



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.

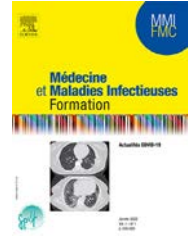


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## PERSPECTIVES

# Place des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte : quels changements depuis la Covid-19 ?

*Respiratory viruses in community-acquired pneumonia in adults : what's new since Covid-19 ?*

**Paul Loubet<sup>a,\*</sup>, Donia Bouzid<sup>b</sup>, Marie-Pierre Debray<sup>c</sup>, Benoit Visseaux<sup>d</sup>**

<sup>a</sup> Service Maladie Infectieuses et Tropicales, CHU Caremeau, Virulence Bactérienne et Maladies Infectieuses, Inserm U1407, Université de Montpellier, Place Pr Robert Debré, 30029, Nîmes, France

<sup>b</sup> Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Bichat-Claude Bernard ; Infections. Antimicrobials. Modelling. Evolution (IAME), INSERM UMR 1137, Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité ; 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

<sup>c</sup> Service de Radiologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard ; Physiopathology and Epidemiology of Respiratory Diseases, Inserm UMR 1152, Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

<sup>d</sup> Laboratoire de Virologie, Hôpital Bichat-Claude Bernard ; Infections. Antimicrobials. Modelling. Evolution (IAME), INSERM UMR 1137, Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité ; 46 Rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

### MOTS-CLÉS:

Virus respiratoires;  
Pneumonie;  
SARS-CoV-2;  
Covid-19;  
Influenza;

**Résumé** L'émergence du SARS-CoV-2 a renforcé l'intérêt pour la place des virus respiratoires, dans les pneumonies aiguës communautaires, en mettant en exergue de nombreux points encore mal connus tels que la part des infections asymptomatiques, les interactions entre virus respiratoires et pathogènes non viraux, leurs périodes d'incubation, leur pathogénicité ou encore la durée d'excrétion variable.

La présentation clinique et radiologique des pneumonies aiguës communautaires ne permet pas toujours de distinguer l'origine virale de l'origine bactérienne.

\* Auteur correspondant :

E-mail address: paul.loubet@chu-nîmes.fr (P. Loubet).

L'absence de réelle conséquence thérapeutique semble un frein à l'utilisation des PCR multiplex dans la pratique quotidienne. Toutefois, l'amélioration en termes de délai de rendu des résultats et du nombre de pathogènes inclus dans les panels, ainsi que l'accumulation récente de données épidémiologiques et cliniques, devraient aider à rationaliser l'utilisation de ces tests, faciliter l'interprétation de leurs résultats et guider l'utilisation des molécules antivirales en développement.

© 2021 Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

#### KEYWORDS:

Respiratory viruses;  
pneumonia;  
SARS-CoV-2;  
Covid-19;  
Influenza

**Abstract** The emergence of SARS-CoV-2 has reinforced the growing interest in the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia, in highlighting many points that are still poorly understood, such as the proportion of asymptomatic infections, the interactions between respiratory viruses and non-viral pathogens, their incubation periods and pathogenicity, and the variable duration of excretion.

The clinical and radiological presentation of acute community-acquired pneumonia does not always make it possible to distinguish viral from bacterial etiology.

The lack of therapeutic options in viral infections seems to be a brake on the use of multiplex PCR in daily practice. The improvement of turnaround time and number of pathogens included in the panels, as well as the growing body of epidemiological and clinical data, should help rationalize the use of these tests, facilitate the interpretation of their results and guide the use of antiviral treatments in development.

© 2021 Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Le rôle des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires (PAC) suscite un intérêt grandissant, motivé par la disponibilité récente d'outils multiplex de diagnostic génomique (*multiplex Polymerase Chain Reaction, mPCR*) couvrant un large panel de virus respiratoires et certaines bactéries à partir d'un simple prélèvement nasopharyngé.

Ces outils sont sensibles ( $> 80\%$ ), reproductibles, de délai de réalisation court (parfois inférieur à une heure), et utilisables sur des prélèvements respiratoires proximaux et distaux [1]. Ils ont permis d'évaluer de manière plus précise la présence des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires. La part des virus influenza, qui focalisent beaucoup d'intérêt en raison de la gravité des infections dont ils sont la cause et de la disponibilité de traitements et de vaccins, est cependant minoritaire par rapport à l'ensemble des autres virus respiratoires.

L'émergence et la diffusion mondiale du SARS-CoV-2 en 2019 et 2020 ajoute de nouveaux éléments à cette thématique en questionnant sur les conduites à tenir diagnostiques et thérapeutiques dans un contexte de très probable future co-circulation de ce virus avec les autres virus respiratoires. Cette mise au point a pour objectif d'exposer et de comparer les données les plus récentes concernant l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques et radiologiques ainsi que les techniques de détection des virus respiratoires dans les pneumonies aiguës communautaires de l'adulte.

