée en raison de la corrélation entre la colonisation bactérienne et la dégradation de la fonction respiratoire. Il semble que l'antibiothérapie diminue l'inflammation des voies aériennes en traitant la colonisation et que la résolution de l'inflammation soit bien corrélée à la clairance des bactéries [128]. En cas de bronchite chronique simple, c'est-à-dire non associée à un syndrome ventilatoire obstructif, le traitement de la surinfection bronchique n'est pas systématique, mais une antibiothérapie peut parfois se justifier en cas de non-résolution des symptômes après 5 jours d'évolution.

De nombreuses molécules ont montré leur efficacité dans cette indication. Le choix de la molécule est guidé par la sévérité de la BPCO (Tableau 14).

Les macrolides sont un cas particulier car certains auteurs ont suggéré qu'ils avaient une activité anti-inflammatoire qui permettait de réduire le nombre d'exacerbations.

L'antibiothérapie doit également avoir un spectre adapté aux bactéries de la flore commensale habituellement en cause (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*) et exercer une faible pression de sélection.

Il faut actuellement tenir compte de la fréquence d'*H. Influenzae* producteur de β -lactamases, particulièrement en cas d'antibiothérapies ou d'hospitalisations multiples. L'antibiothérapie repose en première intention sur l'amoxicilline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique, en fonction de la sévérité de la BPCO. De nombreuses alternatives peuvent être proposées, notamment en cas d'allergie.

Le Tableau 16 indique les stratégies actuellement recommandées en France par l'AFSSAPS, la SPILF et la SPLF. La durée de traitement conseillée est habituellement de 10-14 jours, et peut être réduite à 5 jours en cas d'utilisation de l'azithromycine, de la ceftriaxone ou de la télithromycine.

Néanmoins, comme dans le cas des pneumonies communautaires, une durée supérieure à 7 jours doit rester exceptionnelle.

En cas d'inefficacité, il faut rechercher une étiologie non infectieuse de l'exacerbation. Le traitement antibiotique doit accompagner les autres mesures à prendre pour le traitement de l'exacerbation : bronchodilatateurs, oxygénothérapie et kinésithérapie respiratoire, éventuellement corticothérapie systémique.

Tableau 14 : Recommandations de l'AFSSAPS, de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et de la Société française de pneumologie (SPLF) dans le traitement des exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) d'origine infectieuse présumée [115].

Stade clinique de la gravité de la BPCO (en dehors de toute exacerbation)		Indications à l'antibiothérapie	Choix de l'antibiothérapie
En absence d'EFR	Résultats EFR connus		
Absence de dyspnée	VEMS > 50 %	Pas d'antibiotique	
Dyspnée d'effort	VEMS < 50 %	Antibiothérapie seulement si expectoration franchement purulente verdâtre	Amoxicilline ou Céfuroxime-axétil ou Cefpodoxime-axétil ou céfotiam-hexétil ou macrolide ou pristinamycine ou télithromycine
Dyspnée au moindre effort ou dyspnée de repos	VEMS < 50 %	Antibiothérapie systématique + recherche des autres causes d'exacerbation de la dyspnée	Amoxicilline + acide clavulanique ou C3G injectable (céfotaxime ou ceftriaxone) ou FQAP (lévofloxacine)

3.7. Cas particuliers [1]

3.7.1. Légionellose

Historiquement, le traitement de référence était l'antibiothérapie par macrolides, en particulier l'érythromycine qui avait été utilisée lors de l'épidémie de Philadelphie [129]. Ce traitement a été progressivement abandonné au profit de nouvelles molécules que sont les FQAP ou l'azithromycine. Certaines données in vitro suggèrent que les fluoroquinolones et l'azithromycine seraient plus efficaces que les autres macrolides en raison d'une meilleure CMI et d'un effet postantibiotique [130]. Des études rétrospectives semblent montrer une efficacité équivalente de l'azithromycine et de la lévofloxacine [131].

L'étude de cohorte prospective réalisée lors de l'épidémie de Murcie en Espagne avait montré que l'azithromycine et la lévofloxacine étaient équivalentes en ce qui concernait l'évolution, mais pour les cas plus graves, les patients sous lévofloxacine semblaient avoir une durée d'hospitalisation plus courte et moins de complications (mais l'analyse statistique comprenait beaucoup de sous-groupes rendant les résultats difficilement interprétables) ; l'adjonction de rifampicine n'apportait pas de bénéfice chez ces patients [132]. Dans une autre étude prospective de cohorte portant sur 32 patients lors d'une autre épidémie en

Espagne, l'adjonction de rifampicine ne semblait pas non plus apporter de bénéfice [133]. Si le choix de la bithérapie est fait, elle ne doit pas être prolongée à plus de 5 jours.

La durée du traitement n'est pas bien codifiée, de 14 à 21 jours avant l'utilisation des nouveaux macrolides et des fluoroquinolones respiratoires, elle peut être raccourcie avec ces molécules à 7-10 jours comme cela a été montré dans des études plus récentes [134].

En résumé, aucune étude randomisée n'a comparé l'utilisation des macrolides à l'utilisation des fluoroquinolones. La supériorité de la lévofloxacine par rapport aux

autres fluoroquinolones, ou de l'azithromycine par rapport aux autres macrolides n'a jamais non plus été démontrée dans un essai randomisé.

Dans un texte rédigé conjointement en août 2004 par la Société de pneumologie de langue française (SPLF), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Centre national de référence des légionelloses faisant l'état des lieux des connaissances, il était proposé l'utilisation de fluoroquinolones ou de macrolides avec un choix très large en termes de molécules en cas de légionellose peu grave ; dans les légionelloses sévères ou chez l'immunodéprimé, une bithérapie était proposée et seuls les macrolides utilisables par voie veineuse (érythromycine, spiramycine) étaient recommandés ainsi que les fluoroquinolones et la rifampicine [135].

Lors de la dernière mise à jour, des recommandations rédigées conjointement par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), la SPILF et la SPLF, la lévofloxacine semble être devenue le choix préférentiel [115]. Il est à noter qu'en France l'azithromycine n'est pas recommandée alors que c'est la molécule la plus utilisée aux États-Unis.

3.7.2. Allergie

En cas d'allergie aux b-lactamines et dans un contexte ambulatoire, l'alternative est une FQAP, la télithromycine ou une streptogramine (pristinamycine) dont le spectre antibactérien couvre *S. pneumoniae* et les germes intracellulaires. Il est important de rappeler qu'en cas d'allergie peu sévère à la pénicilline, seulement 15 % des patients ont un risque d'allergie croisée aux céphalosporines de troisième génération, ce qui permet leur utilisation en cas de pneumonie sévère notamment. En cas d'allergie grave aux b-lactamines, et pour les patients les plus sévères, un glycopeptide peut être proposé.

3.7.3. Contexte grippal

Le risque de surinfection de la pneumonie grippale à *S. aureus* est bien identifié, c'est pourquoi l'antibiothérapie probabiliste dans ce contexte doit couvrir ce germe.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est le choix de première intention. En cas de pneumonie sévère, en particulier en cas de tableau faisant suspecter une pneumonie nécrosante à *S. aureus* sécréteur de la toxine de Panton-Valentine, l'association d'une céphalosporine de troisième génération (céfotaxime plutôt que ceftriaxone qui aurait une activité insuffisante sur le staphylocoque) avec un glycopeptide est proposée car certaines de ces souches sont parfois résistantes à la méthicilline (surtout aux États-Unis, phénomène marginal encore en France).

En ce qui concerne le traitement antiviral spécifique par inhibiteurs de la neuraminidase (oseltamivir oral ou zanamivir inhalé), les données de la littérature sont controversées. Une méta-analyse récente ne montrait pas de bénéfice majeur à utiliser le traitement antiviral chez des adultes atteints de grippe mais des études réalisées chez des patients hospitalisés montraient une réduction de la mortalité chez les patients ayant reçu un traitement. Il est licite en cas de pneumonie sévère de proposer un traitement par oseltamivir par voie orale, qu'il convient de débiter le plus précocement possible [136]. Le traitement zanamivir qui s'administre par voie inhalée ne semble pas le plus adapté en cas de pneumonie.

3.8. Evaluation de l'efficacité du traitement initial : (Fig. 10) [1]

L'efficacité doit impérativement être évaluée aux 48-72 heures. Il convient de vérifier l'amélioration clinique avec retour à l'apyrexie et absence d'aggravation radiologique. En cas de non-réponse, il faut s'efforcer de rechercher un foyer septique secondaire (pleurésie, méningite, endocardite, etc.), et de nouvelles explorations doivent être envisagées : endoscopie bronchique pour prélèvements bactériologiques, ponction pleurale ou lombaire en fonction de la situation clinique, prélèvements sérologiques, recherche d'antigènes urinaires de *L. pneumophila*. Il faut toujours évoquer la possibilité d'une tuberculose et, enfin, ne pas méconnaître une étiologie autre que la fièvre : infection au point de ponction veineuse, infection nosocomiale, maladie thromboembolique, allergies médicamenteuses.

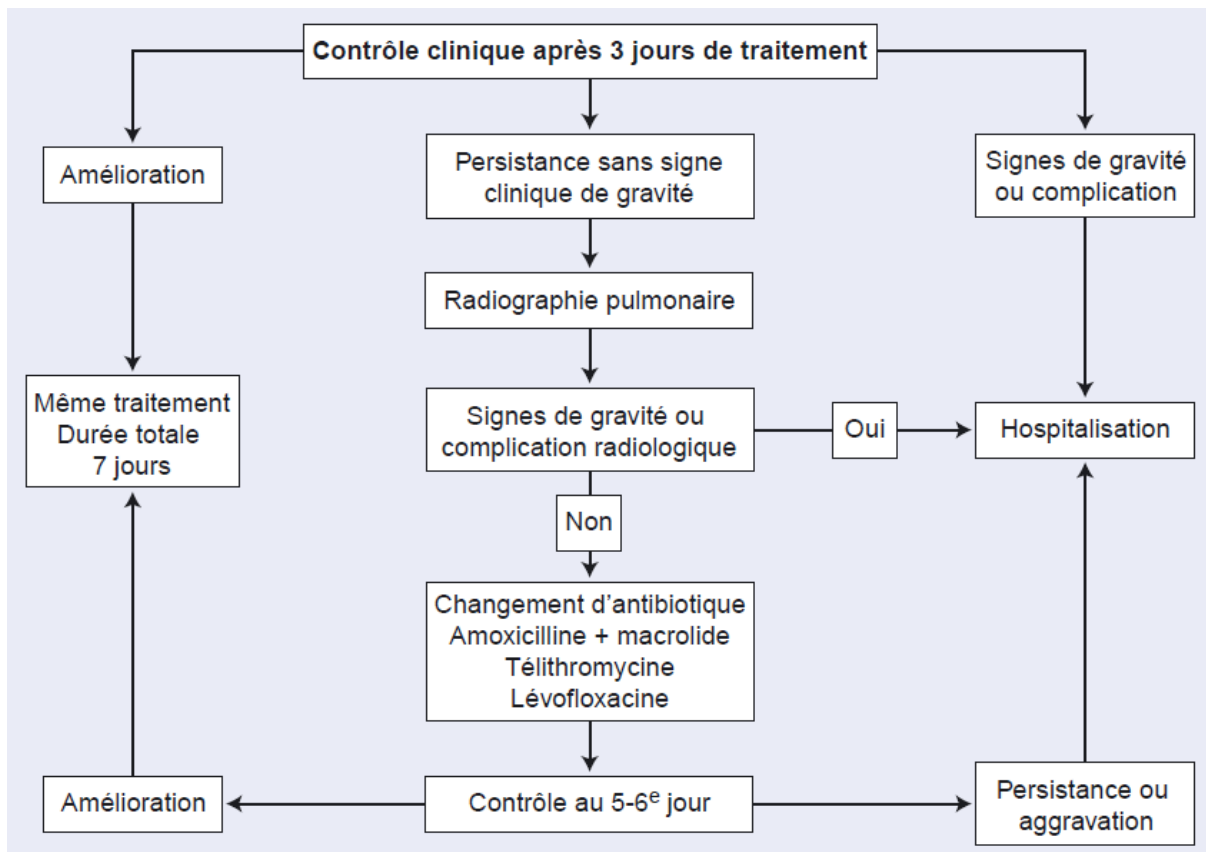


Figure 10 : Arbre décisionnel. Suivi d'une pneumonie aiguë communautaire en ville.

3.9. Durée de l'antibiothérapie : [1]

La plupart des recommandations des différentes sociétés savantes préconisent habituellement 7 à 14 jours d'antibiothérapie dans les pneumonies non compliquées. Il est important de souligner que de nombreuses études ont montré que 7 jours d'antibiothérapie suffisent, y compris chez des patients ventilés en réanimation, la gravité de l'atteinte respiratoire étant due à l'installation d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et non à l'infection. Ainsi, en dehors de cas très particuliers d'infections avec localisation extra-respiratoire (méningite, arthrite), il n'y a pas lieu de poursuivre l'antibiothérapie au-delà de 7 jours. Des traitements plus courts de 3 à 5 jours ont été utilisés chez des patients avec des PAC peu sévères dont l'évolution était

favorable après 3 jours d'antibiothérapie, sans excès d'échec de traitement par rapport à ceux traités 7 jours. Les recommandations américaines préconisent d'interrompre les antibiotiques chez des patients ayant reçu au moins 5 jours d'antibiothérapie adaptée, apyrétiques depuis 48-72 h et en l'absence de signes d'instabilité.

Pour les pneumonies à germes intracellulaires, la durée habituellement recommandée est de 10 à 14 jours dans les pneumonies à *M. pneumoniae* ou *C. pneumoniae*, pouvant être raccourcie en cas d'évolution clinique satisfaisante, notamment en cas d'utilisation des nouveaux macrolides (clarithromycine, azithromycine) ou de télithromycine. Pour la légionellose une durée de plus 14 jours ne semble pas justifiée en cas d'utilisation des nouveaux macrolides (azithromycine) ou des FQAP.

L'ensemble de la prise en charge des PAC est résumée dans la figure 11

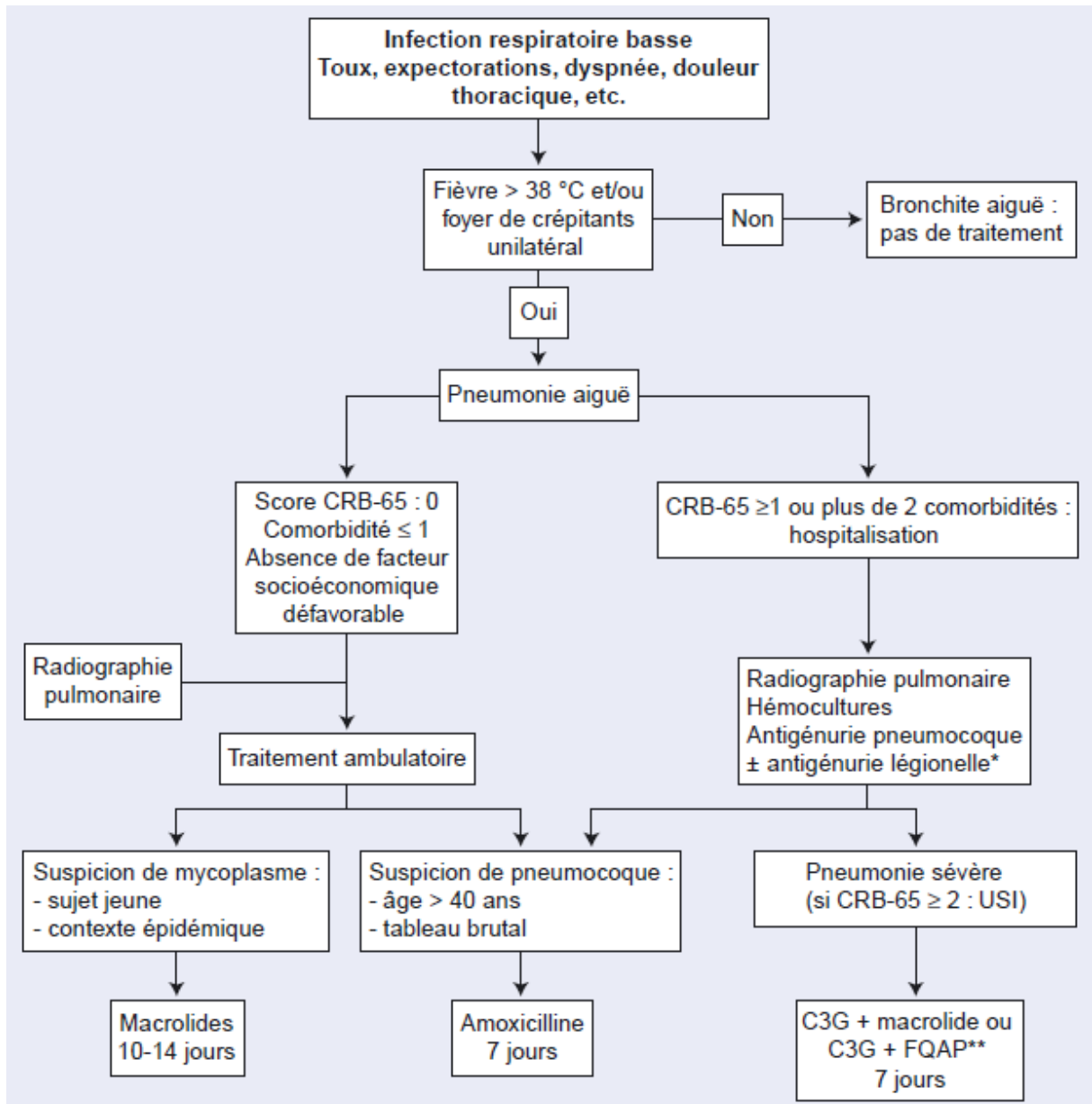


Figure 11 : Arbre décisionnel. Prise en charge d'une pneumonie aiguë communautaire

IX. STRATEGIES PREVENTIVES DES INFECTIONS RESPIRATOIRES [1]

La fréquence des infections respiratoires basses, leur gravité potentielle et le retentissement socioéconomique engendré posent le problème d'une prévention efficace.

