

FORMATION A LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS SÉVÈRES

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL, PRÉLÈVEMENT D'ÉCHANTILLONS ET TESTS DIAGNOSTIQUES



**World Health
Organization**

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Objectifs d'apprentissage

À la fin de ce cours, vous serez capable de :

- Réaliser un diagnostic différentiel chez les patients atteints de pneumonie grave.
- Reconnaître les patients présentant une IRAS susceptibles d'être atteints d'une infection respiratoire virale à potentiel pandémique.
- Décrire quels échantillons prélever en vue du diagnostic en laboratoire, et à quel moment.
- Décrire les caractéristiques des tests diagnostiques des infections respiratoires virales.

Diagnostic différentiel de la pneumonie sévère

- Infection respiratoire virale, notamment à potentiel pandémique
- Causes d'origine bactérienne :
 - Pathogènes d'origine communautaire : d'après les caractéristiques épidémiologiques locales et les facteurs propres au patient.
 - Infections nosocomiales : si l'apparition de l'IRAS est survenue après l'admission à l'hôpital pour une autre pathologie, ou chez un professionnel de santé. D'après les caractéristiques épidémiologiques locales et les facteurs propres au patient.



Infections respiratoires virales à potentiel pandémique

- Grippe saisonnière de type A ou B :
 - lorsqu'il est avéré ou soupçonné que le virus circule au sein de la communauté.
- Infection par un virus grippal zoonotique de type A (H5N1, H5N6, H7N9) :
 - en cas de présence d'un facteur de risque.
- Infection par le MERS-CoV, infection par le SARS-CoV :
 - en cas de présence d'un facteur de risque.
- **Infections respiratoires virales émergentes : COVID-19**
 - en cas de présence d'indicateurs cliniques et épidémiologiques.

Autres infections respiratoires virales

Pathogènes courants :

- Virus respiratoire syncytial (VRS), virus parainfluenza, rhinovirus, adénovirus, entérovirus (EVD68), métapneumovirus humain, bocavirus.

Moins courants, hors facteur de risque :

- Varicelle-zona, oreillons, coronavirus humain, hantavirus.

En cas d'immunosuppression (i. e. personnes séropositives) :

- Cytomégalovirus et virus herpès simplex, en plus des précédents.

Pathogènes d'origine communautaire : pathogènes bactériens

Pathogènes les plus courants :

• *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Legionella non pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*.

Moins courants, hors facteur de risque ou de forte prévalence dans le pays :

• *Mycobacterium tuberculosis*, *Burkholderia pseudomallei*, rickettsioses, *Coxiella burnetti* (fièvre Q), *Leptospira spp.*, *Chlamydia psittaci*, *Bordetella pertussis*. *Salmonella spp.*



Infections nosocomiales : pathogènes bactériens

Facteurs de risque aux pathogènes à pharmacorésistance multiple* :

- Thérapie antimicrobienne par voie intraveineuse dans les 90 jours précédents.
- Admission à partir d'une maison de repos ou d'un hospice.

Parmi les pathogènes résistants :

- *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM).
- Bacilles non fermentaires comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*.
- Bactéries productrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE) comme *E. Coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*.

Pneumonie due à des pathogènes fongiques

Chez les personnes séropositives ou immunodéprimées :

- Pneumocystis jirovecii, pénicilliose, aspergillose, cryptococcose, mucormycose, fusarium.