## Épidémiologie

Une étiologie infectieuse est mise en évidence chez seulement 40 à 60 % des patients consultant à l'hôpital pour une

PAC [2]. Ce faible taux de documentation peut être expliqué notamment par l'absence fréquente de prélèvements respiratoires profonds, la prise de traitement antibiotique avant l'admission et les performances variables des outils microbiologiques utilisés.

Les virus respiratoires sont les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés dans les PAC documentées chez les adultes immunocompétents (20 à 30 %) [2,3], le rhinovirus et le virus influenza représentant chacun environ 30 % des virus mis en évidence [2].

Ces virus sont, dans les études les plus récentes, principalement mis en évidence grâce aux mPCR réalisées sur un écouvillonnage naso ou oropharyngé. Leur part est sans doute sous-évaluée dans la pratique courante en raison d'un faible recours à ces mPCR.

La présence d'un virus respiratoire sur un prélèvement du tractus respiratoire haut dans un contexte de PAC soulève plusieurs questions. Premièrement, le virus mis en évidence est-il responsable de la pathologie présentée par le patient ? Deuxièmement, le cas échéant, en est-il l'unique responsable ?

Il apparaît tout d'abord important de souligner que la présence d'un virus respiratoire peut être limitée au seul tractus respiratoire haut et donc ne pas être responsable de l'infection respiratoire basse. D'autre part, la mise en évidence de son matériel génétique par PCR peut ne traduire qu'un portage prolongé (surtout chez certains immunodéprimés) ou une infection récente mais non active. En effet, le portage viral, qu'il soit intermittent ou chronique, existe mais ne concernerait cependant que moins de 5 % de patients asymptomatiques pour le rhinovirus par exemple [2]. Le fait que les durées d'incubation et de portage diffèrent entre les virus et qu'elles ne soient pas toujours très bien connues complexifie cette réflexion. La distinction entre portage et infection dans les atteintes

respiratoires est également difficile du fait du peu de données en notre possession sur la concordance des résultats de PCR issus de prélèvements hauts et bas.

De plus, la pathogénicité des virus retrouvés sur les prélèvements est discutée en fonction du type viral. En effet, s'il est convenu que les virus influenza, le VRS ou le metapneumovirus peuvent être responsables de pneumonies primaires, la capacité du rhinovirus, du parainfluenzae ou des coronavirus saisonniers à être responsables à eux seuls de PAC chez les adultes immunocompétents est plus débattue [4,5].

Certains virus sont donc généralement considérés comme non directement pathogènes, mais leur grande fréquence dans les suspicions de PAC suggère malgré tout un rôle potentiellement important et négligé. Ainsi, un risque majoré d'infarctus du myocarde au décours d'une infection respiratoire virale à virus influenza [6] ou à VRS [7] a été décrit, ceci illustrant le retentissement général de toute infection respiratoire. Ces virus pourraient également jouer un rôle facilitateur de l'infection bactérienne en entraînant une synergie d'agression avec certaines bactéries, synergie particulièrement décrite pour influenza-bactéries et rhinovirus-*Streptococcus pneumoniae*. Les données épidémiologiques chez l'adulte et l'enfant soulignent d'ailleurs la concomitance des pics d'incidence épidémiques de ces deux derniers pathogènes [8].

La mise en évidence d'un virus et d'une bactérie chez un même patient concernerait 15 à 20 % des patients avec PAC documentée [2]. Cependant, cette proportion de co-infections est probablement sous-estimée étant donné la faible rentabilité des prélèvements à visée bactériologique. Ce point est particulièrement important car il implique que la détection de virus ne permet pas toujours de se passer d'antibiotiques.

Le SARS-CoV-2, tout comme le SARS-CoV (agent du SRAS) et le MERS-CoV avant lui, peut être responsable à lui seul de PAC quel que soit l'âge et le terrain des patients [9]. Une méta-analyse [10] regroupant 3834 patients COVID-19 provenant de 30 études, dont 80 % réalisées en Chine, retrouvait un taux de co-infection bactérienne de 7 % chez les patients hospitalisés en service de médecine, et jusqu'à 14 % chez ceux hospitalisés en réanimation, sans distinction entre co-infection (infection bactérienne diagnostiquée à l'admission) et superinfection (infection survenant plus de 48 h après admission). Il existait, selon les centres, une grande hétérogénéité dans les bactéries retrouvées. Le pathogène principal était *Mycoplasma pneumoniae*, dont la fréquence de mise en évidence a probablement été facilitée par l'utilisation très large de panel de mPCR contenant les bactéries intracellulaires.

En Europe, deux études monocentriques réalisées au Royaume-Uni [11] et en Espagne [12] ont retrouvé des taux de co-infections bactériennes d'environ 3 % à l'admission hospitalière chez respectivement, 836 et 989 patients avec une infection à SARS-CoV-2 confirmée. Les bactéries les plus fréquentes étaient *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*.