1. Mesures d'hygiène [137]

La prévention des IRA repose prioritairement sur l'observance de l'hygiène des mains et du port de masque.

1.1. Hygiène des mains

L'hygiène des mains représente l'une des précautions d'hygiène essentielle dans la maîtrise de la transmission croisée et dans la survenue d'IRA. Les techniques d'hygiène des mains requises comprennent prioritairement le lavage simple des mains avec un savon doux et la friction par produit hydro-alcoolique. La désinfection par friction hydro-alcoolique sera précédée d'un lavage simple des mains chez les professionnels de santé lorsque les mains sont mouillées, souillées visuellement ou poudrées mais également dans les cas particuliers comme les accidents d'exposition aux liquides biologiques.

1.2. Port de masque

Le port de masque en cas de syndromes pseudo-grippaux chez les soignants ou chez les patients, doit être systématique. Le masque sera jeté dès lors qu'il a été touché par le soignant après un soin. Une hygiène des mains sera réalisée aussitôt après avoir jeté le masque. La transmission des agents infectieux responsables d'IRA peut se réaliser par manuportage à partir de masques souillés.

1.3. Port de gants

L'indication du port de gants doit se limiter aux contacts ou projection avec des liquides biologiques (sang, excréments ou sécrétions, autres...), avec une peau lésée ou une muqueuse, et lorsque les mains du soignant comportent des lésions cutanées. Une hygiène des mains par friction avec un PHA sera réalisée avant et après le port de gants.

2. Vaccination [1]

2.1. Vaccination antipneumococcique :

Les vaccins conjugués, actuellement à 13 valences (Prévenar 13®), font appel à des protéines porteuses conjuguées à des polysaccharides capsulaires. La réponse immunitaire est de meilleure qualité et le vaccin est actuellement recommandé pour prévenir les infections invasives chez tous les enfants de moins de 2 mois à 2 ans (rattrapage possible jusqu'à 5 ans pour les enfants vaccinés auparavant). La vaccination des jeunes enfants par la précédente version du vaccin conjugué à 7 valences (Prévenar 7®), a permis de diminuer la fréquence des infections respiratoires chez les personnes âgées. La proportion d'infections invasives à pneumocoque par les sérotypes vaccinaux a également diminué.

Les vaccins polysaccharidiques existent depuis les années 1930. Le vaccin actuellement disponible (23-valent) est fabriqué à partir de polysaccharides capsulaires de 23 sérotypes de *S. pneumoniae* qui sont responsables de 85 % à 90 % des infections pneumococciques et de plus de 90 % des infections dues aux souches de sensibilité diminuée à la pénicilline. Ce vaccin est bien toléré en dehors de quelques rares réactions allergiques. En raison de la nature polysaccharidique des antigènes en cause, l'immunité conférée est uniquement humorale et les rappels sont nécessaires tous les 5 à 8 ans.

Une méta-analyse regroupant 13 études (plus de 65 000 malades) a conclu que le recours au vaccin polysidique réduisait l'incidence des infections systémiques dues aux souches vaccinales de 83 % et des infections systémiques à *S. pneumoniae* toutes souches confondues de 73 %. Il n'y a pas eu de preuve que cette vaccination était inefficace chez les personnes âgées, vivant en institution ou présentant une pathologie chronique. Chez le malade infecté par le VIH, des études récentes ont montré que la production d'anticorps pouvait être suffisante si la vaccination était réalisée tôt dans le cours de la maladie. L'efficacité vaccinale est plus discutable dans les formes plus avancées de la maladie et elle ne semble pas améliorée par l'utilisation du vaccin conjugué [138].

2.2. Vaccination antigrippale

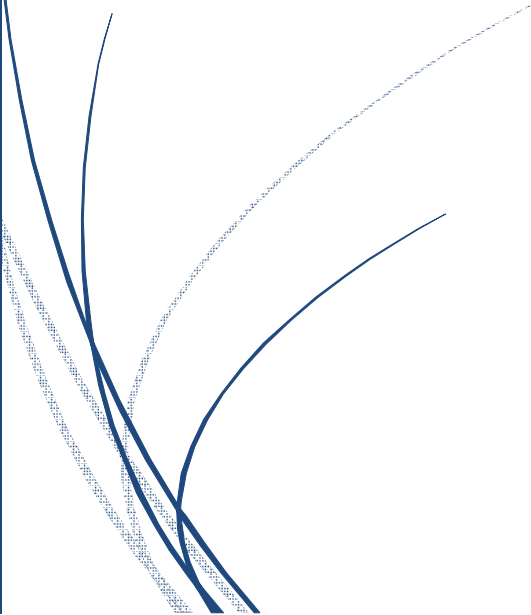
Le vaccin antigrippal est un vaccin polyvalent préparé à partir de trois types de virus supposés être les plus fréquemment en cause lors de l'épidémie de l'année à venir. En raison des variations phénotypiques observées d'une année sur l'autre, une revaccination est nécessaire tous les ans. De nombreuses études ont montré l'efficacité de la vaccination antigrippale parmi les sujets âgés, que ce soit dans la diminution de la mortalité ou le risque de développer une pneumonie [139].

Néanmoins, des méta-analyses récentes ont mis en évidence l'hétérogénéité des différentes études, ce qui rend très difficile la démonstration du bénéfice de la vaccination des personnes à risque mais également de leur entourage, notamment des infirmières [140].

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus mais également dans de nombreuses autres situations. La vaccination du personnel soignant reste malheureusement insuffisante et doit être développée afin de limiter les risques d'épidémies dans les structures de soins.



Partie Pratique



I. INTRODUCTION [141]

Le diagnostic des infections respiratoires repose le plus souvent sur des arguments cliniques et radiologiques. Concernant la prise en charge des pneumonies communautaires, les investigations microbiologiques ne sont pas systématiques et l'antibiothérapie probabiliste qui est initiée est fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient.

Des tests diagnostiques conventionnels sont disponibles mais la sensibilité, la spécificité et le délai de réponse de ces tests ne sont pas réellement satisfaisant d'où le besoin d'un développement de tests de diagnostic rapide.

L'approche syndromique est une nouvelle méthode de diagnostiquer les maladies infectieuses qui permet de rechercher simultanément et en un seul test l'ensemble des microorganismes les plus fréquemment responsables d'une infection.

Les techniques moléculaires actuellement développées (PCR simplex, multiplex) constituent un progrès important pour le diagnostic des infections respiratoires correspondant aux besoins et attentes des cliniciens.

La plateforme multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray respiratory) permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement sur le pathogène responsable avec pour conséquence une faible pression de sélection sur les antibiotiques ainsi qu'un meilleur pronostic pour le malade.

Outre la possibilité d'effectuer le diagnostic étiologique (distinction infection virale et bactérienne et identification du pathogène), l'intérêt de l'approche syndromique est l'optimisation de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibactérien efficace et adapté) et la maîtrise du risque infectieux grâce à une prise en charge plus rapide des patients.[142]

II. MATERIELS

1. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au sein du laboratoire de microbiologie-virologie et de biologie moléculaire de l'hôpital Militaire Avicenne et le laboratoire de microbiologie de l'hôpital Arrazi de Marrakech portant sur les prélèvements nasopharyngés des patients atteints d'une infection respiratoire aiguë hospitalisés dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech.

Ce travail est étalé sur une période de cinq mois, du janvier à Mai 2018.

La présente étude a pour objectifs :

- Evaluer l'apport de la PCR multiplex dans le diagnostic des infections respiratoires en milieu hospitalier
- Étudier le profil clinique, radiologique et évolutif de ces infections respiratoires
- Orienter le choix d'une attitude thérapeutique adéquate et éviter les prescriptions abusives d'antibiotiques.

2. Critère d'inclusion

Les critères d'inclusion de notre étude sont les suivants :

- âge > 18 ans
- Prélèvement obtenu dans les 48 heures suivant l'admission à l'hôpital
- Présence d'au moins 3 signes des symptômes suivants :
 - Toux
 - Expectorations
 - Hémoptysie
 - Dyspnée
 - Douleurs thoracique
 - Fièvre
 - Céphalées
 - Anomalies à l'auscultation ou à la percussion thoracique

3. Critère d'exclusion

Nous avons exclu les patients :

- N'ayant pas bénéficié d'une radiographie de thorax
- Les patients suspects de tuberculose pulmonaire
- Les patients n'ayant pas bénéficié d'un écouvillonnage nasopharyngé
- Les patients traité en ambulatoire sans dossier médicale

4. Recueils des données

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers d'hospitalisation des 35 patients inclus dans l'étude. Les données étaient recueillies sur une fiche d'exploitation réalisée à cet effet comportant les données de :

- Identité du patient
 - Nom et prénom
 - Sexe
 - Age
 - Origine
- Antécédents
- Motif d'hospitalisation
- Examen clinique
 - Examen pleuropulmonaire
 - Signes extra-respiratoires
- Bilan radiologique
- Traitement initial
- Résultats de la PCR multiplex (filmarray)
- Attitude thérapeutique après résultat de PCR
- Evolution

L'ensemble des données a été réuni dans un tableau EXCEL

III.METHODES

Le FilmArray Respiratory Panel (panel respiratoire FilmArray) effectue simultanément les analyses de 20 virus et bactéries respiratoires (tableau 15). L'instrument FilmArray intègre la préparation de l'échantillon, l'amplification, la détection et l'analyse dans un système simple qui nécessite 2 minutes de préparation et une durée totale d'analyse d'environ une heure.

Tableau 15 : les pathogènes détectés par le panel respiratoire Filmarray

Virus		Bactéries
· Adénovirus	· Virus de la grippe A/H1-2009	· <i>Bordetella pertussis</i>
· Coronavirus HKU1	· Virus de la grippe A/H3	· <i>Bordetella parapertussis</i>
· Coronavirus NL63	· Virus de la grippe B	· <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
· Coronavirus 229E	· Virus parainfluenza 1	· <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
· Coronavirus OC43	· Virus parainfluenza 2	
· <i>Métapneumovirus humain</i>	· Virus parainfluenza 3	
· Entérovirus/rhinovirus humains	· Virus parainfluenza 4	
· Virus de la grippe A	· Virus respiratoire syncytial	
· Virus de la grippe A/H1		

1. Prélèvements

L'étude se fait sur des prélèvements nasopharyngés à l'aide d'un kit d'écouvillonnage nasopharyngé. (Fig. 12)



Figure 12 : Kit de prélèvement nasopharyngé

2. Principe

2.1. Préparation

La cassette FilmArray (Fig.13) contient tous les réactifs sous forme lyophilisée nécessaires pour l'extraction, la PCR et la détection. L'échantillon est recueilli dans un milieu de transport viral. Avant l'analyse, on prépare la cassette en y injectant la solution d'hydratation et l'échantillon combiné avec son tampon.

La Station de chargement de la cassette (Fig.14) a été conçue pour éviter les erreurs, en fournissant des instructions et des indications visuelles sous la forme de flèches de couleur, afin de garantir le chargement correct de la cassette. Elle contient 2 puits : le bleu où on introduit le flacon d'injection d'hydratation et le rouge pour le flacon de l'échantillon.

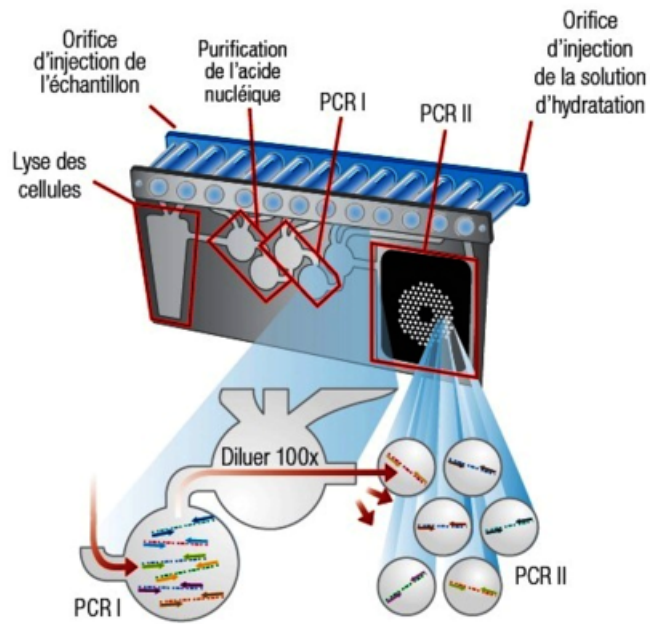


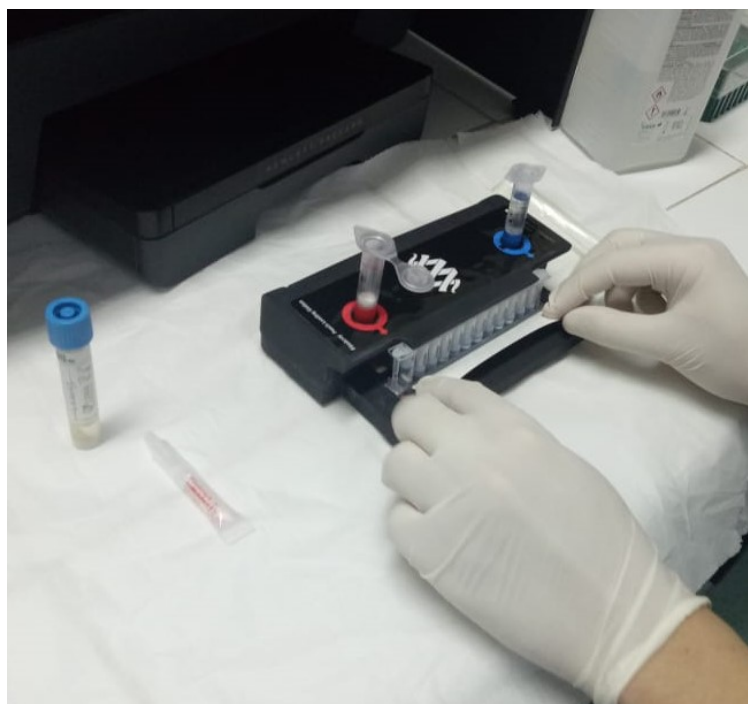
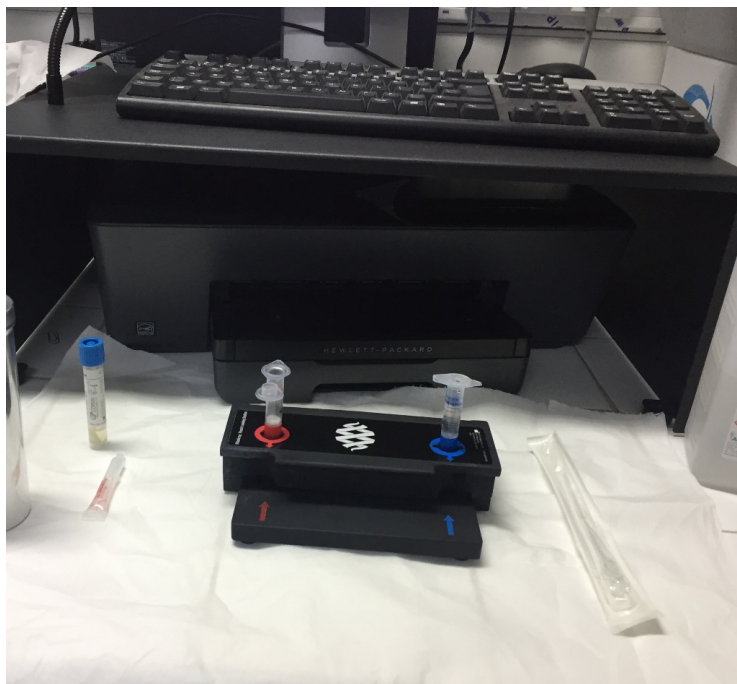
Figure 13 : Cassette FilmArray®



