



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ÉDITORIAL

Pathologies respiratoires infectieuses : des concepts à la pratique !



Infectious respiratory diseases: From concepts to practical issues!

MOTS CLÉS

Infections respiratoires ;
Pneumopathie ;
Diagnostic microbiologique ;
Biomarqueurs ;
Antibiothérapie ;
Pharmacocinétique-pharmacodynamie ;
Dosages plasmatiques

En 2015, le « Global Burden of Disease Group » classait les infections respiratoires basses (IRB), incluant principalement bronchites aiguës, exacerbations aiguës de pathologies respiratoires chroniques (de la bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO] notamment), pneumopathies aiguës communautaires (PAC) ou nosocomiales, comme la 3^e cause de mortalité dans le monde avec 2,7 millions de décès/an et un taux de décès ajusté sur l'âge de 41,6 (IC 95 % : 38–43,5) pour 100 000 personnes [1]. Les IRB restent ainsi en 2017 un enjeu majeur de santé publique en termes de morbi-mortalité et de coût des soins, tant chez le patient immunocompétent que chez l'immunodéprimé. Elles peuvent être dues à divers micro-organismes tels que bactéries, virus, champignons, parasites, voire être d'origine polymicrobienne, mais près de 50 % des IRB restent non documentées et/ou sans étiologie microbiologique retrouvée [2]. Malgré le vieil adage « les antibiotiques ce n'est pas automatique », les IRB sont aussi à l'origine de la majeure partie de la prescription d'antibiotiques, tant en pratique de ville qu'en milieu hospitalier [3], alors qu'ils ne sont pas recommandés au cours de la bronchite aiguë simple et qu'ils s'avèrent inutiles dans les IRB d'origine virale (influenza, rhinovirus, coronavirus, ...) qui concerne près de 30 % des PAC [4]. Outre le surcoût engendré au cours des IRB peu sévères, une antibiothérapie prescrite empiriquement et de façon inappropriée lors d'infections sévères, incluant les PAC, peut aussi s'observer dans plus de 50 % des cas [5]. Cette antibiothérapie inappropriée expose ainsi les patients non seulement à des effets secondaires mais surtout à un risque de surmortalité intra-hospitalière comparativement à une antibiothérapie appropriée, et ce d'autant plus que l'infection initiale est sévère [5,6]. L'antibiothérapie inappropriée peut résulter de la non-observance des recommandations [2,7] mais également de l'émergence des résistances bactériennes, laquelle est maintenant reconnue comme étroitement liée à la pression de sélection bactérienne induite par une prescription excessive ou (trop) prolongée d'une antibiothérapie [8].

La prise en charge des IRB représente donc un véritable challenge pour le clinicien dans la mesure où leur diagnostic (bronchite aiguë ou PAC, PAC bactérienne ou virale, exacerbation de BPCO ou PAC chez un BPCO, infection fongique ... ?) va conditionner la prescription rapide ou non d'un traitement anti-infectieux spécifique approprié tout en cherchant à éviter un traitement inefficace, voire inutile, au risque d'aggraver le pronostic des patients et/ou de contribuer à faire émerger des germes (multi) résistants. Si la suspicion d'IRB, et notamment de PAC, repose principalement sur l'association de signes cliniques (fièvre, dyspnée, expectoration, râles crépitants...), radiologiques et/ou biologiques, le diagnostic microbiologique de certitude dépend avant tout de la mise en évidence de l'agent causal, soit directement sur des prélèvements de l'arbre respiratoire (examen direct et cultures), soit indirectement à partir d'hémocultures, voire de sérologies [2,4,7].

Pour aider le clinicien dans sa démarche diagnostique étiologique (origine bactérienne ou virale ou fongique d'une IRB) et le guider dans l'instauration rapide d'un traitement approprié, de très nombreux biomarqueurs ont, à ce jour, été identifiés au cours du sepsis [9]. Parmi eux, la procalcitonine (PCT) s'avère actuellement le plus performant, notamment en comparaison à la C-Reactive Protein (CRP), pour le diagnostic d'IRB bactérienne, décider de l'instauration, de la poursuite ou de l'arrêt d'une antibiothérapie, de même que pour évaluer la gravité et le pronostic des patients [10–12]. Rappelons cependant qu'à titre individuel, l'utilisation de biomarqueurs ne peut constituer qu'une aide au processus décisionnel qui doit être intégrée au reste de la démarche diagnostique (signes cliniques, radiologiques et biologiques).