Infections endémiques :

- Histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose, paracoccidioïdomycose, sporotrichose



En cas de suspicion d'une infection émergente représentant un danger pour la santé publique internationale :

- isoler les patients et appliquer les mesures de PCI appropriées
- prélever des échantillons
- démarrer les soins de soutien
- démarrer les traitements empiriques basés sur un diagnostic différentiel plus large, le plus rapidement possible.
- prévenir les autorités de santé

Prélèvement d'échantillons



World Health
Organization

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Prélever les échantillons biologiques appropriés

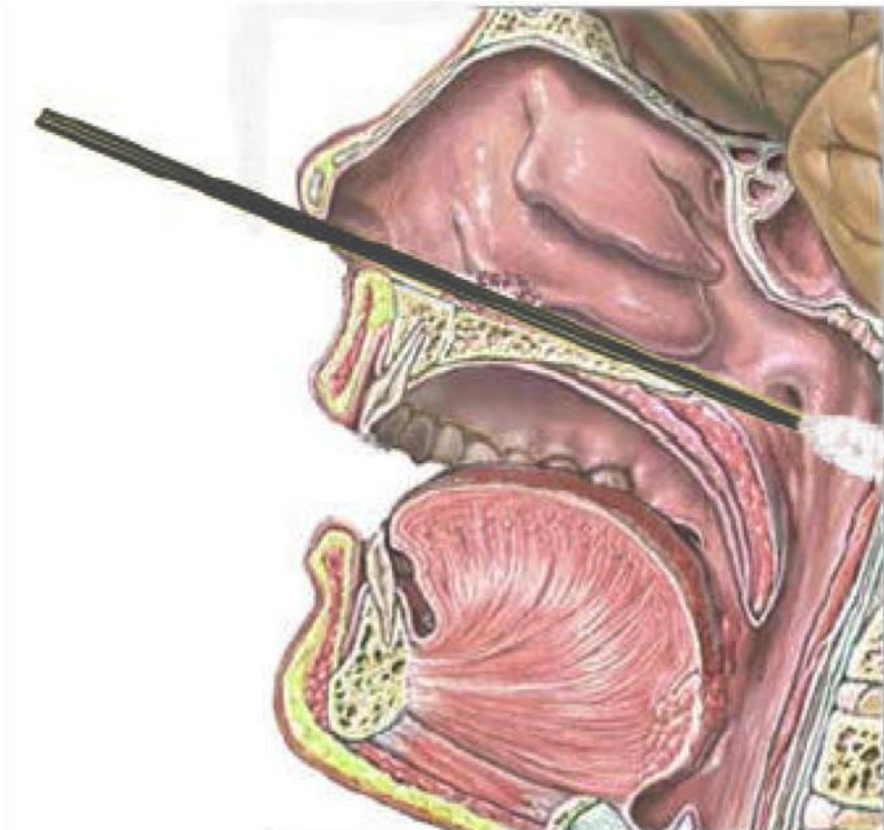
- En fonction du diagnostic différentiel et des capacités du laboratoire :
 - prélever des échantillons avant tout traitement antimicrobienne à condition que cela **ne retarde pas** le traitement de plus de 45 minutes
 - prévenir le laboratoire et les autorités de santé publique en cas de danger de pathogène émergent ou à risque élevé.
 - utiliser les résultats pour améliorer et personnaliser la prise en charge clinique.
 - utiliser les résultats pour améliorer les interventions de santé publique.