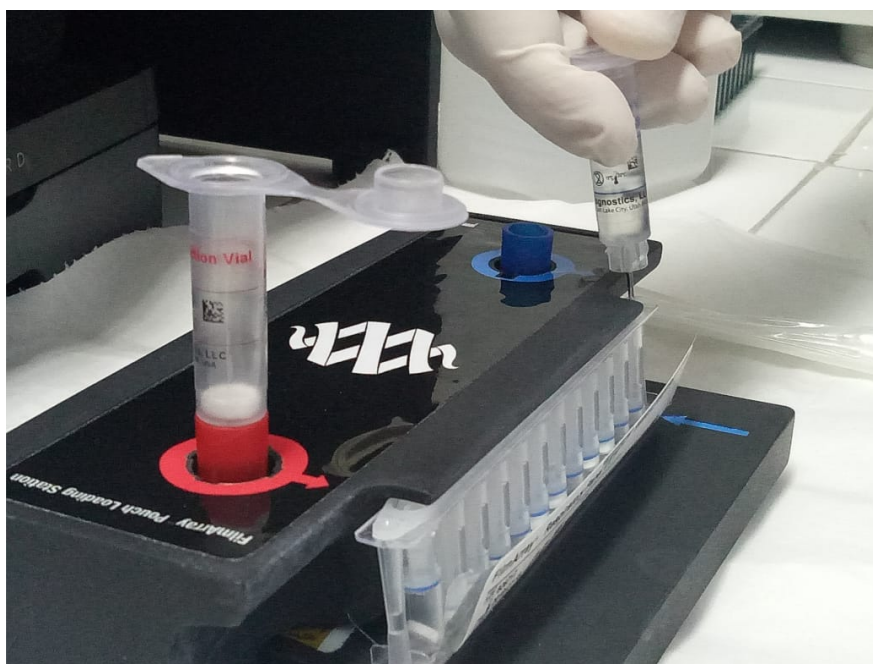
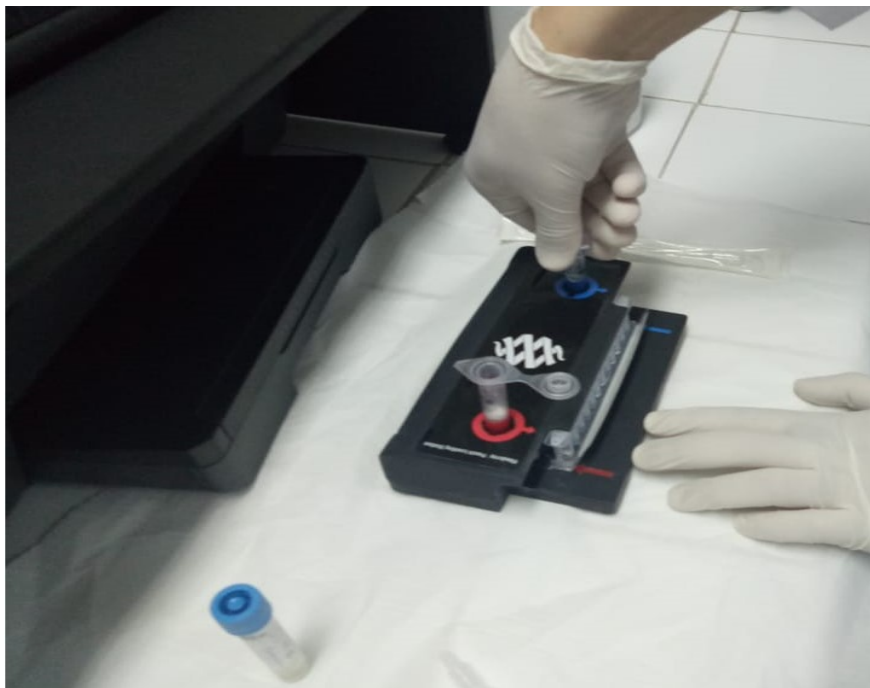
Figure 14 : Station de chargement de la cassette

Les étapes de préparation de l'échantillon et de la cassette sont les suivantes :

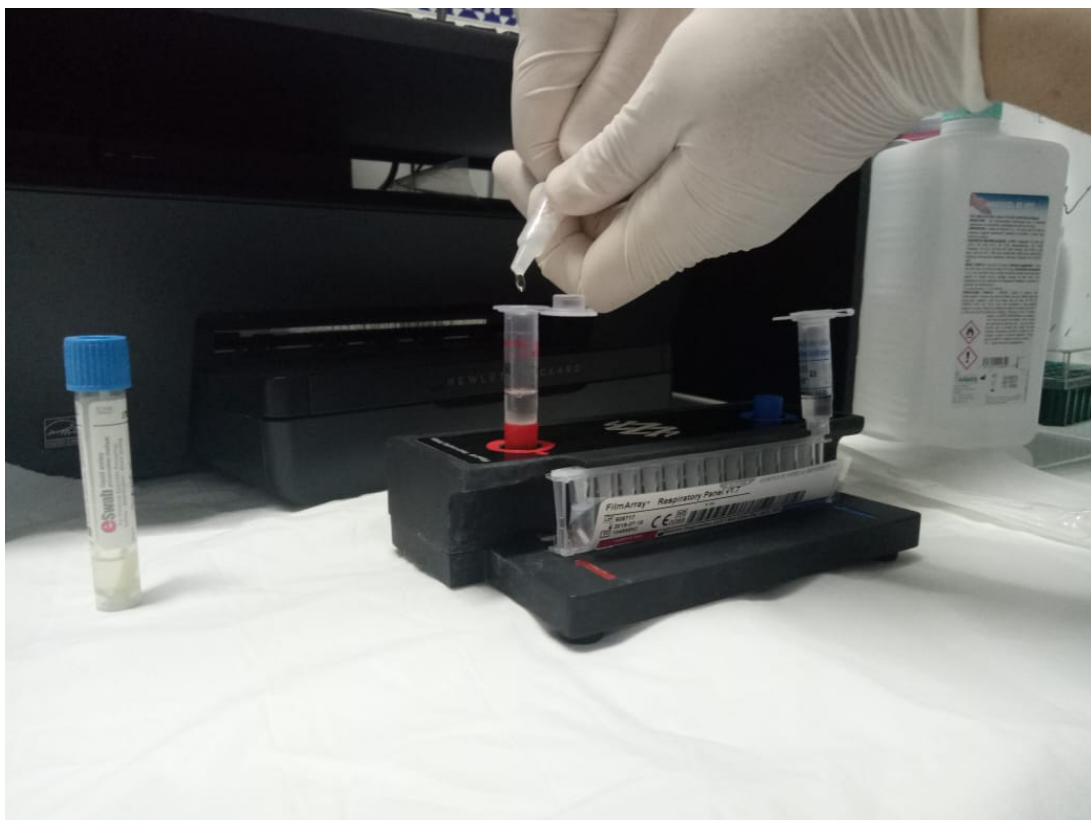
- a. La cassette est introduite dans la station de chargement



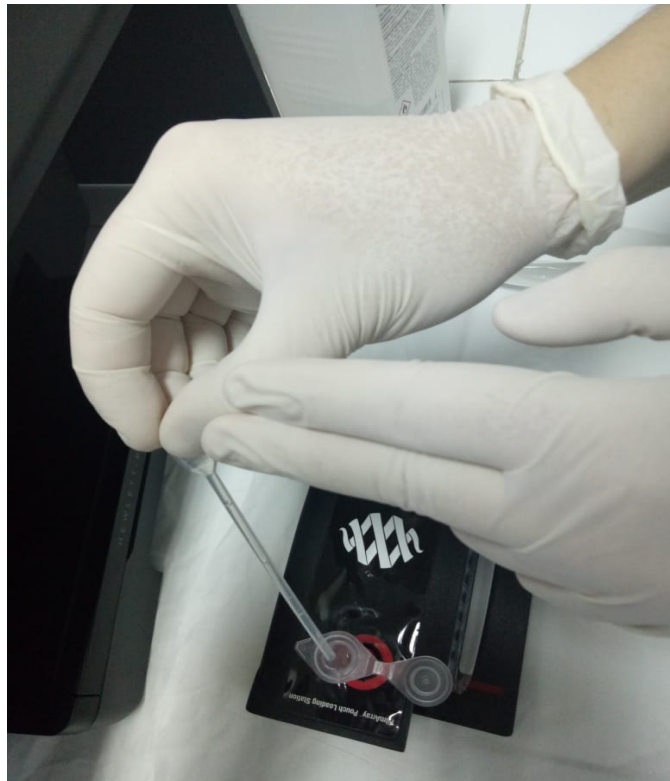
b. La solution d'hydratation est injectée dans l'orifice d'hydratation de la cassette



c. Le tampon d'échantillon est ajouté au flacon d'injection d'échantillon.



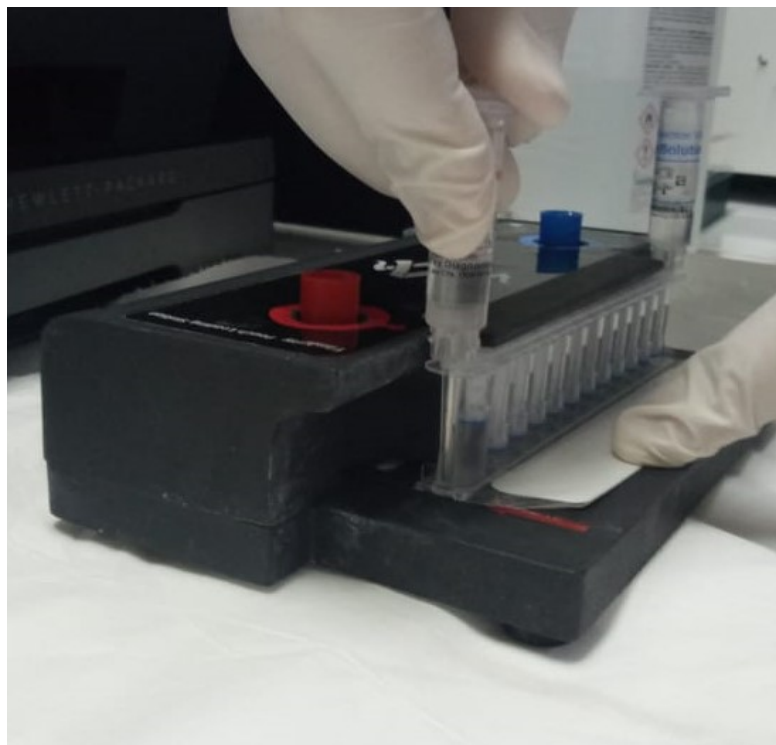
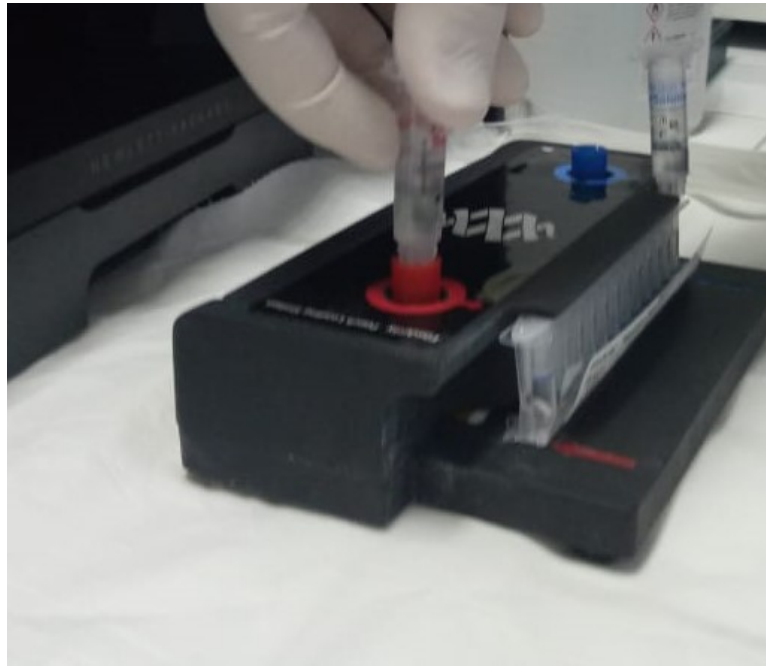
d. L'échantillon est ajouté au flacon en utilisant la pipette de transfert.



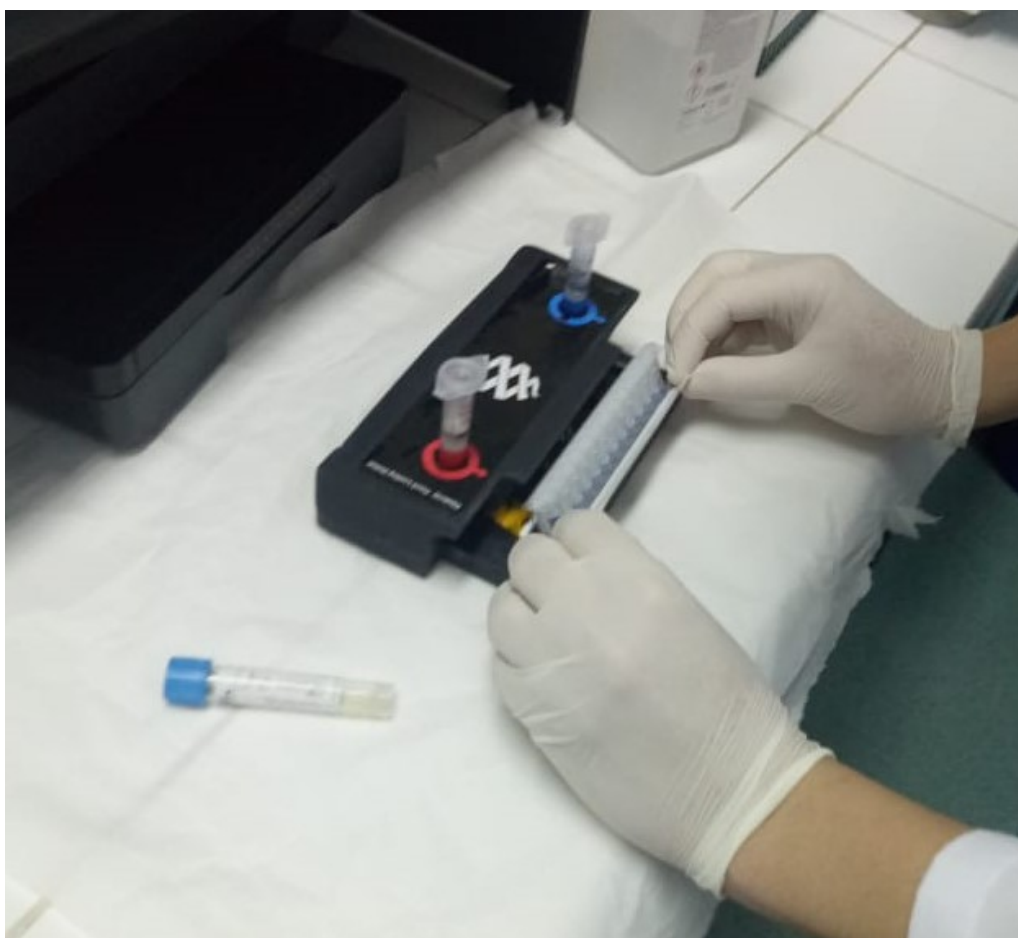
e. Le flacon d'échantillon est fermé et retourné 3 fois pour mélanger l'échantillon.



- f. Le mélange échantillon / tampon est injecté dans l'orifice d'échantillon de la cassette



g. La cassette est prête pour l'analyse automatisée.

