



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département : Microbiologie**

**قسم : الميكروبيولوجيا**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : biologie moléculaire des microorganismes**

Intitulé :

---

**La pneumonie bactérienne, virale et fongique**

---

**Présenté et soutenu par : KOUIRA Cheima**

**Le : 09/2020**

**BERKANE Dhouha Ikram**

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** ABDELAZIZ Ouided (MCB- UFM Constantine).

**Rapporteur :** MEZIANI Meriem (MAA- UFM Constantine).

**Examineurs :** BENKAHOUL Malika (MCB- UFM Constantine).

*Année universitaire  
2019- 2020*

## **Remerciement**

Avant tout, nous tenons à remercier «Allah» le tout puissant, pour nous avoir donné la force et la patience.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre encadreur madame MEZIANI meriem (maitre assistante classe A à l'université des frères mentouri constantine I) pour son aide, sa compréhension et son soutien lors de la réalisation de ce travail.

Nos sincères remerciements vont à ABDELAZIZ Ouided (maitre de conférences classe B à l'université des frères mentouri constantine I) de nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Nous remercions également BENKAHOUL Malika (maitre de conférences classe B à l'université des frères mentouri constantine I) qui nous a fait l'honneur d'examiner notre modeste travail.

Nous remercions tous les professeurs de notre spécialité qui ont contribué à Acquérir nos connaissances.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles, qui nous ont toujours soutenues, à tous les étudiants et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire.

## **Dédicace**

À tous ceux qui souffrent de maladie sans accès au traitement

À tous ceux qui combattent la maladie

À toutes les âmes qui sont parties avant de surmonter la maladie

À mes chers collègues et nos souvenirs ensemble

À ma mère, À mon père

À tous les membres de ma famille

À ma binôme et meilleure amie Doha

À tous mes amies qui m'ont toujours aidé moralement et pratiquement

Sara, Feirouze, Rania, Nesrine

À toutes les personnes qui nous ont aidés de loin ou de près, directement ou indirectement, intentionnellement ou non

***Cheima***

## **Dédicace**

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents

Pour leur amour, leur soutien et leur encouragement

Spécialement ma mère qui m'a supporté et m'a aidé par ses précieux

conseils, elle était toujours à mes côtés

A mes frères Ahmed Rochdi, Yasser et Haitham qui me soutiennent tout le temps

A ma binôme et ma préférée amie Chaima

A tous les membres de ma famille

A mes amies fairouz, Rania, nada, Noussaiba, Rokia, Salsabil et Ibtihel A tous les gens qui m'ont aidé

A tous ceux qui me sont chers

A toute la promo de BMM 2019/2020

***Dhouha Jkram***

**Nom et prénom :** KOUIRA Cheima, BERKANE Dhouha Ikram

**Titre :** La pneumonie bactérienne, virale et fongique

**Résumé :**

La pneumonie est une infection des voies respiratoires inférieures qui est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Dans cette étude, qui a été collectée à partir de plusieurs références et études, nous avons traité des différents types et formes de pneumonie, tout en accordant une plus grande importance aux causes de la maladie. Presque Tous les germes responsables de la pneumonie, y compris les bactéries, virus et champignons, ont été abordés. En plus des méthodes de prélèvement d'échantillons et de diagnostics biologiques. Toutes les méthodes préventives ont également été indiquées, ainsi que le traitement : des traitements antibactériens, antiviraux et antifongiques utilisés pour traiter la pneumonie.

**Mots clés** pneumonie virale, pneumonie bactérienne, Pneumopathie fongique, diagnostic, traitement, vaccination.

**Name and Surname :** KOUIRA Cheima, BERKANE Dhouha Ikram

**Title :** Bacterial, viral and fungal pneumonia

**Abstract :**

Pneumonia is a lower respiratory tract infection that is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. In this study, which was collected from several references and studies, we dealt with the different types and forms of pneumonia, while placing more emphasis on the causes of the disease. Almost all of the germs responsible for pneumonia, including bacteria, viruses and fungi, have been addressed. In addition to methods of sample collection and biological diagnostics. All preventive methods were also indicated, as well as the treatment: antibacterial, antiviral and antifungal treatments used to treat pneumonia.

**Key words:** viral pneumonia, bacterial pneumonia, fungal pneumonia, diagnostic, treatment, vaccination.

**الإسم و اللقب :** كويرة شيماء، بركان ضحى إكرام

**التلخيص :** الالتهاب الرئوي البكتيري والفيروسي والفطري

الالتهاب الرئوي هو التهاب في الجهاز التنفسي السفلي يعد واحدا من الأسباب الرئيسية للمراضة والوفيات في جميع أنحاء العالم. في هذه الدراسة المراجعة من عدة مراجع ودراسات، تناولنا الأنواع والأشكال المختلفة للالتهاب الرئوي، مع التركيز بشكل أكبر على مسببات المرض. كما تم التطرق تقريبا لجميع الجراثيم المسؤولة عن الالتهاب الرئوي، بما في ذلك البكتيريا والفيروسات والفطريات. بالإضافة إلى طرق جمع العينات والتشخيص البيولوجي. كما تم الإشارة إلى جميع الطرق الوقائية و العلاجية: مضادات البكتيريا والفيروسات والفطريات المستخدمة لعلاج الالتهاب الرئوي.

**الكلمات المفتاحية:** الالتهاب الرئوي الفيروسي، الالتهاب الرئوي البكتيري، الالتهاب الرئوي الفطري، التشخيص، التشخيص، العلاج، التطعيم.

## Liste des abréviations

**µl** : micro Litre

**Ac** : anticorps

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ADNc** : acide désoxyribonucléique complémentaire

**ARN** : acide ribonucléique

**BAL** : Bronchoalveolar lavage

**BLSE** : bêta-lactamase à spectre étendu

**C1G** : Céphalosporines de première génération

**C3G** : Céphalosporines de troisième génération

**CF** : complement fixation

**CPE** : effet cytopathogène

**CRM197** : Matériau réactif croisé197

**DM** : Diabète mellitus

**ECP** : Effet cytopathogène

**FDA** : Food and Drug Administration

**GCSH** : Greffe de cellules souches (HSCT)

**GG** : Gomori-Grocott

**GNRs** : gram negative rods

**HA** : Hémagglutinine

**HAP** : Hospital-acquired pneumonia

**HEp-2** : Human epithelial type 2

**ID** : immunodiffusion

**IF** : immunofluorescence

**IRI** : Les infections des voies respiratoires inférieures (URTI)

**IRS** : Les infections des voies respiratoires supérieures (LRTI)

**IVRS** : Les infections des voies respiratoires supérieures

**LCR** : liquide céphalo-rachidien

**M1** : Protéine matricielle

**M2** : Protéine membranaire

**MDCK** : Madin-Darby canine kidney

**MGG** : May-Grünwald-Giemsa

**MK2** : Macacus kidney

**MRC5** : Medical research council

**MSSA** : *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline

**NA** : Neuraminidase

**NEP** : Protéine d'exportation nucléaire

**NP** : Nucléoprotéine

**NS1** : Protéine non structurale

**PAC** : La pneumonie aiguë communautaire

**PAV** : Pneumonie associée au ventilateur

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PPC** : La pneumonie à *Pneumocystis carinii*

**PSB** : Protected sample brushes

**RT** : reverse transcription

**RT-PCR** : Reverse transcriptase polymerase chain reaction

**SARM** : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> les différentes formes cliniques des pneumonies .....	54
<b>Tableau 2 :</b> lignées cellulaires préférées pour l'isolement viral.....	69
<b>Tableau 3 :</b> Antibiotiques habituellement actifs selon le germe.....	89
<b>Tableau 4 :</b> Antifongiques habituellement actifs selon le germe.....	95
<b>Tableau 5 :</b> Antiviraux habituellement actifs selon le virus.....	106

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Détail des poumons.....	4
<b>Figure 02</b> : Détail d'une branche (sans anneaux cartilagineux).....	4
<b>Figure 03</b> : Theodor Albrecht Edwin Klebs.....	6
<b>Figure 04</b> : PFLA: comblement des espaces aériens, respect des parois alvéolaires.....	10
<b>Figure 05</b> : Pneumonie franche lobaire aiguë du lobe moyen Évolution sous traitement en radiographie.....	11
<b>Figure 06</b> : broncho-pneumonies en radiographie.....	11
<b>Figure 07</b> : pneumonie interstitielle en radiographie.....	12
<b>Figure 08</b> : pneumopathie virale : VRS cellules géantes, conséquence de l'effet cytopathogène, jeunes enfants < 2 ans.....	12
<b>Figure 09</b> : pneumopathie virale : V influenza, para influenza, adénovirus.....	12
<b>Figure 10</b> : Clichés microscopiques de <i>Streptococcus pyogenes</i> .....	15
<b>Figure 11</b> : Colonies de <i>L. pneumophila</i> avec atypique apparence de colonie cultivée sur gélose GVPC.....	17
<b>Figure 12</b> : Frottis d'empreinte pulmonaire d'un patient mortellement infecté par le sérotype 1 de <i>L. pneumophila</i> .....	17
<b>Figure 13</b> : PhotoUaph. Micrographie électronique de <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	21
<b>Figure 14</b> : Colonies sphériques de <i>M. pneumoniae</i> poussant sur gélose SP4.....	21
<b>Figure 15</b> : Schéma proposé pour la division cellulaire et la duplication de la structure d'attachement terminal chez <i>M. pneumoniae</i> .....	21
<b>Figure 16</b> : Bronchopneumonie aiguë. Une image microscopique d'une bronchopneumonie aiguë causée par <i>S. aureus</i> .....	23
<b>Figure 17</b> : Cycle de vie des organismes chlamydiens.....	24
<b>Figure 18</b> : pneumonie nécrosante causée par <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	26
<b>Figure 19</b> : <i>Pneumocystis jiroveci</i> classique.....	28
<b>Figure 20</b> : Aspergillose invasive.....	29
<b>Figure 21</b> : Infection à <i>Cryptococcus neoformans</i> .....	31
<b>Figure 22</b> : Infection à <i>Histoplasma capsulatum</i> .....	32
<b>Figure 23</b> : <i>Coccidioides spp</i> infection.....	33

<b>Figure 24 :</b> Infection à <i>Blastomyces dermatitidis</i> .....	35
<b>Figure 25 :</b> Caricature montrant l'architecture du virus de la grippe.....	37
<b>Figure 26 :</b> Protéines du RSV et leurs fonctions et emplacement dans le virion.....	39
<b>Figure 27 :</b> Photomicrographies de cellules infectées par le RSV et de structures virales associées.....	40
<b>Figure 28 :</b> Micrographie électronique des particules de HMPV.....	42
<b>Figure 29 :</b> Diagramme schématique de la particule de métapneumovirus humain.....	42
<b>Figure 30 :</b> <i>Rhinovirus</i> infection .....	44
<b>Figure 31 :</b> Structure du virion du <i>coronavirus</i> .....	46
<b>Figure 32 :</b> Émergence de coronavirus à partir de réservoirs zoonotiques.....	47
<b>Figure 33 :</b> <i>Adenovirus</i> .....	48
<b>Figure 34 :</b> Radiographies pulmonaires d'admission de 2 adultes atteints d'infections sévères à <i>adenovirus</i> de type 7.....	49
<b>Figure 35 :</b> Radiographie thoracique d'un enfant de 5 ans atteint de pneumonie communautaire nécrosante associée au HPIV3.....	50
<b>Figure 36 :</b> Les tomodensitogrammes à haute résolution (collimation 1,0 mm) obtenus à partir d'un homme de 39 ans atteint de pneumonie à <i>Virus herpes simplex</i> développé.....	52
<b>Figure 37 :</b> La photomicrographie d'un échantillon pathologique obtenu par biopsie pulmonaire ouverte montre une prolifération fibroblastique interstitielle et une formation de membrane hyaline.....	53
<b>Figure 38 :</b> pus sur gélose au sang frais.....	59
<b>Figure 39 :</b> prélèvement du gorge (gélose au sang frais).....	59
<b>Figure 40 :</b> expectoration (gélose au sang cuit ou gélose chocolat).....	60
<b>Figure 41 :</b> test des antigènes solubles urinaires.....	63
<b>Figure 42 :</b> lecture de test des antigènes solubles urinaires .....	63
<b>Figure 43 :</b> Recherche d'anticorps par immunofluorescence.....	64
<b>Figure 44 :</b> Réaction en chaîne par polymérase.....	66
<b>Figure 45 :</b> Principe des systèmes de dosage immunologique direct pour la détection de l'antigène viral dans les fluides corporels et les exsudats.....	72
<b>Figure 46 :</b> un antibiogramme .....	81
<b>Figure 47 :</b> un antibiogramme .....	82

<b>Figure 48</b> : développement de médicaments à base de pénicilline.....	84
<b>Figure 49</b> : activité des céphalosporines par génération.....	86
<b>Figure 50</b> : Développement historique des agents antifongiques.....	95
<b>Figure 51</b> : Agents antiviraux nucléosidiques.....	97
<b>Figure 52</b> : le lien clivé par l'action de la neuraminidase.....	99
<b>Figure 53</b> : Réplication virale et site d'action des agents antiviraux.....	101
<b>Figure 54</b> : Coloration pulmonaire chez les souris traitées ou non avec HMPV MAb 338..	103
<b>Figure 55</b> : Structures de quelques médicaments testés pour l'activité anti-SRAS-CoV-2...	105

## Tables de matières

Remerciement	
Résumé	
Liste des abréviations .....	i
Liste des tableaux .....	iii
Liste des figures.....	iv
Introduction .....	1
Chapitre I : Généralités sur la pneumonie .....	3
1 Anatomie et physiologie pulmonaires : .....	3
2 Historique de la pneumonie : .....	4
3 Définition : .....	6
4 Epidémiologie : .....	7
5 Agents étiologique : .....	8
6 Physiopathologie : .....	9
7 Types de pneumonie : .....	10
8 Mode de transmission : .....	12
9 Durée de la maladie : .....	13
10 Période d'incubation : .....	13
11 Période de contagiosité : .....	13
12 Diagnostique : .....	13
13 Traitement : .....	13
Chapitre II : Agent étiologique .....	14
1 Pneumonie bactérienne : .....	14
1.1 <i>Streptococcus pneumoniae</i> : .....	14
1.2 <i>Haemophilus influenzae</i> : .....	15
1.3 <i>Ligionella pnemophila</i> : .....	17
1.4 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> : .....	18
1.5 <i>Staphylococcus aureus</i> : .....	22
1.6 <i>Chlamydia pneumoniae</i> : .....	23
1.7 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : .....	25
1.8 Les entérobactéries : .....	26
1.9 Autre bactéries : .....	26

2.	Pneumonie fongique : .....	27
2.1	<i>Pneumocystis jirovecii</i> : .....	27
2.2	<i>Aspergillus ssp</i> : .....	28
2.3	<i>Cryptococcus neoformans</i> : .....	29
2.4	<i>Histoplasma capsulatum</i> : .....	31
2.5	<i>Coccidioides spp</i> : .....	32
2.6	<i>Blastomyces dermatitidis</i> : .....	34
2.7	<i>Candida ssp</i> : .....	35
3	Pneumonie virale : .....	36
3.1	Virus de la grippe ( <i>Influenza virus</i> ) : .....	36
3.2	<i>Pneumovirus</i> : .....	38
3.3	<i>Métapneumovirus</i> humain (HMPV) : .....	41
3.4	<i>Rhinovirus</i> : .....	43
3.5	<i>Coronavirus</i> : .....	45
3.6	<i>Adenovirus</i> : .....	47
3.7	<i>Parainfluenzae</i> humain (HPIV) : .....	50
3.8	<i>Herpes virus simplex (HSV)</i> : .....	51
Chapitre III : Diagnostic .....		54
1	Méthodes de diagnostic : .....	54
1.1	Clinique : .....	54
1.2	Radiographie : .....	55
1.3	Microbiologique : .....	55
1.3.1	Les prélèvements microbiologiques respiratoires : .....	55
1.3.2	Diagnostic microbiologique de la pneumonie bactérienne : .....	57
1.3.3	Diagnostic microbiologique de la pneumonie virale : .....	66
1.3.4	Diagnostic microbiologique de la pneumonie fongique : .....	73
Chapitre IV : Traitement .....		80
1	Traitement antimicrobien : .....	80
1.1	Les antibiotiques : .....	80
1.1.1	La résistance bactérienne : .....	80
1.1.2	Test d'activité antibiotique : .....	80
1.1.3	Le choix d'antibiothérapie : .....	82
1.1.4	Traitement antibiotique de la pneumonie : .....	82
1.2	Les antifongiques : .....	89

1.2.1	Résistance aux antifongiques : .....	90
1.2.2	Test d'activité antifongique : .....	90
1.2.3	La thérapie antifongique : .....	91
1.2.4	Traitement antifongique de la pneumonie : .....	91
1.3	Les antiviraux : .....	96
1.3.1	Thérapie antivirale : .....	96
1.3.2	La base biologique de la résistance : .....	96
1.3.3	Virus de la grippe (Virus de l'Influenzae): .....	97
1.3.4	Virus respiratoire syncytial : .....	99
1.3.5	<i>Rhinovirus</i> humain : .....	101
1.3.6	<i>Metapneumovirus</i> humain : .....	102
1.3.7	<i>Adenovirus</i> : .....	103
1.3.8	<i>Coronavirus</i> : .....	103
1.3.9	<i>Parainfluenza</i> humain (HPIV) : .....	105
1.3.10	<i>Herpes virus</i> : .....	106
2	Vaccination : .....	107
2.1	Définition du vaccin : .....	107
2.2	Bactéries : .....	107
2.3	Virus : .....	110
2.4	Les champignons : .....	113
3	Prévention contre la pneumonie : .....	115
	Conclusion.....	116
	Références bibliographiques .....	118

## **INTRODUCTION**

## Introduction

Les infections respiratoires aiguës peuvent toucher n'importe quel organe de l'appareil respiratoire : l'oreille moyenne, le nez ou encore les poumons. La pneumonie est une forme grave d'infection aiguë des voies respiratoires basses qui s'attaque spécifiquement aux poumons.

C'est une maladie qui peut survenir en n'importe quelle saison et sous n'importe quel climat, l'agent causal n'en est pas le froid mais un microbe inhalé (bactérie, virus ou champignon) responsable d'une inflammation aigue pulmonaire, parfois extensive et mortelle. Un grand nombre d'agent infectieux peuvent causer la pneumonie. Les germes varient en fonction de l'état du système immunitaire de l'hôte, plus fréquent chez les petits enfants et les immunodéprimés.

Les patients atteints de pneumonie peuvent avoir des symptômes différents selon le type de pneumonie, l'âge du patient et le contexte d'apparition. De nombreux paramètres entrent en ligne de compte pour diagnostiquer la pneumonie. Des tableaux cliniques, une radiographie du thorax, et des méthodes biologique ; Un hémogramme, une culture des expectorations et etc. sont très utiles au diagnostic.

Pour le traitement des antibiotique sont utilisé pour la pneumonie bactérienne et pour les virus généralement il n ya pas de traitement spécifique mais des antiviraux peuvent être utilisés et concernant las champignons il ya les antifongique. Il peut utiliser des hydratation et oxygène et aide respiratoire comme des traitements de soutien.

Notre mémoire englobe deux parties :

Les deux premiers chapitres qui représentent la partie théorique, qui donnent brièvement l'historique de la maladie, l'anatomie des poumons, la localisation des microorganismes dans les poumons une définition, une classification des agents étiologiques et ...etc. et surtout les techniques de diagnostic microbiologique.

Les deux derniers chapitres qui représentent un résumé des différentes études qui ont fourni les plus importantes méthodes de diagnostic biologique. En plus, des plus importants traitements approuvés pour lutter contre les germes responsables de la pneumonie dans le monde et comment les prévenir.

Notre étude a pour but de faire la lumière sur tous les germes responsables de l'apparition de la pneumonie et à clarifier les meilleures et les plus rapides méthodes pour le diagnostic biologique et l'analyse de leur sensibilité aux antibiotiques, aux antiviraux et aux antifongiques couramment utilisés par les patients partout dans le monde.

Notre étude a pour objectifs :

But générale :

- Étudier la pneumonie bactérienne, virale et fongique autour de monde.

Objectifs spécifiques :

- Décrire les aspects étiologiques de la pneumonie.
- Identifier le traitement antimicrobien utilisé et la sensibilité des germes au traitement.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITES SUR LA PNEUMONIE**

## Chapitre I : Généralités sur la pneumonie

### 1 Anatomie et physiologie pulmonaires :

Les poumons sont des structures du système respiratoire de texture spongieuse, permettant l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone. Dont le but de fournir l'oxygène aux cellules de tous les organes.