Au cours des IRB, les résultats des cultures microbiologiques peuvent cependant prendre plusieurs jours selon le germe en cause ou s'avérer négatifs en cas de traitement anti-infectieux préalable ou d'IRB d'origine virale. Pour gagner du temps et pallier à ces différentes conditions, les tests de diagnostic rapide (résultats en 15 à 30 min) par recherche d'antigènes solubles urinaires (antigénuries) trouvent donc ici un certain intérêt. Leurs principaux inconvénients sont cependant qu'ils ne s'appliquent qu'à deux espèces bactériennes (*Legionella pneumophila* et *Streptococcus pneumoniae*), qu'ils ne détectent que le sérotype 1 de *L. pneumophila*, et qu'ils présentent une bonne spécificité ($\geq 95\%$) mais une moindre sensibilité (70 à 90 %) influencée par la sévérité de l'infection pour les deux germes et par l'antibiothérapie préalable pour le pneumocoque [2,4]. Les antigénuries peuvent ainsi méconnaître une IRB, notamment polymicrobienne. Pour pallier aux limites des techniques microbiologiques standards précédentes, et face aux enjeux épidémiologiques mondiaux de la tuberculose multirésistante, des nouveaux virus émergents (coronavirus, influenza A H1N1, ...) et de l'émergence de bactéries à Gram positif ou négatif multirésistantes (BMR : entérocoques, *Klebsiella pneumoniae*, ...), les techniques de (micro) biologie moléculaire (caractérisation d'acides nucléiques bactériens (ADN) ou viraux à partir de prélèvements biologiques) se sont donc progressivement développées depuis une quinzaine d'années [13]. Les techniques d'amplification génique par PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel et mono-spécifiques sont les plus

anciennes et les plus utilisées actuellement. Elles autorisent des résultats en moins de 24 heures mais se limitent à la détection qualitative de *M. tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella sp.*, et plus récemment de *S. aureus* [14]. L'avenir immédiat est sans doute aux techniques par PCR multiplex, manuelles ou automatisées, permettant une approche syndromique des IRB en autorisant la détection rapide (quelques minutes à quelques heures) et simultanée de plus d'une vingtaine de virus et/ou de bactéries à tropisme respiratoire, voire de champignons, ainsi que de certains gènes de résistances aux antibiotiques selon les panels commercialisés [13]. Outre leur coût relativement élevé et la pertinence clinique des pathogènes recherchés selon les panels, les principaux inconvénients de ces PCR multiplex sont la fréquence des co-infections mises en évidence (virus-virus ou bactéries-virus) sans qu'on en connaisse encore la signification exacte, de même que leur réelle sensibilité et spécificité diagnostiques. Dans le futur, les techniques de séquençage nucléotidique nouvelle génération (identification de chaque molécule d'ADN ou d'ARN de tous les micro-organismes présents dans un échantillon biologique) devraient permettre de pouvoir identifier, voire de quantifier, l'ensemble du microbiote respiratoire pour un patient donné porteur d'une flore polymicrobienne notamment [15]. En quantifiant le ou les pathogènes en cause, le séquençage à haut débit pourrait ainsi contribuer à contourner la principale difficulté d'interprétation des tests de biologie moléculaire, à savoir la distinction entre simple colonisation ou réelle infection respiratoire [13,15].

Les infections broncho-pulmonaires fongiques et parasitaires peuvent, quant à elles, prendre l'aspect de nombreux tableaux cliniques. Le diagnostic biologique est primordial pour confirmer l'origine fongique ou parasitaire de l'atteinte pulmonaire. L'examen direct d'un échantillon pulmonaire et la recherche d'anticorps sont la base du diagnostic parasitologique [16]. Pour les mycoses, la panoplie des examens biologiques est vaste. L'examen mycologique standard permet la recherche sans a priori de tous les champignons à l'exception de *Pneumocystis jirovecii*. Il possède une excellente spécificité mais manque cependant de sensibilité [16]. La recherche d'anticorps, d'antigènes, voire d'acides nucléiques fongiques, complète les outils diagnostiques. Concernant les aspergilloses (aspergillose invasive, aspergillose pulmonaire chronique et aspergillose broncho-pulmonaire allergique), elles constituent un vaste ensemble nosologique de pronostic variable. Le choix des examens biologiques spécifiques dépendra de la présentation clinique et du terrain du patient. La recherche de l'antigène galactomannane est performante pour le diagnostic de l'aspergillose invasive du patient sévèrement immunodéprimé, et une nouvelle technique, le « Lateral Flow Device », semble très prometteuse chez les patients non neutropéniques. La détection d'anticorps est aussi informative, particulièrement dans le cadre de l'aspergillose pulmonaire chronique, mais les techniques utilisées sont variées [16]. Une bonne connaissance des performances et limites de ces techniques permettent alors une prescription ciblée. L'utilisation de la PCR pour le diagnostic des mycoses pulmonaires a ainsi des indications restreintes [17]. Cependant, du fait d'un manque de standardisation des techniques de recueil et d'analyse de certains examens mycologiques

pouvant pénaliser leur interprétation, la confrontation clinique, scanographique et biologique reste primordial dans la stratégie de prise en charge diagnostique et le suivi thérapeutique de chaque patient.