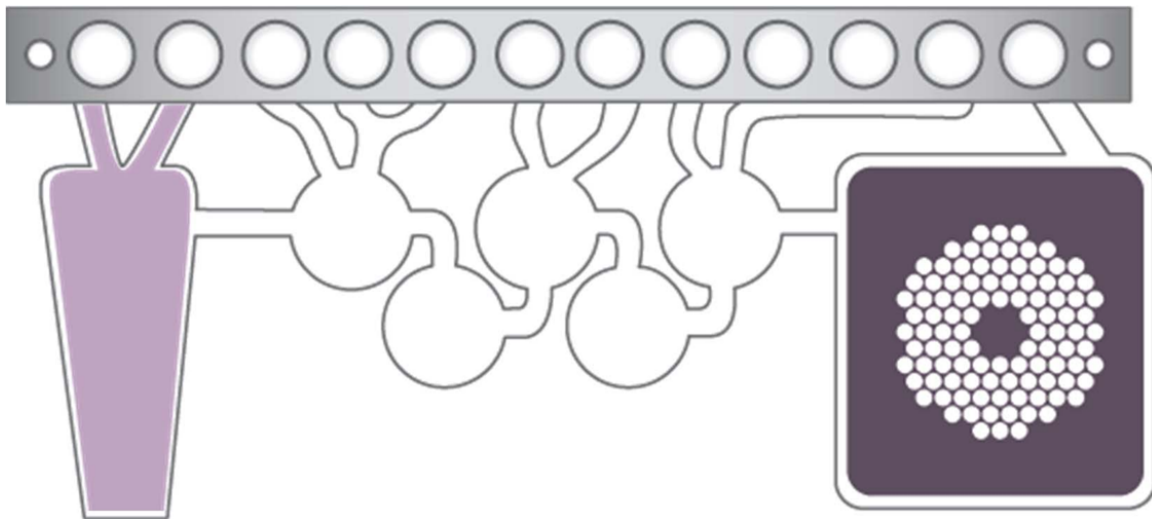


h. Introduction de la cassette dans le bloc de l'automate

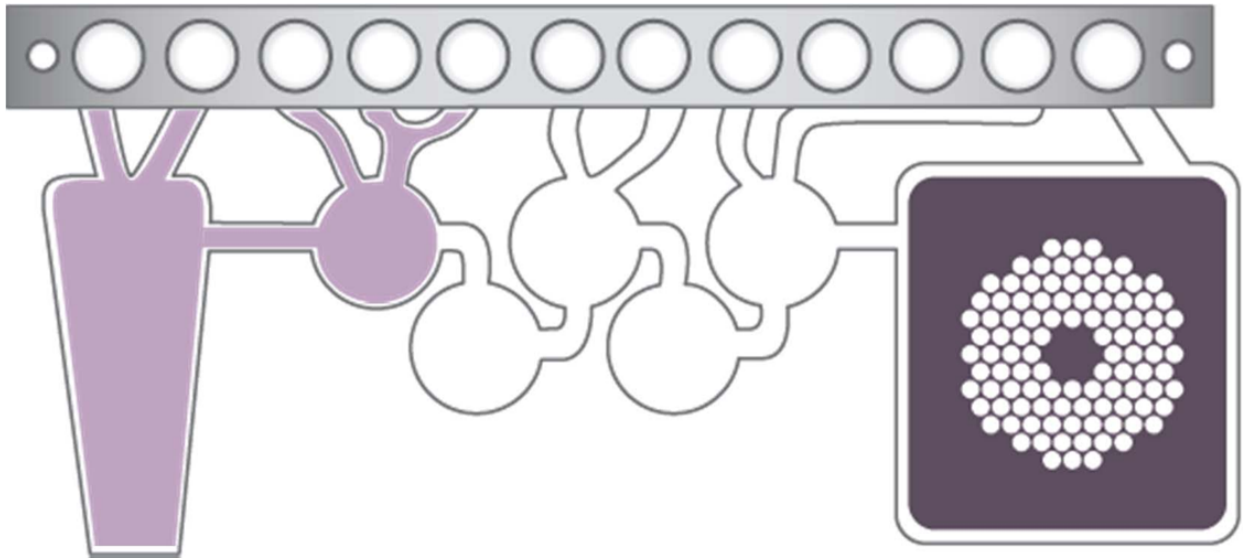


2.2. Extraction et purification

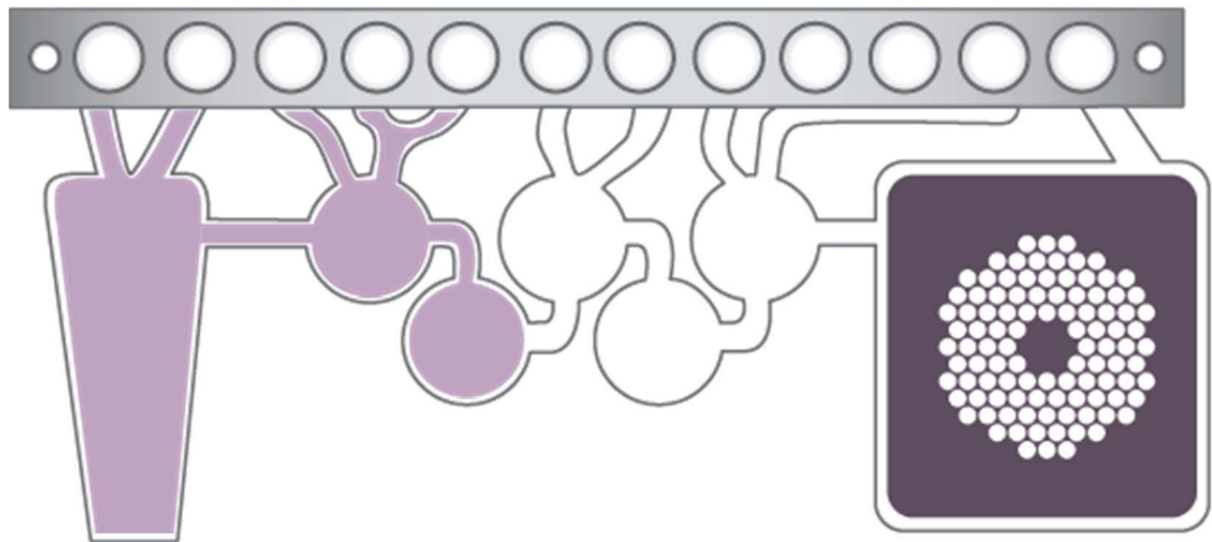
Dans un premier temps, FilmArray extrait et purifie tous les acides nucléiques de l'échantillon.



- a. L'échantillon se déplace dans la chambre de lyse. Les cellules et les agents pathogènes sont lysés par broyage avec les billes céramiques, libérant des acides nucléiques.



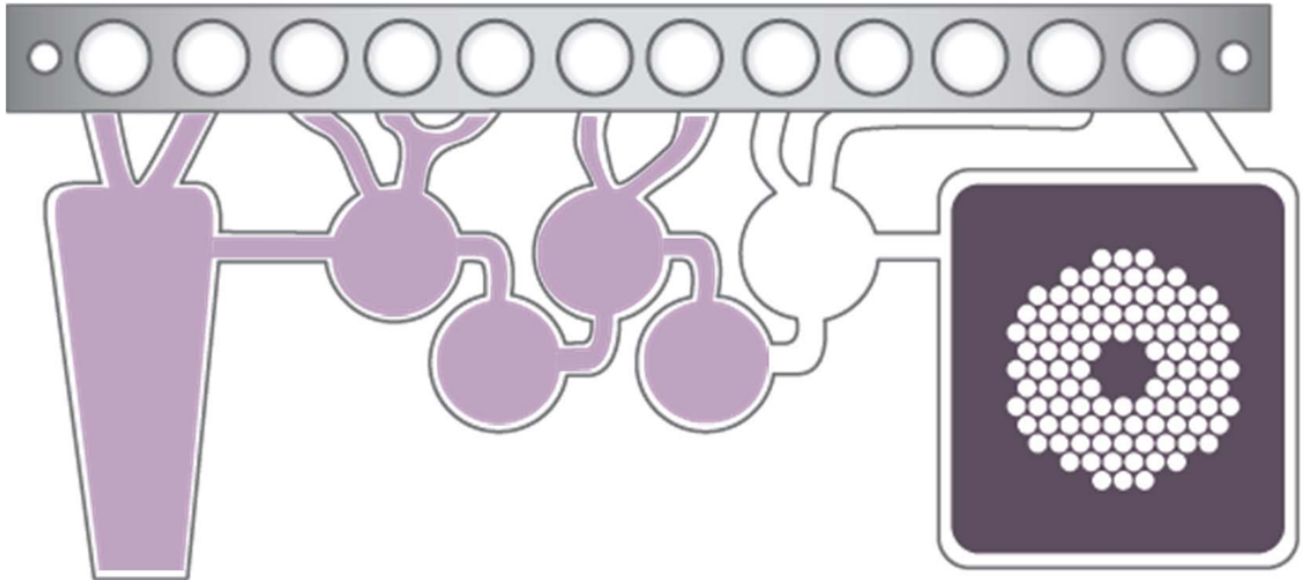
- b. Les acides nucléiques capturés par les billes magnétiques se déplacent vers la chambre de purification. Les étapes de lavage permettent d'éliminer les débris cellulaires et viraux.



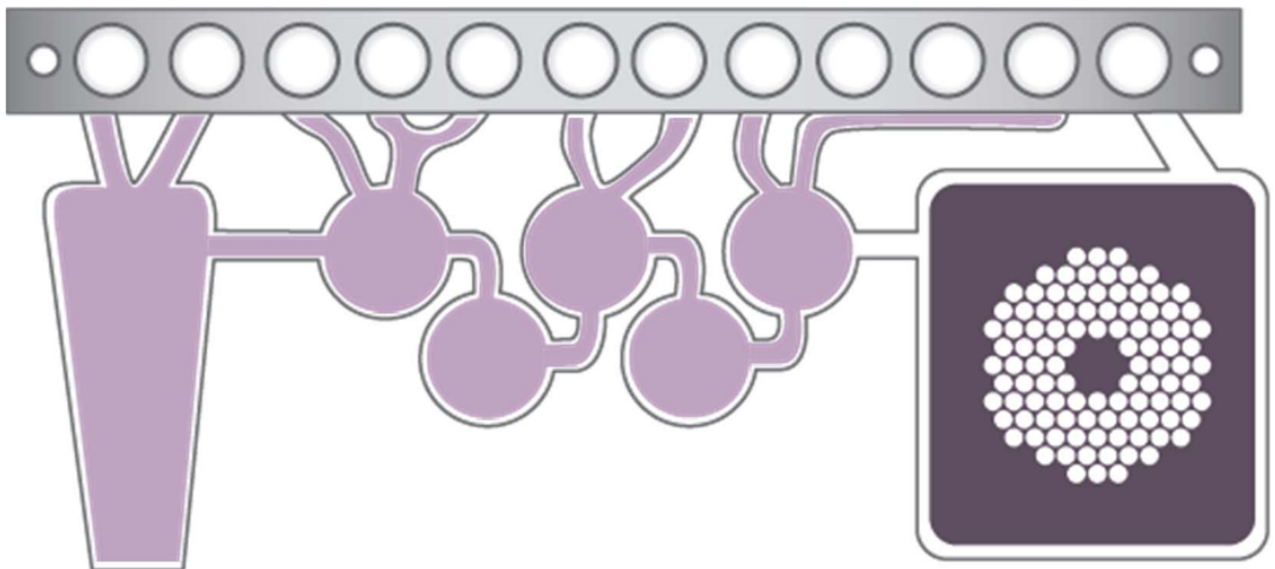
- c. Le tampon d'éluion permet de séparer les acides nucléiques purs des billes magnétiques.

2.3. Amplification

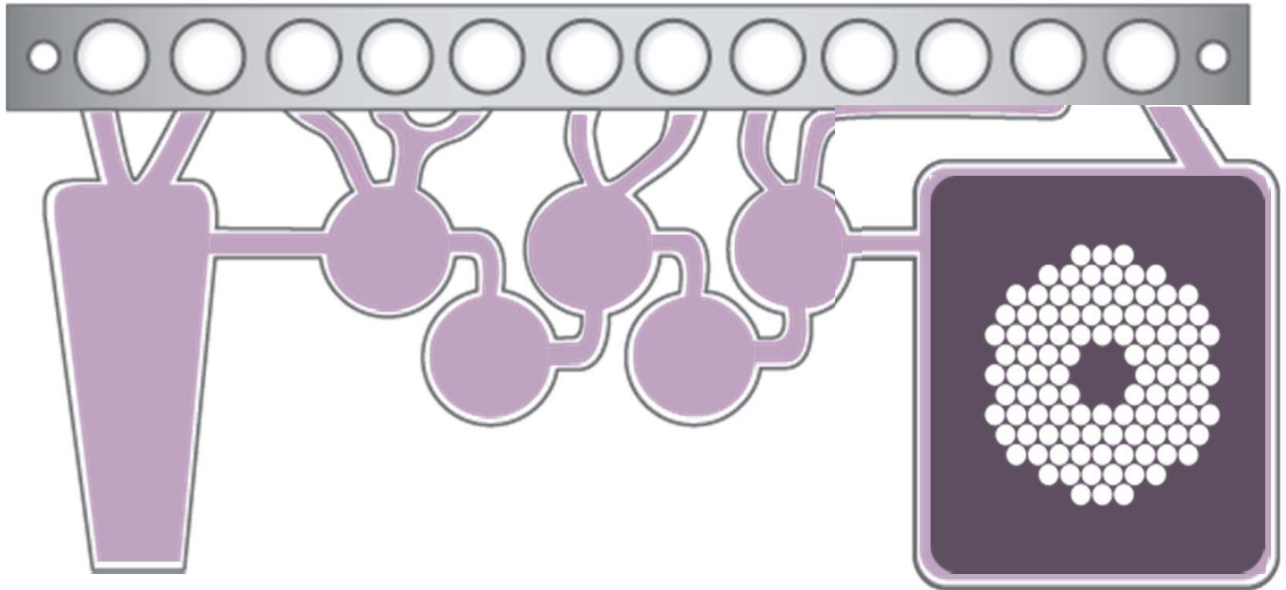
Après l'étape de purification et d'extraction le FilmArray effectue une PCR «nichée» (nested PCR). La première PCR a pour effet d'enrichir la solution en acides nucléiques présents dans l'échantillon. La deuxième PCR est réalisée à l'aide d'un couple d'amorces spécifiques de chaque cible présent dans un puits défini.



- a. Les acides nucléiques se déplacent vers la chambre de la 1ère PCR. L'étape de la transcription reverse est suivie de la PCR multiplex avec des dizaines d'amorces.



- b. Les produits de la première PCR sont dilués afin d'éliminer les amorces de PCR restantes.



- c. Les produits dilués sont mélangés avec de nouveaux réactifs de PCR. Ce mélange est distribué dans chaque puits.

2.4. Détection

Chaque puits contient un couple d'amorces pour la deuxième PCR permettant l'amplification spécifique de l'ADN cible. Un agent intercalant fluorescent permet la détection de l'ADN double-brin amplifié.

2.5. Interprétation

L'analyse automatique des courbes de fusion par le logiciel permet de générer le rapport complet.

IV.RESULTATS

Sur une période de 5 mois, 35 patients hospitalisés ont été inclus dans notre étude.

1. Profil épidémiologique

1.1. Sexe

Sur les 35 patients, 18 (51%) hommes et 17(49%) femmes ont été prélevés avec un ratio de 1.05.

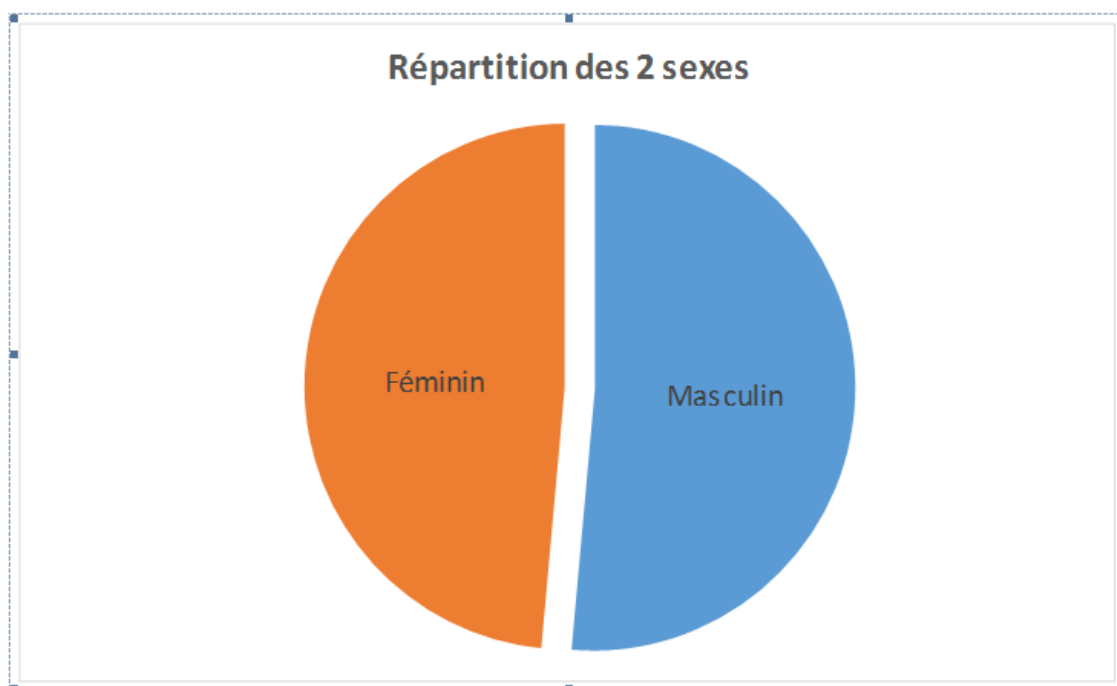


Figure 15 : Répartition des patients selon le sexe

1.2. Age

Durant cette période d'étude, nous avons colligé 35 malades âgés de 18 à 88 ans avec une moyenne d'âge de 48 ans.

