

L'incidence des **infections des voies respiratoires basses (IVRB)** chez l'adulte est de 8 à 120 cas /1000 habitants par an en fonction de l'âge. Elles sont la **2<sup>ème</sup> cause de consommation d'antibiotiques** et la **1<sup>ère</sup> cause de mortalité par maladies infectieuses**. Chaque année en France, on dénombre près de 10 millions de bronchites aiguës, 2 à 6 millions de gripes, 2 millions d'exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive (EBPCO) et 400 000 à 600 000 pneumonies communautaires.

Devant un tableau infectieux, il existe un double enjeu : dans un premier temps, il faut (sup)poser un diagnostic et dans un second temps, documenter l'étiologie de cette infection afin d'en guider le traitement. Dans le cas des IVRB, la première étape est parfois difficile, quand la seconde est souvent impossible ! Les difficultés diagnostiques devant des symptômes respiratoires aigus sont largement décrites et constatées au quotidien, notamment pour le sujet âgé chez qui la symptomatologie peut être totalement aspécifique.

Sur le plan microbiologique, une étude européenne parue en 2018 <sup>[1]</sup> a documenté l'étiologie des IVRB chez des patients vus en médecine de ville. Dans 40% des cas, il n'y avait aucun germe retrouvé. **Une bactérie était retrouvée dans 20% des cas et un virus dans près d'un cas sur deux** (co-infection virus-bactérie dans 10% des cas). Dans le cas des pneumonies aiguës communautaires (PAC), une bactérie était retrouvée dans 30% des cas (*S. pneumoniae* et *H. influenzae* principalement) et un virus dans près de 40% des cas (*Rhinovirus*, l'agent de la grippe *Influenzavirus* et le *Coronavirus* humain).



Bien évidemment, l'identification de l'agent causal est bien souvent impossible dans la pratique quotidienne, notamment en ville et le clinicien doit se baser sur un faisceau d'arguments pour guider sa prise en charge.

A l'heure où le bon usage des antibiotiques est un enjeu de santé publique, cibler les IVRB ne relevant pas (ou plus) d'une antibiothérapie apparaît donc comme un objectif primordial, bien que complexe. **Plus objective que l'examen clinique, plus accessible que l'examen radiologique, la biologie peut-elle aider dans cette tâche ?**

### La CRP : Protéine C Réactive

La protéine C réactive est synthétisée par le foie sous l'influence des cytokines pro-inflammatoires.

Elle voit sa synthèse augmenter 6 à 10 heures après un stimulus et a une demi-vie comprise entre une dizaine et une vingtaine d'heures. Le pic de sa production est atteint au bout de 24 à 48 heures. Sa sensibilité pour déterminer l'origine bactérienne d'un tableau infectieux est bonne mais sa spécificité est assez moyenne.



Les anti-inflammatoires et les statines peuvent être responsables d'une diminution de la CRP. Parmi les faux positifs, on trouve les syndromes inflammatoires d'origine non infectieuse. On peut trouver de petites augmentations de la CRP en cas de prise d'hormonothérapie.

### La ProCalciTone (PCT)

Précurseur de la calcitonine, elle est sécrétée par les cellules neuroendocrines de la thyroïde. C'est un médiateur pro-inflammatoire. Sa sécrétion devient ubiquitaire en cas de sepsis. La PCT est détectable dès la 4<sup>ème</sup> heure avec un pic au bout de 12 heures. Sa demi-vie est de 20 à 24 heures. La valeur usuelle de PCT dans le sang est inférieure à 0,5 ng/mL.

Sa concentration n'est pas diminuée par la prise d'anti-inflammatoires. La PCT est un marqueur spécifique de l'origine bactérienne du processus inflammatoire et il existe une **corrélation entre sa concentration plasmatique et la sévérité du sepsis**. Les principaux faux positifs sont les traumatismes, brûlures, insuffisance rénale aigue ainsi que des tumeurs produisant de la calcitonine. Concernant les causes de faux négatifs, on trouve un dosage effectué trop précocement, une infection localisée (abcès) ou due à un pathogène opportuniste. Le dosage de la PCT n'a aucun intérêt chez le patient immunodéprimé. Son coût s'élève à un peu plus de 20€.