#### Position :

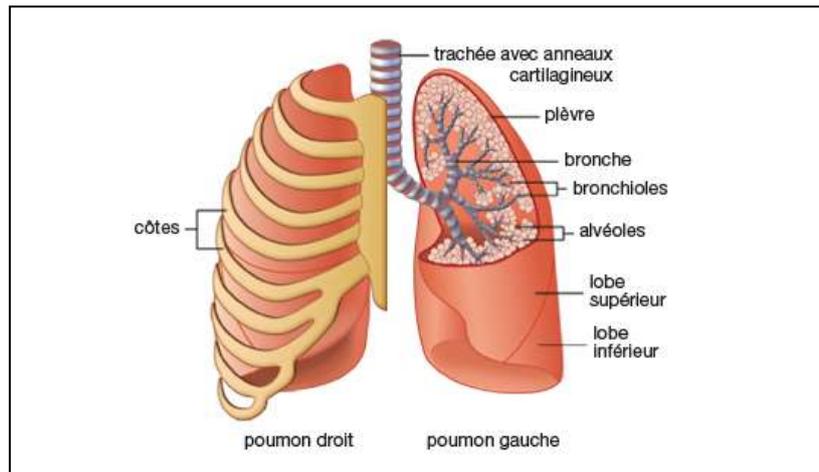
Les poumons sont situés dans le thorax, au dessus du diaphragme. Au sein de la cage thoracique Les deux poumons, droit et gauche, sont séparés par le médiastin, situé au centre et composé notamment du cœur et chaque poumon est entouré par la cavité pleurale formée à partir de deux membranes interne et externe appelés plèvres.

#### Structure globale des poumons :

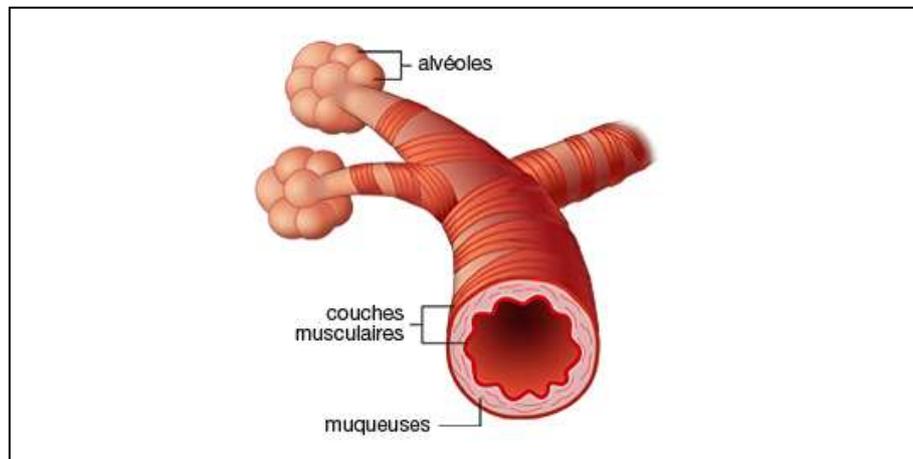
Les poumons sont divisés en lobes par des scissures et ils ne sont pas identiques, Le poumon droit comprend trois lobes et le gauche deux. Chaque lobe se compose et fonctionne comme un petit poumon. Ils contiennent des ramifications de bronches ainsi que des artères et des veines pulmonaires (*Poumons - Anatomie, Pathologies, Traitements*, s. d.)

Les poumons droit et gauche sont reliés par la trachée, Gros conduit respiratoire en provenance du larynx et permet à l'air de traverser les poumons la trachée se sépare en deux bronches souches (bronches primaires) ces bronches se séparent à nouveau pour former des bronches secondaires (lobaires) Chaque bronche secondaire va dans un lobe. Les bronches lobaires se ramifient ensuite pour donner naissance à des bronches de plus en plus petites pour finir en bronchioles qui sont des branches très fines sans cartilage et qui se terminent par les alvéoles pulmonaires et sont des minuscules sacs poreux très nombreuses (environ 200 millions) en forme de bulle pleins d'air où les échanges gazeux ont lieu. (*Anatomie et physiologie*, s. d.)

L'artère pulmonaire se divise de la même manière que les bronches et se termine en capillaires pulmonaires qui entourent les alvéoles et c'est à travers leurs parois que se font les échanges gazeux.



**Figure 1:** Détail des poumons (CHUV, 2019).



**Figure 2:** Détail d'une branche (sans anneaux cartilagineux) (CHUV, 2019).

## 2 Historique de la pneumonie :

Le mot pneumonie vient du grec πνεύμων (pneúmōn) qui signifie "poumon". La pneumonie est connue depuis longtemps, spécifiquement en 370 avant JC par Hippocrate. Elle était définie par une fièvre avec douleur, toux et crachats.

En 1135–1204 AD, Maimonides a observé les symptômes de base qui surviennent dans la pneumonie et qui ne manquent jamais sont les suivants: fièvre aiguë, douleur pleurétique collante sur le côté, courtes respirations rapides, pouls dentelé et toux. La description clinique est assez similaire à celles que l'on trouve dans les manuels modernes.

En 1875, le pathologiste allemand Edwin Klebs a observé pour la première fois des bactéries au microscope dans les voies respiratoires des personnes mortes de pneumonies, ce qui constituait une avancée majeure dans la lutte contre la pneumonie.

En 1882 et 1884, les premiers travaux identifiant les deux causes bactériennes courantes, *Streptococcus pneumoniae* et *Klebsiella pneumoniae*, ont été réalisés par Carl Friedländer et Albert Fraenkel. Grâce à la coloration de Gram (technique de bactériologie toujours utilisée de nos jours) Friedländer identifie deux bactéries le pneumocoque qui avait déjà été isolé de la salive par Louis Pasteur en 1880 et l'*haemophilus*. Montrer que la pneumonie pouvait être causée par plus d'un micro-organisme.

En 1918, Sir William Osler, connu comme "le père de la médecine moderne", a apprécié la mort et l'invalidité causée par la pneumonie, la décrivant comme le "capitaine des hommes de la mort". car elle avait dépassé la tuberculose en mortalité. Osler a également décrit la pneumonie comme "l'ami du vieil homme", car la mort était souvent rapide et indolore lorsqu'il existait des moyens de mourir beaucoup plus lents et plus douloureux.

en 1938, Hobart Riemann, chef du département de médecine du Jefferson College of Medicine était le premier à décrire La pneumonie virale. A partir d'établir la pratique de l'écriture de routine d'une pneumonie dans les cas où une pneumonie apparaît et donc une distinction est notée entre les souches virales et bactériennes.

En les années 1900, Avec l'avènement de la pénicilline et d'autres antibiotiques, des techniques chirurgicales modernes et des soins intensifs au XXe siècle, la mortalité due à la pneumonie chuté brusquement dans le monde développé.

En 1977, la vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* chez l'adulte a commencé.

En 1988, la vaccination des nourrissons contre *Haemophilus influenzae* de type B a commencé.

En 2000, la vaccination contre *Streptococcus pneumoniae* chez l'enfant a commencé.

Ces développements ont amélioré les résultats pour les personnes atteintes de pneumonie et entraîné une baisse spectaculaire du nombre de cas peu de temps après. (*Vaccination - Histoire des épidémies et de la vaccination - Le Pneumocoque [CHU de Montpellier], s. d.*)



**Figure 3:** Theodor Albrecht Edwin Klebs (wikipedia, 2020).

### 3 Définition :

Le terme « pneumonie » correspond aux pneumopathies d'origine infectieuse. Qui peut être causée par des agents infectieux, bactériens, viraux ou champignons. Les plus courants sont *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* type b (Hib) à l'origine de la pneumonie bactérienne, le virus respiratoire syncytial (VRS) et *Pneumocystis jirovecii* pour les champignons. La pneumonie est une forme grave d'infection aiguë des voies respiratoires basses qui s'attaque spécifiquement aux poumons, Lorsque le microbe attaque les poumons, le corps déclenche une réaction d'inflammation des structures du poumon profond (alvéoles, bronchioles, et interstitium) ou les alvéoles de l'un ou des deux poumons se remplissent de pus et de liquide inflammatoire, ce qui diminue l'absorption d'oxygène et gêne la respiration.

La maladie généralement provoque la toux, la fièvre et des difficultés respiratoires. Sa gravité peut varier selon le germe en cause de légère à très grave et potentiellement mortelle. Il est plus dangereux pour les nourrissons, les jeunes enfants, les personnes de plus de 65 ans et les personnes ayant un système immunitaire affaibli ou des problèmes de santé Tels que Les maladies chroniques qui sont considérées comme l'une des causes les plus importantes de pneumonie, telles que: l'asthme, les maladies cardiaques, le cancer ou le diabète.

Un cas suspect de pneumonie est repéré grâce aux symptômes cliniques et la confirmation du diagnostic est faite à l'aide d'une radiographie ou d'examen de laboratoire.

Les pneumonies sont généralement subdivisées en pneumonies communautaires, en pneumonies nosocomiales et en pneumonies chez le patient immunodéprimé sévère :

**La pneumonie communautaire (PC) :** Extrahospitalière et représente l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes à travers le monde qui est acquise en dehors de l'hôpital ou dans les 48 premières heures d'admission en milieu hospitalier.

elle est surtout d'origine bactérienne fréquent tels que *Streptococcus pneumoniae* , *Haemophilus influenzae* et *mycoplasma pneumoniae*. (*Forum Médical Suisse - Pneumonie communautaire et nosocomiale*, 2018).

**La pneumonie nosocomiale** : est acquise à l'hôpital après un séjour hospitalier supérieur à 48 heures, elles sont liées à des germes tels que *Staphylococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa* et *acinetobacter spp.*(*Forum Médical Suisse - Pneumonie communautaire et nosocomiale*, 2018).

**Les pneumonies de l'immunodéprimé** : sont graves et résultent de la rupture de l'équilibre entre hôte et environnement par faillite du système immunitaire avec un spectre d'agents pathogènes plus vaste ; des agents pathogènes bactériens et viraux et des agents pathogènes opportunistes tels que *Pneumocystis jirovecii*.

#### 4 Epidémiologie :

Les infections respiratoires basses représentent une des principales causes de décès à travers le monde (25% de morbidité et d'hospitalisation à cause des infections respiratoires aiguës (IRA) en Algérie) et la pneumonie est une maladie courante environ 1 % de l'ensemble des infections respiratoires, qui touche environ 450 millions de personnes par an et qui se produit dans toutes les régions du monde affecte les enfants et les familles partout dans le monde. C'est une cause majeure de décès parmi tous les groupes d'âge, entraînant 4 millions de décès (7% du total des décès dans le monde) chaque année. Avec une mortalité entre 0 et 5 % pour les formes les moins sévères, traitées au domicile et entre 10 et 20 % pour les formes graves hospitalisées. (*OMS | Epidémiologie et étiologie de la pneumonie chez l'enfant*, 2008).

Les taux d'infection sont les plus élevés (70%) dans des pays en voie de développement, en particulier dans les pays Asie du Sud-est et en Afrique subsaharienne.

##### ❖ Pneumonie chez les enfants :

Mondiale, la pneumonie est la principale cause simple de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans selon l'OMS. 75% des cas de pneumonie invasive se produisent chez les enfants de moins de 2 ans. Il en résulte environ 156 millions de nouveaux épisodes de pneumonie chaque année dans le monde. Dont 96.7% dans les pays en développement. La plupart des cas se produisent en Inde (27.5%), en Chine (13.4%), au Pakistan (6.4%) et également en grands nombres au Bangladesh, en Indonésie et au Nigéria (3.8% pour chacun de ces pays). Il est estimé que la pneumonie cause 15% du nombre total de décès d'enfants de moins de 5 ans. 922 136 enfants de moins de 5 ans sont morts de pneumonie en 2015.(*WHO | Epidemiology and etiology of childhood pneumonia*, 2008).

En Algérie, les infections respiratoires basses sont 43% des motifs de cause de morbidité extrahospitalière et 19% de morbidité hospitalière en 2010.

Les facteurs de risque principaux pour l'incidence de la pneumonie d'enfance sont généralement la malnutrition, le manque d'allaitement au sein, le poids à la naissance inférieur, la pollution de l'air d'intérieur et le manque de couverture par la vaccination antirougeoleuse.

#### ❖ **Pneumonie chez les adultes :**

Les pneumonies sont plus fréquentes et plus graves chez les sujets âgés. L'incidence de la maladie est de 10 à 16 pour 1 000 personnes par an, avec un risque de survenue 3 à 10 fois plus élevé après 65 ans. La pneumonie est inquiétante dans des pays développés dans les adultes au-dessus de l'âge 65. Les études des hospitalisations pneumonie-associées aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Danemark, et aux Pays-Bas. Aux Etats-Unis en 2010, approximativement 1,1 millions de patients ont été hospitalisés pour la pneumonie. Selon la statistique environ 26.000 personnes sont mortes de la pneumonie et de la grippe en Angleterre et au Pays de Galles en 2013. (*Épidémiologie de Pneumonie*, 2018).

En Algérie, les infections respiratoires basses sont 20 à 36% de motifs de consultation dont 5 à 10% sont hospitalisé en 2010.

La cause peut être liée au vieillissement de la population et aux augmentations d'autres maladies chroniques et la faiblesse de système immunitaire.

## **5 Agents étiologique :**

Les organismes les plus retrouvés sont les bactéries :

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Staphylococcus aureus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Les Entérobactéries

Il ya aussi :

- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*

Pneumonie à virus :

- *virus influenza*
- *virus respiratoire syncytial (VRS)*
- *Métapneumovirus humain (HMPV)*
- *Corona virus (HCoV)*
- *Adénovirus (AdV)*
- *Rhinovirus (HRV)*
- *Parainfluenza virus humain (HPIV)*
- *Herpes virus*

Pneumonie à champignons :

- *Pneumocystis jiroveci*
- *Aspergillus ssp*
- *Cryptococcus neoformans*
- *Histoplasma capsulatum*
- *Coccidioides ssp*
- *Blastomyces dermatitidis*
- *Candida ssp*

## **6 Physiopathologie :**

La pneumonie comme toute infection, rencontre par un microorganisme caractérisé par son inoculum, virulence et résistance aux antibiotiques et l'hôte avec les défenses perturbées.

Les défenses locales des voies respiratoires sont divisées en deux parties ; partie mécanique qui est le nasopharynx et l'escalator mucociliaire qui permet d'éliminer les fausses routes et expulser les particules inhalées et partie cellulaire aspécifique qui est des macrophages alvéolaires et polynucléaires neutrophiles ou spécifique qui est l'immunité humorale ou cellulaire.

Ces mécanismes de défense locaux normalement éliminent la faible quantité de pathogènes avant le développement d'infection.

Le volume des inhalations pathogènes, diminution des défenses locales (tabagisme, BPCO, insuffisance cardiaque), diminution des défenses générales (dénutrition, maladies chroniques, déficit immunitaire), ces éléments sont les

principaux facteurs de risque et de développement d'infection. (Catherinot et al., 2014).

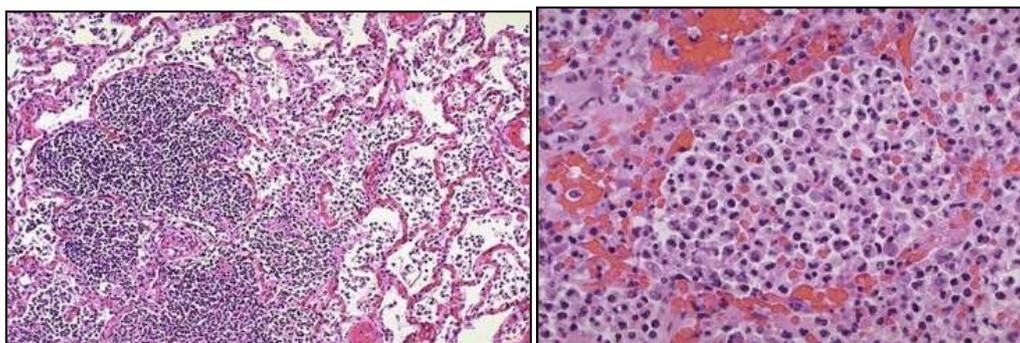
Le germe prolifère dans le poumon et déclenche une réaction inflammatoire, avec exsudation d'un liquide plein de protéines. Ce mucus fournit un milieu idéal pour sa multiplication.

## 7 Types de pneumonie :

Classiquement la pneumonie se regroupe selon le lieu anatomique de l'infection en trois types ; pneumonie alvéolaire, broncho-pneumonie et pneumonie interstitielle.

### Pneumonie lobaire :

Alvéolaire, ou franche, Infection bactérienne affectant une grande partie ou la totalité du lobe et perturbe les mécanismes de défense et remplissage des espaces alvéolaires par un exsudat associant l'œdème fluide et les polynucléaires et les macrophages avec une possibilité de destruction tissulaire. Généralement causée par le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). Caractérisée par un début brutal et survenant après un à deux jours d'indisposition. Les signes sont : une toux sèche, une fièvre, un frisson intense, un malaise général intense, un point de côté qui bloque la respiration, une dyspnée progressive. La radiographie thoracique au 2eme jour montre une opacité homogène et dense, systématisée à un lobe, traversée par un bronchogramme aérique.(DIALLO, 2014).



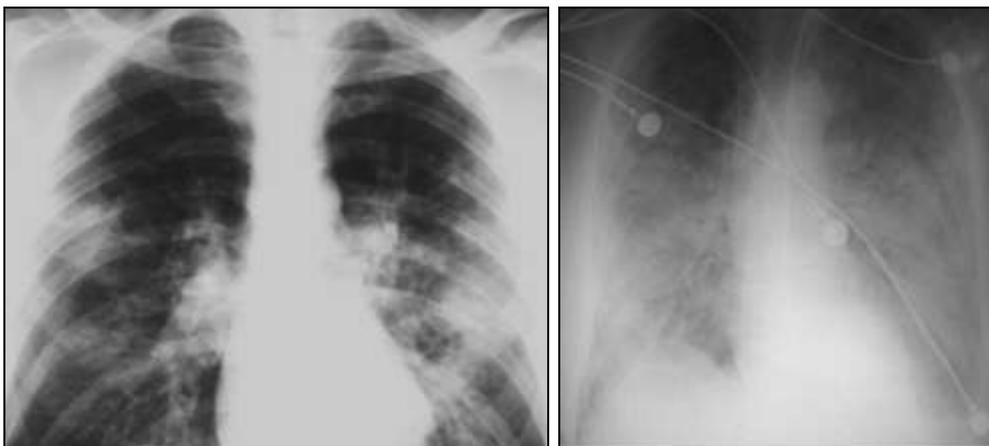
**Figure 4:** PFLA: comblement des espaces aériens, respect des parois alvéolaires (LOMBARD Vincent, 2013).



**Figure 5:** Pneumonie franche lobaire aiguë du lobe moyen Évolution sous traitement en radiographie (LOMBARD Vincent, 2013).

### **Broncho-pneumonie :**

Pneumonie bactérienne typique plus agressive (*généralement S. aureus, H. influenzae, Pseudomonas aeruginosa* et Les anaérobies). pouvant toucher les bronches (bronchites) avec plus de destruction tissulaire et moins d'œdème. Se caractérise par des signes généraux (fièvre, malaise, frissons, myalgies) et des signes spécifiques (dyspnée, douleur thoracique, toux, expectoration). La radiographie pulmonaire de face objective montre un foyer non systématisé bien limité et l'évolution est favorable en quelques jours. La gravité d'une infection broncho-pulmonaire est liée à l'âge du malade et à l'existence de comorbidités (DIALLO, 2014).



**Figure 6:** broncho-pneumonies en radiographie (LOMBARD Vincent, 2013).

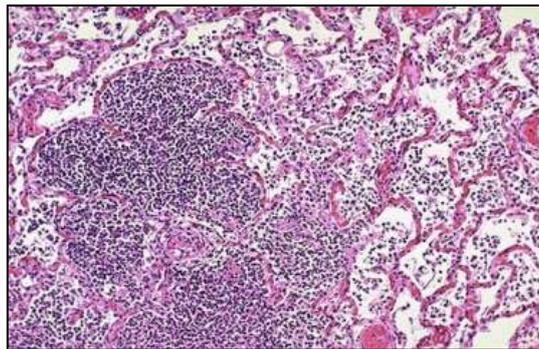
### **Pneumonie interstitielle :**

Est causée par des virus ou mycoplasme. C'est une pneumonie atypique où les signes fonctionnels sont généralement discrets et progressifs avec l'absence des signes physiques. Souvent précédée d'une infection rhino-pharyngée avec toux, douleurs

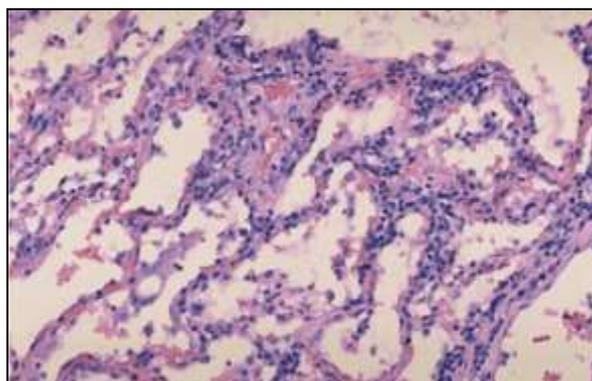
thoraciques, céphalées, myalgies. Touchant le tissu pulmonaire interstitiel c'est-à-dire le tissu compris entre les alvéoles se caractérise par l'absence de sécrétion de type exsudative des alvéoles, et l'inflammation du tissu interstitiel pulmonaire. Caractérisée par des infiltrats peu denses non systématisés, mal limités. (DIALLO, 2014).