2. Antécédents

Des antécédents pathologiques particuliers ont été retrouvés chez plusieurs patients de notre série (tableau 16)

Tableau 16 : antécédents des patients

Antécédents	Nombre	Pourcentage
HTA	8	22.8 %
Exposition au tabac	11	31.4 %
BPCO	4	11.4 %
Asthme	4	11.4 %
AVC	2	5.7 %
Diabète	6	17.1 %
ACFA	2	5.7 %
IDM	1	2.8 %
Lymphome	1	2.8 %
IRV	2	5.7 %

3. Symptomatologie clinique

Le tableau clinique est fait de plusieurs symptômes, qui sont résumés par le nombre de patients dans la figure 16

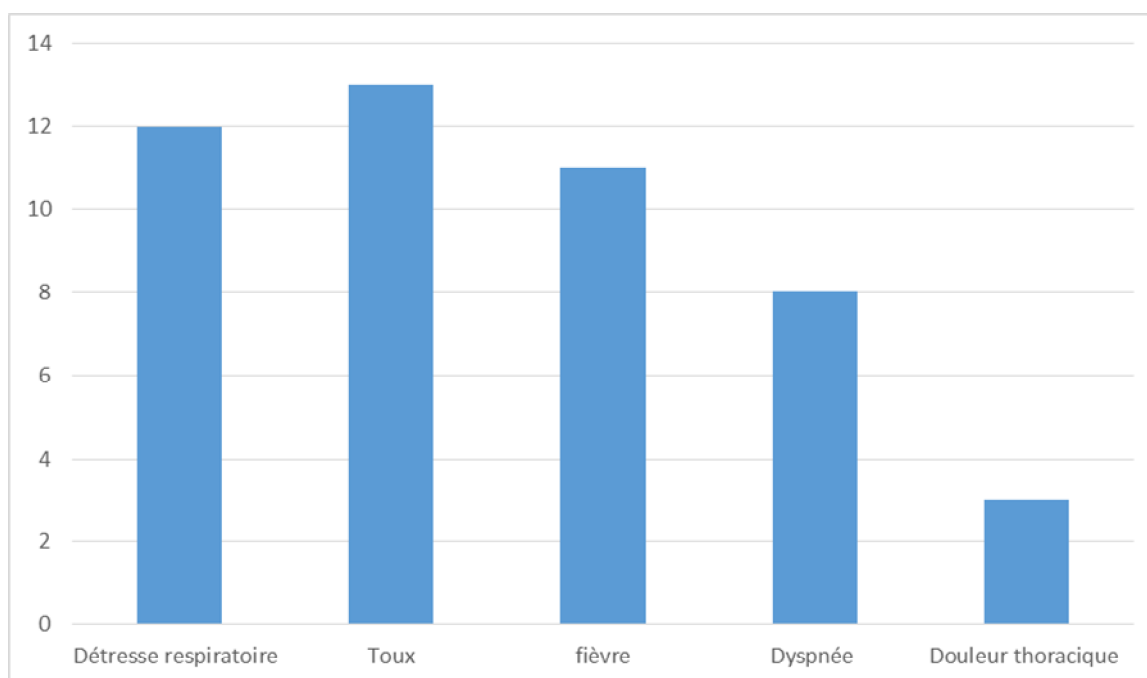


Figure 16 : Répartition des patients selon les symptômes cliniques

La toux était le symptôme le plus fréquent dans notre étude (37.1 %), suivi par le syndrome de détresse respiratoire (34.2 %). la température a été élevée chez 11 patients (31.1 %).

4. Bilan radiologique

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficié d'une radiographie du thorax. Elles étaient considérées comme normales chez 14% des patients, tandis que 34% ont montré des consolidations alvéolaires et 26% a montré d'autres infiltrats non alvéolaires.

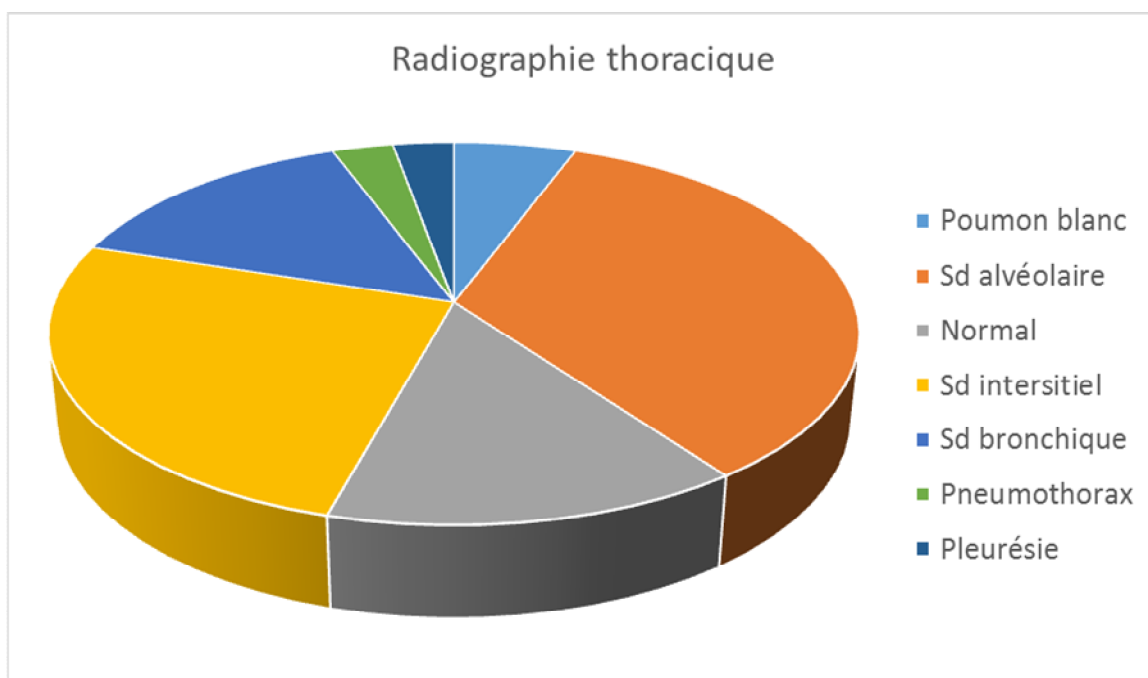


Figure 17 : Répartition des différentes anomalies radiologiques

5. Traitement initial

Dès leur admission, tous les patients ont reçu un traitement antibiotique avant les résultats de la PCR multiplex

6. Résultats de la PCR multiplex Filmarray (Fig.18)

Dans notre étude, le taux de positivité était de 28.5 %. Le Rhinovirus était le plus détecté (n=8). Nous avons identifié un cas de Coronavirus, et un cas d'Influenza virus A H3.

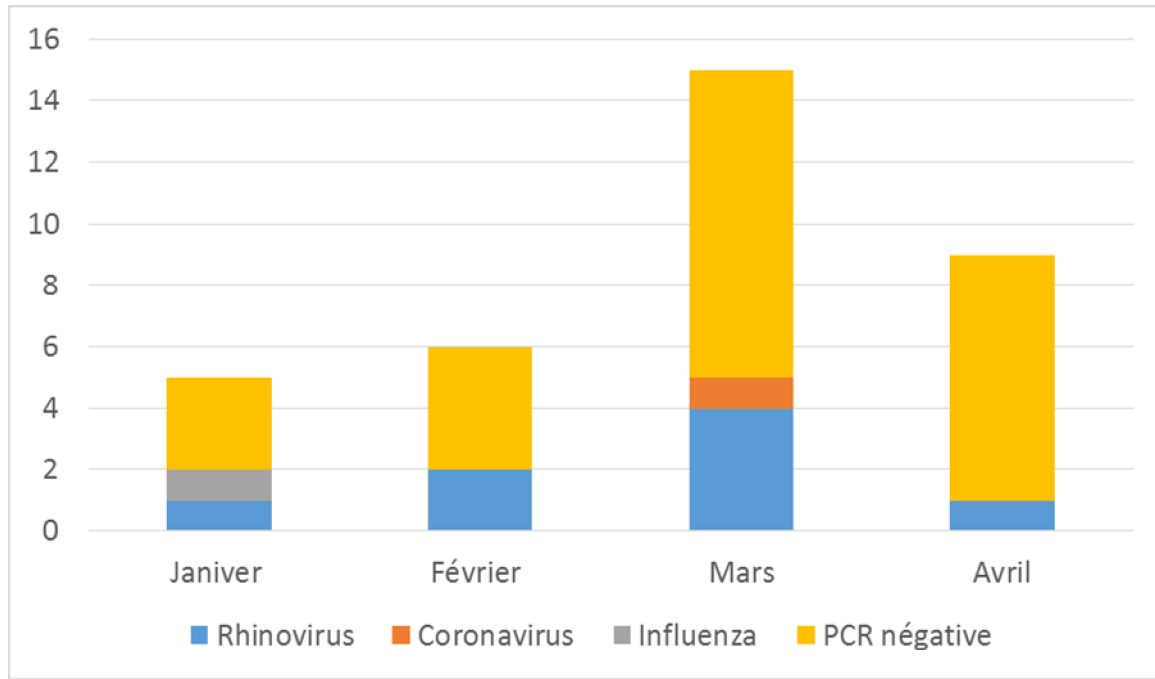


Figure 18 : Les Résultats de la PCR durant la période d'étude

7. Evolution

L'évolution a été favorable chez 28 patients (80%), tandis qu'il y a eu 7 décès ayant un état clinique prédisposant

V. DISCUSSION

A travers ce travail nous avons évalué l'impact de l'utilisation de la PCR multiplex dans le processus de prise en charge d'une infection respiratoire aigüe au sein du CHU Mohammed VI de Marrakech. Ce travail est le premier mené au Maroc. Il a permis une première approche d'évaluation des nouvelles techniques disponibles en microbiologie et biologie moléculaire.

1. Besoins et attentes des cliniciens pour le diagnostic étiologique des infections respiratoires

1.1. PCR et infections respiratoires [141]

Les infections respiratoires par leur prévalence, leur gravité et les dépenses de santé qu'elles entraînent sont un enjeu majeur de santé publique. Elles sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et constituent une cause importante de prescription inutile d'antibiotiques.

Les tableaux cliniques des infections respiratoires sont différents selon qu'elles affectent le tractus respiratoire supérieur ou inférieur, que l'atteinte des voies respiratoires concerne les bronches ou le parenchyme pulmonaire ou encore qu'il s'agisse d'infection communautaire ou acquise à l'hôpital.

Le diagnostic de ces infections repose le plus souvent sur des arguments cliniques et radiologiques. Concernant la prise en charge des pneumonies communautaires, les investigations microbiologiques ne sont pas systématiques et l'antibiothérapie probabiliste qui est initiée est fondée sur les probabilités étiologiques découlant de la connaissance de l'épidémiologie des pneumonies et des facteurs de risque propres au patient.

Des tests diagnostiques conventionnels sont disponibles mais la sensibilité, la spécificité et le délai de réponse de ces tests ne sont pas réellement satisfaisant d'où le besoin d'un développement de tests de diagnostic rapide (tableau 17)[143].

Tableau 17 : Performances des tests diagnostiques conventionnels pour le diagnostic des infections respiratoires.

	Sensibilité	Spécificité	Délai de réponse
ECBC	30 – 60 %	50 – 85 %	24/48h
Binax Now S.pneumoniae	50 – 80 %	>90 %	15 min.
Binax Now L.pneumophila	60 – 90 %	>95 %	15 min.

Les panels respiratoires de ces plateformes comprennent les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans les infections respiratoires. Cette approche par panel et syndrome couplée à une technologie innovante présente de nombreux intérêts. Elle permet, à partir d'un seul et unique prélèvement (écouvillon nasopharyngé), la détection et l'identification simultanée de nombreux pathogènes avec des niveaux de spécificité élevés et un rendu des résultats dans des délais très courts. Le panel respiratoire cible surtout les virus et des bactéries de culture difficile ou non cultivable mais ne ciblent pas le pneumocoque.

1.2. Les tests diagnostiques moléculaires [144]

Les exigences en matière de dépistage des infections des voies respiratoires sont similaires, mais peuvent différer en fonction des besoins spécifiques du milieu de soins de santé (tableau 18). Plusieurs plateformes et tests de diagnostic ont un grand potentiel pour améliorer la prise en charge infections des voies respiratoires [145, 146]. De plus, ceux-ci deviennent de plus en plus importants en réponse à des éclosions d'infections des voies respiratoires causées par des pathogènes zoonotiques, qui sautent la barrière des espèces et ont une épidémie potentielle[147].

Tableau 18 : Besoins cliniques pour un diagnostic rapide des infections des voies respiratoires

Situation Clinique	Besoins technologiques	Objectifs	Caractéristiques désirées	Innovation technologique
Infection respiratoire virale	« Point of care » au lit du patient	<ul style="list-style-type: none"> - Distinction infection virale et bactérienne - Traitement antiviral - Mesures d'isolement - Contrôle d'une épidémie - Veille épidémiologique 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapide (<1h) -Éventuellement délocalisée - Traitement simultané de plusieurs échantillons - Faible cout 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibles : plateformes multiplex - En développement : tests d'exhalation respiratoire pour virus "clefs" (influenza) - Concept : tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne
Pneumonie aigue communautaire	Près du patient, réponse rapide	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic étiologique - Traitement antibactérien efficace et adapté - Indication à l'hospitalisation 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapide (<1h) - Identifier les pathogènes, distinguer pathogènes et colonisation - Diagnostic de la résistance - Opérationnel - Cout modéré 	<ul style="list-style-type: none"> - Disponibles : plateformes multiplex bactéries + résistance et virus (performance ? pertinence clinique ?) - En développement : plateformes multiplex pour quantification, distingué pathogènes et colonisation - Concept : tests simples sur des prélèvements non invasifs pour distinguer infection virale et bactérienne
Pneumonie nosocomiale	Réponse rapide	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic étiologique - Traitement antibactérien efficace et adapté 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapide (<2h), 24/7 - Identifier les pathogènes, distinguer pathogènes et colonisation - Diagnostic de la résistance - Opérationnel - Cout modéré 	<ul style="list-style-type: none"> - En développement : plateformes multiplex rapides, nombreux pathogènes + résistance - Concept : plateformes multiplex pour quantification, distinguer pathogènes et colonisation

Dans notre étude nous avons utilisé la plateforme multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray respiratory panel) qui permet de distinguer rapidement les infections virales des infections bactériennes favorisant ainsi la mise en place d'une stratégie thérapeutique ciblée précocement sur le pathogène responsable avec pour conséquence une faible pression de sélection sur les antibiotiques et un meilleur pronostic pour le malade

2. L'approche syndromique, quelle utilité pour le clinicien ?

Dans le domaine des infections respiratoires, outre la possibilité d'effectuer le diagnostic étiologique (distinction infection virale et bactérienne et identification du pathogène), l'intérêt de l'approche syndromique est l'optimisation de la prise en charge médicale (traitement antiviral ou antibactérien efficace et adapté) et la maîtrise du risque infectieux grâce à une prise en charge plus rapide des patients[142].

Les capacités de détection varient selon les plateformes qui peuvent permettre de rechercher uniquement les virus ou à la fois des virus et des bactéries (tableau 19) [148]. Les performances analytiques des tests moléculaires multiplex ont été évaluées en comparaison avec des tests moléculaires monoplex et les résultats ont montré une concordance, supérieure à 90 %.

La spécificité analytique des tests moléculaires multiplex a été également évaluée et apparaît bonne sur les données publiées (tableau 20) même si le recul est encore insuffisant pour évaluer ce paramètre dans certaines situations (espaces non dédiés à ces techniques moléculaires, biologie délocalisée) [149].

Tableau 19 : Détection des pathogènes des différentes plateformes multiplex.