Les interventions non pharmaceutiques (port du masque, distanciation sociale) utilisées pour atténuer l'impact du COVID-19 ont réduit la transmission des autres virus respiratoires dans de nombreux pays. Le virus de la grippe et le metapneumovirus humain ont circulé à des niveaux

historiquement bas jusqu'en mai 2021, et l'activité du VRS a augmenté en avril 2021, notamment aux USA [13]. Il est difficile de prédire la circulation future de ces autres virus, mais il est important de souligner qu'une circulation accrue pourrait être observée hors saison, soulignant ainsi l'importance du dépistage multi pathogène et de la vaccination antigrippale.

## Présentation clinique

La proportion d'asymptomatiques parmi les patients infectés par le SARS-CoV-2 est encore mal connue, avec des estimations très variables selon les travaux. Une méta-analyse récente incluant plus de 100 000 patients provenant de 390 études a estimé ce taux à 35,1 % (Intervalle de confiance à 95 % (IC95 % : 30,7-39,9), celui-ci étant significativement supérieur chez les enfants 46,7 % (IC95 % : 32- 62) par rapport aux plus âgés (19,7 % (IC95 % : 12,7-29,4)) [14].

Ce chiffre est supérieur à celui des autres virus respiratoires (5 % rhinovirus [2]) mais proche de celui du virus influenza (4-20 % [15]). Les symptômes les plus fréquents de l'infection à SARS-CoV-2 sont la fièvre, la toux, la dyspnée, la fatigue, les myalgies et la diarrhée [16]. Certains de ces symptômes s'intégrant dans la définition du syndrome grippal, il est particulièrement difficile de faire la distinction avec les infections dues aux autres virus respiratoires. D'autres symptômes plus spécifiques ont également été rapportés chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 : anosmie, associée à une agueusie dans 80 % des cas, survenant dans les trois premiers jours des symptômes [17] ; symptômes cutanés à type d'urticaire ou d'érythème polymorphe ; neurologiques à type d'encéphalite, psychiatriques à type de psychose, ophtalmologiques à type de conjonctivite ou d'uvéite, et enfin cardiaques à type de myocardites [18]. Des symptômes extra-respiratoires peuvent également être retrouvés avec le virus influenza, comme l'a montré une cohorte américaine de 89 999 adultes hospitalisés avec un diagnostic virologique confirmé mais pour lesquels, dans 46,5 % des cas, des diagnostics non respiratoires tels que ceux d'encéphalite, de myocardite, d'embolie pulmonaire ou d'hépatite avaient été retenus [19]. Une cohorte française de patients se présentant aux urgences pour un syndrome grippal de novembre 2019 à mars 2020 a néanmoins montré que les patients avec une infection à SARS-CoV-2 présentaient plus souvent une fièvre élevée ou une toux sèche que les patients présentant une autre infection virale [20].

Chez 15 à 20 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 symptomatiques survient une pneumonie nécessitant une hospitalisation [21], en médiane sept jours après le début des symptômes [22]. Chez environ 5 % des patients, l'évolution peut se faire vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) plus ou moins associé à une défaillance multiviscérale. L'âge, le sexe masculin, l'obésité, la présence de pathologie cardiaque chronique, le diabète et la présence d'un cancer actif sont les facteurs les plus associés à la sévérité dans l'infection à SARS-CoV-2 [23].

L'apparition d'un SDRA est possible avec d'autres virus respiratoires (notamment influenza, VRS ou metapneumovirus), mais semble moins fréquente. Les facteurs de risque indépendants associés au SDRA dans les

infections à virus influenza sont : l'âge (entre 36 et 55 ans), la grossesse, l'obésité, le sexe masculin, la non vaccination antigrippale et le type A/H1N1 [24].

## Présentation radiologique

Les pneumonies virales sont classiquement associées à une présentation en imagerie différente de celle des pneumonies bactériennes, avec typiquement des opacités en verre dépoli au premier plan [25]. En fait, leur présentation est polymorphe. La présence de condensations au scanner, associée ou non à des hyperdensités en verre dépoli, est rapportée avec de nombreux virus (Figures 1 et 2), même s'il est difficile d'imputer de façon formelle les anomalies observées aux seuls virus en raison de possibles co-infections bactériennes. Ainsi, la présentation est volontiers de type bronchopneumonie [26], associant des condensations plurifocales disséminées, des opacités en verre dépoli de distribution lobulaire, des nodules centro-lobulaires et un épaississement pariétal bronchique avec le VRS, les virus para-influenzae, le métapneumovirus et les adenovirus [27]. Un aspect de pneumonie lobaire peut également être observé, notamment avec les adenovirus [28]. Les opacités en verre dépoli sont parfois étendues, associées ou non à des condensations pouvant elles-mêmes être étendues, témoignant ainsi d'un dommage alvéolaire diffus, fréquent dans certaines pneumonies virales graves à virus influenza notamment. Néanmoins, l'aspect en imagerie ne permet pas de discriminer ces différents virus entre eux.