Échantillons des voies respiratoires supérieures

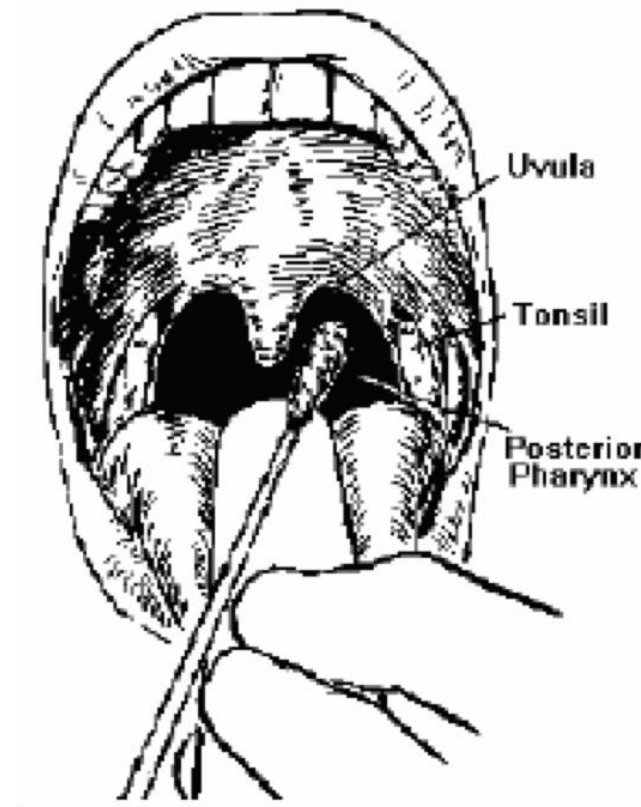
- Utiliser un EPI approprié pendant la procédure de prélèvement (blouse, masque, gants et protection oculaire).
- Les échantillons des voies nasales et nasopharyngéales présentent le meilleur taux de détection des virus de la grippe saisonnière de type A ou B.
- **Réaliser également des prélèvements de gorge** pour favoriser la détection éventuelle de virus émergents ou zoonotiques (**i. e. COVID-19**).
- Prélever des échantillons le plus rapidement possible.

✓ Utiliser des écouvillons à embout de Dacron ou de rayonne.
Ne pas utiliser de cotons-tiges ni d'écouvillons à manche
en bois, qui peuvent interférer avec la RT-PCR