### Apport de la CRP et de la PCT...



#### ... dans le diagnostic des IVRB <sup>[2-5]</sup>

Toutes les études tendent vers les mêmes résultats : les valeurs de CRP et de PCT sont plus élevées en cas de pneumonie qu'en présence d'un autre diagnostic, bien **qu'il n'existe aucune valeur seuil permettant de faire la distinction** de manière certaine.

On citera à titre d'exemple deux études s'étant intéressées à des patients consultant aux urgences pour des signes respiratoires aigus. Dans la première, une CRP > 48mg/L orientait vers le diagnostic de pneumonie avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 93%. Dans la seconde portant chez des patients de plus de 65 ans, une CRP > 61mg/L multipliait la probabilité du diagnostic de PAC par 3,59.

**L'intérêt diagnostique de la PCT reste, selon les études, très discutable, notamment chez le sujet âgé** où elle ne semble pas plus efficace que le sens clinique ou la CRP pour déterminer la nature bactérienne d'une infection.

#### ... pour guider l'antibiothérapie dans les IVRB <sup>[6-8]</sup>

Dans la pneumonie, l'antibiothérapie reste aujourd'hui la règle et son instauration n'est pas influencée par les marqueurs biologiques (pour peu qu'il s'agisse bien d'une pneumonie !).



Dans les EBPCO, les recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) rappellent que la CRP et la PCT sont insuffisantes pour différencier origine bactérienne et virale.

Il a été démontré qu'une augmentation de la purulence des crachats associée à une CRP > 40mg/L chez des patients présentant une EBPCO étaient prédictifs d'une évolution défavorable en l'absence d'antibiothérapie (OR 13,4). Mais l'augmentation de la purulence des crachats est à lui seul un critère clinique connu en faveur de l'origine bactérienne d'une EBPCO...

L'intérêt des marqueurs biologiques réside peut-être dans les situations où il existe un doute diagnostique. Plusieurs études ont comparé le taux de prescription d'antibiotiques chez des patients consultant en médecine générale ou aux urgences pour des symptômes respiratoires aigus. Les patients étaient randomisés dans le bras contrôle (prise en charge habituelle) ou dans le bras PCT où l'introduction et/ou la poursuite de l'antibiothérapie était guidée par les résultats de la PCT, indépendamment du diagnostic infectieux. La prescription ou la poursuite du traitement était plutôt ou fortement découragée si la PCT était <0,25 ou <0,1ng/mL, et plutôt ou fortement encouragée si elle était >0,25 ou >0,5ng/mL.

Ces études concordent sur la réduction des prescriptions antibiotiques dans le groupe PCT.

**Il n'y a donc pas de place pour le dosage systématique de la CRP ou de la PCT devant un tableau respiratoire aigu, dosage qui peut se discuter en cas de doute diagnostique pour conforter le clinicien dans la non prescription d'une antibiothérapie.**

## Le TROD grippe



- Le Test Rapide d'Orientation Diagnostique est basé sur la détection immuno-chromatographique de nucléoprotéines virales. Il détecte les *Influenzavirus* de sérotypes A et B. Il permet une réponse en 10 à 20 minutes. **La sensibilité du TROD grippe est d'environ 60%** mais ce chiffre est variable : il sera plus élevé chez les enfants ainsi que pour l'*Influenzavirus A*. **La spécificité de ce test est supérieure à 90%** (les faux positifs sont assez rares), elle est optimale si le test est réalisé **dans les 48 à 72 heures suivant le début des signes**.
- Ainsi, un TROD pour la grippe négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic mais un TROD positif le confirme. L'utilisation du TROD en établissements de soins comme les Ehpad permet de détecter précocement les épidémies afin de mettre en place les mesures préventives et thérapeutiques adaptées.
- La réalisation d'un TROD grippe est recommandée lorsqu'on est en présence de cas groupés de symptômes respiratoires (5 cas dans un délai de 4 jours). Un TROD doit alors être réalisé chez 3 résidents. **Un seul TROD positif confirme l'épidémie grippale** (même si les autres sont négatifs). Les mesures préventives (isolement et Oseltamivir) sont alors à envisager pour les cas initiaux et les cas contacts.
- Le TROD grippe n'est pas recommandé hors des périodes d'épidémies car sa valeur prédictive positive chute alors grandement.