Un aspect particulier a été rapporté avec les virus émergents du groupe des coronavirus (SARS-CoV et le MERS-CoV). En effet, les lésions observées dans le SARS étaient à type d'hyperdensités en verre dépoli et de condensations à prédominance périphérique et basale, parfois associées à des réticulations. Malgré la présence de lésions bronchiolaires, il n'y avait habituellement pas d'atteinte micronodulaire ni de tropisme péri-bronchique des opacités comme observé dans les pneumonies virales courantes [29]. Les anomalies observées dans le MERS présentaient également cette distribution prédominante périphérique et basale du verre dépoli et des condensations, avec une atteinte plus souvent bilatérale et une distribution parfois également péri-bronchovasculaire des opacités [30].

Les anomalies observées avec le SARS-CoV-2 (Figure 3) sont également à prédominance périphérique et basale,



Figure 1 Pneumonie à virus Influenza

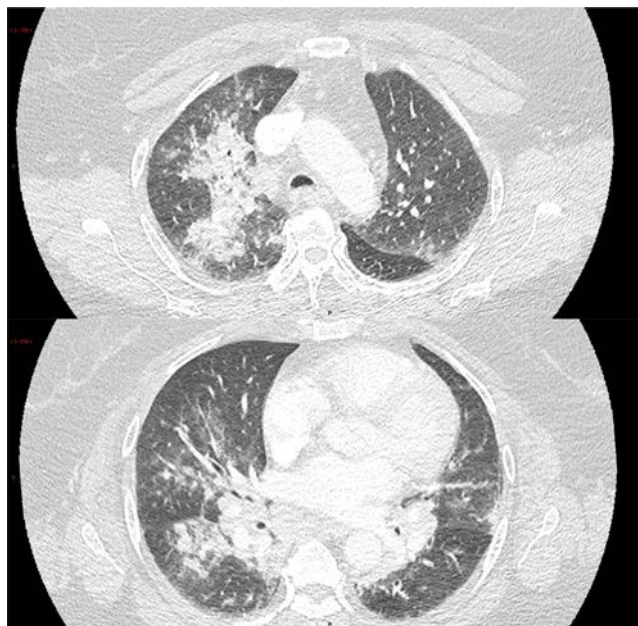


Figure 2 Pneumonie à métapneumovirus (hMPV)

mais sont le plus souvent bilatérales, à type de verre dépoli et/ou de condensations, parfois de « crazy paving ». Ces opacités sont en plages ou nodulaires, les condensations prenant souvent un aspect « en bande » au cours de l'évolution. Il n'y a habituellement pas de signe d'excavation, de micronodules centro-lobulaires, d'impactions mucoïdes, de condensation systématisée, d'épanchement pleural significatif ni d'adénomégalie [31]. Certains signes non décrits avec le SARS ou avec le MERS, tels qu'un aspect de halo ou de halo inversé [32] ou bien un élargissement vasculaire distal [33], ont été rapportés avec le SARS-CoV-2.

Ce tableau typique au scanner peut permettre d'identifier avec fiabilité les cas de pneumonie à SARS-CoV-2 en situation épidémique [34]. La sensibilité du scanner pour la pneumonie à SARS-CoV2 est alors très élevée, avec des taux poolés de 92 % à 94 % dans deux méta-analyses [35,36] portant l'une sur des études chinoises, la seconde sur des études de provenances géographiques diverses, avec toutefois une variation importante de sensibilité selon les régions (60 à 100 %). Le scanner peut ainsi être une aide au diagnostic de la maladie et a été utilisé dans certaines situations pour aider au triage de patients symptomatiques, lorsque l'accès au diagnostic virologique était difficile ou son résultat retardé, sachant que le diagnostic final repose sur le résultat de la PCR. Un aspect typique au scanner peut également inciter à renouveler un test PCR lorsqu'un premier résultat est négatif [37].

Il faut rappeler que cet aspect typique au scanner de pneumonie à SARS-CoV-2 doit être intégré à la probabilité clinique de la maladie car il n'est pas spécifique et peut s'observer avec d'autres pathologies infectieuses ou inflammatoires, notamment dans le cadre de maladies auto-immunes. Deux études ont analysé la capacité du scanner à distinguer la pneumonie à SARS-CoV-2 d'autres pneumonies virales. Dans une étude rétrospective portant sur 424 cas de pneumonies virales, les pneumonies à