Prélèvements rhinopharyngés



Prélèvements de gorge

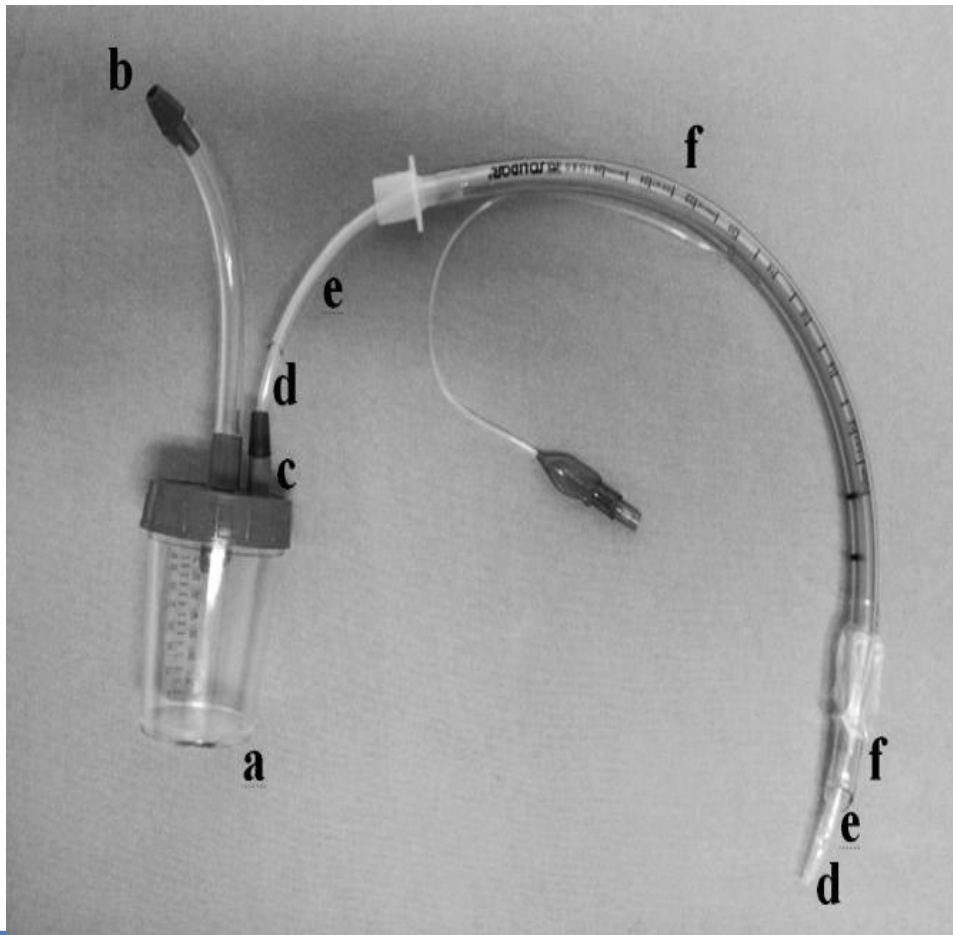


Échantillons des voies respiratoires inférieures

- Prélever également des échantillons des **voies respiratoires basses** chez les patients présentant un diagnostic radiologique ou clinique d'une pathologie des voies respiratoires basses, dans certaines situations, s'il est attendu que les résultats influencent la prise en charge :
 - Expectorations
 - Aspirations trachéales
 - Lavage broncho-alvéolaire.
- Risque d'aérosoliation : **appliquer les précautions** « **air** » pendant la procédure.



Chez un patient intubé, possibilité de prélever le liquide d'aspiration trachéal



- Le prélèvement peut générer des aérosols : appliquer les précautions « air ».
- Utiliser un flacon de prélèvement stérile.
- Ne pas envoyer l'embout de cathéter d'aspiration au laboratoire.

Avantages des échantillons des voies respiratoires basses

- Sensibilité plus élevée que les échantillons des voies respiratoires supérieures pour le virus grippal zoonotique, le MERS-CoV et les autres infections respiratoires virales émergentes.
- Augmentation du taux de détection de la grippe saisonnière si les prélèvements des voies supérieures sont négatifs ou testés tardivement.
- Possibilité de diagnostic d'infections bactériennes, fongiques et parasitaires
 - Ex : *M. tuberculosis*, *Pneumocystis jiroveci*.

Importance de l'heure et du site de prélèvement

- Prélever les échantillons dans les plus brefs délais :
 - Idéalement, moins de 4 jours après le début de la maladie pour la grippe saisonnière de type A ou B, car le taux de détection chute avec l'élimination du virus.
 - Chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire, le diagnostic peut être établi sur des échantillons des voies respiratoires basses à tout moment.
 - Chez l'enfant, possibilité d'utiliser des prélèvements oropharyngés.*
- Prélever des échantillons des voies respiratoires inférieures pour la grippe zoonotique et le MERS :
 - En cas de prélèvement des voies respiratoires au-delà du jour 6 de la maladie et de négativité pour la recherche virale, il est tout de même possible de porter le diagnostic en testant le liquide d'aspiration trachéal.

*Le Wang, Shuo Yang, Xiaotong Yan, Teng Liu, Zhishan Feng & Guixia Li. Comparaison du taux de détection sur prélèvement oropharyngé et mucus de 11 pathogènes courants chez les enfants hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures. Virology Journal 2019 : 16, Article numéro : 88

Prélever des échantillons supplémentaires pour le diagnostic de laboratoire

- Numération sanguine complète pour les globules blancs.
- Expectorations pour examen bactériologique :
 - Incluant la recherche de tuberculose dans les pays à prévalence élevée ou les infections fongiques chez les patients immunodéprimés, etc.
- Échantillonnage d'autres sites susceptibles d'être infectés et de permettre la détection de pathogènes, selon l'indication clinique :
 - urine, liquide cébrospinal, selles, liquide pleural, liquide péritonéal, etc.
- Deux séries d'hémocultures destinées à la bactériologie, provenant (si possible) de sites différents, chez les patients septiques.