**Figure 7 :** pneumonie interstitielle en radiographie (LOMBARD Vincent, 2013).



**Figure 8 :** pneumopathie virale : VRS cellules géantes, conséquence de l'effet cytopathogène, jeunes enfants < 2 ans (LOMBARD Vincent, 2013).



**Figure 9 :** pneumopathie virale : V influenza, para influenza, adénovirus (LOMBARD Vincent, 2013).

## 8 Mode de transmission :

Généralement, la transmission se fait par contact direct ou indirect avec des sécrétions respiratoires ou par projection de gouttelettes. Il varie selon l'agent

infectieux, les transmissions de virus et de bactéries et fréquente. Dans le cas de pneumonie bactérienne généralement la personne malade et déjà porteuse de la bactérie et la pneumonie fait a la suite d'une IVRS.

### **9 Durée de la maladie :**

La durée de la pneumonie dépend du pathogène, comorbidité et la présence d'autre complication.

### **10 Période d'incubation :**

Varie selon le pathogène, elle dure de quelque jours a quelque semaine pour les bactéries et de 1 à 10 jours pour le virus.

### **11 Période de contagiosité :**

Il varie selon l'agent pathogène, pour la pneumonie bactérienne, la contagiosité diminue progressivement après 24 à 48 heures et pour la pneumonie virale, la période de contagiosité dure pendant toute la maladie et débute un peu avant que Les symptômes apparaissent.

### **12 Diagnostique :**

Examens microbiologiques spécifiques (Hémoculture, Examen cytobactériologique des crachats, Antigène urinaire, Sérologies, Les marqueurs de l'inflammation, La PCR...etc.) et la radiographie thoracique permet de confirmer la pneumonie.

### **13 Traitement :**

Des antibiotique sont utilisé pour la pneumonie bactérienne et pour les virus généralement il n ya pas de traitement spécifique mais des antiviraux peuvent être utilisés et pour las champignons il ya les antifongique.

Il peut utiliser des hydratation et oxygène et aide respiratoire comme des traitements de soutien.

**CHAPITRE II**  
**AGENT ETIOLOGIQUE**

## Chapitre II : Agent étiologique

### 1 Pneumonie bactérienne :

La pneumonie est la forme la plus grave des infections aiguës des voies respiratoires inférieures, l'infection bactérienne résulte de la première pénétration de pathogène qui sont des bactéries extracellulaires comme *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* et des bacilles intracellulaires comme *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Chlamydia pneumoniae*. La colonisation de ces bactéries diminue l'absorption d'oxygène et gêne la respiration. Les bactéries sont la cause la plus fréquente de pneumonie chez les adultes. La pneumonie bactérienne affecte souvent un seul lobe du poumon et la condition appelée pneumonie lobaire. (Sanou, 2018).

#### 1.1 *Streptococcus pneumoniae* :

*Streptococcus pneumoniae*, également appelé pneumocoque, est une bactérie à Gram positif, courte mesurant seulement un  $\mu\text{m}$  de longueur, extracellulaire et opportuniste qui appartient au phylum Firmicutes, la classe Bacilli, l'ordre Lactobacillales, la famille Streptococcaceae et le genre Streptococcus. (Vorac, 2016). Fait souvent partie de la flore normale du nasopharynx des enfants en bonne santé. Cependant, les pneumocoques sont également une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le monde. (Browall, 2015). C'est un organisme commensal dans les voies respiratoires humaines, ce qui signifie qu'il profite du corps humain, sans lui nuire. Cependant, l'infection par le pneumocoque peut être dangereuse, provoquant non seulement une pneumonie, mais aussi une bronchite, une otite moyenne, une septicémie et une méningite. (*Streptococcus Pneumoniae (Pneumococcus)*, 2019).

#### ➤ Personnes à risque :

Tout le monde peut contracter une pneumococcie, mais certaines personnes sont plus à risque que d'autres. Avoir un certain âge (en particulier chez les enfants, les personnes âgées) ou avoir certaines conditions médicales peut vous exposer à un risque accru de maladie pneumococcique. (Tai, 2008) *S. pneumoniae* est transporté par voie nasopharyngée par 20 % à 40 % des enfants en bonne santé et le taux de portage nasopharyngé est beaucoup plus faible chez l'adulte. La plupart des enfants sont colonisés par *S. pneumoniae* au cours des deux premières années de leur vie, en fonction de facteurs épidémiologiques et socio-économiques. (Raymond et al., 2000)

#### ➤ Facteurs de risque :

Les conditions qui augmentent le risque de pneumococcie invasive chez les adultes comprennent:

Diminution de la fonction immunitaire due à une maladie ou à des médicaments (utilisation d'antibiotiques dans les trois mois) Maladie cardiaque, pulmonaire (y

compris l'asthme), hépatique ou rénale chronique (dépendance à la dialyse) âge supérieur à 65 ans, diabète ou une autre maladie pulmonaire chronique, une maladie coronarienne (Jenkins et al., 2012).

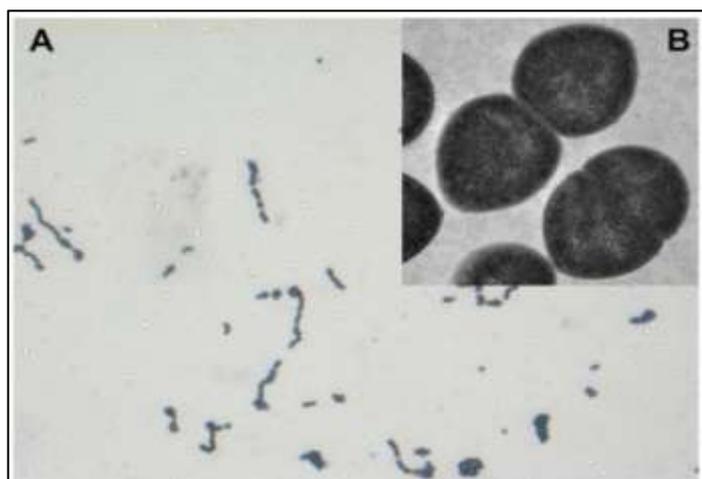
➤ **Mode de transmission :**

Étant donné que l'homme est l'hôte principal de *S. pneumoniae*, la transmission réussie de *S. pneumoniae* entre humains est importante pour la survie de l'organisme et sans cela le pneumocoque est susceptible d'être éliminé. (Donkor, 2013) Donc Les bactéries pneumococciques se sont propagées de personne à personne par contact direct avec les sécrétions respiratoires, comme la salive ou le mucus et la transmission peut également se produire par l'auto-inoculation chez les personnes portant les bactéries dans leurs voies respiratoires supérieures. Les infections à pneumocoques sont plus fréquentes pendant les mois d'hiver et au début du printemps lorsque les maladies respiratoires sont plus fréquentes (Network, s. d.).

➤ **Symptômes et période d'incubation :**

La période d'incubation est courte, environ un à trois jours.

Les symptômes comprennent généralement un début brutal de fièvre et des frissons ou des rigueurs. Les autres symptômes communs incluent une douleur thoracique pleurétique, une toux mucopurulente productive avec des expectorations rouillées, un essoufflement, une respiration rapide, une mauvaise oxygénation, une fréquence cardiaque rapide, un malaise et une faiblesse. Les nausées, les vomissements et les maux de tête surviennent moins fréquemment. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, les signes et les symptômes peuvent ne pas être spécifiques et peuvent inclure de la fièvre, de la toux, une respiration rapide ou des grognements (Network, s. d.).



**Figure 10 :** Clichés microscopiques de *Streptococcus pyogenes* A) *S. pyogenes* en chaînes, cliché par microscope optique avec grossissement x100. B) *S. pyogenes* lors de la division, cliché par microscope électronique en transmission. (Rüegg et al., 2018).

## 1.2 *Haemophilus influenzae* :

*H. influenzae*, est un coccobacille à Gram négatif qui fait normalement partie de la flore des voies respiratoires supérieures (Health, s. d.) Son diamètre est de 0,3 à 0,4 µm, elle est aérobic, anaérobic facultatif et a un PH optimum de 7,2 et température de 37°C elle est non sporulant et immobile. Elle Appartient à la famille des Pasteurellaceae (hir, 2012) Les souches sont soit en capsulées, soit non encapsulées avec une capsule de polysaccharide. Les isolats de *H. influenzae* en capsulés sont classés en six sérotypes (a à f), la cause la plus courante de maladie invasive étant *H. influenzae*, de type b (Hib). (Health, s. d.).

➤ **Personnes à risque :**

Les êtres humains sont le seul réservoir connu. Les examens observationnels effectués au cours de la période précédant la vaccination ont révélé que les contacts familiaux et de garde d'un cas de maladie invasive à *H. influenzae* présentaient un risque significativement accru de développer l'infection par rapport à la population générale. Cependant, les groupes à risque étaient principalement les enfants de moins de cinq ans et les personnes immunodéprimée (*Factsheet about Invasive Haemophilus Influenzae Disease*, s. d.) Et les personnes atteintes de maladies chroniques (par exemple, l'anémie falciforme, les syndromes de carence en anticorps et les tumeurs malignes, en particulier pendant la chimiothérapie). (Health, s. d.).

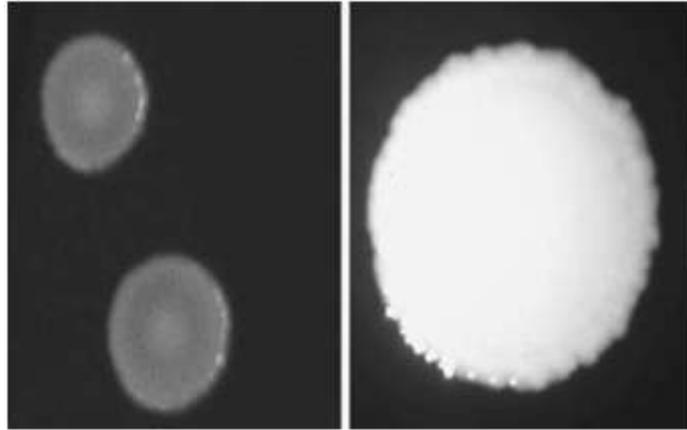
➤ **Mode de transmission :**

*H. influenzae* est principalement transmise par voie aérienne, il s'effectue par des porteurs asymptomatiques par contact direct avec des gouttelettes respiratoires ou des écoulements de la narine et de la gorge. Il ne peut en outre pas souvent être transmis par des êtres humains infectés. (Health, s. d.).

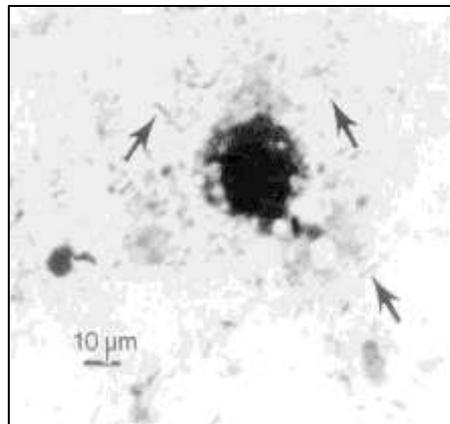
➤ **Symptômes et période d'incubation :**

La période d'incubation est incertaine, mais probablement de 2 à 4 jours (Health, s. d.) Et la période infectieuse dure tant que des organismes sont présents à l'intérieur du le nasopharynx. Le transport est éliminé 48 à 72 heures après le début d'un traitement antibiotique efficace. (Health, s. d.).

Les symptômes et les signes de la méningite à *H. influenzae* sont indiscernables des autres causes de méningite bactérienne et comprennent la fièvre, les maux de tête, la photophobie, la raideur de la nuque, les vomissements et la modification de l'état mental. Les cas graves peuvent présenter des convulsions et un coma. Les nourrissons présentent souvent des symptômes moins caractéristiques tels que les vomissements, refus de se nourrir et irritabilité. Les cas graves peuvent développer une hypotonie, une fontanelle tendue ou bombée, un cri aigu ou gémissant et des convulsions (*Factsheet about Invasive Haemophilus Influenzae Disease*, s. d.)



**Figure 11 :** Colonies de *L. pneumophila* avec atypique apparence de colonie cultivée sur gélose GVPC (Cianciotto, 2006).



**Figure 12 :** Frottis d'empreinte pulmonaire d'un patient mortellement infecté par le sérotype 1 de *L. pneumophila*, démontrant de nombreux bacilles minces à Gram négatif (flèches) (Washington C. Winn, 1996).

### 1.3 *Legionella pneumophila* :

*Legionella pneumophila* est une bactérie qui existe partout dans les sols et les milieux aquatiques où elle se multiplie dans les protozoaires vivants libres. Bien que l'agent pathogène soit adapté à une niche environnementale, *Legionella* peut infecter les humains par inhalation d'aérosols contaminés (Yong et al., 2010).

#### ➤ **Symptômes :**

Le terme conventionnel "légionellose" est actuellement utilisé pour décrire les maladies bactériennes provoquées par *Legionella pneumophila*, qui peuvent s'étendre en gravité d'une maladie légère et fébrile (fièvre de Pontiac) à une pneumonie rapide et peut-être mortelle (maladie des légionnaires) (Bartram et al., 2007) cette dernière souvent décrite dans un premier temps par l'anorexie, le malaise et la léthargie, une toux légère et improductive. Environ la moitié des patients développent des expectorations formant du pus et environ 33% développent des expectorations striées de sang ou crachent du sang (hémoptysie) et des douleurs thoraciques. Les symptômes gastro-intestinaux sont perceptibles, jusqu'à la moitié des patients

souffrant de diarrhée aqueuse et 10 à 30% souffrant de nausées, de vomissements et de douleurs abdominales. La fièvre est présente dans presque tous les cas et la fièvre associée aux frissons se développe généralement le premier jour. Près de la moitié des patients souffrent de troubles liés au système nerveux, tels que confusion, délire, dépression, désorientation et hallucinations. Ces troubles peuvent survenir au cours de la première semaine de la maladie (Bartram et al., 2007).

➤ **Période d'incubation :**

La période d'incubation moyenne de la maladie du légionnaire est de 3 à 6 jours. (WHO / *Guidelines for drinking-water quality, 3rd edition*, s. d.). Mais il peut s'étendre jusqu'à plus de 10 jours. Une étude épidémiologique sur une épidémie majeure de maladie du légionnaire associée à une exposition de fleurs aux Pays-Bas a révélé que 16% des cas avaient des temps d'incubation supérieurs à 10 jours, la moyenne étant de 7 jours (Den Boer et al., 2002).

➤ **Facteurs de risque :**

Les facteurs de risque comprennent: le tabagisme, l'abus d'alcool, le cancer, le diabète, les maladies respiratoires ou rénales chroniques et l'immunosuppression, et les receveurs de greffe (WHO / *Guidelines for drinking-water quality, 3rd edition*, s. d.)

Les facteurs de risque de pneumonie nosocomiale sont: intubation chirurgicale récente (insertion d'un tube dans la trachée pour faciliter la respiration) et ventilation mécanique, aspiration (présence de corps étrangers, tels que de la nourriture ou des tubes nasogastriques, dans les poumons), utilisation d'appareils de thérapie respiratoire (Bartram et al., 2007).

➤ **Mode de transmission :**

La voie d'infection la plus courante est l'inhalation d'aérosols contenant les bactéries. Ces aérosols peuvent être générés par des tours de refroidissement contaminées, des douches à eau chaude, des humidificateurs et des spas. L'aspiration a également été identifiée comme une voie d'infection dans certains cas associée à de l'eau, de la nourriture et de la glace contaminées. Il n'y a aucune preuve de transmission de personne à personne (WHO / *Guidelines for drinking-water quality, 3rd edition*, s. d.).

#### **1.4 *Mycoplasma pneumoniae* :**

*Mycoplasma pneumoniae* est une bactérie qui cause certain nombre de maladies surtout est une cause importante d'infections des voies respiratoires chez les enfants comme chez les adultes mais qui ne reçoit pas toujours l'attention qu'elle mérite (Waites & Talkington, 2004).

Les mycoplasmes étaient des membres désignés d'une classe nommée *Mollicutes*, famille des *Mycoplasmatacées* et ordre des *Mycoplasmatales*, quelques

études suggèrent que les mycoplasmes sont les plus étroitement liés au sous-groupe eubactérien gram positif. Ils ont 1 à 2  $\mu\text{m}$  de long et 0,1 à 0,2  $\mu\text{m}$  et dépassent rarement 100  $\mu\text{m}$  de diamètre on ne peut pas les voir sous microscope optique, (Waites & Talkington, 2004). Les mycoplasmes sont des bactéries ubiquistes et peuvent également être trouvés comme des saprophytes, ils n'ont pas de paroi cellulaire et sont liés par une seule membrane plasmique limitante (Cimolai, 1999).

La reproduction de *Mycoplasma pneumoniae* s'effectue par fission binaire avec une ségrégation chromosomique bien organisée (Krause & Balish, 2004).

➤ **Mode de transmission :**

*M. pneumoniae* est essentiellement un pathogène respiratoire, elle peut être transmise d'une personne à l'autre par les aérosols. Ces organismes localisent dans le nez, la gorge, la trachée et les expectorations, indiquant une atteinte diffuse et la toux omniprésente peut faciliter leur propagation (Waites & Talkington, 2004). Il est très rarement où on trouve la bactérie directement dans d'autres sites corporels tels que les voies génitales, le liquide pleural, le liquide péricardique, les articulations et le liquide céphalo-rachidien (Cimolai, 1999). Étant donné que les organismes ont tendance à être associés à des cellules desquamées, la transmission nécessite des gouttelettes relativement grandes, comme en témoigne le contact personnel étroit typique des paramètres de l'épidémie.

Les infections à *M.pneumoniae* se propagent progressivement entre les membres de la famille au sein d'un ménage, et également comme en témoignent les contacts personnels étroits entre les lieux de la flambée, par exemple les écoles, les casernes militaires et les institutions...etc.(Waites & Talkington, 2004).

➤ **Période d'incubation :**

L'incubation peut prendre 1 à 3 semaines et plusieurs cycles peuvent être nécessaires avant que la transmission intrafamiliale ne soit terminée. Certaines études ont déclaré qu'il y a des périodes d'incubation courtes de 4 jours, tandis que d'autres ont signalé des incubations plus longues, avec une médiane de 23 jours avec dissémination intrafamiliale, où de plus petits inoculum peuvent être impliqués et l'efficacité peut être moindre jusqu'à ce que le cas index présente des symptômes pour plusieurs journées (Waites & Talkington, 2004).

➤ **Personnes à risque :**

Des infections observées tout l'année, mais elles sont plus fréquentes en été et au début de l'automne. Les infections à *M. pneumoniae* sont connues et tous les groupes d'âge sont sensibles (Meyer Sauter et al., 2018), mais la majorité des cas sont les personnes âgées, les immunodéprimés comme les personnes atteintes du VIH, ou qui prennent des maladies chroniques, une immunothérapie ou une chimiothérapie, les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire et généralement les enfants de 5 ans et plus. Dans des isolats d'une culture de gorge du patient atteint de M pneumonie dans 36 de ces familles. La transmission à d'autres membres de la famille s'est

produite dans 23 des 36 familles. Dans ces 23 familles, plus de 3/4 des enfants et environ 2/4 des adultes étaient infectés (Foy et al., 1966). Les enfants ont été de cinq à neuf ans atteints des taux d'attaque à peu près 6 /1 000 étaient environ deux fois plus élevés pour les enfants plus jeunes et quatre fois plus élevés que pour les adultes (Foy et al., 1979). Le plus fréquent chez les enfants d'âge scolaire de 5 à 15 ans, 2,5 serait *M. pneumoniae* CAP (Meyer Sauter et al., 2018).

➤ **Symptômes et facteurs de risques :**

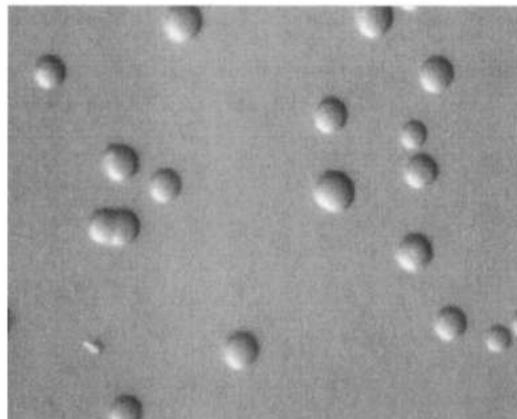
Généralement, la maladie causée par *Mycoplasma pneumoniae* est un syndrome à développement lent avec des symptômes qui apparaissent et s'aggravent sur une période de 1 à 4 semaines présentant avec pharyngite, congestion des sinus, essoufflement léger, toux sèche, parfois otite moyenne, et fièvre persistante malaise (Atkinson et al., 2008).