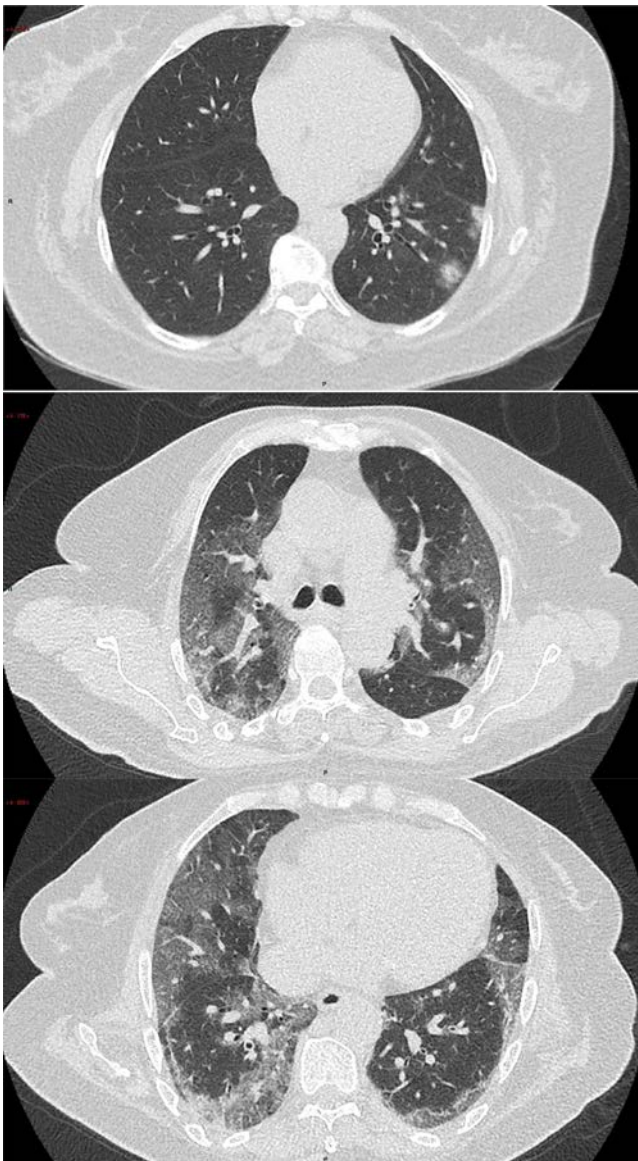


Figure 3 Pneumonie à SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 étaient correctement distinguées des autres pneumonies dans 60 à 83 % des cas selon les lecteurs. Les signes les plus discriminants étaient la distribution périphérique, le verre dépoli et l'élargissement vasculaire distal [38]. Dans une autre étude portant sur 60 cas, la moitié présentant des pneumonies à SARS-CoV-2 et l'autre moitié des pneumonies à virus influenza H1N1, il existait plus de bronchectasies et d'épanchements pleuraux dans le second groupe. En revanche, dans le premier groupe les anomalies étaient plus étendues et il existait plus d'opacités linéaires, de « crazy paving » et d'élargissement vasculaire distal [39].

Enfin, l'aspect de pneumonie à SARS-CoV-2 n'est pas toujours typique, l'atteinte pouvant être unilatérale, limitée à quelques hyperdensités en verre dépoli centrales ou bien associer des signes d'atypie. Rappelons que l'imagerie peut être normale au cours des trois premiers jours suivant le début des symptômes.

## Diagnostic virologique

Avant l'introduction des approches moléculaires, les approches biologiques permettant la mise en évidence des virus respiratoires étaient basées sur les techniques sérologiques, de culture virale et d'immunofluorescence. Toutes présentent de nombreux défauts. La sérologie ne permet pas toujours de dissocier les infections anciennes des plus récentes, d'identifier les différents sous-types de virus et apporte souvent une réponse tardive du fait du délai de maturation de la réponse immune. La culture virale a l'avantage de mettre en évidence la présence de particules virales infectieuses mais présente des délais de rendu de résultat très longs, une sensibilité assez faible et nécessite un transport rapide au laboratoire dans un milieu de transport adapté pour conserver le pouvoir infectieux des virions. Elle ne permet pas non plus de mettre en évidence tous les virus respiratoires, tous n'étant pas cultivables. L'immunofluorescence quant à elle offre un délai de rendu de résultat court et une bonne sensibilité, à la condition d'un prélèvement de grande qualité, riche en cellules épithéliales infectées. Des techniques commerciales d'immunofluorescence validées ne sont cependant pas disponibles pour tous les virus respiratoires connus aujourd'hui. Des techniques rapides immunochromatographiques peuvent également être utilisées. Elles sont très rapides, peu coûteuses, utilisables dans et en dehors des laboratoires, mais sont réservées au diagnostic des virus influenza ou VRS et présentent de mauvaises sensibilité et spécificité, en particulier chez l'adulte.