Échantillons supplémentaires à des fins de santé publique et de recherche

- Discuter avec les autorités locales de santé les besoins d'échantillons supplémentaires et l'intervalle entre les tests, si une infection émergente est suspectée :
 - le prélèvement sanguin pour la détection des virus est susceptible de faciliter diagnostic et pronostic ainsi que la mise en place des précautions d'hygiène.
 - la répétition des échantillons peut améliorer la compréhension des caractéristiques de la réplication virale et la réponse aux traitements expérimentaux à des fins de recherche (appliquer le protocole standard).
 - les prélèvements en série doivent être intégrés dans le protocole standardisé (ex : protocole ISARIC).



Tests en laboratoire



World Health
Organization

HEALTH
EMERGENCIES
programme

Tests diagnostiques pour le coronavirus COVID-19

(1/3)

- Ce domaine évolue très rapidement. La RT-PCR (PCR en temps réel) est actuellement recommandée pour le diagnostic des patients potentiellement atteints par le coronavirus COVID-19.
 - Grâce à la diffusion récente du séquençage du coronavirus COVID-19, il est possible de concevoir des tests de PCR visant à détecter certaines séquences.
- Afin d'obtenir les dernières informations, veuillez vous reporter aux recommandations de votre ministère national en matière de bonnes pratiques de laboratoire et de santé, ainsi qu'au site de l'OMS consacré au coronavirus COVID-19.
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>

Tests diagnostiques pour le coronavirus COVID-19

- Les laboratoires recourir à un test de détection pan-coronavirus à des fins d'amplification, suivi du séquençage des amplicons des régions non conservées afin de les caractériser et de les confirmer.
- La nécessité de confirmer les résultats des tests avec des amorces de pan-coronavirus est renforcée par le fait que 4 coronavirus humains (HCoV) sont endémiques au niveau mondial : HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 ainsi que HCoV-OC43.
 - Ces deux derniers sont des bêta-coronavirus. Deux autres bêta-coronavirus responsables d'infections zoonotiques chez l'homme sont le MERS-CoV, acquis par contact avec des dromadaires, et le SRAS, provenant de civettes et de chauves-souris rhinolophes cavernicoles

Tests diagnostiques pour le coronavirus COVID-19

- Alternativement, l'amplification et la détection de séquences spécifiques de COVID-19 peuvent être diagnostiquées sans qu'il soit nécessaire de procéder à un séquençage supplémentaire.
- Si le test n'est pas effectué dans un laboratoire de référence, il est conseillé d'envoyer, pour confirmation, l'échantillon à un laboratoire de référence régional, national ou international ayant une capacité de détection du pan-coronavirus ou, spécifiquement, du COVID-19.
 - L'OMS peut aider les États membres à identifier les laboratoires en mesure de fournir un tel soutien.
- Selon les cas, il convient également de dépister d'autres causes fréquentes de maladies respiratoires selon l'écologie locale , car des co-infections peuvent survenir.

RT-PCR pour la détection de la grippe et d'autres virus respiratoires

- Les tests de diagnostic en temps réel (RT-PCR) sont **recommandés** pour un diagnostic précis et rapide du virus de la grippe :
 - détection de la présence de l'ARN du virus dans des prélèvements des voies respiratoires (ou d'autres échantillons)
 - haute sensibilité (86-100 %) et haute spécificité
 - possibilité d'identifier l'infection par le virus de la grippe A
 - nécessité d'amorces et de sondes spécifiques pour identifier précisément les virus.



Limites

- Nécessite un laboratoire spécialisé.
- Généralement testé en lots
- Le test peut prendre de 6 à 8 heures, mais les résultats peuvent être retardés en raison du transport et du traitement par lot en laboratoire.