À côté de la démarche diagnostique et microbiologique, la vague actuelle d'émergence de BMR [8] associée à un moindre développement de nouveaux anti-infectieux rendent également nécessaire d'optimiser l'utilisation des antibiotiques au cours des infections en général, et des IRB en particulier. Outre l'indication, le choix, les modalités d'administration (continue versus discontinuée), l'adaptation au(x) germe(s) en cause après éventuellement désescalade dans le spectre de sensibilité sur l'antibiogramme, et la durée de l'antibiothérapie, le clinicien doit dorénavant prendre en compte les données de pharmacocinétiques (PK : absorption, distribution, métabolisme, excrétion) et de pharmacodynamie (PD : effets de l'antibiotique sur la bactérie au site de l'infection) des anti-infectieux [18]. En effet, les paramètres de PK/PD (concentration minimale inhibitrice [CMI], temps durant lequel la concentration est supérieur à la CMI [$T > CMI$], rapport du pic concentration à la CMI [C_{max}/CMI], rapport de l'aire sous la courbe de concentration à la CMI [AUC/CMI]) couplés aux dosages plasmatiques des antibiotiques (pics de concentration, taux résiduels) permettent maintenant de proposer au clinicien un véritable « monitoring » individualisé de l'antibiothérapie pour améliorer son efficacité et limiter ses effets secondaires (sous dosages versus surdosages), lutter contre l'émergence des BMR et finalement améliorer le pronostic des patients [18]. Une telle stratégie personnalisée apparaît d'ailleurs d'autant plus pertinente chez les patients sévères de réanimation aux paramètres PK/PD souvent très altérés, en cas de circulation extracorporelle (hémodialyse, assistance circulatoire) et dans certaines populations spécifiques (obésité, pédiatrie) [19,20]. Malgré l'application de ces progrès pharmacologiques, le développement et la mise sur le marché de nouveaux antibiotiques resteront nécessaires et, parallèlement, les thérapeutiques adjuvantes non antibiotiques (anticorps monoclonaux, liposomes) pourraient s'avérer prometteuses pour limiter la pression de sélection de l'antibiothérapie [20].

En raison de l'importance de leur morbi-mortalité, la prise en charge optimale des IRB représente donc encore un véritable défi pour le clinicien en 2017. Si l'évolution des concepts en termes de stratégie diagnostique et de prescription des traitements anti-infectieux s'est essentiellement faite ces dernières années sous la pression de l'émergence des résistances bactériennes et des épidémies virales, il importe maintenant que les connaissances actuelles dans ces différents domaines puissent être implémentées dans la pratique quotidienne. Nous espérons que la nouvelle série « Microbiologie et Pathologie Respiratoire Infectieuse » qui débute dans ce numéro pourra y contribuer, les principaux enjeux en étant un meilleur contrôle de l'écologie microbienne et une amélioration du pronostic de nos patients immunocompétents ou immunodéprimés pour l'avenir.

Déclaration de liens d'intérêts

C. Girault déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Godet : subvention et avantages à titre collectif : Pfizer, Gilead, MSD, Astellas; rémunération et avantages à titre personnel : Pfizer, Gilead, MSD, Astellas, Basilea.

Références

- [1] 2015 Mortality GBD Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–544.
- [2] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. For the Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(Suppl 6):E1–59.
- [3] Bitterman R, Hussein K, Leibovici L, et al. Systematic review of antibiotic consumption in acute care hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:e7–9.
- [4] Prina E, Ranzani OT, Torres A. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2015;386:1097–108.
- [5] Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, et al. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:63.
- [6] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749–55.
- [7] Société de pathologie infectieuse de langue française. XV^e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. *Med Mal Infect* 2006;36:235–44.
- [8] Perez F, Villegas MV. The role of surveillance systems in confronting the global crisis of antibiotic-resistant bacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:375–83.
- [9] Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
- [10] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206–17.
- [11] Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007498.
- [12] Zhydkov A, Christ-Crain M, Thomann R, et al., ProHOSP Study Group. Utility of procalcitonin. C-reactive protein and white blood cells alone and in combination for the prediction of clinical outcomes in community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:559–66.
- [13] Zumta A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1123–35.
- [14] Leone M, Malavieille F, Papazian L, et al. Routine use of *Staphylococcus aureus* rapid diagnostic test in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2013;17:R170.
- [15] Hui AW, Lau HW, Chan TH, et al. The human microbiota: a new direction in the investigation of thoracic diseases. *J Thorac Dis* 2013;5(Suppl 2):S127–31.
- [16] Société française de microbiologie. Recherche d'anticorps et d'antigènes dans les infections parasitaires. In: REMIC référentiel de microbiologie médicale; 2015. p. 69–74.
- [17] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1–60.

- [18] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascon A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015;21:319–29.
- [19] Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, et al. Applying pharmacokinetic/pharmacodynamic principles in critically ill patients: optimizing efficacy and reducing resistance development. *Semin Respir Crit Care Med* 2015;36:136–53.
- [20] Vincent JL, Bassetti M, François B, et al. Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Crit Care* 2016;20:133.

C. Girault^{a,*}, C. Godet^b

^a *Service de réanimation médicale, Normandie université, UNIROUEN, EA 3830, CHU de Rouen, 76000 Rouen, France*

^b *Service de maladies infectieuses et tropicales, CHU de Poitiers, 86000, Poitiers, France*

* Auteur correspondant. Service de réanimation médicale, hôpital Charles-Nicolle, centre hospitalier universitaire-hôpitaux de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France.

Adresse e-mail : Christophe.Girault@chu-rouen.fr
(C. Girault)

Reçu le 7 avril 2017 ;
accepté le 10 avril 2017