Pathogènes	Film Array	EPIlex90	Luminex RVP	Luminex RVP Fast	Luminex Nx TAG	Anyplex
Adénovirus	•	•	•	•	•	•
Coronavirus HKU1	•	•			•	
Coronavirus NL63	•	•			•	•
Coronavirus 229E	•	•			•	•
Coronavirus OC43	•	•			•	•
Human Bocavirus		•			•	•
Human Metapneumovirus	•	•	•	•	•	•
Virus influenza A	•	•	•	•	•	•
sous-type H1	•	•	•	•	•	
sous-type H3	•	•	•	•	•	
sous-type 2009 H1N1	•	•				
Virus Influenza B	•	•	•	•	•	•
Parainfluenza 1	•	•	•		•	•
Parainfluenza 2	•	•	•		•	•
Parainfluenza 3	•	•	•		•	•
Parainfluenza 4	•	•			•	•
VRS	•			•	•	
VRS A		•	•		•	•
VRS B		•	•		•	•
Rhinovirus/Enterovirus		•	•	•	•	•
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	•	•			•	•
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	•	•			•	•
<i>Bordetella pertussis</i>	•	•	•			•
<i>B. parapertussis/bronchiseptica</i>			•			•
<i>Legionella</i>		•				•

**Tableau 20 : Sensibilité et spécificité de la technologie FilmArray
pour les différents pathogènes**

Pathogènes	Sensibilité		Spécificité
	Prospectif	Rétrospectif	prospectif
Adénovirus	88.9 %	100 %	98.3 %
Coronavirus HKU1	95.8 %	-	99.8 %
Coronavirus NL63	95.8 %	-	100 %
Coronavirus 229E	100 %	100 %	99.8 %
Coronavirus OC43	100 %	100 %	99.6 %
Métapneumovirus humain	94.6 %	-	99.2 %
Entérovirus/rhinovirus humains	92.7 %	95.7 %	94.6 %
Virus de la grippe A	90 %	-	99.8 %
Virus de la grippe A/H1	-	100 %	100 %
Virus de la grippe A/H3	-	100 %	100 %
Virus de la grippe A/H1-2009	88.9 %	100 %	99.6 %
Virus de la grippe B	-	100 %	100 %
Virus parainfluenza 1	100 %	97.1 %	99.9 %
Virus parainfluenza 2	87.4 %	100 %	99.8 %
Virus parainfluenza 3	95.8 %	100 %	98.8 %
Virus parainfluenza 4	100 %	100 %	99.9 %
Virus respiratoire syncytial	100 %	-	89.1 %
Bordetella pertussis	100 %	94.6 %	99.9 %
Chlamydomphila pneumoniae	100 %	100 %	100 %
Mycoplasma pneumoniae	100 %	84.4 %	100 %

2.1. Diagnostic microbiologique

Plusieurs études observationnelles de type avant/après ou comparant 2 techniques de PCR multiplex dans des situations cliniques variées ont évalué l'apport de la PCR multiplex.

2.1.1 En pédiatrie

➤ L'étude de Rogers et al. [150]

C'est une étude rétrospective qui a comparé les résultats obtenus avant et après l'implantation du panel respiratoire Filmarray chez les enfants admis à l'hôpital pour infection respiratoire aiguë.

Le groupe pré-Filmarray avait 365 patients, et le groupe post-Filmarray avait 771 patients.

Après la mise en œuvre du panel respiratoire, le temps moyen pour le résultat du test était plus court (383 minutes contre 1119 minutes, $P < 0,001$), et le pourcentage de patients ayant eu un résultat à l'urgence était plus élevé (51,6% contre 13,4%, $P < 0,001$). Il n'y avait pas de différence quant à la prescription des antibiotiques, mais la durée d'utilisation des antibiotiques était plus courte après la mise en œuvre du panel respiratoire ($P = 0,003$) et dépendait de la réception des résultats des tests dans les 4 heures.

Si le résultat du test était positif, la durée d'hospitalisation ($P = 0,03$) et le temps d'isolement ($P = 0,03$) ont été diminués après la mise en œuvre du panel respiratoire.

➤ L'étude de Min Xu [151]

L'étude américaine de Min Xu et al. a évalué l'impact de l'implantation du panel viral respiratoire FilmArray dans un laboratoire central.

Les patients jusqu'à l'âge de 21 ans qui ont été pris en charge dans l'hôpital ou dans des cliniques de soins d'urgence et qui ont subi un test de PCR virale respiratoire entre le 14 décembre 2011, et 19 avril 2012, ont été inclus dans l'étude.

Pendant la période d'étude, le rhinovirus a été détecté dans 20% des cas et le coronavirus dans 6% des échantillons avec Filmarray ; ces virus n'auraient pas été détectés avant par immunofluorescence directe qui détecte 8 agents viraux.

La mise en œuvre du panneau respiratoire FilmArray dans le laboratoire a considérablement diminué le temps requis pour détecter et signaler les virus respiratoires. Les patients atteints de grippe A et B ont été traités rapidement et de manière appropriée, qui n'a pas été possible en utilisant l'immunofluorescence directe. La détection d'autres agents viraux a aidé les médecins dans le diagnostic différentiel des syndromes respiratoires et isolement ciblé précoce

2.1.2 Chez l'adulte

Gadsby et al. dans son étude, a montré que les tests moléculaires améliorent significativement la détection des pathogènes dans la PAC en particulier chez les patients sous antibiotiques. Il a également objectivé le potentiel de permettre une désescalade précoce des antibiotiques empiriques à large spectre à un traitement dirigé contre l'agent pathogènes [152].

Kenneth H. Rand a comparé le panel respiratoire Filmarray contre le panel respiratoire xTAG dans la détection des virus respiratoires chez 200 patients après la réalisation des examens de routines. Les deux systèmes ont détecté entre 40 et 50% plus de virus que les méthodes traditionnelles, principalement le rhinovirus et le métapneumovirus. Ainsi le panel respiratoire Filmarray a détecté significativement plus de virus que le panel respiratoire xTAG. Le panel respiratoire xTAG nécessite de 5 à 6 h avec 2,5 à 3 h de temps de préparation, tandis que le Filmarray prend environ une heure avec 3 à 5 minutes de préparation, ce qui le rend beaucoup plus facile à effectuer [153].

Sarah P. Hammond dans son étude cohorte a comparé l'identification des germes entre le panel respiratoire Filmarray et les méthodes conventionnelles chez les patients immunodéprimés. 90 prélèvements respiratoires (56 LBA et 34 écouvillonnages nasopharyngé) ont été réalisés chez 87 patients immunodéprimés. L'étude a objectivé que Filmarray a identifié plus de virus par rapport aux méthodes conventionnelles (30/90 versus 16/90 ; $P=0.001$). La plupart de ces virus identifiés étaient des pathogènes non évalués par les tests de routine incluant rhinovirus, métapneumovirus et coronavirus [154].

Benoit Visseaux dans son étude sur la prévalence des virus respiratoires chez les adultes, selon la saison, l'âge et la région à Paris en France du 2011 à 2016 a mis en évidence le fardeau associé de picornavirus négligé. Ces données ont des implications importantes pour le développement futur des vaccins et des antiviraux [155].

2.1.3 En réanimation

L'étude française de Guillaume Voiriot sur les patients adultes qui avaient subi un mPCR dans les 72 heures suivant leur admission à un centre de soins intensifs a montré que 31 % des pneumonies sont d'origine virale et 61 % des pneumonies sévères sont d'origine bactério-virale [156].

Loubet P. a évalué la proportion et l'impact des pneumonies virales nosocomiales en milieu de soin intensifs. Il a constaté une forte mortalité (62% vs 40 % $P=0.3$) et une durée d'hospitalisation plus longue si co-infection bactério-virale que bactérienne seule.

Ces études montrent le gain en sensibilité pour le diagnostic étiologique, réduction du délai diagnostique et la disponibilité accrue des résultats aux cliniciens.

Dans notre étude le panel respiratoire filmarray a détecté 10 virus (8 cas de Rhinovirus, 1 cas de Coronavirus, 1 cas d'Influenza A H3) sur les 35 prélèvements, tandis qu'aucun germe n'a été identifié par les méthodes conventionnelles.

Le rhinovirus sévit durant toute notre étude avec un pic en mois de Mars (début du printemps)

Les résultats de notre étude étaient similaires à ceux qui sont décrites dans la littérature [155].

2.2. Gestion du risque viral

Natasha N. Pettit et al. A comparé le délai et le temps d'arrêt de l'oseltamivir entre deux méthodes d'analyse virale (Filmarray et Luminex xTAG). L'utilisation du panel respiratoire Filmarray était associée à un délai et temps d'arrêt significativement plus court comparé au panel respiratoire xTAG. Les résultats de cette analyse présentent les avantages des tests de diagnostic rapide avec un délai et temps d'arrêt raccourci sur l'optimisation de la thérapie antimicrobienne et la désescalade en temps opportun de la thérapie antivirale empirique [157].

Dans notre série aucun patient n'a été mis sous traitement antiviral.

2.3. Le bon usage des antibiotiques

L'étude d'Urania Rappo et al. Est une étude observationnelle sur l'impact du diagnostic précoce des infections respiratoires virales avant et après l'implantation du PCR multiplex à travers 2 saisons hivernales. Les infections ont été diagnostiquées par des méthodes conventionnelles durant la première saison et par multiplex PCR (FilmArray) dans la deuxième saison.

56 % des patients ont reçu au moins une dose d'antibiotique malgré l'identification d'un virus respiratoire. La durée du traitement antibiotique a passé de 48.1 heures dans la 1ere saison à 23.7 heures au cours de la 2eme saison [158].

Le délai d'initiation du traitement antiviral est passé de 9.5 heures pour les méthodes conventionnelles à 5.2 h pour Filmarray [158].

D'autres études ont montré que les antibiotiques sont poursuivis dans 40% à 63% des cas, malgré l'identification d'un virus respiratoire et une radiographie thoracique normale [159].

Dans notre étude les antibiotiques sont poursuivis chez tous les patients, même après l'identification d'un virus

2.4. Parcours de soins (figure 19)

Dans l'étude d'Urania Rappo la durée de séjour moyenne à l'hôpital a passé de 49.8 heures dans la 1ere saison, à 38.8 heures à la 2eme saison [158].

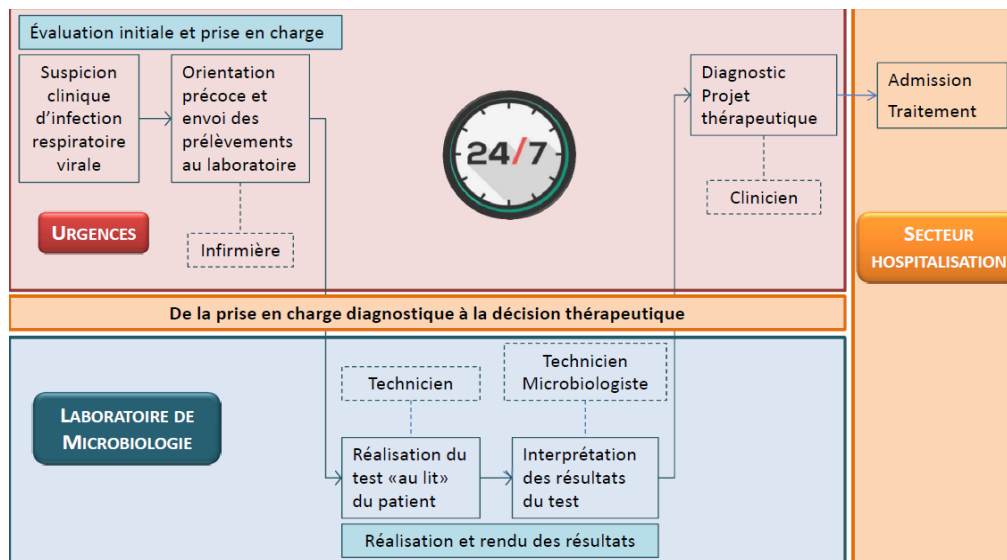


Figure 19 : l'approche syndromique moléculaire du diagnostic à la décision thérapeutique

3. Limites

Une étude prospective américaine de Wesley H. Self a identifié la prévalence de 13 virus respiratoires entre des patients atteints d'une pneumonie aiguë communautaire et des sujets contrôles asymptomatiques en utilisant la PCR en temps réel [160]. Elle a comparé la prévalence stratifiée sur l'âge de chaque virus entre sujets contrôles et patients. La contribution de la pathogénicité d'un virus respiratoire détecté par PCR varie selon le groupe d'âge et le virus :

- Les détections de grippe, VRS et métapneumovirus au cours de la pneumonie indiquent un rôle étiologique

- Les détections de parainfluenza, coronavirus, rhinovirus et adénovirus, en particulier chez les enfants sont à interpréter à la lumière de la clinique

4. Perspectives

4.1. PCR multiplex élargie

L'étude britannique de Naomi J. Gadsby et al. a évalué l'utilisation de tests moléculaires multibactériens et multiviraux complets, y compris la quantification, chez les adultes hospitalisés pour pneumonie aigue communautaire [152]. Les données cliniques et biologiques ont été recueillies de 323 patients hospitalisés pour une pneumonie confirmée radiologiquement admis dans 2 hôpitaux du Royaume-Uni.

Les prélèvements d'expectoration et d'aspiration bronchique ont été cultivés selon les méthodes conventionnelles et également testés avec une PCR multiplex rapide en temps réel qui a permis la détection 26 pathogènes dont 13 bactéries (*S.pneumoniae*; *H.influenzae*; *M.catarrhalis*; *S.aureus*; *E.coli*; *K.pneumoniae*; *P.aeruginosa*; *A.baumannii*; *M.pneumoniae*; *S.pneumoniae*; *C.psittaci*; *L.pneumophila*; *Legionella spp.* *Influenza A et B* ; *VRS* ; *para-influenza types 1-3* ; *adénovirus* ; *coronavirus 229E, HKU1, NL63, et OC43* ; *métapneumovirus* ; *rhinovirus*) ainsi que la quantification de la charge bactérienne pour 8 bactéries (*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, S. aureus, E. coli, K. pneumoniae, P. aeruginosa, et A. baumannii*).

Le taux de positivité des prélèvements était de 87 % pour la PCR multiplex contre 39% pour les méthodes usuelles.

Les tests moléculaires élargis améliorent significativement la détection des agents pathogènes respiratoires, en particulier chez les patients sous antibiotiques. Ils ont également le potentiel de permettre une désescalade précoce des antibiotiques à large spectre vers un traitement dirigé.

4.2. Elaboration des algorithmes : Algorithme PCR multiplex / Procalcitonine [161]

Une étude Européenne a suggéré que le taux procalcitonine sérique peut guider l'utilisation des antibiotiques [162]. c'est pour cela que l'équipe américaine de Angela R. Branche et al. A mené un travail pour évaluer la faisabilité d'utiliser des algorithmes à partir des résultats de la PCR multiplex et le taux sérique de procalcitonine.

C'est une étude ouverte randomisée contrôlée qui a comparé une stratégie guidée sur une combinaison PCT/PCR multiplex contre une stratégie conventionnelle.

300 patients hospitalisés pour une infection respiratoire non pneumococcique entre octobre 2013 et avril 2014 ont été assignés au hasard dans un ratio de 1: 1 pour recevoir des soins standard ou des soins guidés par les résultats de la PCR et la procalcitonine. Le critère de jugement était l'exposition aux antibiotiques. L'algorithme suivi est détaillé sur la figure

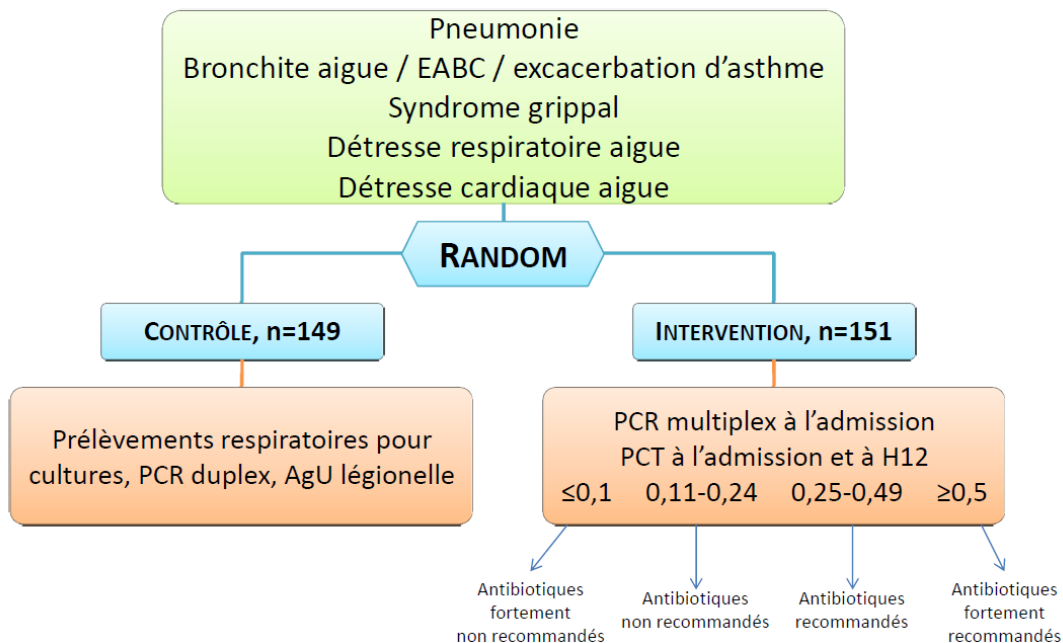


Figure 20 : Algorithme PCR multiplex/Procalcitonine

Parmi les 151 patients du groupe d'intervention, les virus ont été identifiés chez 42% (63) et 83% (126) avait des valeurs de PCT $<0,25 \mu\text{g} / \text{ml}$. Il n'y avait aucune différence significative dans l'utilisation d'antibiotiques et les événements indésirables entre les patients d'intervention et ceux dans le groupe de non-intervention. Les analyses de sous-groupes ont révélé moins de patients avec des résultats positifs de tests viraux et de faibles valeurs de PCT qui ont été libérés sous antibiotiques (20% vs 45%; $P = .002$) et des durées d'antibiotiques plus courtes chez les patients sous intervention par algorithme contre les patients sans intervention (2.0 vs 4.0 jours ; $P = .004$).