Tests rapides pour la grippe

- **Les immunoessais digitaux (DIA) et les tests rapides d'amplification des acides nucléiques (TAAN)** sont des "Tests de diagnostic rapide de la grippe" (TDRG) .
 - Disponibles en milieu clinique et donnent des résultats dans un délai de 30 minutes.
 - Une étude récente a révélé que les nouveaux tests de détection rapide d'antigènes (TAAN, DIA) sont plus sensibles pour détecter la grippe A et B que les TDRG qui n'utilisent pas d'analyseur chez les adultes et les enfants (91,6 % vs 80 % vs 54,4 %, respectivement)¹⁶.
- **Des tests moléculaires rapides d'une sensibilité plus élevée** que celle des DIA pour détecter les virus de la grippe dans les échantillons des voies respiratoires sont disponibles dans le **commerce**, et une étude récente fait état d'une sensibilité globale de 90,9 %¹⁷

TDRIG pour la détection du virus de la grippe

- **Les TDRG basés sur les antigènes,** sont pratiques mais leur sensibilité est variable :
 - rapides et au chevet du patient
 - résultat disponible en 15-30 min
 - donnent des indications sur la présence de la grippe dans la communauté en cas d'épidémie potentielle.

En cas de résultat négatif, des échantillons respiratoires doivent être prélevés pour le test de la grippe par RT-PCR.



Limites

- Sensibilité variable (10-70 %), donc passe à côté de nombreuses infections.
- Faux négatifs fréquents.
- Impossible de différencier un virus de grippe spécifique d'un autre (certains différencient A et B).
- Faux positifs sont fréquents en dehors de la saison de la grippe.
- Teste des échantillons de plusieurs patients.

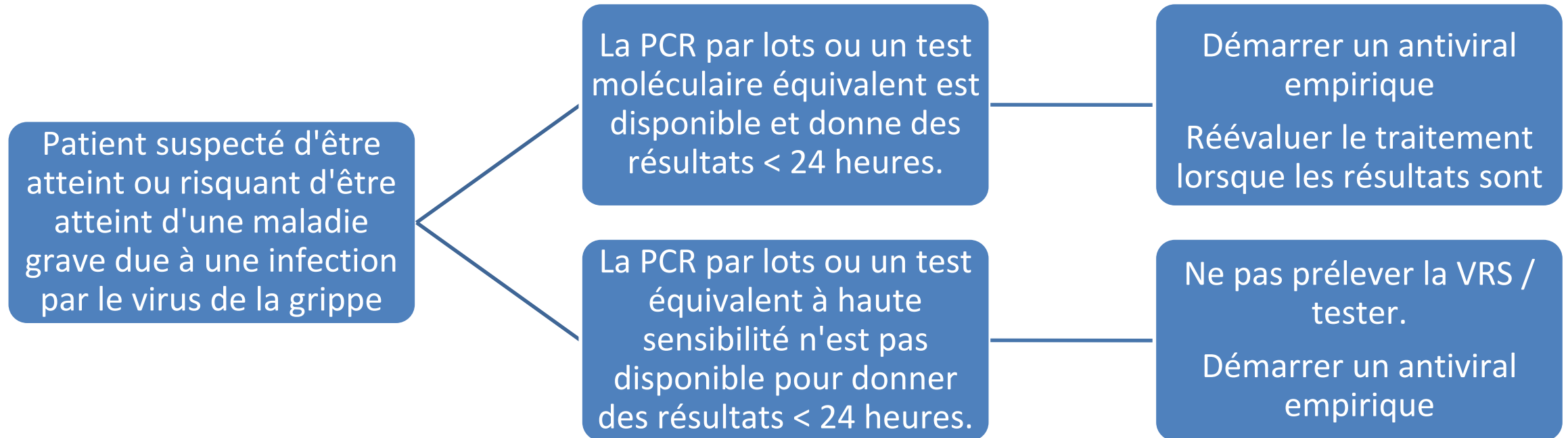
Autres techniques de laboratoire

Test	Méthode	Durée	Commentaires	IFI - Immunofluorescence
IFI	Détection de l'antigène	2 à 4 heures	<ul style="list-style-type: none">• Sensibilité modérée, spécificité élevée.	
Isolement du virus	Isolement du virus	jours	<ul style="list-style-type: none">• Sensibilité modérée, spécificité élevée.• Caractérisation génétique.• Caractérisation antigénique.• Sensibilité aux médicaments.	
Sérologie	Détection d'anticorps	jours	<ul style="list-style-type: none">• Prennent beaucoup de temps. Généralement sans intérêt clinique, sauf si la RT-PCR est négative ou si le prélèvement est tardif > 14 jours.• Nécessite des sérums appariés, à 14-21 jours d'intervalle.• Nécessite un laboratoire spécialisé.	