Les techniques de mPCR proposent des sensibilités élevées et des délais de rendu des résultats courts [1,40]. Ces techniques n'ont cessé de s'améliorer autour de deux grands axes : augmenter le nombre de micro-organismes que l'on peut détecter au cours d'une seule réaction de PCR et diminuer le délai de rendu. Ainsi, il existe aujourd'hui de nombreux kits commerciaux ciblant la quasi-totalité des virus respiratoires (influenza A et B, VRS A et B, parainfluenza 1 à 4, adénovirus, rhinovirus/entérovirus, bocavirus, métagpneumovirus, coronavirus (NL63, 2293, OC43, HKU1)) [41], ainsi que différentes bactéries selon les kits (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis* et *parapertussis*). Certains de ces kits ont un délai de rendu réduit à environ une heure au laboratoire. D'autres visent à permettre le diagnostic au lit du patient, où ils pourraient avoir des effets bénéfiques sur la réduction de la prescription d'antibiotique, la quantité d'examen complémentaires épargnés et les durées de séjour [42,43]. Ils permettent également une meilleure gestion du risque infectieux et de l'orientation des patients [44], y compris pour le SARS-CoV-2 [45] qui a été très rapidement ajouté à ces panels [46].

Il est important de souligner que les performances diagnostiques de ces tests multiplex sont souvent complexes à établir du fait de l'absence de vrai gold standard, la présence d'un vrai positif étant souvent considérée lors de la positivité d'au moins deux PCR comparatives [47].

De plus en plus de panels évoluent pour permettre le rendu d'un résultat semi-quantitatif, et non plus qualitatif, indispensable pour l'interprétation des bactéries. Ces nouveaux panels devraient permettre d'améliorer encore plus

significativement le diagnostic biologique des pneumonies [48,49].

Si les tests de mPCR existants ont permis de préciser l'épidémiologie des virus respiratoires à l'hôpital [50], aux urgences [51] ou en réanimation [52], leur coût élevé (80 à 150 € par test), les thérapeutiques à proposer très limitées (en dehors des antiviraux contre les virus influenza) et les conséquences d'une mise en évidence plus fréquente de virus respiratoires sur l'orientation des patients hospitalisés en termes de mesures d'hygiène préventive contre la transmission nosocomiale rendent nécessaire la conduite d'études médico-économiques afin d'évaluer la place exacte à leur réserver en routine clinique. Enfin, l'information de la présence d'un virus respiratoire nécessite d'être combinée à d'autres paramètres biologiques, radiologiques et cliniques pour vérifier l'absence d'une surinfection bactérienne. Des algorithmes spécifiques nécessitent d'être évalués autour de cette thématique.

L'examen diagnostique de référence du SARS-CoV2 reste toujours la PCR sur écouvillonnage naso-pharyngé. La charge virale aussi élevée chez les patients symptomatiques que les asymptomatiques, et ce dès le début d'infection, est synonyme d'un risque de contagion important. À l'inverse, chez les patients présentant les formes graves et critiques plus tardives de l'infection, les charges virales nasopharyngées peuvent être très faibles. Dans ces situations, 10 % des PCR sur prélèvement nasopharyngée pourraient être négatives selon une méta-analyse [35].

Si la place des mPCR en routine clinique se discute du fait du peu de conséquence thérapeutique immédiate et de l'absence de traitement antiviral efficace pour la majorité des virus respiratoires, la PCR SARS-CoV-2 est un examen capital devant toute suspicion en raison des conséquences en termes d'orientation des patients vers des secteurs de prise en charge différents en fonction de son résultat. Ce diagnostic pourrait se compliquer en cas de co-circulation des virus automnaux/hivernaux, dont les virus influenza ou VRS. De nombreux tests permettant une détection combinée de ces différents virus sont actuellement en développement.

## Conclusion

Les techniques de mPCR, dont les recommandations d'utilisation ne sont pas établies, apportent de nombreuses données sur la fréquence des virus respiratoires tout en soulevant des interrogations sur leur interprétation. En effet, des questions demeurent, relatives à la pathogénicité respective des différents virus respiratoires, à leurs durées de portage et de contagiosité, leurs rôles dans les co-infections bactériennes, fongiques ou virales, ou encore à leurs impacts pronostiques.

De plus, les mPCR, en mettant en évidence de manière fréquente des virus respiratoires mais ne permettant pas d'exclure rapidement à elles seules une co-infection bactérienne, ne semblent pas en mesure de modifier la décision thérapeutique immédiate, sur le plan antibiotique notamment. Certaines études montrent cependant une réduction de la durée de l'antibiothérapie qui reste à confirmer. Dans les années à venir, la mise à disposition de techniques de mPCR sur des panels plus larges que ceux existant combinés à des méthodes quantitatives facilitera

probablement l'interprétation des résultats, notamment sur le plan de la distinction portage/infection, ou encore sur celui de la présence d'infections bactériennes associées. Une meilleure connaissance de la pathogénicité des virus et des formes de co-infection bactérienne permettrait d'envisager une lecture interprétative des PCR sur écouvillonnage nasopharyngé, prenant en compte les données cliniques et paracliniques (biomarqueurs, imagerie). Ces approches sont nécessaires pour donner plus d'impact à l'information sur la présence de virus et permettre de vraies économies antibiotiques. Enfin, l'ensemble des données sur la fréquence et le rôle des virus respiratoires dans les co-infections souligne le manque crucial actuel de thérapeutique antivirale prophylactique ou curative.