Les symptômes les plus courants sont un mal de gorge et une toux (la plupart du temps non productive). Une toux probablement peut persister pendant des semaines ou des mois. Cependant, autre étude a conclu que l'infection à *M. pneumoniae* ne peut pas être diagnostiquée de manière certaine sur la base des seuls symptômes cliniques. Et pourtant, une combinaison d'âge et de caractéristiques cliniques plutôt que des résultats spécifiques peut aider les médecins à identifier les patients à haut risque de *M. pneumoniae* CAP (Meyer Sauter et al., 2018).

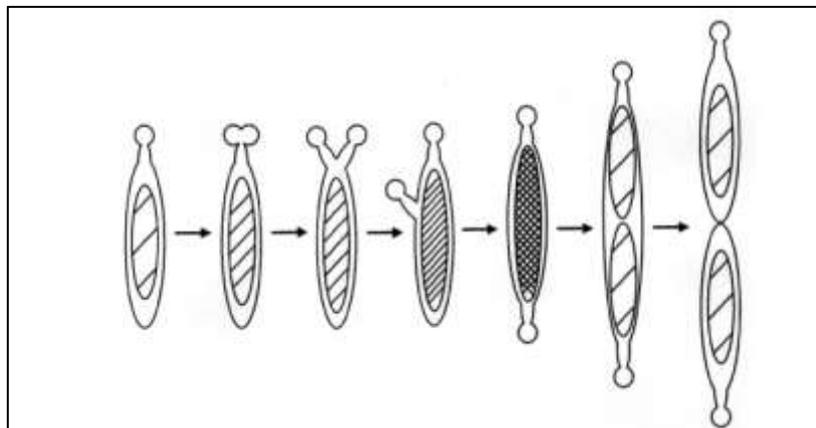
*M. pneumoniae* peut être très grave et associée avec d'autres maladies, notamment l'anémie falciforme, la sarcoïdose, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Hodgkin et divers autres états d'immunodéficience. Chez ces patients, la pneumonie à mycoplasmes peut être très grave. (Jensen et al., 1980). Certaines études chez les enfants ont démontré qu'il existe un dysfonctionnement prolongé des voies respiratoires qui peut être compatible avec une infection persistante (Atkinson et al., 2008).



**Figure 13 :** Photomicrographie électronique de *Mycoplasma pneumoniae* (indiquée par un pointeur noir) démontrant l'apparence pléomorphe après croissance in vitro. La bactérie a été colorée négativement avec du phosphotungstate de sodium à 1%. (Cimolai, 1999).



**Figure 14 :** Colonies sphériques de *M. pneumoniae* poussant sur gélose SP4. Grossissement (x95). (Waites & Talkington, 2004).



**Figure 15 :** Schéma proposé pour la division cellulaire et la duplication de la structure d'attachement terminal chez *M. pneumoniae*. (Waites & Talkington, 2004).

### 1.5 *Staphylococcus aureus* :

Bactérie à Gram positif, non encapsulé, non sporulés, immobiles, apparaissent généralement en grappes, aérobies et anaérobies facultatifs, peut être  $\beta$ -hémolytique et catalase positive et fermenter le glucose. Elle est très résistante au milieu extérieur. Pathogène opportuniste impliqué dans les infections nosocomiales et communautaires. Elle fait partie de la flore humaine normale est fréquemment rencontrée dans le nez, la gorge et la peau. Elle est capable de produire au moins 21 entérotoxines qui sont toutes des protéines courtes. Elles sont stables à la chaleur et résistantes à une variété de protéases (Brachman & Abrutyn, 2009).

#### ➤ **Mode de transmission et période d'incubation :**

L'homme est la principale source de contamination par les staphylocoques, où cet organisme se trouve généralement sur les muqueuses, la peau ou le portage nasal. Donc se fait par contact direct ou indirect avec une personne qui a une infection clinique des voies respiratoires. La période d'incubation est de 4 à 10 jours.

#### ➤ **Personne à risques :**

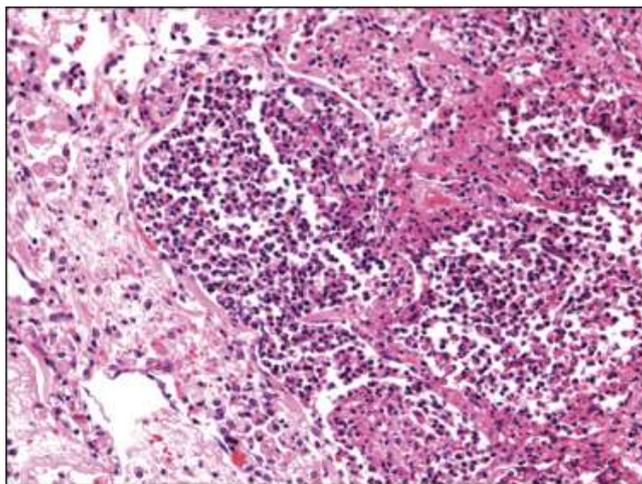
Au cas Post-grippe à influenza, les personnes avec bronchectasies et les personnes âgées avec comorbidité.

#### ➤ **Les symptômes :**

Toux, myalgies, maux de gorge, maux de tête ou essoufflement. La plupart avaient de la fièvre, une hypotension et un nombre de leucocytes normal ou élevé et Produire une pneumonie pyogène nécrosante avec formation précoce d'abcès. (Valour et al., 2013).

#### ➤ **Facteurs de risque :**

- Pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM).
- Les surfaces contaminées et les équipements médicaux sont également des sources possibles.



**Figure 16** : Bronchopneumonie aiguë. Une image microscopique d'une bronchopneumonie aiguë causée par *S. aureus* révèle un infiltrat abondant de neutrophiles remplissant une petite bronchiole et s'étendant dans les alvéoles adjacentes. (C. Farver et al, 2009).

### **1.6 *Chlamydia pneumoniae* :**

Ou « agent de Taiwan », Eubactérie intracellulaire obligatoire et implique une pneumonie atypique communautaire. Était considéré comme des virus depuis de nombreuses années et étaient appelés Bedsonia ou Miyagawanella. Il est avait une paroi cellulaire complexe semblable à celle des bactéries Gram-négatives dans la composition. Il existe sous deux formes : le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR) (Brachman & Abrutyn, 2009).

L'ADN et de l'ARN, les ribosomes procaryotes et les enzymes métaboliques permettraient une existence indépendante, mais ils manquent la production d'énergie.

Elle est responsable d'une pneumonie interstitielle des premiers mois de la vie.

#### **➤ Symptômes :**

Pour aucune des maladies causées par la chlamydia, la mortalité n'est significative et les rares décès associés à la pneumonie à chlamydia infantile surviennent généralement chez des personnes accompagnées de maladies sous-jacentes graves ou elle peut entraîner une septicémie, un abcès pulmonaire, un empyème et même le décès.

En général, la maladie est bénigne. Le début de la maladie est progressif et les symptômes s'étendent souvent sur plusieurs semaines et Il est également évident que la majorité des infections sont des manifestations de faible intensité ou sont asymptomatiques. Il semble y avoir une certaine tendance à voir des manifestations plus graves chez l'adolescent ou le jeune adulte (Brachman & Abrutyn, 2009).

#### **➤ Voie de transmission et période d'incubation :**

Il se fait de personne à personne par voie aérien. La période d'incubation de l'infection à *C. pneumoniae* n'est pas connue. L'intervalle au cas par cas est en moyenne de 30 jours.

➤ **Contagion :**

Des études dans de nombreux pays montrent que 20 à 80% des adultes ont des anticorps, et dans la plupart des pays, la prévalence est de 50% ou plus.

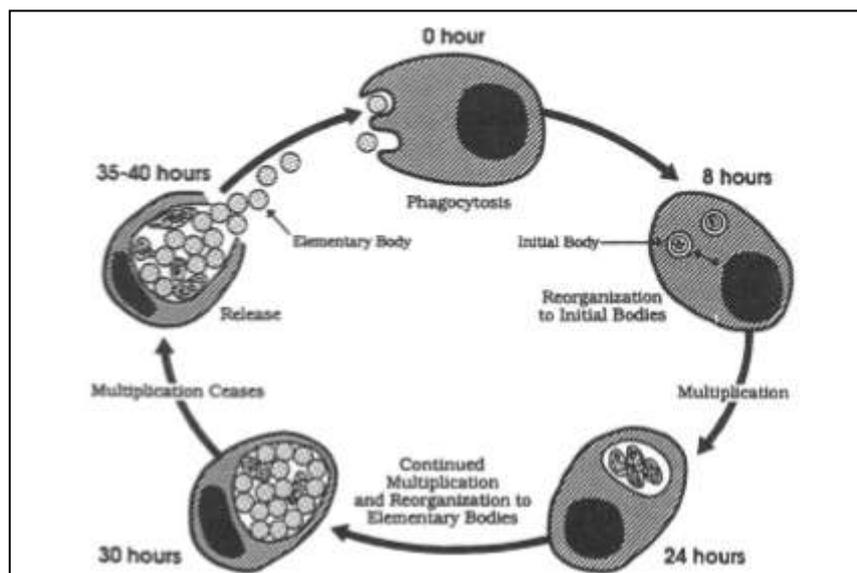
Des épidémies ont été étudiées chez des recrues militaires en Finlande et dans une communauté civile adjacente. Dans tous les cas, la transmission est lente, les épidémies pouvant durer jusqu'à 6 mois dans des groupes comme les militaires et jusqu'à 3 mois pour les habitants. Les taux d'attaque variaient de 60 à 80 pour 1 000 hommes. L'intervalle au cas par cas a duré en moyenne 30 jours et variait jusqu'à 3 mois. (Brachman & Abrutyn, 2009).

Plusieurs études sérologiques rétrospectives ont révélé que 6 à 10% des pneumonies acquises dans la communauté étaient dues à une infection à *C. pneumoniae*.

➤ **Personnes à risque :**

La maladie est plus fréquente chez les enfants d'âge scolaire et les jeunes adultes et les personnes âgées et chez les personnes avec une maladie chronique.

La prévalence spécifique à l'âge augmente rapidement de 5 à 20 ans car l'anticorps est rare en moins de 5 ans. La prévalence s'accroît lentement mais régulièrement tout au long de la vie. Les taux sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes après l'âge de 20 ans. Les hommes de plus de 60 ans ont une prévalence de 70%. (Brachman & Abrutyn, 2009).



**Figure 17** : Cycle de vie des organismes chlamydiens. Le cycle commence lorsque de petits corps élémentaires infectent la cellule hôte en induisant une phagocytose active. Au cours des

8 heures suivantes, ils se réorganisent en corps initiaux réticulés plus grands, qui détournent ensuite les fonctions synthétiques de la cellule vers leurs propres besoins métaboliques, et commencent à se multiplier par fission binaire. Environ 24 h après l'infection, les organismes filles commencent à se réorganiser en corps élémentaires infectieux. À environ 30 h, la multiplication cesse et après 35 à 40 h, la cellule hôte perturbée meurt, libérant de nouveaux corps élémentaires qui peuvent infecter d'autres cellules hôtes et ainsi continuer le cycle (J. Schachter and E. R. Alexander, 2009).

### **1.7 *Pseudomonas aeruginosa* :**

C'est un pathogène opportuniste, bacille à Gram négatif, mobile, non fermentant, aérobic strict, est capable de produire de nombreux métabolites qui diffusent dans le milieu environnant. Beaucoup d'entre eux sont toxiques, provoquent une réaction inflammatoire limitée, une nécrose et elles peuvent produire une hémorragie pulmonaire et implique une pneumonie nosocomiale (Garau & Gomez, 2003).

#### ➤ **Personne à risque :**

Les personnes jeunes et âgées et Les personnes avec des maladies pulmonaires chroniques, chez les patients dont les voies respiratoires sont endommagées par la ventilation mécanique, un traumatisme ou une infection virale antérieure les personnes qui prennent l'antibiothérapie dans les 3 mois et chez Patients immunodéprimés, généralement dans la pneumonie nosocomiale. (*Pathogen-Host Interactions in Pseudomonas aeruginosa Pneumonia | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005).

#### ➤ **Symptômes :**

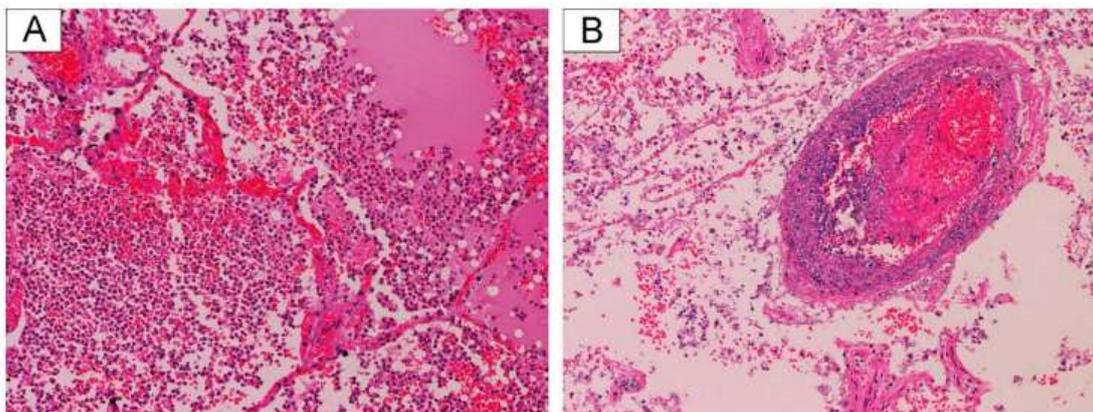
Fièvre plus de 38 ° C; augmentation de leucocytose, des sécrétions respiratoires purulentes et production d'une hémorragie pulmonaire.

#### ➤ **Mode de transmission et période d'incubation :**

La transmission de personne à personne par voie aérienne ou par les objets contaminés. La période d'incubation de maladie 24H que les symptômes commencent à manifester.

#### ➤ **Facteurs de risque :**

- Pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) parce que elle pouvoir être facilement véhiculée l'air et par des particules (poussières).
- Les personnes les plus exposées dans les hôpitaux à cause des surfaces contaminées et les équipements médicaux sont également des sources possibles.
- L'immunodéficience
- Le diabète, une infection grippale concomitante ou une insuffisance rénale chronique. (*Pathogen-Host Interactions in Pseudomonas aeruginosa Pneumonia | American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005).



**Figure 18** : pneumonie nécrosante causée par *Pseudomonas aeruginosa* : Résultats pathologiques microscopiques (coloration à l'hématoxyline-éosine, A: 400. B: 100). (A) L'infiltration de l'espace alvéolaire, avec des cellules inflammatoires composées principalement de neutrophiles, et la formation d'abcès avec hémorragie et œdème interstitiel sont notées. (B) Une thrombose des vaisseaux pulmonaires de taille moyenne avec des cellules inflammatoires peut être observée. (N. Sakamoto et al, 2018).

### 1.8 Les entérobactéries :

Le nom entérobactéries est parce qu'elles sont des hôtes pathologiques de tube digestif. Sont une grande famille de bacilles à Gram positif (BGN). Implique dans la pneumonie nosocomiale et rarement dans la pneumonie communautaire. Regroupe plusieurs genres certains mobiles et certains immobiles, sont des aérobie anaérobie facultatifs, fermentaires, oxydase négative, catalase et nitrate réductase positive.

#### ➤ Facteur de risque :

- Pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM).
- L'immunodéficience.
- Les surfaces contaminées et les équipements médicaux sont également des sources possibles.

#### *Klebsiella pneumoniae* :

C'est un bacille immobile, à Gram négatif, et encapsulé. Touche les patients immunodéprimés avec l'âge, de l'abus d'éthanol ou des diabètes.

Généralement implique une pneumonie lobaire avec la présence de mucus visqueux. (Kradin & Digumarthy, 2017)

#### *Yersinia pestis* :

Gram négatif qui implique la pneumonie de peste. Il est porté par des puces animales, l'infection survient à la suite d'un contact avec des animaux infectés par aérosol ou d'un contact direct avec des sécrétions infectées. Elle produit une pneumonie hémorragique nécrosante et qui mène à la mort par septicémie (Kradin & Digumarthy, 2017).

### 1.9 Autre bactéries :

***Nocardia ssp* :**

Ces bactéries sont des des actinomycètes, des bacilles à Gram positif. Touche les immunodéprimés. Et implique une inflammation granulohestiocytaire.

***Moraxella catarrhalis* :**

C'est un diplocoque non mobile, aérobic, à Gram négatif et à oxydase positif. C'est une cause importante d'infections des voies respiratoires graves telles la pneumonie chez les personnes âgées et Chez les personnes immunodéprimées (Sanou, 2018).

**2. Pneumonie fongique :**

Les champignons sont partout dans l'environnement. Cela est dû à ses spores, qui sont très répandus dans l'air Et ainsi le traversant dans les voies respiratoires par inhalation et à partir de celui-ci atteint le poumon qui à son tour est le premier membre à être infecté.

La pneumonie fongique peut être divisée en pneumonie due à un champignon pathogène (histoplasmosse, coccidioidomycose, blastomycose) qui provoque des lésions chez les hôtes immunocompétents et peut se manifester de manière plus grave chez les immunodéprimés, en pneumonie due à un champignon opportuniste (*Aspergillus*, *Candida*) qui se trouve généralement chez les hôtes immunodéprimés et en pneumonie due à un cryptocoque qui touche principalement les hôtes immunodéprimés et peut touche les hôtes sains qui sont généralement peu symptomatiques (*Infections respiratoires pour le spcialiste*, 1997).

**2.1 *Pneumocystis jirovecii* :**

La pneumonie pneumocystique (ou PPC) 'est un type de pneumonie causée par un champignon appelé *Pneumocystis jiroveci* (anciennement *P. carinii*). Au début il est considéré comme un parasite mais récemment classé en taxonomie comme un champignon.

Il est champignon du genre *Pneumocystis*, c'est l'un des nombreux organismes connus pour causer des infections opportunistes mortelles chez des patients immunodéprimés dans le monde entier. Implique une pneumonie atypique interstitielle. (Prescott et al., 2018).

**➤ Les symptômes :**

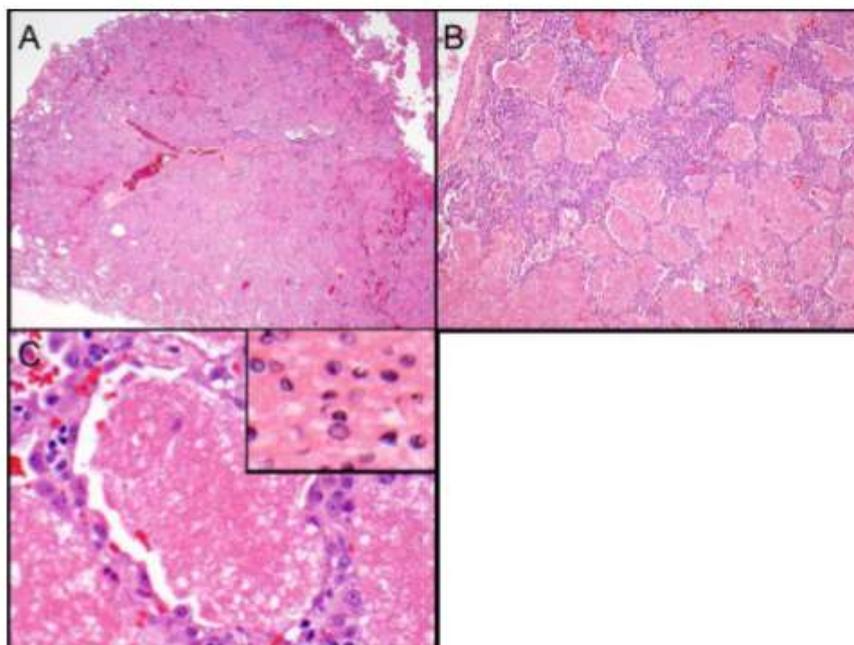
Les symptômes comprennent la fièvre, la toux, fatigue, diarrhée, l'essoufflement et la perte de poids. Dans un petit nombre de cas, le *Pneumocystis* peut envahir d'autres organes viscéraux, tels que le foie, la rate et le rein. Au cas mortels *P. jiroveci* provoque le remplissage des alvéoles par l'exsudat mousseux. (*La pneumonie pneumocystique (PPC)*, 2010).

➤ **Personne à risque :**

Les immunodéprimés, les patients de transplantation pulmonaire ou une greffe de moelle osseuse, l'usage de corticostéroïdes de longue durée, les patients de VIH et les patients avec tumeurs hématologiques malignes, les diabètes, l'anémie falciforme et la maladie pulmonaire (Truong & Ashurst, 2020).