Conclusion

VI.CONCLUSION

Les tests moléculaires ont leur place indéniable dans le diagnostic des infections respiratoires, particulièrement en ce qui concerne les infections virales.

Les caractéristiques technologiques des tests moléculaires doivent intégrer les besoins et attentes des cliniciens et la réalité du terrain :

- test simple, rapide, sensible et spécifique
- test disponible, réalisable dans l'environnement proche du patient
- Nombreuses cibles et analyse simultanée de plusieurs prélèvements
- cout acceptable

Ce travail préliminaire confirme d'emblée la prédominance des rhinovirus dans l'étiologie des infections respiratoires pendant la période d'étude.

L'approche syndromique dans le diagnostic des infections respiratoires a permis :

- Amélioration du diagnostic étiologique : gain en sensibilité, réduction du délai diagnostique, disponibilité accrue des résultats aux cliniciens.
- Meilleure maîtrise du risque infectieux viral (isolement, traitement antiviral)
- Minimiser l'exposition aux antibiotiques
- Améliorer le parcours de soins



Résumés

RÉSUMÉ

Titre : Approche syndromique dans le diagnostic des infections respiratoires en milieu hospitalier

Auteur : Aznag Mohamed Amine

Rapporteur : Pr Zouhair Said

Mots clés : Infection respiratoire – PCR multiplex – Filmarray

Les infections respiratoires aiguës représentent un réel problème de santé publique au Maroc par sa morbi-mortalité et ses complications. L'approche syndromique est une nouvelle méthode de diagnostiquer les maladies infectieuses qui permet de rechercher simultanément et en un seul test l'ensemble des microorganismes les plus fréquemment responsables d'une infection.

La plateforme PCR multiplex actuellement disponible (BioFire Filmarray respiratory) effectue simultanément les analyses de 20 virus et bactéries.

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au sein du laboratoire de microbiologie, virologie et biologie moléculaire de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech de janvier à Mai 2018 portant sur les prélèvements nasopharyngés des patients atteints d'une infection respiratoire aiguë hospitalisés dans les différents services du CHU Mohammed VI de Marrakech. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport de la PCR multiplex dans le diagnostic des infections respiratoires en milieu hospitalier.

Sur une période de 5 mois, 35 patients hospitalisés ont été inclus dans notre étude). 31.4 % des patients sont exposés au tabac. La toux était le symptôme le plus fréquent. 34% des radiographies du thorax réalisés ont montré des consolidations alvéolaires. Le taux de positivité était de 28.57 %, Le Rhinovirus était le plus détecté (n=8). On a identifié un cas de Coronavirus, et un cas d'Influenza A H3. L'évolution a été favorable chez 28 patients (80%), tandis qu'il y a eu 7 décès ayant un état clinique prédisposant.

L'approche syndromique dans le diagnostic des infections respiratoires a permis l'amélioration du diagnostic étiologique, une meilleure maîtrise du risque infectieux viral, minimiser l'exposition aux antibiotiques et améliorer le parcours de soins.

ABSTRACT

Title: syndromic approach in the diagnosis of respiratory tract infections in hospitals

Author: Aznag Mohamed Amine

Supervisor: Pr Zouhair Said

Keywords: Respiratory tract infections – Multiplex PCR – Filmarray

Acute respiratory infections are a major public health problem in Morocco by his morbidity and mortality and complications. The syndromic approach is a new way to diagnose infectious diseases that allows searching simultaneously and in a single test all the microorganisms most frequently responsible for an infection.

The multiplex PCR platform currently available (BioFire Filmarray respiratory) simultaneously performs the analysis of 20 viruses and bacteria.

This is a prospective study carried out in the laboratory of Molecular Biology of the Military Hospital Avicenne of Marrakech from January 2018 to May 2018 concerning the nasopharyngeal samples of patients with acute respiratory infection hospitalized in different departments of Mohammed VI Hospital Center in Marrakech. The objective of our study is to evaluate the contribution of multiplex PCR in the diagnosis of respiratory infections in hospitals.

Over a period of 5 months, 35 hospitalized patients were included in our study. There was a slight male predominance (18M/17F). 31.4% of patients are exposed to tobacco. The cough was the most common symptom. 34% of chest x-rays performed showed alveolar consolidation. The positivity rate was 28.57%. Rhinovirus was the most detected virus (n = 8). One case of Coronavirus and one case of Influenza A H3 have been identified. The outcome was favorable in 28 patients (80%), while there were 7 deaths with a chronic predisposition or predisposing clinical condition.

The syndromic approach in the diagnosis of respiratory infections has made it possible to improve the etiological diagnosis, better control of the viral infectious risk, minimize exposure to antibiotics and improve the course of care.

ملخص

العنوان: النهج المتلازمي في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي في المستشفيات

المؤلف: أزيانك محمد أمين

المشرف: الأستاذ. الزوهير سعيد

الكلمات الأساسية: التهاب الجهاز التنفسي – تفاعل البلمرة المتسلسل المتعدد فيلماراي

تمثل التهابات الجهاز التنفسي الحادة مشكلة صحية عامة في المغرب بسبب مرضاتها ووفياتها ومضاعفاتها. النهج المتلازمي هو طريقة جديدة لتشخيص الأمراض المعدية التي تسمح لك بالبحث في وقت واحد وفي اختبار واحد عن جميع الكائنات الحية الدقيقة الأكثر مسؤولية عن العدوى.

منصة تفاعل البلمرة المتسلسل المتعدد المتاحة حالياً (بيوفار فيلماراي) تقوم في وقت واحد بتحليلات 20 فيروس وبكتيريا. إنها أداة جديدة للكشف السريع عن الكائنات الحية الدقيقة التي تشارك في التهابات الجهاز التنفسي التي توفر أداء تشخيصي أفضل لمسببات الأمراض التنفسية.

هذه دراسة استطلاعية أجريت في مختبر البيولوجيا الجزيئية للمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش من يناير 2018 حتى مايو 2018 على عينات البلعوم الأنفي من المرضى الذين يعانون من عدوى الجهاز التنفسي المنومين في مختلف مصالح المركز الاستشفائي محمد السادس بمراكش، الهدف من دراستنا هو تقييم مساهمة تفاعل البلمرة المتسلسل المتعدد في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي في المستشفيات.

على مدى فترة 5 أشهر، تم تضمين 35 مريضاً في المستشفى في دراستنا. كانت هناك غلبة الذكور طفيفة. 31.4 % من المرضى يتعرضون للتبغ. كان السعال هو أكثر الأعراض شيوعاً. أظهرت 34 % من الأشعة السينية في الصدر توطين السخية، في حين كانت طبيعية في 14 % من المرضى. تلقى جميع المرضى العلاج بالمضادات الحيوية قبل نتائج تفاعل البلمرة المتسلسل المتعدد. كان معدل الإيجابية 28.57%، وكان فيروس رينو فيروس الأكثر اكتشافاً (عدد = 8). تم التعرف على حالة واحدة من فيروس كورونا وحالة واحدة من الأنفلونزا H3. كانت النتيجة مواتية لذا 28 مريضاً (80 %)، في حين كانت هناك 7 حالات وفاة.

لقد أتاح النهج المتلازمي في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي تحسين التشخيص المسبب للمرض، وتحسين السيطرة على المخاطر المعدية الفيروسية، والتقليل من التعرض للمضادات الحيوية وتحسين مسار الرعاية.



Bibliographie

- [1] De Castro, N. and J.M. Molina, *Infections respiratoires basses de l'adulte*. EMC - Pneumologie, 2011. **8**(3): p. 1-20.
- [2] A, W., *Infections respiratoires hautes*. EMC - Traité de Médecine Akos, 2014. **9**(2): p. 1-7.
- [3] Raherison, C., et al., *Management of lower respiratory tract infections by French general practitioners: the AIR II study. Analyse Infections Respiratoires*. Eur Respir J, 2002. **19**(2): p. 314-9.
- [4] Kongolo, B., *Prévalence des infections des voies respiratoires supérieures chez les enfants de 0 à 15 ans*. thèse en médecine - Faculté de médecine de Kalemie - RDC 2015.
- [5] *Infections respiratoires aiguës*. UNICEF 2001.
- [6] GARABEDIAN, B.S., TRIGLIA JM, ORL de l'enfant 2006. **2eme édition** p. 10-25.
- [7] Johnson, D.W., *Croup*. BMJ Clinical Evidence, 2009. **2009**: p. 0321.
- [8] É. Catherinot, C.B., É. Rivaud, L.-J. Couderc, *Infections respiratoires basses communautaires*. Société de Pneumologie de Langue Française SPLF, 2015.
- [9] Le Fur P., S.C., *Rhino-pharyngites et antibiothérapie en 1992*. IRDES, 1995.
- [10] Taytard, A., et al., *[Management of lower respiratory tract infections by general practitioners in France]*. Rev Mal Respir, 2001. **18**(2): p. 163-70.
- [11] *Impact de la grippe en France de 2001 à 2009*.
- [12] D., E., *Épidémiologie des infections respiratoires basses : étude prospective dans 137 services d'accueil et de traitement des urgences*. RICAI, 2002.
- [13] Gaillat, J., *[Epidemiology of systemic Streptococcus pneumoniae infections]*. Presse Med, 1998. **27 Suppl 1**: p. 9-16.

- [14] Bennani Mechita, N., et al., *Évolution des Infections respiratoires aiguës basses chez les enfants âgés de moins de 5 ans au Maroc*. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 2017. **65**: p. S72-S73.
- [15] Jonsson, J.S., et al., *Acute bronchitis in adults: How close do we come to its aetiology in general practice?* Scandinavian Journal of Primary Health Care, 1997. **15**(3): p. 156-160.
- [16] Gonzales, R. and M.A. Sande, *Uncomplicated acute bronchitis*. Ann Intern Med, 2000. **133**(12): p. 981-91.
- [17] Mounedji A, R.N., Rabbat A et Huchon G., *Infections respiratoires basses communautaires de l'adulte (immunodépression exclue)*. EMC - Pneumologie, 2002.
- [18] Gonzales, R., et al., *Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background*. Ann Intern Med, 2001. **134**(6): p. 521-9.
- [19] El-Solh, A.A., et al., *Etiology of severe pneumonia in the very elderly*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(3 Pt 1): p. 645-51.
- [20] Almirall, J., et al., *Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study*. Eur Respir J, 2000. **15**(4): p. 757-63.
- [21] Niederman, M.S., et al., *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1730-54.
- [22] de Roux, A., et al., *Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients*. Eur Respir J, 2006. **27**(4): p. 795-800.

- [23] Charles, P.G., et al., *The etiology of community-acquired pneumonia in Australia: why penicillin plus doxycycline or a macrolide is the most appropriate therapy*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(10): p. 1513-21.
- [24] *Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) study*. CDC 2015.
- [25] Jasti, H., et al., *Causes and risk factors for rehospitalization of patients hospitalized with community-acquired pneumonia*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(4): p. 550-6.
- [26] Jackson, M.L., et al., *The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(11): p. 1642-50.
- [27] Madeddu, G., et al., *Bacterial community acquired pneumonia in HIV-infected inpatients in the highly active antiretroviral therapy era*. Infection, 2008. **36**(3): p. 231-6.
- [28] Philippart, F., *[Managing lower respiratory tract infections in immunocompetent patients. Definitions, epidemiology, and diagnostic features]*. Med Mal Infect, 2006. **36**(11-12): p. 784-802.
- [29] Metlay, J.P. and M.J. Fine, *Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia*. Ann Intern Med, 2003. **138**(2): p. 109-18.
- [30] Macfarlane, J., et al., *Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community*. Thorax, 2001. **56**(2): p. 109-14.
- [31] Reed, K.D., *Chapter 84 - Respiratory Tract Infections: A Clinical Approach A2 - Tang, Yi-Wei*, in *Molecular Medical Microbiology (Second Edition)*, M. Sussman, et al., Editors. 2015, Academic Press: Boston. p. 1499-1506.

- [32] Cunha, B.A., *Atypical pneumonias: current clinical concepts focusing on Legionnaires' disease*. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2008. **14**(3): p. 183-194.
- [33] *ANTIBIOTHERAPIE PAR VOIE GENERALE EN PRATIQUE COURANTE DANS LES INFECTIONS RESPIRATOIRES HAUTES DE L'ADULTE ET L'ENFANT*. SPILF, 2011.
- [34] Amin, K., *Relationship between inflammatory cells and structural changes in the lungs of asymptomatic and never smokers: a biopsy study*. Thorax, 2003. **58**(2): p. 135-142.
- [35] *15e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent*. Médecine et Maladies Infectieuses, 2006. **36**(5): p. 235-244.
- [36] E.Faure, *La bronchiolite du nourrisson*. www.caducee.net 2000.
- [37] *Conférence de consensus – prise en charge de la bronchiolite du nourrisson*. HAS, 2000.
- [38] Leophonte P, O.C., *Infections broncho-pulmonaires du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte*. Faculté de médecine de Toulouse.
- [39] Rossant L, R.-L.J., *Les bronchites chroniques*. Encyclopédie médicale-Doctissimo, 2017.
- [40] O'Donnell, D.E., et al., *Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care*. Can Respir J, 2008. **15 Suppl A**: p. 1A-8A.
- [41] Vestbo, J., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(4): p. 347-65.

- [42] Roche, C., Diot, Bourdin, Marquette, Chabot., *Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)*. Collège des enseignants de pneumologie., 2010. **Référentiel pour la préparation de l'ECN**.
- [43] Mahler, D.A., et al., *The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes*. Chest, 1984. **85**(6): p. 751-8.
- [44] Cavassini M, C.T., Brideaux P., *Place de l'antibiothérapie dans la prise en charge des exacerbations de BPCO*. Revue médicale Suisse, 2007. **3**.
- [45] Beckham, J.D., et al., *Respiratory viral infections in patients with chronic, obstructive pulmonary disease*. J Infect, 2005. **50**(4): p. 322-30.
- [46] File, T.M., *Community-acquired pneumonia*. The Lancet, 2003. **362**(9400): p. 1991-2001.
- [47] Mayaud, C., et al., *[Critical evaluation and predictive value of clinical presentation in out-patients with acute community-acquired pneumonia]*. Med Mal Infect, 2006. **36**(11-12): p. 625-35.
- [48] Balicer, R.D., et al., *Control of Streptococcus pneumoniae serotype 5 epidemic of severe pneumonia among young army recruits by mass antibiotic treatment and vaccination*. Vaccine, 2010. **28**(34): p. 5591-6.
- [49] Weinberger, D.M., et al., *Epidemiologic evidence for serotype-specific acquired immunity to pneumococcal carriage*. J Infect Dis, 2008. **197**(11): p. 1511-8.
- [50] H., D., *cours de bactériologie médicale « Haemophilus »*. faculté de médecine de Toulouse-purpan., 2002.