L'émergence du SARS-CoV-2 a récemment mis en lumière le risque nosocomial des infections respiratoires. Ce risque, déjà connu pour les virus influenza, est probablement également important pour les autres virus respiratoires, notamment pour les patients les plus fragiles. L'amélioration des outils diagnostiques, l'émergence du SARS-CoV-2 et l'évolution des connaissances sur l'ensemble de ces virus va nécessairement faire changer et adapter les pratiques dans les années à venir. Les solutions en termes de parcours patients et de possibilités thérapeutiques sont cependant encore très complexes à imaginer à l'heure actuelle.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Leber AL, Lisby JG, Hansen G, Relich RF, Schneider UV, Granato P, et al. Multicenter Evaluation of the QJastat-Dx Respiratory Panel for Detection of Viruses and Bacteria in Nasopharyngeal Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2020;58.
- [2] Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 2015;373:415-27.
- [3] Alimi Y, Lim WS, Lansbury L, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS. Systematic review of respiratory viral pathogens identified in adults with community-acquired pneumonia in Europe. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 2017;95:26-35.
- [4] Jacobs SE, Lamson DM, Soave R, Guzman BH, Shore TB, Ritchie EK, et al. Clinical and molecular epidemiology of human rhinovirus infections in patients with hematologic malignancy. *J. Clin. Virol.* 2015;71:51-8.
- [5] Garbino J, Crespo S, Aubert J-D, Rochat T, Ninet B, Deffernez C, et al. A Prospective Hospital-Based Study of the Clinical Impact of Non-Severe Acute Respiratory Syndrome (Non-SARS)-Related Human Coronavirus Infection. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43:1009-15.
- [6] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N. Engl. J. Med.* 2018;378:345-53.
- [7] Ivey Kelsey S, Edwards Kathryn M, Keipp Talbot H. Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018;71:1574-83.
- [8] Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: Temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am. J. Med.* 2005;118:285-91.

- [9] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:727-33.
- [10] Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2020;81:266-75.
- [11] Hughes S, Troise O, Donaldson H, Mughal N, Moore LSP. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26:1395-9.
- [12] Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;0 [Internet] [cité 2020 nov 10]. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30450-X/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30450-X/abstract).
- [13] Olsen SJ. Changes in Influenza and Other Respiratory Virus Activity During the COVID-19 Pandemic – United States, 2020–2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2021;70 [Internet] [cité 2021 oct 4]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7029a1.htm>.
- [14] Sah P, Fitzpatrick MC, Zimmer CF, Abdollahi E, Juden-Kelly L, Moghadas SM, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2021;118 [Internet] [cité 2021 oct 4]. Available from: <https://www.pnas.org/content/118/34/e2109229118>.
- [15] Furuya-Kanamori L, Cox M, Milinovich GJ, Magalhaes RJS, Mackay IM, Yakob L. Heterogeneous and Dynamic Prevalence of Asymptomatic Influenza Virus Infections. *Emerging Infectious Diseases journal - CDC* June 2016;22(6) [cité 2020 nov 20]. Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/15-1080\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/22/6/15-1080_article).
- [16] Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369 [Internet] [cité 2020 nov 13]. Available from: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>.
- [17] Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, Nguyen Y, Nevoux J, Hamel A-L, et al. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coronasmia cohort study. *J. Infect.* 2020;81:614-20.
- [18] Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, Buszewicz G, Ciesielka M, Sitarz E, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J. Clin. Med.* 2020;9.
- [19] Chow EJ, Rolfes MA, O'Halloran A, Alden NB, Anderson EJ, Bennett NM, et al. Respiratory and Nonrespiratory Diagnoses Associated With Influenza in Hospitalized Adults. *JAMA Netw. Open* 2020;3:e201323.
- [20] Bouzid D, Mullaert J, Hingrat QL, Laurent O, Duval X, Lescure X, et al. Characteristics associated with COVID-19 or other respiratory viruses' infections at a single-center emergency department. *PLOS ONE* 2020;15:e0243261.
- [21] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239.
- [22] Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020.
- [23] Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern. Med.* 2020;180:1436.
- [24] Kail AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit. Care Lond. Engl.* 2019;23:258.
- [25] Ono A, Okada F, Takata S, Hiramatsu K, Ando Y, Nakayama T, et al. A comparative study of thin-section CT findings between seasonal influenza virus pneumonia and Streptococcus pneumoniae pneumonia. *Br. J. Radiol.* 2014;87:20140051.
- [26] Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 2002;S137-49 22 Spec No.
- [27] Koo HJ, Lim S, Choe J, Choi S-H, Sung H, Do K-H. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 2018;38:719-39.
- [28] Tan D, Fu Y, Xu J, Wang Z, Cao J, Walline J, et al. Severe adenovirus community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: chest radiographic and CT findings. *J. Thorac. Dis.* 2016;8:848-54.
- [29] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1986-94.
- [30] Ajlan AM, Ahvad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2014;203:782-7.
- [31] Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *Am. J. Roentgenol.* 2020;215:87-93.
- [32] Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: « Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19? ». *BMJ Open Respir. Res.* 2020;7.
- [33] Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020;296:E79-85.
- [34] Debray M-P, Tarabay H, Males L, Chalhoub N, Mahdjoub E, Pavlovsky T, et al. Observer agreement and clinical significance of chest CT reporting in patients suspected of COVID-19. *Eur. Radiol.* 2020.
- [35] Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology* 2020;296:E145-55.
- [36] Xu B, Xing Y, Peng J, Zheng Z, Tang W, Sun Y, et al. Chest CT for detecting COVID-19: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Eur. Radiol.* 2020;1-8.
- [37] Lei P, Fan B, Wang P. Differential Diagnosis for Coronavirus Disease (COVID-19): Beyond Radiologic Features. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2020;215:W19.
- [38] Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020;296:E46-54.
- [39] Yin Z, Kang Z, Yang D, Ding S, Luo H, Xiao E. A Comparison of Clinical and Chest CT Findings in Patients With Influenza A (H1N1) Virus Infection and Coronavirus Disease (COVID-19). *Am. J. Roentgenol.* 2020;215:1065-71.
- [40] Parčina M, Schneider UV, Visseaux B, Jozić R, Hannet I, Lisby JG. Multicenter evaluation of the QIAstat Respiratory Panel-A new rapid highly multiplexed PCR based assay for diagnosis of acute respiratory tract infections. *PLoS One* 2020;15:e0230183.
- [41] Vallières E, Renaud C. Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2013;76:255-61.
- [42] Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, Houghton R, Aitken S, Nyimbili E, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2017;5:401-11.
- [43] Shengchen D, Gu X, Fan G, Sun R, Wang Y, Yu D, et al. Evaluation of a molecular point-of-care testing for viral and atypical