➤ **Voie de transmission :**

La voie aérienne est la principale voie de contamination.



**Figure 19 :** *Pneumocystis jirovecii* classique: A. À faible puissance, la biopsie pulmonaire chirurgicale montre un processus de remplissage alvéolaire. B. Les alvéoles sont remplies de matière rose. C. À fort grossissement, le matériau intraalvéolaire rose mousseux est classique pour l'infection à *Pneumocystis jirovecii*. L'encart montre des organismes *Pneumocystis* ovales, en croissant et en forme de casque, non bourgeonnants. Grossissement 20 (A), 100 (B), 600 (C, C en médaillon) (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

## 2.2 *Aspergillus ssp* :

Un champignon du sol ubiquitaire et dimorphique, colonise les cavités de poumons réalisées par la tuberculose et autres maladies. Les espèces d'*Aspergillus* sont omniprésentes dans l'environnement et sont acquises principalement par les voies respiratoires, bien que certains cas de maladie disséminée se sont produits à la suite d'infection de la peau ou du tractus gastro-intestinal. Autres cas ont évolué comme complication d'une procédure invasive, Les espèces les plus importantes d'*aspergillus* dans le poumon sont *A. fumigatus*, *A. niger* et *A. flavus*. (Schmiedel & Zimmerli, 2016).

➤ **Personne à risque :**

La plupart des gens respirent les spores d'*Aspergillus* tous les jours sans tomber malades. L'aspergillose invasive est une infection courante chez les patients

immunodéprimés, les patients avec des maladies pulmonaires et les patients de transplantation pulmonaire.

➤ **Facteurs de risque :**

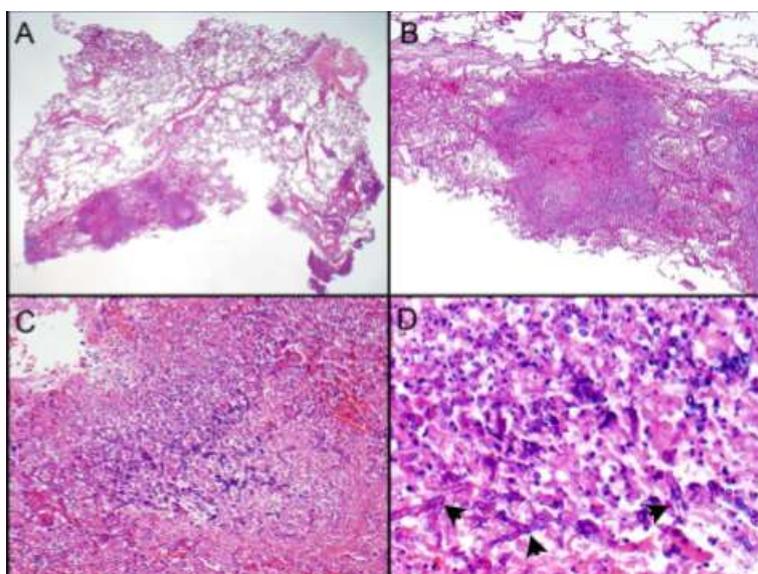
L'air hospitalier contient souvent des spores d'*Aspergillus* qui, lorsqu'elles sont inhalées par des patients immunodéprimés, peuvent provoquer une infection pulmonaire, une sinusite et / ou une infection disséminée. De plus, les spores d'*Aspergillus* (conidies) dans l'air de la salle d'opération peuvent pénétrer dans un site chirurgical pour la transplantation d'organes. Aussi *Aspergillus* se trouve dans le sol, la végétation en décomposition, la nourriture, l'air et l'approvisionnement en eau (Schmiedel & Zimmerli, 2016).

➤ **Mode de transmission :**

Ses spores atteignent les voies respiratoires par inhalation.

➤ **Symptômes :**

Caractérisé par une invasion locale d'anastomose bronchique nécrotique, colonisation, réaction d'hypersensibilité, hémoptysie, La fièvre, perte de poids, la douleur thoracique, la toux, la toux sanguine, l'essoufflement et d'autres symptômes peuvent se développer si l'infection se propage des poumons à d'autres parties du corps. (Garbino, 2014)



**Figure 20 :** Aspergillose invasive. A, B. La biopsie pulmonaire révèle un processus nodulaire. C. Le nodule est principalement composé de débris nécrotiques. D. Dans la nécrose, il y a des hyphes avec des parois parallèles et des ramifications étroites (flèches) compatibles avec *Aspergillus spp.* Grossissement, 12,5 (A), 200 (B), 400 (C), 600 (D) (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

### 2.3 *Cryptococcus neoformans* :

*Cryptococcus neoformans* est rencontré dans le monde entier, c'est un champignon opportuniste. Se développant sous forme de levure unicellulaire et se

reproduisent par bourgeonnement. Les cellules de levure sont sèches, légèrement encapsulées et légères, ce qui facilite leur aérosolisation.

En culture, ils ont la capacité de croître à 37 ° C et ils produisent des colonies mucoides blanchâtres qui sont des cellules à bourgeonnement sphérique de 5–10 µm de diamètre et sont entourées d'une épaisse capsule.

*C. neoformans* provoque une infection fongique communément appelée cryptococcose, qui affecte principalement les personnes dont le système immunitaire est déficient. Bien que les poumons soient le portail d'entrée du champignon, la présentation la plus courante est la méningite: l'infection bronchopulmonaire cryptococcique survient moins fréquemment. (*Cryptococcus neoformans* / *Mycology* / *Microbe Notes*, 2020).

➤ **Personne à risque :**

Les hôtes immunodéprimés, les patients de VIH et les hôtes immunocompétents que les conséquences de l'infection sont généralement moins graves. Les infections à *C. neoformans* sont rares chez les personnes par ailleurs en bonne santé.

➤ **Facteurs de risque :**

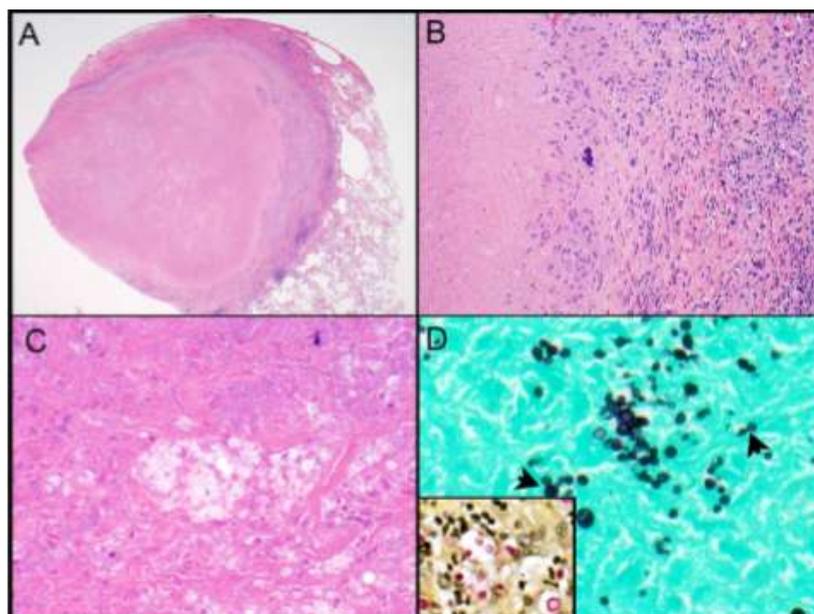
Le réservoir du champignon est le pigeon, oiseau, les excréments de chauve-souris et le sol.

➤ **Mode de transmission et période d'incubation :**

Acquis par inhalation de petites cellules de levure, qui sont secs et légers, ce qui facilite leur aérosolisation. La période d'incubation est 2 à 3 jours avec une croissance à 37 ° C.

➤ **Symptômes :**

La cryptococcose pulmonaire est classée comme une cryptococcose primaire qui se développe chez les patients immunocompétents et secondaire cryptococcose qui se développe chez les patients immunodéprimés. L'infection pulmonaire primaire peut être asymptomatique, imitant l'infection grippale, des symptômes typiques de pneumonie, notamment essoufflement, toux et fièvre et elle disparaît spontanément et peut causer des granulomes nécrosants ou non nécrosants dans les poumons chez les immunocompétentes. Et peut proliférer sans entrave par les granulomes chez les hôtes immunodéprimés (Chikumoto et al., 2019).



**Figure 21** : Infection à *Cryptococcus neoformans*. A. Un granulome nécrosant est constitué d'une large zone de nécrose centrale bordée d'histiocytes épithélioïdes, de cellules géantes multinucléées et de cellules inflammatoires chroniques (B). C. Sur H&E, dans la nécrose, il y a des grappes d'organismes fongiques qui ont des parois pâles. Les organismes sont également mis en évidence sur la coloration GMS (D). Ils varient en taille, présentent un bourgeonnement à base étroite (flèches) et ont une paroi mucineuse épaisse mise en évidence par une coloration mucicarminé (encart D), caractéristique de *Cryptococcus neoformans*. Grossissement 20 (A), 200 (B), 600 (C, D, D encart). (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

#### 2.4 *Histoplasma capsulatum* :

L'histoplasmose est une infection aux États-Unis, Afrique et dans le monde entier, causée par *Histoplasma capsulatum* un champignon dimorphe, se multiplie en produisant de petites spores (conidies) (Roden & Schuetz, 2017).

##### ➤ **Personne à risque :**

La plupart des personnes exposées au champignon ne développent pas la maladie. Mais se trouve chez les immunocompétents, les jeunes enfants et les personnes âgées.

##### ➤ **Facteurs de risque :**

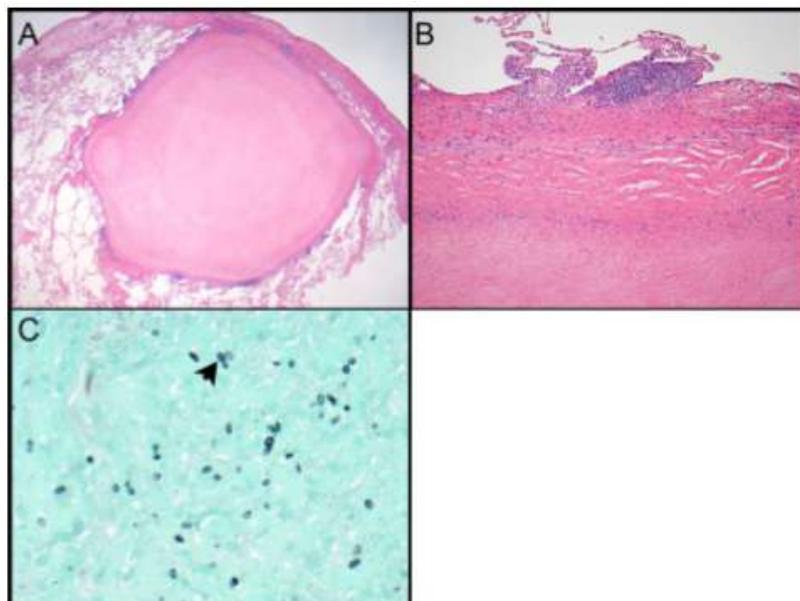
Le sol, les milieux humides, les oiseaux, les chauves-souris et donc les grottes sont des lieux d'infection courants (Roden & Schuetz, 2017).

##### ➤ **Mode de transmission et période d'incubation :**

L'infection résulte de l'inhalation de spores aéroportées du champignon. Les conidies sont généralement inhalées. La période d'incubation est 5 à 10 jours d'incubation. (Roden & Schuetz, 2017).

##### ➤ **Symptômes :**

Généralement asymptomatique ou symptômes pseudo-grippaux ; fièvre, toux sèche, douleurs thoraciques. Dans les poumons, il se caractérise par des infiltrats lymphohistiocytaires dans les espaces aériens et l'interstitium avec une grande zone de nécrose ou de petits granulomes nécrosants (Roden & Schuetz, 2017).



**Figure 22 :** Infection à *Histoplasma capsulatum*. A. Un granulome nécrosant avec une large zone de nécrose centrale présente une vague stratification et est bordé par une fibrose hyalinisée et une inflammation chronique (B). C. Dans la nécrose, il y a des grappes de petites levures fongiques ovales, dont certaines présentent un bourgeonnement à base étroite (flèches). La morphologie est caractéristique de l'*Histoplasma capsulatum*. Grossissement 12,5 (A), 100 (B), 600 (C) (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

### 2.5 *Coccidioides spp* :

La coccidioïdomycose pulmonaire, est endémique à de nombreuses parties de l'Amérique du Nord, centrale et du Sud, dans le nord du Mexique et l'Argentine. Également connue sous le nom de fièvre de la vallée, fait référence à l'atteinte pulmonaire du champignon dimorphe *Coccidioides spp*, principalement *Coccidioides immitis* et *Coccidioides posadasii*. C'est un champignon saprophyte dimorphe qui se développe sous forme de mycélium dans le sol (Roden & Schuetz, 2017).

#### ➤ **Personne à risque :**

La plupart des gens qui respirent les spores ne tombent pas malades. Habituellement, les personnes atteintes de fièvre de la vallée guérissent d'elles-mêmes en quelques semaines à quelques mois, mais certaines personnes auront besoin d'un antifongique sont les personnes dont le système immunitaire est affaibli (avec le VIH / sida, subir une transplantation d'organe, prendre des médicaments comme des), les Femmes enceintes et les personnes atteintes de diabète (Roden & Schuetz, 2017).

#### ➤ **Facteurs de risque :**

Le champignon réside dans le sol.

➤ **Mode de transmission et période d'incubation :**

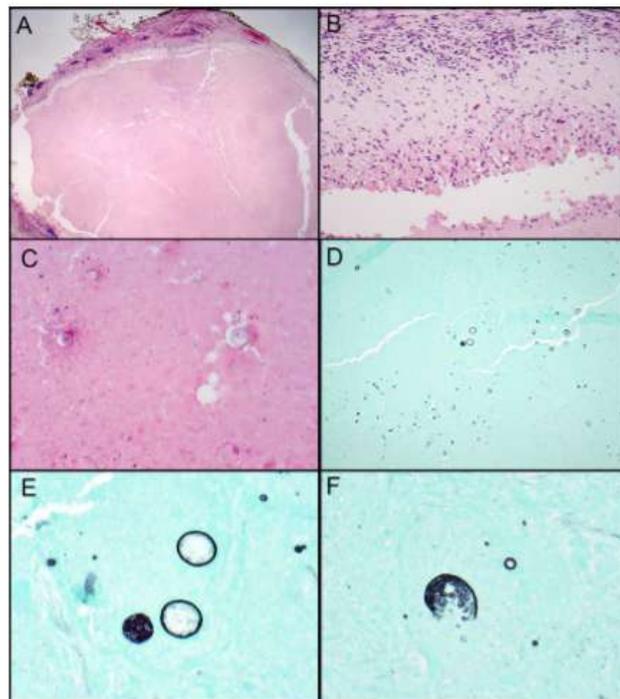
Les gens peuvent contracter l'infection en respirant les spores fongiques microscopiques de l'air. Les symptômes peuvent apparaître entre la première et la troisième semaine après qu'une personne a respiré les spores fongiques.

➤ **Symptômes :**

Les caractéristiques cliniques correspondent à une pneumonie sévère. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des douleurs thoraciques, une toux, de la fièvre et une fatigue. La maladie peut également se propager de manière hémotogène aux os, aux articulations et au système nerveux central. (*Symptoms of Valley Fever | Coccidioidomycosis | Types of Fungal Diseases | Fungal | CDC, 2020*).

➤ **Contagion :**

Le champignon *Coccidioides*, ne peut pas se propager à partir des poumons entre les humains ou entre les humains et les animaux. Cependant, dans des cas extrêmement rares, une infection de la plaie par *Coccidioides* peut propager à quelqu'un d'autre, ou l'infection peut se propager par une greffe d'organe avec un organe infecté (Roden & Schuetz, 2017).



**Figure 23 :** *Coccidioides spp* infection : A. Un granulome nécrosant est bordé d'histiocytes épithélioïdes (B). C. Un fort grossissement révèle plusieurs grandes sphérules (coloration H&E). D. La coloration GMS montre des micro-organismes grands et petits dispersés dans la nécrose. E. Ces micro-organismes sont caractérisés par de grosses sphérules, dont certaines contiennent des endospores (coloration GMS). Dans la nécrose, il y a aussi des micro-organismes plus petits qui sont des endospores expulsées. Ils ne font pas de showbudding. F. Cette sphérule s'est rompue et libère des endospores. Ces caractéristiques morphologiques

sont caractéristiques de *Coccidioides spp.* Grossissement 12,5 (A), 200 (B), 600 (C, E, F), 100 (D). (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

## **2.6 *Blastomyces dermatitidis* :**

La blastomycose est une infection causée par un champignon appelé *Blastomyces dermatitidis*. C'est un champignon thermiquement dimorphe qui se développe sous forme de moisissure filamenteuse dans l'environnement et de levure bourgeonnante dans les tissus humains. Qui est endémique en Amérique du Nord. (*Blastomycosis - Infectious Diseases - Merck Manuals Professional Edition*, 2019).

### **➤ Personne à risque :**

Tout le monde peut contracter une blastomycose s'il a été dans une zone où les *Blastomyces* vivent dans l'environnement. Les personnes qui participent à des activités de plein air qui les exposent à des zones boisées (comme les travaux forestiers, la chasse et le camping) dans ces zones peuvent être plus à risque de contracter la blastomycose mais les personnes dont le système immunitaire est affaibli peuvent être plus susceptibles de développer une blastomycose sévère que les personnes qui sont par ailleurs en bonne santé (Roden & Schuetz, 2017).

### **➤ Facteurs de risque :**

Le champignon vit dans l'environnement, en particulier dans les sols humides et dans les matières en décomposition telles que le bois et les feuilles.

### **➤ Mode de transmission et période d'incubation :**

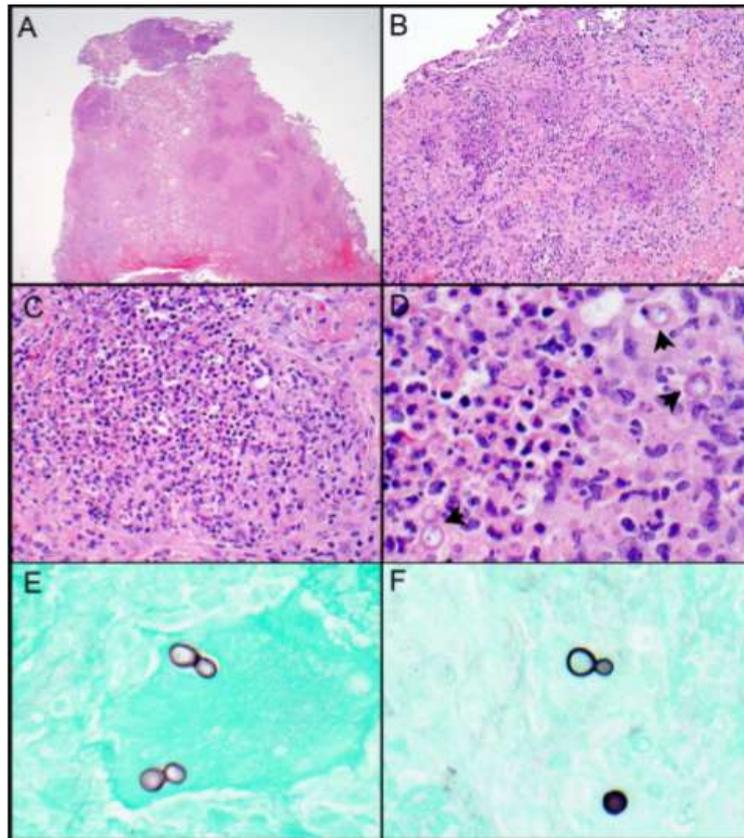
Les gens peuvent contracter une blastomycose après avoir respiré les spores fongiques de l'air. Les symptômes de la blastomycose apparaissent généralement entre trois semaines et trois mois après qu'une personne respire les spores fongiques.

### **➤ Symptômes :**

La blastomycose pulmonaire peut être asymptomatique ou provoquer une maladie aiguë et auto-limitée qui passe souvent inaperçue. Elle peut également commencer insidieusement et se transformer en une infection chronique et progressive. Les symptômes incluent une toux sèche ou productive, une douleur thoracique, une dyspnée, de la fièvre, des frissons et des sueurs abondantes. Dans la blastomycose extrapulmonaire disséminée, les symptômes dépendent de l'organe impliqué (*Blastomycosis - Infectious Diseases - Merck Manuals Professional Edition*, 2019).

### **➤ Contagion :**

La blastomycose ne peut pas se propager entre les personnes ou entre les personnes et les animaux.