Plus d'infos concernant la réalisation et l'interprétation du TROD grippe : [https://www.cpias-pdl.com/wp-content/uploads/2019/01/CPIAS\\_GRIFFE\\_web.pdf](https://www.cpias-pdl.com/wp-content/uploads/2019/01/CPIAS_GRIFFE_web.pdf)

Plus d'infos sur la prescription des antiviraux : [http://www.medqual.fr/images/PRO\\_2018/GRIFFE/2018-CAT-GRIFFE.pdf](http://www.medqual.fr/images/PRO_2018/GRIFFE/2018-CAT-GRIFFE.pdf)

## La PCR multiplex

- La PCR multiplex respiratoire détecte facilement (écouvillon nasopharyngé) et rapidement (<2h) un large panel d'agents infectieux (une quinzaine de virus et des bactéries atypiques). **La sensibilité est bonne, entre 80 et 100% selon les micro-organismes et la spécificité excellente.**
- Une étude française de 2014 retrouvait que 31% des patients consultant au SAU pour une suspicion de pneumonie avaient une PCR positive à au moins un pathogène, dont 35% d'influenza et 26% de rhinovirus<sup>[9]</sup>.
- La PCR multiplex a un intérêt épidémiologique et permet une meilleure maîtrise du risque infectieux viral (isolement, traitement antiviral). Des études ont également montré un impact positif sur la réduction du taux d'antibiothérapie en cas de positivité pour les virus de la grippe, mais pas en cas de positivité pour un autre virus. Ces résultats s'expliquent par certaines limites de la PCR : le pathogène retrouvé est-il réellement responsable du tableau clinique ou s'agit-il d'un portage asymptomatique ? (un virus peut être détecté chez 2% des adultes et plus d'un quart des enfants asymptomatiques<sup>[10]</sup>). Existe-t-il une co-infection avec une bactérie non détectée par la PCR ?
- Ainsi, comme tout examen, **l'apport de la PCR multiplex dépend en grande partie du contexte clinique et doit être confronté aux autres éléments diagnostiques.**

## Les antigénuries légionelle et pneumocoque

L'antigénurie consiste en la recherche d'antigène soluble urinaire, par méthode immunochromatographique.



**L'antigénurie légionelle** permet la détection des souches de *Legionella pneumophila* de sérotype 1, qui est le sérotype le plus fréquemment retrouvé parmi les 15 existants. Le résultat est obtenu en 15 minutes mais une concentration des urines est parfois nécessaire pour augmenter la sensibilité et la spécificité. L'antigénurie est **positive dans les 3 premiers jours après le début de la maladie et pendant une durée de 2 mois** en moyenne (pouvant aller jusqu'à un an !). **La sensibilité est variable en fonction de la sévérité de la maladie mais est estimée en moyenne à 75%, pour une spécificité supérieure à 99%**. Le gold standard reste la culture avec une spécificité de 100% et permettant d'identifier toutes les souches. La prise préalable d'une antibiothérapie ne négative pas l'antigénurie<sup>[11]</sup>.

**L'antigénurie pneumocoque** recherche le polysaccharide C de la paroi cellulaire de *Streptococcus pneumoniae*. Le résultat de ce test est obtenu en 15 minutes. Sa sensibilité est comprise entre 77 et 89% pour les pneumonies bactériémiques et entre 44 et 64% pour les pneumonies non bactériémiques. Des faux positifs peuvent être retrouvés chez les patients en EBPCO ou en cas de vaccination anti-pneumococcique depuis moins de 5 jours. En revanche, les porteurs sains de *Streptococcus pneumoniae* au niveau oro-pharyngé n'entraînent pas de faux positif. **L'antigénurie reste positive pendant environ 6 semaines** (jusqu'à 3 mois) et n'est pas négativée par une antibiothérapie.

Comme pour tout examen complémentaire, il est important de s'interroger sur l'impact des résultats sur la prise en charge. Or, vu leur sensibilité, les antigénuries n'influenceront pas la thérapeutique initiale pour la grande majorité des patients.