Traitement empirique des patients atteints d'une insuffisance respiratoire aiguë sévère (1/2)

- Les patients atteints d'une IRAS peuvent être diagnostiqués cliniquement comme ayant la grippe saisonnière sur la base de l'examen clinique dans le contexte de la présence du virus de la grippe saisonnière A ou B au sein de la communauté.
 - Utilisez l'algorithme de diagnostic figurant sur les diapositives suivantes.
- Les patients atteints d'une IRAS peuvent être suspectés d'infection par le virus de la grippe A (par exemple H5N1, H7N9) s'ils ont été récemment exposés à des volailles en zone endémique, mais nécessité d'un diagnostic de confirmation.
- **Les patients atteints d'une IRAS peuvent être suspectés d'infection par le virus COVID-19 s'ils ont récemment voyagé dans la zone touchée (définition du cas), mais nécessité d'un test de diagnostic de confirmation.**

Tester et traiter : au service des urgences en cas de grippe connue ou suspectée de circuler



Traitement empirique les patients atteints d'une IRAS (2/2)

- **Ne pas retarder le** traitement antiviral empirique contre la grippe saisonnière ou la grippe zoonotique A (par exemple, le virus de la grippe aviaire A) **et les anti-infectieux une éventuelle** pneumonie communautaire, dans l'attente des résultats **du laboratoire.**

Synthèse

- Chez les patients en IRAS ou avec pneumonie/sepsis, le diagnostic différentiel inclut les agents pathogènes communautaires ou nosocomiaux (agents pathogènes bactériens, fongiques et viraux) et doit être guidé par l'épidémiologie locale et les caractéristiques du patient.
- Suspectez les virus respiratoires à potentiel pandémique, tels que les virus de la grippe saisonnière A et B, s'il y existe une activité grippale saisonnière dans la communauté. Suspectez les virus de la grippe aviaire A, MERS-CoV, **COVID-19** ou un autre virus émergent si le facteur de risque d'exposition est présent.
- Ne retardez pas les actions de prévention des infections et les traitements standard (antimicrobiens empiriques) en attendant les résultats des tests diagnostiques.
- Prélever des échantillons des voies respiratoires supérieures pour les tests viraux par RT-PCR. Les prélèvements des voies respiratoires basses peuvent être utiles lorsque les prélèvements des voies respiratoires supérieures ne permettent pas de poser un diagnostic ou en cas de suspicion de zoonose ou d'émergence d'un virus respiratoire.

Remerciements

Contributeurs

Dr Cheryl Cohen, Institut national des maladies transmissibles (NICD), Johannesburg, Afrique du Sud

Dr Shabir Madhi, Université du Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud

Dr Niranjan Bhat, Université Johns Hopkins, Baltimore, États-Unis

Dr Tim Uyeki, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC), Atlanta, États-Unis

Dr Fred Hayden, Université de Virginie, États-Unis

Dr Owen Tsang, Administration hospitalière, Hôpital Princess Margaret, Hong Kong, RAS, Chine

Dr Leo Yee Sin, Hôpital Tan Tock Seng, Centre des maladies transmissibles, Singapour

Dr Janet Diaz, consultante de l'OMS, San Francisco CA, États-Unis

Dr Vu Quoc Dat, Université de médecine de Hanoi et Hôpital national des maladies tropicales, Hanoi, Viet Nam

Dr Natalia Pshenichnaya, Université médicale d'État de Rostov, Fédération de Russie