**Figure 24 :** Infection à *Blastomyces dermatitidis*. A. À faible grossissement, le poumon contient une lésion multinodulaire. B. A fort grossissement, il existe des granulomes nécrosants mal définis avec une nécrose centrale composée de neutrophiles et de débris neutrophiles (C), compatibles avec des granulomes suppuratifs. D. Sur H&E, un fort grossissement révèle des microorganismes fongiques relativement gros (flèches), dont certains présentent un bourgeonnement à large base. E, F. Ces microorganismes sont mis en évidence par une coloration GMS et sont caractéristiques de *Blastomyces dermatitidis*. Grossissement 20 (A), 200 (B), 400 (C), 600 (D-F). (A. Roden, A. Schuetz, 2017).

### 2.7 *Candida ssp* :

La pneumonie à *Candida* est une infection rare et fréquemment associée à une issue fatale, avec un taux de mortalité allant jusqu'à 70%. Le *Candida* fait partie de la flore buccale normale, peau et tractus gastro-intestinal. C'est un pathogène opportuniste qui est des levures ovales mesurant 2 à 6  $\mu\text{m}$  et sont parfois accompagnées d'une forme mycélienne avec des pseudohyphes et parfois de véritables hyphes (Roden & Schuetz, 2017).

#### ➤ **Personne à risque :**

Il peut se manifester par une pneumonie chez l'hôte immunodéprimé. Il peut disséminer et infecter également les reins et entraîner une endocardite. La pneumonie à *Candida* est rare chez les patients immunocompétents (Pendleton et al., 2017).

#### ➤ **Facteurs de risque :**

On le trouve couramment dans les surfaces humides et chaudes et la colonisation chez les patients gravement malades sous ventilation mécanique.

➤ **Mode de transmission :**

L'infection résulte de l'inhalation.

➤ **Symptômes :**

Cliniquement, les symptômes les plus courants sont la fièvre, la tachypnée, la dyspnée et les douleurs thoraciques.

### 3 Pneumonie virale :

Les virus sont les causes les plus courantes d'infection respiratoire. Cependant, l'identification des pathogènes viraux n'est pas toujours facile. Les virus de la même famille virale peuvent partager une pathogénèse similaire de la pneumonie. La reconnaissance des modèles de pneumonie virale peut aider à différencier les agents pathogènes viraux, réduisant ainsi l'utilisation d'antibiotiques. Récemment, de nouveaux virus associés à des épidémies récentes, notamment le *Metapneumovirus humain*, le *Coronavirus* du syndrome respiratoire aigu sévère et le *Coronavirus* du syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ont été découverts (Koo et al., 2018).

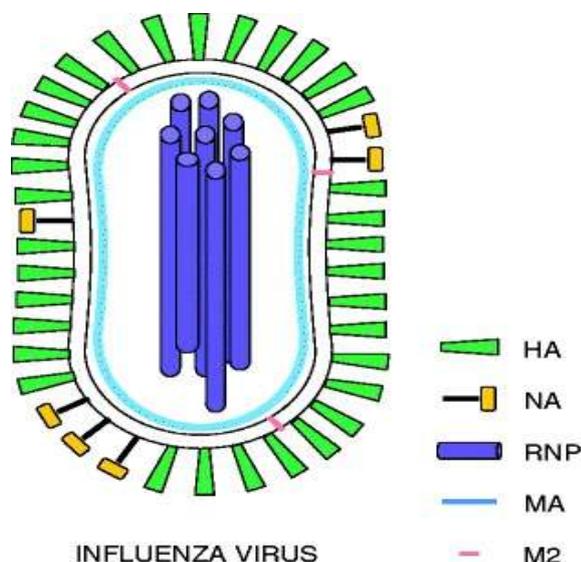
#### 3.1 Virus de la grippe (*Influenza virus*) :

Les virus grippaux (*Influenza virus*) sont responsables des pathogènes respiratoires humains et des principaux fardeaux de morbidité et de mortalité dans le monde entier, c'est la raison des infections saisonnières, endémiques et des pandémies périodiques et imprévisibles. Alors qu'en 1918, environ 50 millions de personnes ont été enregistrées mortes à cause de cette épidémie (Taubenberger & Morens, 2008).

Les virus grippaux s'agit de la famille *Orthomyxoviridae* et des genres (espèces) *L'alphainfluenzavirus* (virus de la grippe A), le *bétainfluenzavirus* (virus de la grippe B), le *gammainfluenzavirus* (virus de la grippe C) et le *deltainfluenzavirus* (virus de la grippe D) (Hutchinson, 2018).

Influenza est causée par les virus de la grippe A et de la grippe B (Il est également connu les virus de la grippe C et les virus de la grippe D). Tous les virus de la grippe sont des virus à ARN simple brin à sens négatif enveloppé avec un génome segmenté. Les virus de la grippe A et de la grippe B contiennent 8 segments d'ARN. Ils codent pour les sous-unités d'ARN polymérase, les glycoprotéines virales (à savoir HA qui distinctes de «tête» et de «tige», et facilitent l'entrée virale et NA, qui facilite la libération virale), la NP, M1 et la M2, la NS1 et la NEP. Les plus antigéniquement variables sont Les protéines virales HA et NA, et dans le cas du virus de la grippe A, elles sont classées en sous-types antigéniquement divers. Ces deux glycoprotéines virales sont Les cible les plus vulnérables des anticorps protecteurs induits par l'infection et la vaccination par le virus de la grippe et sont localisées à la surface du virus. Le génome du virus de la grippe C et de la grippe D ne comprend que sept segments d'ARN et ne semble pas provoquer de maladie importante chez l'homme (Krammer et al., 2018) Cependant, les infections par le virus de la grippe C peuvent

provoquer des syndromes grippaux et des hospitalisations dans certains cas, surtout chez les enfants (Yoko Matsuzaki et al., 2006).



**Figure 25 :** Caricature montrant l'architecture du virus de la grippe (Luo, 2012).

➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

Les épidémies de grippe peuvent toucher toutes les populations en général chaque année, en particulier les enfants de moins de deux ans, les adultes de plus de 65 ans (Çiçek et al., 2015), ainsi que les personnes souffrant de maladies chroniques ou d'un système immunitaire affaibli et les femmes enceintes sont les plus exposées aux complications (Hutchinson, 2018).

Parmi les facteurs de risque qui augmentent la possibilité d'infection par ce virus on distingue les maladies d'immunodéficience, le vieux âge, la carence en vitamine D, où des preuves épidémiologiques convaincantes indiquent que la carence en vitamine D est le «stimulus saisonnier» des infections respiratoires (Cannell et al., 2006). La grossesse a été trouvée aussi comme un facteur de risque de grippe, ayant 3 fois plus de risques d'être admise avec la grippe pour les femmes enceintes (Baselga-Moreno et al., 2019).

➤ **Mode de transmission :**

Le virus de la grippe A est le plus important en raison de son potentiel pandémique élevé par rapport au virus de la grippe B et C et D (taux de mutation et de transmission plus élevés et capacité de se propager d'une personne à l'autre et même des animaux aux humains) (Obenauer et al., 2006).

De manière générale, la contribution de la transmission des virus grippaux aux humains reste encore inconnue. Le virus de la grippe se transmet de trois manières: par contact direct avec des personnes infectées, la main d'une personne sensible devient directement contaminée par un virus infectieux peut être en serrant la main

d'une personne infectée ou en s'essuyant le nez d'un enfant malade puis la personne sensible inocule lui-même en transférant le virus infectieux de sa main à son nez. Par contact indirect à travers des objets contaminés (comme une poignée de porte, un téléphone ou des brosses à cheveux ou des serviettes de clavier d'ordinateur touchés par une personne infectée souvent, souvent appelés fomites) et en inhalant des aérosols chargés de virus d'une personne sensible à l'infection. Elle peut se produire par: une personne infectée tousse ou éternue, la transmission par pulvérisation de gouttelettes, la transmission se produit lorsque des gouttelettes respiratoires chargées d'eau et de virus qui sont expirées par une personne infectée se dessèchent, devenant suffisamment légères pour rester en suspension dans l'air pendant quelques minutes à quelques heures(Thangavel & Bouvier, 2014),(Pica & Bouvier, 2012).

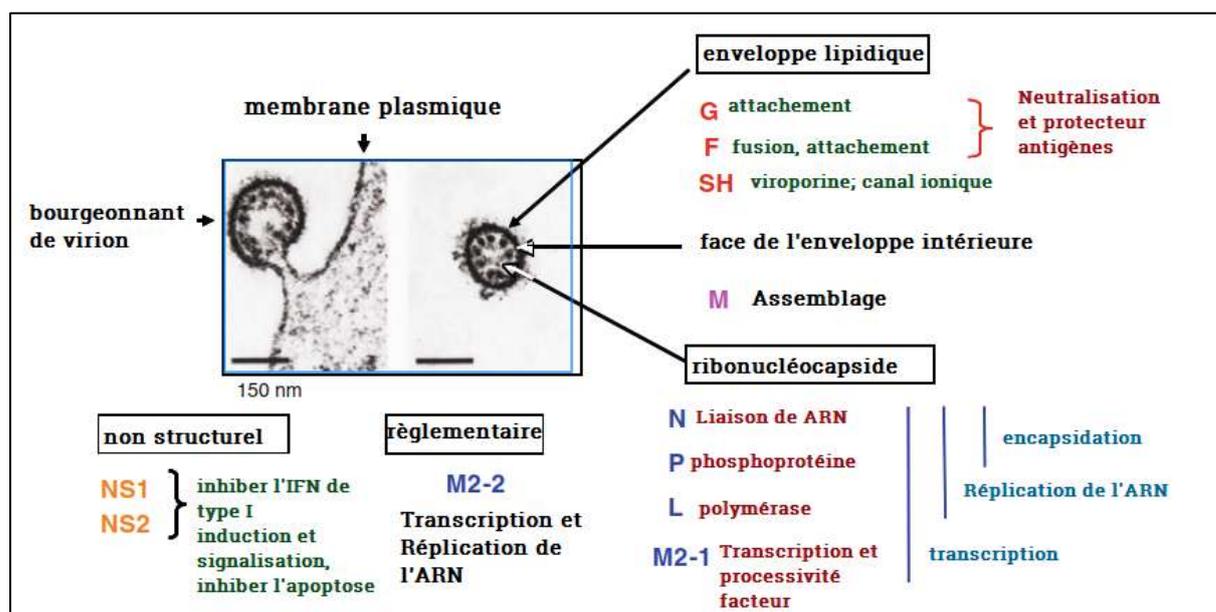
➤ **Symptômes et période d'incubation :**

la grippe est «une infection respiratoire aiguë contagieuse caractérisée par une apparition soudaine, de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des myalgies (douleurs musculaires), Le coryza (congestion de la tête et nez qui coule), la toux et les maux de gorge sont courants. » atteignant un pic 2 à 3 jours après l'infection, Taber rapporte que la grippe «dure généralement de quatre à cinq jours, là où l'excrétion du virus commence après environ une journée et atteint son apogée avant l'apparition des symptômes. Et cela peut prendre une semaine ou deux pour disparaître(Hutchinson, 2018).

**3.2 *Pneumovirus* :**

le virus respiratoire syncytial (RSV) a été découvert en 1955(Anderson & Graham, 2013), il est classé parmi les principales causes d'infections respiratoires dans le monde et est associé à une morbidité et une mortalité importantes spécialement à l'enfance (Borchers et al., 2013). Le RSV est appartient du l'ordre de *Mononegavirales*, famille des *Paramyxoviridae*, sous-famille des *Pneumoviridae* et le genre *Pneumovirus* (Anderson & Graham, 2013).

Le virion RSV consiste en une enveloppe lipidique dérivée de la membrane plasmique de la cellule hôte recouvre une nucléocapside. Les virions sont des particules sphériques dont le diamètre est environ 100–350 nm et qui ont généralement un long filament prédominant et mesurent 60–200 nm de diamètre et jusqu'à 10 lm de longueur (Jeffrey et al., 2003). Il existe trois glycoprotéines sur la surface transmembranaire virale qui sont: la grande glycoprotéine G, la protéine de fusion F et la petite protéine SH hydrophobe. Et sur la face interne de l'enveloppe il situe La protéine M matrice non glycosylée. Les glycoprotéines virales forment des distincts homo-oligomères qui sont des courtes pointes de surface (11–16 nm). (Anderson & Graham, 2013).



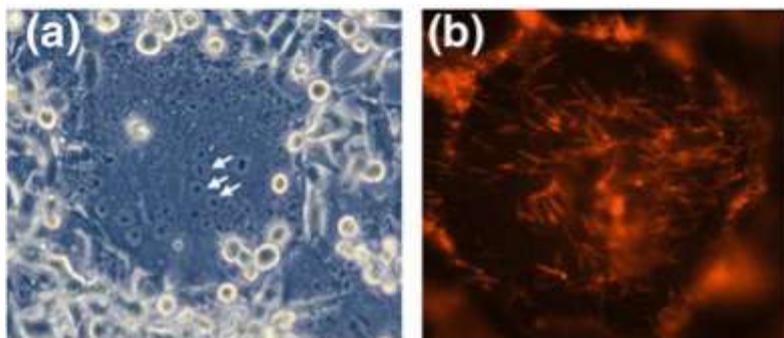
**Figure 26 :** Protéines du RSV et leurs fonctions et emplacement dans le virion, illustrées par des micrographies électroniques de référence de virions bourgeonnants (a) et libres (b) colorés négativement (Anderson & Graham, 2013).

### ➤ Personnes à risque et facteurs de risque :

Les facteurs de risque importants de la maladie à VRS sont l'âge et le sexe, il est la principale cause de maladie des voies respiratoires inférieures (LRTI) chez les nourrissons de 1 an (Anderson & Graham, 2013). VRS cause environ 33 millions de (LRTI) chez les enfants de moins de cinq ans, et la plupart des enfants de 2 à 3 ans sont infectés (Sommer et al., 2011). Les personnes âgées, les personnes immunodéprimées et les personnes atteintes de maladies pulmonaires ou cardiaques sont également à risque. Le VRS peut également provoquer des infections et des maladies tout au long de la vie (Anderson & Graham, 2013).

Les facteurs qui augmentent le risque d'acquisition du VRS ont été identifiés comme étant la naissance avant et / ou pendant la saison du VRS, et le manque d'allaitement. La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), les cardiopathies congénitales (CHD), les troubles neuromusculaires, l'immunodéficience et le syndrome de Down, (Kristensen et al., 2009; Sommer et al., 2011) a montré dans une analyse multi variante que les enfants trisomiques avaient un risque accru d'hospitalisation d'une infection par le VRS. Les facteurs de risque liés à l'hôte qui ont été identifiés comme étant associés à une infection grave des voies respiratoires inférieures liées au VRS comprennent le jeune âge de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, les naissances multiples, tabagisme maternel où des études espagnoles ont révélés que le tabagisme pendant la grossesse ou la présence de plus de deux fumeurs à la maison étaient associés à un risque plus élevé d'hospitalisation liée au VRS par analyse bi variée (Figueras-Aloy et al., 2008), le sexe masculin, le faible statut socioéconomique et l'éducation parentale, les conditions de vie bondées, les jeunes frères et sœurs et pollution par la fumée intérieure, malnutrition, antécédents familiaux d'atopie ou

d'asthme, titres d'anticorps anti-RSV sériques à faible cordon et vie en altitude (Sommer et al., 2011).



**Figure 27 :** Photomicrographies (a et b) de cellules infectées par le RSV et de structures virales associées. a est une photomicrographie d'un syncytium dans une monocouche de cellules infectées par le RSV (plusieurs noyaux sont indiqués par des flèches). b est une photomicrographie à fluorescence d'un syncytium dans une monocouche de cellules infectées par le RSV (Anderson & Graham, 2013).

➤ **Mode de transmission :**

Des observations cliniques de la propagation du VRS dans les garderies, les familles et d'autres groupes d'enfants ont noté que la transmission du VRS nécessite un contact étroit avec des personnes infectées ou avec leurs sécrétions (Anderson & Graham, 2013; Lindsley et al., 2010). Ces études et observations montrent que le RSV se propage par deux mécanismes principaux: le première mécanisme : les aérosols à grosses gouttelettes de particules (10–100  $\mu\text{m}$ ) qui sont propulsés sur de courtes distances (0,9 m) par la toux, les éternuements et la respiration calme; et le deuxième mécanisme est par des sécrétions infectieuses contaminant les surfaces environnementales suivies d'une auto-inoculation (C. B. Hall & Douglas, 1981; Lindsley et al., 2010). Sur du tissu et du papier absorbant, le VRS reste infectieux pendant environ 30 à 45 min et dans les sécrétions nasales des nourrissons pendant environ 6 h (C. B. Hall et al., 1980). Les portails probables d'inoculation sont le nez, les yeux et les voies respiratoires supérieures. Lorsque l'humidité est faible, la survie est augmentée comme d'habitude pendant la saison respiratoire d'hiver (Anderson & Graham, 2013).

➤ **Symptômes et période d'incubation :**

La plupart des enfants sont les plus gravement touchés, en particulier ceux des trois premiers mois de la vie, les symptômes sont l'atteinte des voies respiratoires inférieures est fréquente, la respiration sifflante est importante, une toux qui s'aggrave est généralement annoncée par l'atteinte des voies respiratoires inférieures, et le nourrisson devient tachypnéique et peut avoir progressivement respiration plus pénible, avec dyspnée et rétractions de la paroi thoracique (Anderson & Graham, 2013). La maladie aiguë dure généralement environ 5 à 10 jours, mais la toux peut se prolonger pendant plusieurs semaines. La durée d'hospitalisation de nourrissons et

enfants de moins de 5 ans atteints d'infection à VRS confirmée en laboratoire était une médiane de 2 jours et aucun enfant n'est décédé (Caroline Breese Hall et al., 2009).

Chez les enfants plus âgés et les adultes la fièvre de bas grade et les complications des voies respiratoires supérieures, l'otite moyenne et la sinusite, sont courantes. Les adultes en bonne santé auront des signes des voies respiratoires inférieures comme une respiration sifflante et une toux. Par rapport à la grippe, l'infection par le VRS a généralement un début moins aigu et moins de fièvre et de symptômes systémiques. L'importance des infections à VRS chez les personnes âgées est de plus en plus appréciée (E. Walsh, 2000).

La période d'incubation est environ entre deux et huit jours (Domachowske & Rosenberg, 1999). L'infection se propage aux voies respiratoires inférieures chez 30 à 50% des nourrissons, un à trois jours après le début de la maladie (C. B. Hall, 2001)

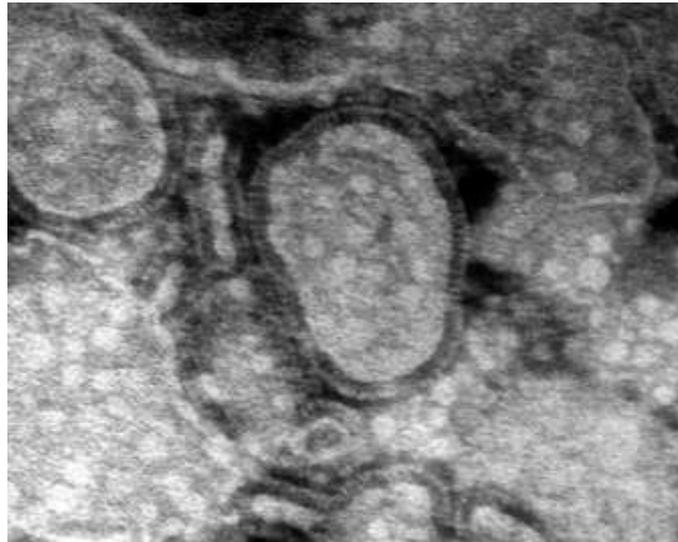
L'infection par le VRS de patients immunodéprimés, de tout âge, est prolongée, souvent sévère et peut être fatale. Les individus immunodéprimés peuvent éliminer le virus pendant plusieurs semaines ou mois, par rapport à la période typique de 3 semaines chez les jeunes nourrissons (Fishaut et al., 1980; C. B. Hall et al., 1986).