- [51] Woodhead, M., *Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns*. European Respiratory Journal, 2002. **20**(Supplement 36): p. 20S-27s.
- [52] Tan, M.J., et al., *The radiologic manifestations of Legionnaire's disease. The Ohio Community-Based Pneumonia Incidence Study Group*. Chest, 2000. **117**(2): p. 398-403.
- [53] Waites, K.B., *Mycoplasma and Ureaplasma*, in *Congenital and Perinatal Infections: A Concise Guide to Diagnosis*, C. Hutto, Editor. 2006, Humana Press: Totowa, NJ. p. 271-288.
- [54] Papaetis, G.S., E. Anastasakou, and D. Orphanidou, *Chlamydophila pneumoniae infection and COPD: more evidence for lack of evidence?* Eur J Intern Med, 2009. **20**(6): p. 579-85.
- [55] Guery, B., et al., *Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent*. Réanimation, 2004. **13**(3): p. 226-237.
- [56] Bautista, E., et al., *Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection*. N Engl J Med, 2010. **362**(18): p. 1708-19.
- [57] Malcolm, E., et al., *Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages*. J Clin Virol, 2001. **21**(1): p. 9-16.
- [58] Anzueto, A. and M.S. Niederman, *Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections*. Chest, 2003. **123**(5): p. 1664-72.
- [59] Drosten, C., et al., *Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome*. N Engl J Med, 2003. **348**(20): p. 1967-76.

- [60] Hsu, L.Y., et al., *Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(6): p. 713-7.
- [61] Tsang, K.W., et al., *A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med, 2003. **348**(20): p. 1977-85.
- [62] Lee, N., et al., *A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*. N Engl J Med, 2003. **348**(20): p. 1986-94.
- [63] Peiris, J.S.M., et al., *Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome*. The Lancet, 2003. **361**(9366): p. 1319-1325.
- [64] Donnelly, C.A., et al., *Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong*. The Lancet, 2003. **361**(9371): p. 1761-1766.
- [65] Booth, C.M., et al., *Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area*. JAMA, 2003. **289**(21): p. 2801-9.
- [66] Wong, K.T., et al., *Severe acute respiratory syndrome: radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients*. Radiology, 2003. **228**(2): p. 401-6.
- [67] Esper, F., et al., *Human Metapneumovirus Infection in the United States: Clinical Manifestations Associated With a Newly Emerging Respiratory Infection in Children*. Pediatrics, 2003. **111**(6): p. 1407-1410.
- [68] Freymouth, F., et al., *Presence of the new human metapneumovirus in French children with bronchiolitis*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(1): p. 92-4.
- [69] Stockton, J., et al., *Human metapneumovirus as a cause of community-acquired respiratory illness*. Emerg Infect Dis, 2002. **8**(9): p. 897-901.

- [70] Cane, P.A., et al., *Human metapneumovirus in a haematopoietic stem cell transplant recipient with fatal lower respiratory tract disease*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(4): p. 309-10.
- [71] van den Hoogen, B.G., et al., *A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease*. Nat Med, 2001. **7**(6): p. 719-24.
- [72] Boivin, G., et al., *Human metapneumovirus infections in hospitalized children*. Emerg Infect Dis, 2003. **9**(6): p. 634-40.
- [73] Akemi, K., et al., *Measles pneumonia: Treatment of a near-fatal case with nitric oxide inhalation*. Pediatrics International, 2002. **44**(4): p. 451-452.
- [74] Dahyot C, L.L., Mimos O., *Pneumopathies nosocomiales*. les essentiels 2005, 2005: p. 527-532.
- [75] Hubmayr, R.D., et al., *Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia--Chicago, Illinois, May 2002*. Intensive Care Med, 2002. **28**(11): p. 1521-36.
- [76] Chaara M, M.J., *Les pneumonies aiguës communautaires graves*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, et SFAR, 2000. **Médecine d'urgence** p. 19-35.
- [77] Franquet, T., *Imaging of pneumonia: trends and algorithms*. Eur Respir J, 2001. **18**(1): p. 196-208.
- [78] Washington, L. and D. Palacio, *Imaging of bacterial pulmonary infection in the immunocompetent patient*. Semin Roentgenol, 2007. **42**(2): p. 122-45.
- [79] Tarver, R.D., et al., *Radiology of community-acquired pneumonia*. Radiol Clin North Am, 2005. **43**(3): p. 497-512, viii.

- [80] Chanolonnet M, G.A., *Trucs et astuces pour la radiographie pulmonaire*. Le Médecin du Québec, 2011. **46**(5): p. 41-46.
- [81] *Guideline for The Diagnosis and Management of Community Acquired Pneumonia: Adult*. Alberta Medical Association, 2008.
- [82] Gharib, A.M. and E.J. Stern, *Radiology of pneumonia*. Med Clin North Am, 2001. **85**(6): p. 1461-91, x.
- [83] Reittner, P., et al., *Pneumonia: high-resolution CT findings in 114 patients*. Eur Radiol, 2003. **13**(3): p. 515-21.
- [84] Faisy, C., J.L. Mainardi, and J.Y. Fagon, *Techniques des prélèvements microbiologiques*. Vol. 5. 2008. 1-16.
- [85] Goffard, A., et al., [*Emergent viruses: SARS-associate coronavirus and H5N1 influenza virus*]. Ann Biol Clin (Paris), 2006. **64**(3): p. 195-208.
- [86] Burns, J.L., et al., *Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis*. J Infect Dis, 2001. **183**(3): p. 444-52.
- [87] Carroll, K.C., *Laboratory Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections: Controversy and Conundrums*. Journal of Clinical Microbiology, 2002. **40**(9): p. 3115-3120.
- [88] Woodhead, M., et al., *Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections*. Eur Respir J, 2005. **26**(6): p. 1138-80.
- [89] Ewig, S., et al., *Applying sputum as a diagnostic tool in pneumonia: limited yield, minimal impact on treatment decisions*. Chest, 2002. **121**(5): p. 1486-92.
- [90] Nagendra, S., et al., *Sampling Variability in the Microbiological Evaluation of Expecterated Sputa and Endotracheal Aspirates*. Journal of Clinical Microbiology, 2001. **39**(6): p. 2344-2347.

- [91] Musher, D.M., R. Montoya, and A. Wanahita, *Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(2): p. 165-9.
- [92] Fagon, J., *Diagnostic des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique*. Réanimation, 2006. **15**(1): p. 36-42.
- [93] Van der Eerden, M.M., et al., *Value of intensive diagnostic microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005. **24**(4): p. 241-9.
- [94] Chastre, J. and J.Y. Fagon, *Ventilator-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(7): p. 867-903.
- [95] Fagon, J.Y., *Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia: fiberoptic bronchoscopy with bronchoalveolar lavage is essential*. Semin Respir Crit Care Med, 2006. **27**(1): p. 34-44.
- [96] Azoulay, E., et al., *Prélèvement pulmonaire positif à Candida : infection nosocomiale ou colonisation ?* Bronchial specimens positive to Candida: nosocomial infection or colonization? Réanimation, 2001. **10**(3): p. 323-328.
- [97] Torres, A. and M. El-Ebiary, *Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia*. Chest, 2000. **117**(4 Suppl 2): p. 198s-202s.
- [98] 98. Becker, H.D., et al., *Transbronchial (transbronchoscopic) lung biopsy in the immunocompromised patient*. Vol. 3. 1998. 193-208.
- [99] Baughman, R.P., *Nonbronchoscopic evaluation of ventilator-associated pneumonia*. Seminars in respiratory infections, 2003. **18**(2): p. 95-102.
- [100] Fagon, J.Y. and J. Chastre, *Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients*. Eur Respir J Suppl, 2003. **42**: p. 77s-83s.

- [101] Lasocki, S., et al., *Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia*. Intensive Care Med, 2006. **32**(11): p. 1766-72.
- [102] Andreo, F., et al., *Impact of rapid urine antigen tests to determine the etiology of community-acquired pneumonia in adults*. Respir Med, 2006. **100**(5): p. 884-91.
- [103] Dumoulin, A., *Diagnostic moléculaire des maladies infectieuses pour la pratique ambulatoire*. Revue médicale Suisse, 2014. **10**: p. 1866-1870.
- [104] Southern, E.M., *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis*. J Mol Biol, 1975. **98**(3): p. 503-17.
- [105] Saiki, R.K., et al., *Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia*. Science, 1985. **230**(4732): p. 1350-4.
- [106] Mullis, K., et al., *Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction*. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1986. **51 Pt 1**: p. 263-73.
- [107] Pascal Cherpillod, L.K., Yves Thomas, Manuel Schibler, *Nouveaux virus : mythe, fantasme ou réalité ?* Revue médicale Suisse, 2014. **10**: p. 1004-1007.
- [108] O., P., *A quoi sert la sérologie en pratique ambulatoire ?* Médecine & Hygiène, 1999. **57**: p. 747-753.
- [109] Lienhard, R., *Pièges en sérologie infectieuse*. revue médicale Suisse, 2011. **7**: p. 1964-1967.
- [110] Urs Karrer, D.N., *Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse*. Forum Médicale Suisse, 2014. **14**: p. 226-232.

- [111] Meylan, P., *Infections à virus de l'herpès simplex : mise à jour pour le praticien*. revue médicale Suisse, 2011. **7**: p. 886-893.
- [112] Dormond, L., et al., *Multiplex real-time PCR for the diagnosis of malaria: correlation with microscopy*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(3): p. 469-75.
- [113] Egli, A., et al., *Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22 Suppl 8**: p. viii72-viii82.
- [114] Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clin Infect Dis, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
- [115] *Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte*. AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, 2010.
- [116] Chalmers, J.D., et al., *Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis*. Thorax, 2010. **65**(10): p. 878-83.
- [117] Fine, M.J., et al., *A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia*. N Engl J Med, 1997. **336**(4): p. 243-50.
- [118] Lim, W.S., et al., *Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study*. Thorax, 2003. **58**(5): p. 377-82.
- [119] Capelastegui, A., et al., *Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia*. Eur Respir J, 2006. **27**(1): p. 151-7.
- [120] *ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections*. European Respiratory Society. Eur Respir J, 1998. **11**(4): p. 986-91.

- [121] Kempf, M., et al., *Epidemiology and Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae in France in 2007: Data from the Pneumococcus Surveillance Network*. Microbial Drug Resistance, 2011. **17**(1): p. 31-36.
- [122] Yu, V.L., et al., *An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome*. Clin Infect Dis, 2003. **37**(2): p. 230-7.
- [123] Feikin, D.R., et al., *Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997*. Am J Public Health, 2000. **90**(2): p. 223-9.
- [124] Eliakim-Raz, N., et al., *Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(9): p. Cd004418.
- [125] Robenshtok, E., et al., *Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2008(1): p. Cd004418.
- [126] Baddour, L.M., et al., *Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **170**(4): p. 440-4.
- [127] Pines, J.M., J.A. Isserman, and P.B. Hinfey, *The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine*. J Emerg Med, 2009. **37**(3): p. 335-40.
- [128] White, A.J., et al., *Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis*. Thorax, 2003. **58**(8): p. 680-5.

- [129] Fraser, D.W., et al., *Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia*. N Engl J Med, 1977. **297**(22): p. 1189-97.
- [130] Gomez-Lus, R., et al., *Comparative in vitro bacteriostatic and bactericidal activity of trovafloxacin, levofloxacin and moxifloxacin against clinical and environmental isolates of Legionella spp.* Int J Antimicrob Agents, 2001. **18**(1): p. 49-54.
- [131] Sabria, M., et al., *Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease*. Chest, 2005. **128**(3): p. 1401-5.
- [132] Blazquez Garrido, R.M., et al., *Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(6): p. 800-6.
- [133] Grau, S., et al., *Impact of rifampicin addition to clarithromycin in Legionella pneumophila pneumonia*. Int J Antimicrob Agents, 2006. **28**(3): p. 249-52.
- [134] Li, J.Z., et al., *Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis*. Am J Med, 2007. **120**(9): p. 783-90.
- [135] *Legionellose, définition, diagnostic et traitement*. La Société de pneumologie de langue française (SPLF), 2004.
- [136] Jefferson, T., et al., *Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis*. Bmj, 2009. **339**: p. b5106.
- [137] *Conduite à tenir devant une ou plusieurs infections respiratoires aiguës dans les collectivités de personnes âgées*. Haut Conseil de la santé publique, 2012.
- [138] Crum-Cianflone, N.F., et al., *A randomized clinical trial comparing revaccination with pneumococcal conjugate vaccine to polysaccharide vaccine among HIV-infected adults*. J Infect Dis, 2010. **202**(7): p. 1114-25.

- [139] Deguchi, Y. and K. Nishimura, *Efficacy of Influenza Vaccine in Elderly Persons in Welfare Nursing Homes: Reduction in Risks of Mortality and Morbidity During an Influenza A (H3N2) Epidemic*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(6): p. M391-4.
- [140] Jefferson, T., et al., *Vaccines for preventing influenza in the elderly*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(2): p. Cd004876.
- [141] *PCR et infections respiratoires*. Option/Bio, 2017. **28**(555): p. 19-20.
- [142] Bertholom, C., *Diagnostic des infections respiratoires par approche syndromique*. Option/Bio, 2017. **28**(555): p. 20-22.
- [143] Basnayake, T.L. and G.W. Waterer, *Rapid diagnostic tests for defining the cause of community-acquired pneumonia*. Curr Opin Infect Dis, 2015. **28**(2): p. 185-92.
- [144] Zumla, A., et al., *Emerging respiratory tract infections*. The Lancet Infectious Diseases, 2014. **14**(10): p. 910-911.
- [145] Mahony, J.B., A. Petrich, and M. Smieja, *Molecular diagnosis of respiratory virus infections*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2011. **48**(5-6): p. 217-49.
- [146] Tenover, F.C., *Developing molecular amplification methods for rapid diagnosis of respiratory tract infections caused by bacterial pathogens*. Clin Infect Dis, 2011. **52 Suppl 4**: p. S338-45.
- [147] Van Reeth, K., *Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk*. Vet Res, 2007. **38**(2): p. 243-60.
- [148] Hanson, K.E. and M.R. Couturier, *Multiplexed Molecular Diagnostics for Respiratory, Gastrointestinal, and Central Nervous System Infections*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(10): p. 1361-1367.

- [149] Popowitch, E.B., S.S. O'Neill, and M.B. Miller, *Comparison of the Biofire FilmArray RP, Genmark eSensor RVP, Luminex xTAG RVPv1, and Luminex xTAG RVP fast multiplex assays for detection of respiratory viruses*. J Clin Microbiol, 2013. **51**(5): p. 1528-33.
- [150] Rogers, B.B., et al., *Impact of a rapid respiratory panel test on patient outcomes*. Arch Pathol Lab Med, 2015. **139**(5): p. 636-41.
- [151] Xu, M., et al., *Implementation of filmarray respiratory viral panel in a core laboratory improves testing turnaround time and patient care*. Am J Clin Pathol, 2013. **139**(1): p. 118-23.
- [152] Gadsby, N.J., et al., *Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(7): p. 817-823.
- [153] Rand, K.H., H. Rampersaud, and H.J. Houck, *Comparison of two multiplex methods for detection of respiratory viruses: FilmArray RP and xTAG RVP*. J Clin Microbiol, 2011. **49**(7): p. 2449-53.
- [154] Hammond, S.P., et al., *Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray respiratory panel compared to conventional methods*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(10): p. 3216-21.
- [155] Visseaux, B., et al., *Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016*. PLOS ONE, 2017. **12**(7): p. e0180888.
- [156] Voiriot, G., et al., *Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia*. Critical Care, 2016. **20**: p. 375.

- [157] Pettit, N.N., et al., *Comparison of turnaround time and time to oseltamivir discontinuation between two respiratory viral panel testing methodologies*. J Med Microbiol, 2015. **64**(Pt 3): p. 312-3.
- [158] Rappo, U., et al., *Impact of Early Detection of Respiratory Viruses by Multiplex PCR Assay on Clinical Outcomes in Adult Patients*. J Clin Microbiol, 2016. **54**(8): p. 2096-103.
- [159] Falsey, A.R., Y. Murata, and E.E. Walsh, *Impact of rapid diagnosis on management of adults hospitalized with influenza*. Arch Intern Med, 2007. **167**(4): p. 354-60.
- [160] Self, W.H., et al., *Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia*. J Infect Dis, 2016. **213**(4): p. 584-91.
- [161] Branche, A.R., et al., *Serum Procalcitonin Measurement and Viral Testing to Guide Antibiotic Use for Respiratory Infections in Hospitalized Adults: A Randomized Controlled Trial*. J Infect Dis, 2015. **212**(11): p. 1692-700.
- [162] Schuetz, P., et al., *Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms*. Arch Intern Med, 2011. **171**(15): p. 1322-31.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جا علاصحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .

النهج المتلازمي في تشخيص التهابات الجهاز التنفسي في المستشفيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: محمد أمين أزيك

المزاد في 15 فبراير 1992 بورزازات

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس بمراكش
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب الجهاز التنفسي - تفاعل البلعمة المتسلسل المتعدد - فيلماي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد القادر بلمكي

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: سعيد الزوهير

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: لحسن بليمني

أستاذ في الإنعاش والتخدير

أعضاء

السيد: أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد: خليل أبو العلاء

أستاذ في الإنعاش والتخدير