Ainsi, les antigénuries<sup>[12-15]</sup> :

- sont à envisager **uniquement en cas de pneumonie**

- **ne sont pas recommandées en ville**

- **ne sont pas recommandées systématiquement aux urgences**. L'antigénurie pneumocoque pourra être discutée à 48h si le bilan initial (examen cyto-bactériologique des crachats et hémocultures) est resté négatif. Elle est notamment intéressante chez les patients immunodéprimés et/ou âgés et en cas d'antibiothérapie récente, situations où les prélèvements bactériologiques peuvent rester négatifs. L'antigénurie légionelle sera réalisée d'emblée, **uniquement s'il existe des symptômes évocateurs** (signes extra respiratoires, forme sévère nécessitant l'hospitalisation en soins intensifs, échec d'un traitement par bêta-lactamine, contexte épidémiologique).

- sont recommandées pour les patients hospitalisés en réanimation. Cependant, l'antigénurie pneumocoque est très discutée et discutable car son résultat n'entraîne que très rarement une modification thérapeutique (en l'occurrence une désescalade vers de l'amoxicilline).

Il est important de noter que les antigénuries ne vont pas forcément de pair ! L'une peut être réalisée sans l'autre ! Le coût unitaire (plus de 20€) renforce l'intérêt d'une juste prescription des antigénuries.

Sources: [1] Ieven, M. et al. « Aetiology of Lower Respiratory Tract Infection in Adults in Primary Care: A Prospective Study in 11 European Countries ». *Clinical Microbiology and Infection* 24, n° 11 (1 novembre 2018): 1158-63. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.004>. [2]

Mayaud C. et al. Analyse critique et valeurs prédictives des signes de pneumonies aiguës communautaires en médecine ambulatoire. *MMI* 36 (2006) 625-635. [3] Bafadhel M. et al, Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. *Chest*, 139 / 6 / Juin, 2011. [4] Nouvenne A. et al, The association of serum procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein with pneumonia in elderly multimorbid patients with respiratory symptoms: retrospective cohort study. *BMC Geriatrics* (2016) 16 :16. [5] Stucker F, Intérêt du dosage de la Procalcitonine chez le sujet âgé.Thèse, 2006. [6] Prise en charge des exacerbations de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Recommandations de la Société de pneumologie de langue française. *Revue des Maladies Respiratoires*, Volume 34, Issue 4, April 2017. [7] Schuetz F et al, Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018 18: 95-107. [8] Briel M et al, Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med* 2008. [9] Houhou N et al, Intérêt de la recherche de virus respiratoires par PCR multiplex dans les pneumopathies communautaires de l'adulte vu aux urgences – protocole PACSCAN. *MMI*, Volume 44, Issue 6, Supplement, June 2014. [10] Self W et al, Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;213:584-91. [11] <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/legionelle-SPILF-aout2004.pdf>. [12] Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent, SPILF. 2006. [13] Casanave C, Antigénuries : quand ? Pourquoi ? Pourquoi ? GREPI, 2014. [14] Collarino R et al, Intérêt clinique et économique de l'antigénurie pneumocoque en routine : une évaluation rétrospective multicentrique. *RICAI* 2018. [15] Charton F et al. Evaluation of pneumococcal urinary antigen testing for respiratory tract infection investigations. *MMI* 50(2020)57-62.

## L'apport de la biologie aux urgences par Eric Batard, médecin urgentiste au CHU de Nantes



L'évaluation des patients suspects de pneumonie repose avant tout sur l'examen clinique et l'imagerie. Pour confirmer une pneumonie, la radiographie thoracique est un examen accessible, quoique parfois difficile à interpréter, surtout si la radiographie n'a pas été faite en position debout. Le scanner thoracique est plus sensible et plus spécifique que la radiographie mais n'est pas assez disponible pour être utilisé en routine chez les patients suspects de pneumonie. L'échographie pulmonaire, de plus en plus réalisée par les urgentistes, permet d'identifier un foyer de condensation passé inaperçu sur la radiographie thoracique.

La CRP et la numération formule sanguine sont de peu d'utilité. La procalcitonine a été évaluée dans les pneumonies communautaires de façon bien plus approfondie que les autres marqueurs de l'inflammation. Des essais randomisés ont montré que des dosages répétés de procalcitonine (aux urgences puis en cours d'hospitalisation), interprétés selon des critères spécifiques aux infections respiratoires basses, permettaient de réduire la durée de l'antibiothérapie sans dégrader le pronostic des pneumonies communautaires. Néanmoins, une réévaluation clinique rigoureuse (permettant l'arrêt de l'antibiothérapie au bout de 24h si le diagnostic de pneumonie n'est pas confirmée, et au bout du 5 jours si l'évolution clinique est favorable) est aussi performante que les dosages itératifs de procalcitonine en terme de pronostic et de durée de traitement antibiotique.