### **3.3 *Métapneumovirus* humain (HMPV) :**

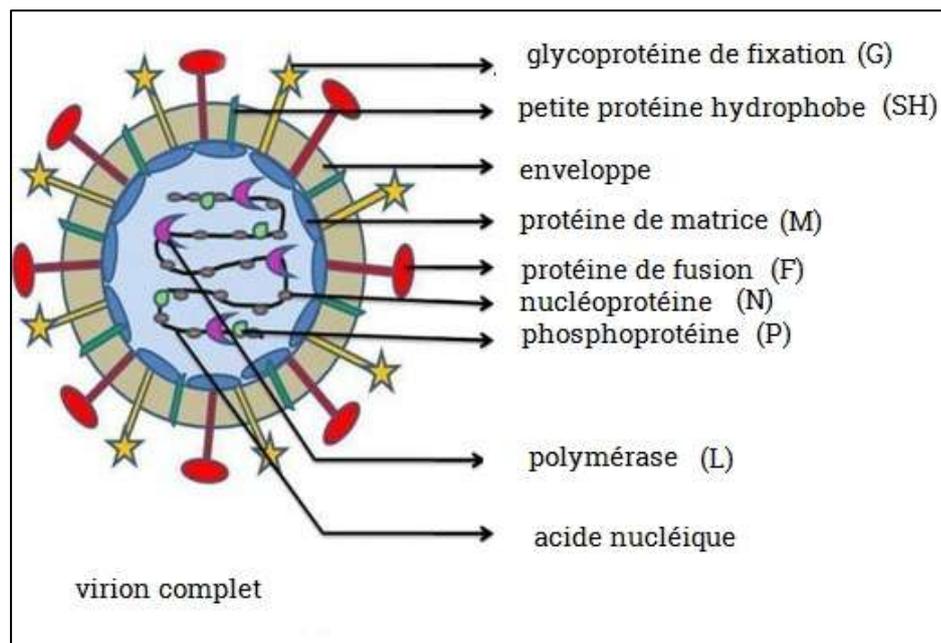
Le métapneumovirus humain (HMPV) a été découvert en 2001, la première détection a été effectuée lors de l'inoculation de cellules de singe avec des échantillons respiratoires d'enfants atteints de RTI pour lesquels l'agent étiologique n'a pu être identifié (Schildgen et al., 2011), où le HMPV appartient côte à côte à la famille des paramyxovirus à virus respiratoire syncytial (VRS) (Schuster & Williams, 2014)

Le *métapneumovirus* humain appartient à l'ordre des *Mononegavirales*, dans la famille des *Paramyxoviridae*. Le HMPV a été classé dans le genre *Metapneumovirus*, dans la sous-famille *Pneumovirinae* de la famille *Paramyxoviridae* (van den Hoogen et al., 2001).

Les virions HMPV contiennent une enveloppe de membrane lipidique entourant la protéine de matrice (M) et trois glycoprotéines de surface transmembranaires, les protéines de fusion (F) (facilite l'entrée du virus), G et SH. Dans l'enveloppe se trouve la nucléoprotéine (N), la phosphoprotéine (P), la grande protéine polymérase (L) et le génome d'ARN à sens négatif simple brin non segmenté. Le génome contient au moins 8 gènes et 9 cadres de lecture ouverts (ORF) et sa taille de HMPV varie de 13 280 à 13 378 nucléotides et contient au moins 8 gènes et 9 cadres de lecture ouverts (ORF) (Schildgen et al., 2011).



**Figure 28 :** Micrographie électronique des particules de HMPV. Les virions concentrés à partir de surnageants de culture cellulaire infectés ont été visualisés par microscopie électronique à contraste négatif après coloration à l'acide phosphotungstique. Magnification, \*92000(Schildgen et al., 2011).



**Figure 29 :** Diagramme schématique de la particule de métapneumovirus humain (Panda et al., 2014).

#### ➤ Personnes à risque et facteurs de risque :

Les humains sont le seul hôte naturel connu pour le HMPV. Elle affecte les personnes de tous âges, mais les plus vulnérables sont les jeunes enfants de moins de 5 ans (van den Hoogen et al., 2001). ainsi que les patients âgés et les humains qui souffraient plus de maladies cardiovasculaires (Pelletier et al., 2002), Les taux annuels moyens d'hospitalisation pour le HMPV étaient de 1,8 / 10 000 résidents chez les

adultes de 50 à 65 ans et de 22,1 / 10 000 résidents chez les adultes > 65 ans (Haas et al., 2013).

Des infections par le hMPV chez des hôtes immunodéprimés ont été décrites et chez les patients atteints de cancer, l'incidence du hMPV est similaire à celle de la population immunocompétente (environ 7%), L'IRL associée au hMPV a été rapportée chez jusqu'à 41% des patients atteints de cancer<sup>8</sup> et 100% des enfants subissant une greffe de cellules hématopoïétiques (HCT) (Williams et al., 2005).

➤ **Mode de transmission :**

Le HMPV se propage très probablement d'une personne infectée à d'autres par contact direct ou étroit avec des sécrétions contaminées, ce qui peut impliquer des sécrétions de toux et d'éternuements, telles que toucher ou se serrer la main, toucher des objets ou des surfaces sur lesquels se trouvent des virus puis toucher la bouche, nez ou yeux (Y. Matsuzaki et al., 2013) (Kim et al., 2009).

Le HMPV circule pendant des spéciales saisons. La circulation du HMPV se produit principalement en hiver et dure jusqu'au printemps ou jusqu'à ce printemps dans les pays du Nord et en été de juin à juillet dans les pays du Sud (Panda et al., 2014). la circulation de HMPV, le RSV et la grippe se fait simultanément pendant la saison des virus respiratoires (Panda et al., 2014).

➤ **Symptômes et période d'incubation :**

Le virus peut affecter tous les groupes d'âge avec des infections des voies respiratoires supérieures (URI) et des voies respiratoires inférieures (LRI), les symptômes sont similaires à ceux d'autres infections virales respiratoires, allant de la toux légère, de la fièvre, de la congestion nasale, des maux de gorge et de l'essoufflement. Les symptômes cliniques de l'infection par le HMPV peuvent évoluer vers une bronchite ou une pneumonie (van den Hoogen et al., 2001).

La période d'incubation est estimée de 3 à 5 jours (Panda et al., 2014), l'analyse des temps d'incubation a montré que seules 14 souches (43,7%) ont pu croître après 3 jours d'incubation, tandis que toutes les souches (100%) ont montré une croissance après 5 jours (Reina et al., 2007), et la médiane la durée de la maladie peut varier en fonction de la gravité, mais elle est similaire à d'autres infections respiratoires causées par des virus (Kim et al., 2009).

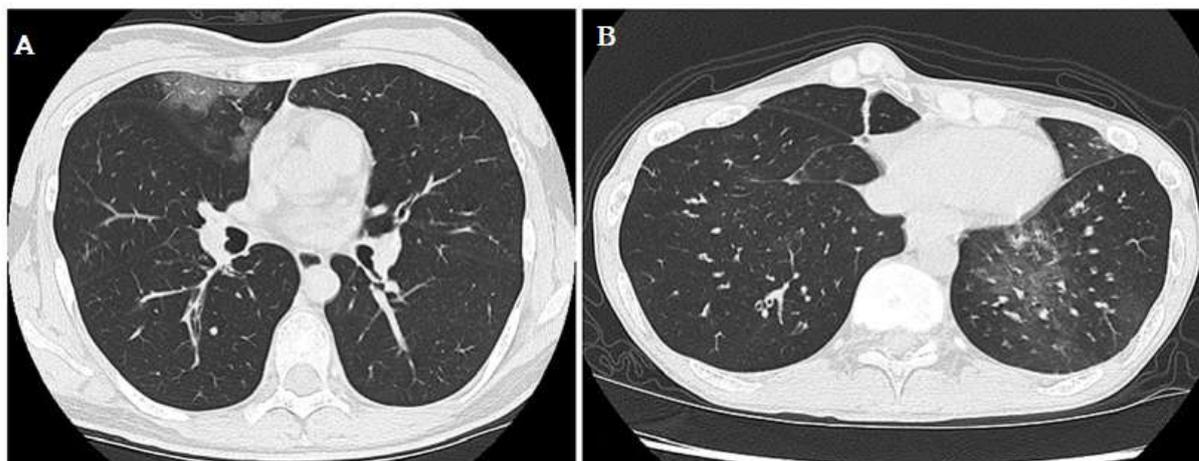
### **3.4 Rhinovirus :**

*Rhinovirus humains* (VRC) a été découverts dans les années 1950, c'est un virus à ARN simple brin, de sens positif, appartenant à la famille des *Picornaviridae*, le genre *Enterovirus*. Le génome RV peut varier entre 7079 bases pour RV-C1 à 7233 bases pour RV-B92 et contient un seul cadre de lecture ouvert qui fonctionne comme un ARN messenger (Esneau, Bartlett, et al., 2019). IL a une grande quantité de A et U (31 à 34% et 25 à 30% respectivement) et plus faible de G et C (19% 22% et 18% 22%, respectivement) (Palmenberg et al., 2009).

➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

Généralement, les VRC sont la cause la plus courante de maladie virale respiratoire au printemps, en été et en automne. Le VRC-C semble présenter une saisonnalité à l'automne ou à l'hiver dans la plupart des pays subtropicaux ou tempérés et le HRV-A et HRV-B peuvent présenter une saisonnalité similaire (Jacobs et al., 2013). Des études ont montré que le rhinovirus est souvent détecté chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'infections des voies respiratoires soit supérieures ou inférieures (To et al., 2017). Une étude déclare que le taux de détection du VRC chez les adultes (9,6%) était moins élevé que chez les enfants (18,6%) donc le groupe le plus touché est les enfants (Hung et al., 2019).

La gravité de la maladie dépend du sous-type du virus infectant ainsi que d'autres facteurs tels que les facteurs environnementaux et la réponse de l'hôte (RV code pour deux protéases, 2A (2Apro) et 3C (3Cpro), qui sont les principaux facteurs des dommages aux cellules hôtes qui entraînent la mort cellulaire et contribuent probablement aux symptômes de la maladie) (Esneau, Croft, et al., 2019).



**Figure 30 :** Rhinovirus infection : (A) montre une GGO inégale avec épaissement des cloisons interlobulaires chez une femme de 28 ans qui a été admise lors d'une crise d'asthme induite par le HRV-A. (B) Montre également GGO chez un homme de 62 ans avec une crise d'asthme causée par une infection à HRV-C (Saraya et al., 2014).

➤ **Mode de transmission :**

Les VRC sont transmis de personne à personne par contact direct ou indirect: un fomite ou un aérosol (petite ou grosse particule). L'inoculation intranasale et conjonctivale était la première voie d'infection par le VRC. Dans les études sur l'infection naturelle et expérimentale par le VRC, le virus est déposé sur les mains et introduit dans l'environnement. Le VRC est détecté dans 40% des mains des volontaires naturellement infectés et 6% des objets à la maison (Jacobs et al., 2013)

➤ **Symptômes et période d'incubation :**

VRC infections peuvent être symptomatiques causent plusieurs de symptômes, y compris manifestations légères des voies respiratoires supérieures, maladies graves

des voies respiratoires inférieures (LRTI) et les maladies chroniques telles que l'asthme (Esneau, Croft, et al., 2019). Ou asymptomatique, cette dernière est particulièrement trouvée chez les enfants. Les taux asymptomatiques varient de 12 à 32% chez les enfants de moins de 4 ans, et ont tendance à être plus élevés dans les groupes d'âge plus jeunes. Les taux de portage asymptomatique du VRC chez les adultes d'âge moyen et les personnes âgées sont considérés inférieurs à ceux des enfants (Jacobs et al., 2013).

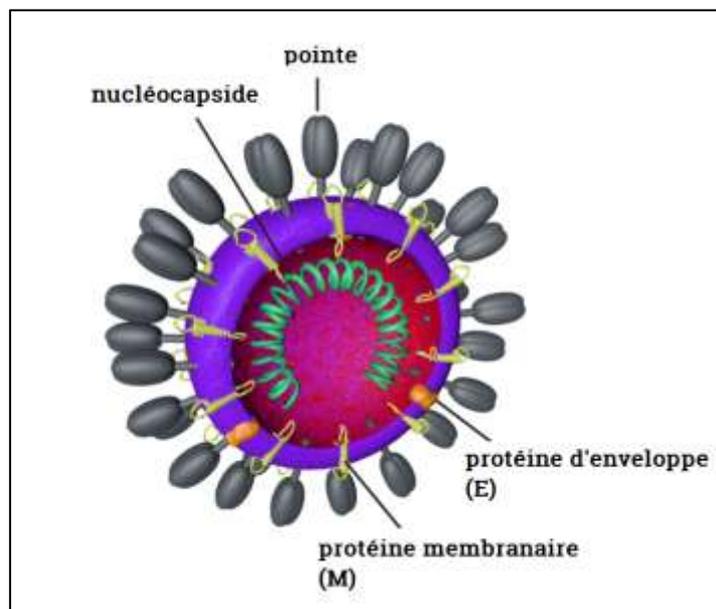
Les symptômes courants comprennent la rhinorrhée, l'obstruction nasale, les écoulements nasaux, les éternuements, le mal de gorge, la toux, les maux de tête, les fièvres subjectives et les malaises. Le VRC aussi peut être lié à l'otite moyenne (OM), les manifestations otologiques de l'infection par le VRC comprennent un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, une pression anormale de l'oreille moyenne (Jacobs et al., 2013).

Après l'inoculation, les infections non compliquées à VRC atteignent généralement un pic de 2 à 4 jours et la durée médiane des rhumes VRC est de 1 semaine jusqu'à 14 jours ou plus (Saraya et al., 2014).

### 3.5 *Coronavirus* :

*Coronavirus* (CoV) sont connus comme l'un des causes des infections respiratoires chez l'homme, deux CoV hautement pathogènes ont entraîné des épidémies de syndrome respiratoire aigu sévère en 2003 (SARS) dans la province du Guangdong, en Chine et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) dans les pays du Moyen-Orient depuis une décennie plus tard. À Wuhan, en Chine, un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) a été identifié comme l'agent pathogène causant la maladie à coronavirus (COVID-19) en décembre 2019 (Muniyappa & Gubbi, 2020), ils ont appartenu de l'ordre des *Nidovirales*, la famille des *Coronaviridae* et la sous-famille des *Orthocoronavirinae* (Paraskevis et al., 2020). En mars 2020, l'Organisation mondiale de la santé a déclaré le COVID-19 comme une pandémie (Muniyappa & Gubbi, 2020).

*Coronavirus* (CoV) sont des virus enveloppés avec un génome d'ARN simple brin de sens positif, il est l'un des plus grands virus (taille comprise entre 26,2 et 31,7 kb). La forme est pléomorphe ou sphérique et se caractérise par des projections en forme de massue d'ours de glycoprotéines sur sa surface (diamètre 80–120 nm). Le matériel génétique CoV est susceptible de processus de recombinaison fréquents, qui donnent naissance à de nouvelles souches avec une altération de la virulence. Il existe sept souches de CoV humains, dont 229E, NL63, OC43, HKU1, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) -CoV, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) -CoV et le nouveau coronavirus 2019 (nCoV) (Prajapat et al., 2020).



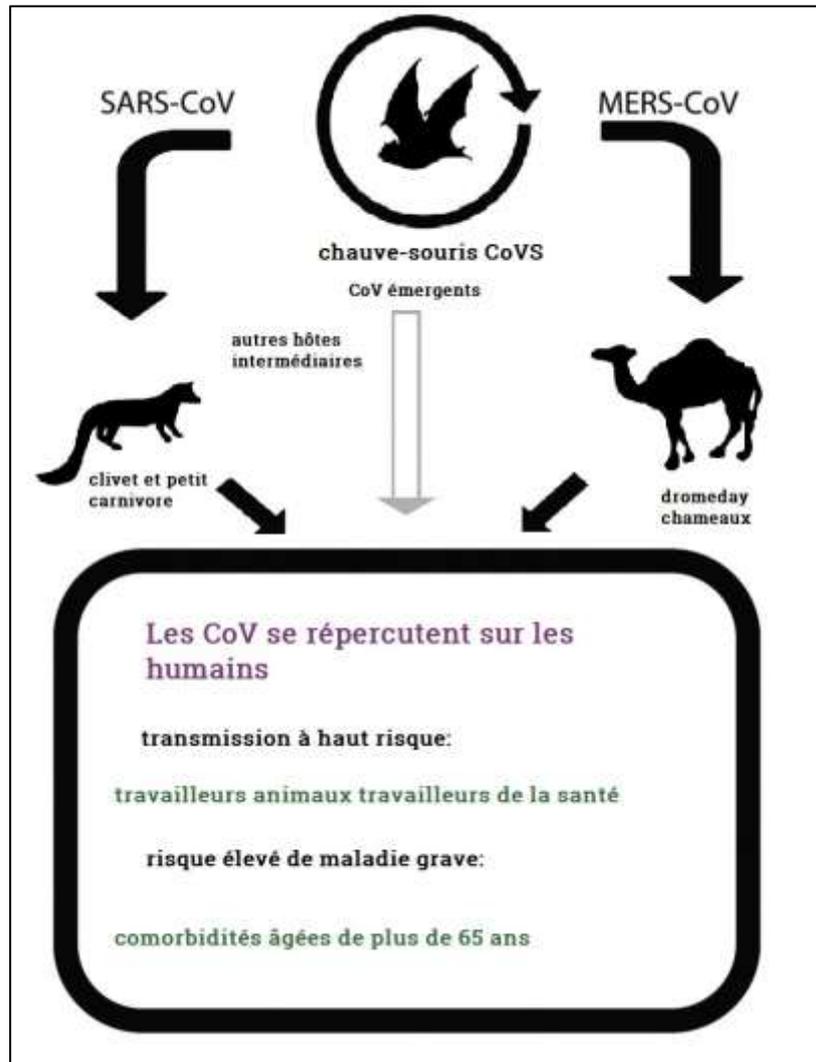
**Figure 31 :** Structure du virion du coronavirus (Belouzard et al., 2012).

➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

*Coronavirus* peut infecter des personnes de tous les âges et l'âge médian des patients infectés par le SRAS-CoV-2 est de l'ordre de 47 à 56 ans, les hommes représentent plus de la moitié des cas (Muniyappa & Gubbi, 2020). Les personnes atteintes de diabète (DM), d'hypertension et d'obésité sévère sont plus susceptibles d'être infectées et courent un risque plus élevé de complications et de décès dus au COVID-19. Fait intéressant, il y avait un risque accru similaire de SRAS et de MERS chez les personnes atteintes de DM. Parmi les personnes âgées de 65 ans ou plus, une population à risque plus élevé de décès par COVID-19, 26,8% sont atteintes de DM (3a). Même si un nombre significatif restera asymptomatique et pourra transmettre le virus, la proportion estimée d'individus nécessitant une hospitalisation augmente avec l'âge (Muniyappa & Gubbi, 2020).

➤ **Mode de transmission :**

La transmission se fait par des gouttelettes (sécrétions respiratoires) et par contact étroit de personne à autre. Il peut également se propager par la sueur, les selles, l'urine et les sécrétions respiratoires. Lorsque le virus pénètre dans le corps, il se lie aux cellules cibles primaires telles que les entérocytes, les pneumocytes, les cellules épithéliales tubulaires du rein, les tubules rénaux épithéliaux, les cellules immunitaires et les cellules neuronales cérébrales. Établissant ainsi un cycle d'infection et de réplication (Prajapat et al., 2020).



**Figure 32 :** Émergence de coronavirus à partir de réservoirs zoonotiques (Totura & Bavari, 2019).

➤ **Symptômes et période d'incubation :**

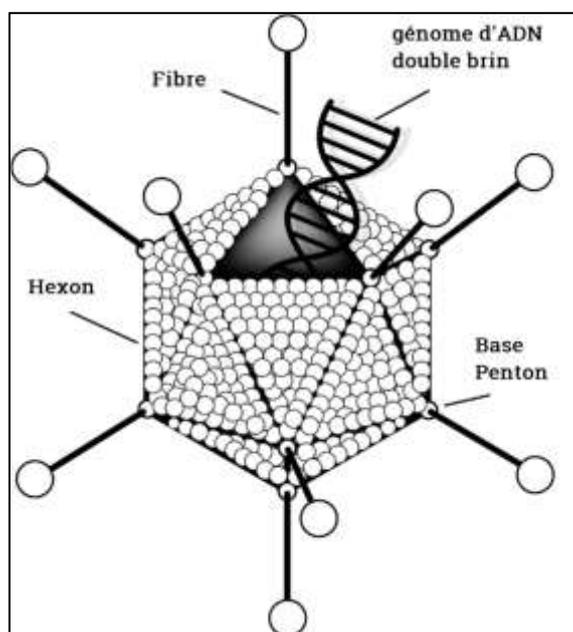
Il a été rapporté que ce virus possède trois stades: premièrement, la période d'incubation où, dans certains cas, il peut être asymptomatique et survivre dans l'hôte sans être détecté, deuxièmement, c'est là où le virus est détectable avec des symptômes bénins tels qu'une fièvre, et troisièmement, lorsque des symptômes graves apparaissent, y compris une détresse respiratoire et la mort par la suite (Phoswa & Khaliq, 2020). la période d'incubation moyenne est de 5,2 jours et 98% de ceux qui développent des symptômes en 5-11 jours (Muniyappa & Gubbi, 2020). Par la suite, les personnes infectées présentant des symptômes présentent des signes de fièvre extrêmement élevée accompagnés de toux, de maux de tête, de difficultés respiratoires, de pneumonie, de diarrhée, d'hémoptysie et de crachats excessifs. Les cas mortels impliquaient des conditions telles que la détresse respiratoire, les lésions cardiaques, l'ARNanémie et les opacités du grand verre (Phoswa & Khaliq, 2020).