- pathogens on intravenous antibiotic duration in hospitalized adults with lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019;25:1415-21.
- [44] Bouzid D, Lucet J-C, Duval X, Houhou-Fidouh N, Casalino E, Visseaux B, et al. Multiplex PCR implementation as point-of-care testing in a French emergency department. *J. Hosp. Infect.* 2020;105:337-8.
- [45] Brendish NJ, Poole S, Naidu VV, Mansbridge CT, Norton NJ, Wheeler H, et al. Clinical impact of molecular point-of-care testing for suspected COVID-19 in hospital (COV-19POC): a prospective, interventional, non-randomised, controlled study. *Lancet Respir. Med.* 2020.
- [46] Visseaux B, Le Hingrat Q, Collin G, Bouzid D, Lebourgeois S, Le Pluart D, et al. Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the First Rapid Multiplex PCR Commercial Assay for SARS-CoV-2 Detection. *J. Clin. Microbiol.* 2020:58.
- [47] Popowitch EB, O'Neill SS, Miller MB. 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;51:1528-33.
- [48] Crémet L, Gaborit B, Bouras M, Drumel T, Guillotin F, Poulain C, et al. Evaluation of the FilmArray® Pneumonia Plus Panel for Rapid Diagnosis of Hospital-Acquired Pneumonia in Intensive Care Unit Patients. *Front. Microbiol.* 2020;11:2080.
- [49] Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, Carroll A, Stone H, Akerele O, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for Detection and Quantification of Agents of Lower Respiratory Tract Infection. *J. Clin. Microbiol.* 2020:58.
- [50] Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure F-X, Chougar T, Brugière O, 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:e0180888.
- [51] Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, et al. Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015.
- [52] Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure F-X, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.* 2017;91:52-7.

## Références en exergue

- **Ref 2** : Jain et al. Étude prospective de référence à ce jour en terme d'épidémiologie sur 2320 PAC admises dans 5 hôpitaux des régions de Nashville et Chicago.
- **Ref 15** : Doherty et al. Plus grosse cohorte européenne de patients avec infection à SARS-CoV-2 à ce jour avec description de leur profil et de leur devenir.
- **Ref 18** : Chow et al. Étude transversale originale décrivant les diagnostics initiaux posés chez 80 000 patients hospitalisés avec une infection à virus influenza prouvée.
- **Ref 26** : Koo et al Revue de la littérature intéressante sur la présentation en imagerie des pneumonies virales.
- **Ref 41** : Brendish et al. Premier essai clinique randomisé ayant évalué l'impact de l'utilisation systématique de la PCR multiplex par rapport à une prise en charge standard chez 720 patients admis pour un syndrome respiratoire aigu fébrile dans un hôpital universitaire au Royaume-Uni.