Les hémocultures sont rarement positives en cas de pneumonie et il est recommandé de ne prélever des hémocultures que dans les formes graves, en cas de suspicion de bactérie multirésistante ou d'antibiothérapie parentérale hospitalière dans les 3 mois précédents. La culture d'une expectoration est utile en cas d'antécédent de colonisation bronchique par une bactérie multirésistante, généralement sur un terrain de BPCO sévère. L'antigénurie pneumococcique offre la possibilité théorique de réduire le spectre de l'antibiothérapie à l'amoxicilline en cas de positivité. Elle n'est pas utilisée en pratique dans nombre de services d'urgence car son résultat n'est que trop rarement pris en compte par les médecins en charge du patient. L'antigénurie Légionelle doit être réservée aux rares patients présentant des signes cliniques ou biologiques orientant vers une légionellose. Les PCR multiplex recherchent les génomes des principaux virus et bactéries responsables de pneumopathie mais leur coût et l'expertise technique nécessaire les rendent peu accessibles en pratique.

## L'apport de la biologie à l'hôpital par Lucia Perez, médecin hospitalier infectiologue au centre hospitalier du Mans



En cas de suspicion d'infection respiratoire basse, les examens biologiques peuvent permettre d'aider au diagnostic. Par exemple, une CRP quasi normale à 48h du début de la symptomatologie oriente en défaveur d'une pneumopathie bactérienne, alors qu'une procalcitonine élevée oriente en faveur d'une pneumopathie bactérienne. En cas de pneumopathie bactérienne, l'examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC), s'il montre beaucoup de polynucléaires neutrophiles et peu de cellules épithéliales, peut mettre en évidence la bactérie en cause.

## L'apport de la biologie en ville par Willy Boutfol, médecin généraliste, antibioréférent pour la région des Pays de la Loire



En médecine générale, plus encore que pour les autres spécialités, la prise en charge des IVRB repose sur un faisceau d'arguments, principalement épidémiologiques et cliniques. La biologie, notamment la CRP, est un outil (parmi tant d'autres) permettant d'étoffer le raisonnement du clinicien. Loin d'être systématique, les marqueurs biologiques ne peuvent se substituer au sens clinique.

Libre à chacun d'utiliser cet outil au cas par cas, en fonction des situations, notamment devant un tableau d'IVRB aspécifique pour lequel un doute subsiste sur la nécessité ou non d'introduire ou de poursuivre une antibiothérapie.

Au-delà de la sphère respiratoire, il peut s'agir d'un élément d'orientation devant des symptômes généraux (fièvre, confusion, chutes).

Finalement, comme pour tout examen, il convient de se poser la question suivante : les résultats sont-ils susceptibles de changer la prise en charge du patient ?

Utilité ?	Patient ambulatoire	Patient hospitalisé	Patient immunodéprimé
Procalcitonine CRP NFS	En cas de doute diagnostique (bronchite ? pneumopathie bactérienne ?)		
ECBC Hémocultures		+	+
Antigène <i>Legionella pneumophila</i>		+/-	+
Antigène pneumocoque	Si gravité		
PCR grippe	Si doute diagnostique + épidémie		
PCR multiplex respiratoire		+/-	+
Lavage broncho-alvéolaire : culture bactériologique, recherche de <i>Pneumocystis</i>			+
Culture de mycobactérie (crachats, LBA)	Si contexte épidémiologique évocateur		+
Sérologie <i>Chlamydiae psittaci</i> +/-PCR	Si contact avec canards et volailles		
Sérologie <i>Chlamydiae pneumoniae</i> +/-PCR	Si pneumopathie atypique		
Sérologie <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q)	Myalgies cytolysé hépatique contact rongeurs ovins caprins bovins, Guyane		
Sérologie <i>Mycoplasma pneumoniae</i> +/- PCR	Myalgies érythème polymorphe anémie hémolytique à agglutinines froides		
PCR MERS ou COVID-19	Contexte épidémiologique évocateur		