**3.6 Adenovirus :**

En 1953, le virus adénovirus (AdV) a été isolé à partir d'échantillons d'adénoïdes humains et plus de 60 types différents ont été identifiés comme provoquant de nombreux types de syndromes cliniques, notamment une infection des voies respiratoires supérieures et inférieures, une hépatite métastatique et une kératoconjonctivite épidémique à kératite et une infection rénale transplantée chez les receveurs d'une greffe de rein (Hawkinson & Ison, 2016).

Les HAdV sont des virus à ADN double brin non enveloppés d'un diamètre de 70 à 100 nm. Elle se caractérise par une capsidie icosaédrique composée de trois protéines principales appelées hexon, penton et fibre, à 20 faces triangulaires, 30 arêtes et 12 sommets. La capsidie virale est composée de 252 capsomères, dont 240 hexons et 12 pentons (Hawkinson & Ison, 2016; Lion, 2014).

Les HAdV sont classés dans le genre *Mastadenovirus* (mastós, sein), famille des *Adenoviridae* et elles sont analysées en sept espèces, appelées A à G, avec une subdivision supplémentaire de l'espèce B en sous-espèces B1 et B2. La désignation des espèces dépend de plusieurs caractéristiques comme la distance phylogénétique, l'organisation du génome, la composition des nucléotides (G C%), l'oncogénicité chez les rongeurs, la gamme d'hôtes, la capacité de se recombiner, le nombre de gènes d'ARN VA et l'hémagglutination (Lion, 2014).



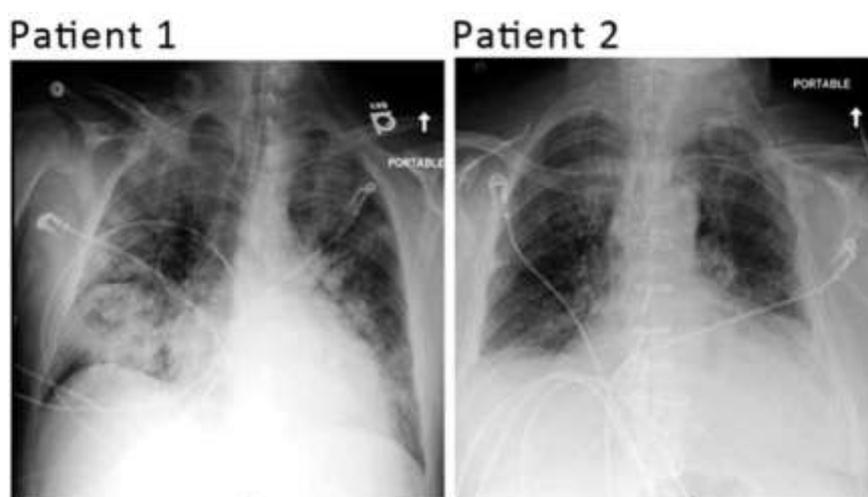
**Figure 33 :** *Adenovirus* (Hawkinson & Ison, 2016).

#### ➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

La plupart des épidémies surviennent en hiver ou au début du printemps, mais les infections se produisent tout au long de l'année sans saisonnalité claire. L'HAdV infecte au moins 5 à 10% des infections pédiatriques et 1 à 7% des infections des voies respiratoires (RTI) chez les adultes. L'HAdV latent peut résider dans le parenchyme rénal, le tissu lymphoïde ou d'autres tissus pendant des années, une

réactivation peut survenir chez les patients sévèrement immunodéprimés. Les épidémies peuvent se propager rapidement parmi les populations fermées (par exemple, les hôpitaux, les crèches néonatales, les établissements de soins psychiatriques ou de longue durée, les centres de formation professionnelle, les internats ou les dortoirs, une maison d'enfants, des orphelinats, des piscines publiques) (Joseph P. Lynch, 2016).

les facteurs de risque d'infection à HAdV comprennent l'âge pédiatrique (en raison d'un manque d'immunité humorale, plus de 80% des infections à HAdV diagnostiquées surviennent chez les enfants de moins de 4 ans), les personnes immunodéprimées sont les plus sensibles aussi, l'utilisation d'anticorps antilymphocytes et le donneur positif / receveur négatif statut sérologique de HAdV (Hawkinson & Ison, 2016; Joseph P. Lynch, 2016).



**Figure 34 :** Radiographies pulmonaires d'admission de 2 adultes atteints d'infections sévères à *adenovirus* de type 7. La radiographie thoracique du patient 1 montre une consolidation parenchymateuse diffuse impliquant tous les lobes. La radiographie thoracique du patient 2 montre des changements interstitiels dans tous les champs pulmonaires et une cardiomégalie (Kajon & Ison, 2016).

#### ➤ **Mode de transmission :**

Les infections au sein de l'hôte immunocompétent résultent généralement par l'exposition faite aux personnes infectées par l'inhalation de gouttelettes d'aérosols ou l'inoculation conjonctivale directe, mais la transmission peut également survenir par voie fécale-orale, y compris le contact avec l'eau douce ou l'eau du robinet, les tissus enflammés, le flux d'air filtrés ou surfaces environnementales (Lion, 2014). Le virus est stabilisé à un pH bas, il résiste donc aux sécrétions gastriques et biliaires et peut être détecté à des niveaux élevés en fèces. De plus, dans les environnements sans humidité, les HAdV peuvent conserver leurs propriétés infectieuses même après plusieurs semaines et ils sont résistants à de nombreux désinfectants (Lion, 2014).

#### ➤ **Symptômes et période d'incubation :**

La période d'incubation varie de 2 à 14 jours et le portage asymptomatique d'AdV peut persister pendant des semaines ou des mois (Joseph P. Lynch, 2016). Les symptômes typiques de l'AdV RTI comprennent la fièvre, la pharyngite, l'amygdalite, la toux et le mal de gorge. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent être présents de manière concomitante, en particulier chez les enfants. Chez les patients immunocompétents, les symptômes s'atténuent généralement spontanément (dans les 2 semaines) et l'infection induit une immunité spécifique au type. La pneumonie des adultes immunocompétents est rare mais survient jusqu'à 20% chez des nouveau-nés et des nourrissons. Et les séquelles respiratoires à long terme de l'AdV RTI comprennent la bronchiectasie, la bronchiolite oblitérante et l'hyperlucidité pulmonaire (Joseph P. Lynch, 2016).

### 3.7 *Parainfluenzae* humain (HPIV) :

Les *Virus parainfluenza humains* (HPIV) sont une cause importante de maladie respiratoire avec un large éventail de manifestations cliniques, y compris le rhume, la bronchiolite et la pneumonie (Branche & Falsey, 2016). Les *Virus parainfluenza* sont des virus à ARN simple brin, négatifs et enveloppés. Dont le diamètre varie de 150 à 200 nm. il est de la famille *Paramyoviridae*. Il existe quatre sérotypes majeurs de HPIV, notés comme sérotypes 1 à 4. HPIV1 et HPIV3 (la figure 1 montre pneumonie communautaire nécrosante associée au HPIV3), sont des membres du genre *Respirovirus* et le genre *Rubulavirus* comprend HPIV2 et HPIV4, avec l'HPIV4 humain subdivisé en deux genres (HPIV4a et HPIV4b) (Branche & Falsey, 2016).



**Figure 35 :** Radiographie thoracique d'un enfant de 5 ans atteint de pneumonie communautaire nécrosante associée au HPIV3 (Branche & Falsey, 2016).

#### ➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

Les HPVI sont la deuxième cause la plus fréquente d'infections aiguës des voies respiratoires chez les enfants âgés de moins de 5 ans, pouvant représenter jusqu'à 17% des hospitalisations. Chez les adultes, la plupart des infections se manifestent par de légers symptômes des voies respiratoires supérieures, mais chez les adultes plus âgés et les personnes immunodéprimées, des maladies plus graves peuvent également survenir (Pawelczyk & Kowalski, 2017).

Les facteurs de risque qui influencent l'incidence et la gravité des infections virales des voies respiratoires: âge, expérience immunologique, prématurité, maladies cardiopulmonaires chroniques, syndromes d'immunodéficience, malnutrition, exposition, autres personnes dans la famille, surpeuplement, milieu de soins, pollution de l'environnement, tabagisme, manque d'allaitement (Hemming, 1994).

➤ **Mode de transmission :**

Les virus infectieux sont transportés sur des particules ou des gouttelettes qui sont expulsées des voies respiratoires des personnes infectées par la transmission de sécrétions muqueuses infectieuses aux doigts et aux mains, puis au nez ou aux yeux d'un receveur sensible (Hemming, 1994).

➤ **Symptômes et période d'incubation**

L'infection commence dans le nez et l'oropharynx, puis se propage aux voies respiratoires inférieures avec un pic de réplication 2 à 5 jours après l'infection initiale. L'étendue de l'infection est en corrélation avec l'emplacement, c'est-à-dire que les symptômes du rhume sont associés à une infection des voies respiratoires supérieures, une infection du larynx et de la trachée entraîne un croup et une bronchiolite, et une pneumonie se produit avec une réplication dans les voies respiratoires distales. , toux et stridor qui sont dus à une obstruction due à une inflammation de la région sous-glottique de la trachée (Branche & Falsey, 2016).

### 3.8 *Herpes virus simplex (HSV) :*

Bien qu'elle ne soit pas courante, la pneumonie à *Virus de l'herpes simplex* (HSV) peut survenir chez les patients immunodéprimés. Cependant, la pneumonie à HSV chez les hôtes immunocompétents est très rare (Chong et al., 2010). Le virus de l'herpès simplex (HSV) est un virus à ADN double brin à symétrie icosaédrique, appartenant à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae* et le genre *Simplexvirus*. Dans les virions de 120 à 200 nm de diamètre, on distingue le noyau, contenant l'ADN, la capside à symétrie icosaédrique, le tégument protéique et l'enveloppe (Crimi et al., 2019).

➤ **Personnes à risque et facteurs de risque :**

Une pneumonie à virus herpès simplex (HSV) peut survenir chez les patients présentant des complications d'immunosuppression, des lésions des voies respiratoires dues à l'intubation ou à l'inhalation de fumée (Chong et al., 2010), ainsi que chez les patients atteints d'érythémateux (LED), et les facteurs de risque associés comprennent le fait d'être âgé de plus de 18 ans, le sexe, la comorbidité, le diabète Accident vasculaire cérébral, tumeur maligne, cirrhose, CHF, infection à HSV non sévère antérieure, réception récente d'une thérapie par impulsions stéroïdiennes et d'une dose orale quotidienne de stéroïdes de plus de 7,5 mg de prednisolone (Li et al., 2019).

➤ **Mode de transmission :**

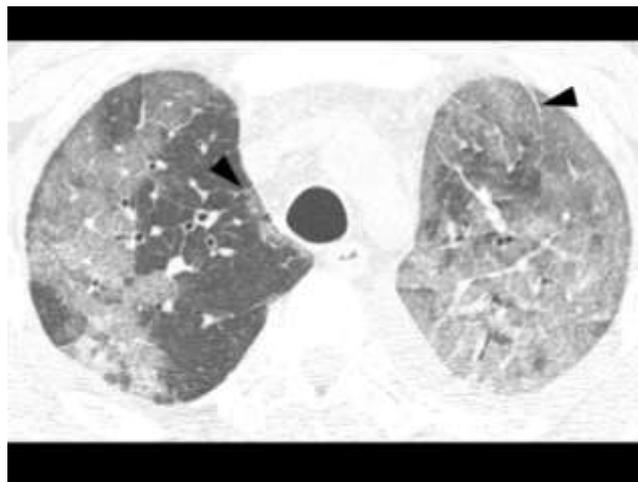
Il existe deux types de virus de l'herpès simplex:

Le type 1 (HSV-1) provoque le plus souvent des infections buccales et le type 2 (HSV-2) affecte le plus souvent les organes génitaux. Ils sont transmis par contact direct avec des fluides corporels ou par des blessures à une personne infectée ou également en l'absence de symptômes. Lors de l'accouchement, l'herpès simplex peut être transmis au bébé (Crimi et al., 2019).

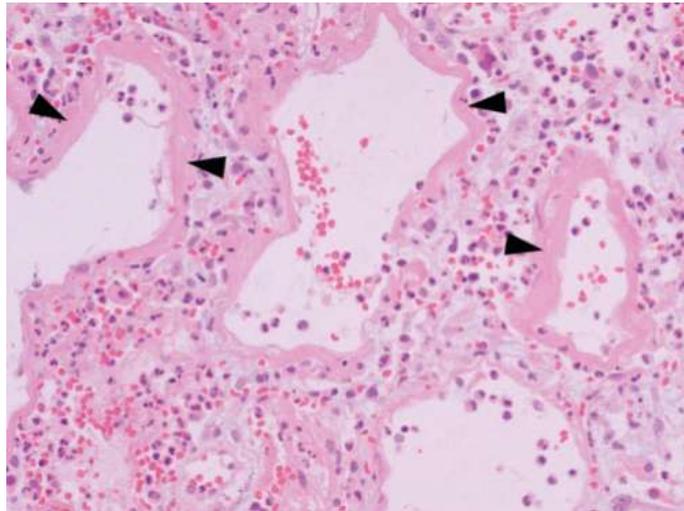
➤ **Symptômes et période d'incubation :**

Pathologiquement, l'infection à HSV peut avoir trois formes principales d'atteinte pulmonaire: la trachéobronchite nécrosante, la pneumonie nécrosante et la pneumopathie interstitielle. La forme de pneumopathie interstitielle de l'infection pulmonaire à HSV est caractérisée par des lésions alvéolaires diffuses consistant en une infiltration lymphocytaire interstitielle, une hémorragie alvéolaire et la formation d'une membrane hyaline (voir la figure 3)(Chong et al., 2010). Les symptômes du HSV comprennent la dyspnée, la fièvre et la toux non productive. Les symptômes peuvent être légers à sévères; certains patients peuvent avoir un cours de combustion lente avec une fièvre minimale (*VisualDx - Herpes Simplex Virus Pneumonia*, s. d.).

La figure suivante présente CT scan des poumons d'un homme de 39 ans atteint de pneumonie à *Virus herpes simplex* développé.



**Figure 36 :** Les tomodensitogrammes à haute résolution (collimation 1,0 mm) obtenus à partir d'un homme de 39 ans atteint de pneumonie à *Virus herpes simplex* développé, aux niveaux de l'arc aortique montrent des zones prédominantes d'atténuation diffuse en verre dépoli dans les deux poumons. Notez l'épaississement septal interlobulaire associé (têtes de flèches) (Chong et al., 2010).



**Figure 37 :** La photomicrographie d'un échantillon pathologique obtenu par biopsie pulmonaire ouverte montre une prolifération fibroblastique interstitielle et une formation de membrane hyaline (têtes de flèches), suggérant une phase exsudative ou proliférative tardive de lésions alvéolaires diffuses (hématoxyline et éosine, 6200) (Chong et al., 2010).

La période d'incubation pour HSV-1 et HSV-2 est la même: 2 à 12 jours. Pour la plupart des gens, les symptômes commencent à apparaître dans environ 3 à 6 jours (*Herpes Incubation Period*, 2018).

**CHAPITRE III**  
**DIAGNOSTIC**

## Chapitre III : Diagnostic

### 1 Méthodes de diagnostic :

Le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et radiologiques et biologiques.

#### 1.1 Clinique :

Le diagnostic d'une pneumonie repose sur une suspicion clinique devant un tableau associant fièvre, la toux productive, la dyspnée, la douleur thoracique pleurétique, la fatigue, la fièvre, les myalgies, ainsi que des symptômes neurologiques, tels que la désorientation. L'examen du thorax (bruit mat localisé à la percussion) et l'auscultation des poumons révèle des signes de congestion pulmonaire avec des bruits anormaux lors de la respiration douce. L'interrogatoire permet d'orienter le médecin vers l'origine de la pneumonie. Mais reste Les symptômes ressemblent à ceux de nombreuses infections, dont la grippe et le rhume; un radiographie et des analyses de laboratoire sont donc nécessaires pour confirmer le diagnostic (Brander & Garin, 2011).

**Tableau 2:** les différentes formes cliniques des pneumonies :

Type de pneumonie	clinique	radiographique	itiologie
Pneumonie lobaire	Installation brutale, Fièvre, frissons, malaise, dyspnée, douleur thoracique latéralisée, toux sèche, râles crépitants, tachycardie	opacité dense et homogène, systématisée à un lobe.	Pneumocoque Autres bactéries
Broncho-pneumonie	Installation rapide Fièvre, signes généraux intenses, expectoration importante, encombrement, dyspnée, râles crépitants.	Foyers multiples (dissémination d'opacités alvéolaires non systématisées)	Virus Bactéries
Pneumonie interstitielle	Installation progressive Examen clinique pauvre Signes fonctionnels riches (toux, douleurs thoraciques, céphalées,	Infiltrats peu denses non systématisés, mal limités, uni ou bilatéraux Ou signes plus étendus, sous forme d'opacités réticulaires et micronodulaires	Virus Bactéries atypiques

	myalgies).	bilatérales.	
--	------------	--------------	--

## 1.2 Radiographie :

La radiographie thoracique (RT) qui permet de confirmer la pneumonie est un examen coûteux et potentiellement délétère par son caractère irradiant. C'est une technique d'imagerie médicale à base de rayons X pour diagnostiquer les infections sur le thorax et ses composantes (le cœur, les poumons, les vaisseaux sanguins et les os). L'image dépend de la variance de l'absorption du rayonnement selon les parties du corps (l'os sont les plus absorbants donc sont les plus blancs). La radiographie thoracique révèle la présence d'un foyer (des opacités « zones blanches ») infectieux unilatéral et bien localisé en cas de cause bactérienne, et une atteinte bilatérale, mal définie, voire en verre dépoli, en cas de cause virale. Cela aide à diagnostiquer la pneumonie et à déterminer l'étendue et l'emplacement de l'infection. Cependant, il ne peut pas dire quel type de germe est à l'origine de la pneumonie (Bourayou et al., 2011).

La radiographie du thorax et des examens de laboratoire permettent de confirmer le diagnostic et de déterminer l'extension, la localisation et la cause de l'infection.

## 1.3 Microbiologique :

### 1.3.1 Les prélèvements microbiologiques respiratoires :

La nécessité d'un diagnostic étiologique précis n'apparaît pas comme un prérequis à une prise en charge correcte des pneumonies bénignes ou de gravité modérée. La réalisation de prélèvements microbiologiques respiratoires n'est donc pas indispensable, d'autant plus qu'ils peuvent être dangereux.

Chez les malades les plus graves, la mise en évidence de l'agent pathogène est utile, voire indispensable : l'identification précise de l'agent pathogène permettra d'optimiser le traitement antibiotique et évitera l'utilisation prolongée d'antibiotiques à très large spectre.

Diverses études ont analysé ces facteurs de gravité dans le but d'établir des index pronostiques et des critères d'hospitalisation ou de non hospitalisation. La gravité est conditionnée d'une part par le tableau infectieux (sepsis) et les signes respiratoires (polypnée, cyanose, extension des opacités) et leurs conséquences sur les autres fonctions (rénale, neuro-psychique, hépatique en particulier) ; d'autre part, l'âge est d'autant plus un facteur de risque qu'il est avancé (au delà de 75 ans), que le patient est institutionnalisé et que le vieillissement s'est accompagné de l'acquisition de facteurs de comorbidité : alcoolisme, tabagisme, troubles nutritionnels et diverses pathologies pré-existantes (bronchopneumopathie chronique obstructive, maladie cardio-vasculaire, hépatique, neurologique).

Il existe un nombre de types de spécimens, correspondant aux différentes zones enflammées des voies respiratoires inférieures, qui peuvent être soumis à une analyse microbiologique. Ces échantillons peuvent être obtenus de manière non invasive ou par une intervention bronchoscopique ou transthoracique invasive. De plus, pour des pathogènes bronchiques spécifiques, il peut être approprié de soumettre des échantillons des voies respiratoires supérieures (par exemple la gorge ou le nasopharynx) pour la détection de l'agent suspect. Pour un groupe sélectionné d'agents infectieux, l'urine peut être soumise à un test antigénique et, dans quelques situations, le sérum peut être prélevé pour établir un diagnostic prospectif à l'aide d'un test sérologique (Sharp et al., 2004).

### **Moyens d'exploration non invasive : Échantillons bronchoscopiques :**

#### **❖ Échantillons de bronchoscopie :**

La bronchoscopie à fibre optique est fréquemment pratiquée chez les patients atteints de pneumonie grave nécessitant une hospitalisation, en particulier chez les patients immunodéprimés et dans le cadre d'une pneumonie sous ventilation assistée (PAV). La procédure fournit à la fois une analyse visuelle des résultats macroscopiques dans les voies respiratoires inférieures et l'opportunité de collecter des échantillons de bonne qualité à partir du site réel de l'infection. Syndrome de détresse. Plusieurs problèmes techniques peuvent compromettre la qualité de l'échantillon obtenu. Ces facteurs comprennent, mais sans s'y limiter, la contamination du canal de travail de la bronchoscope lors du passage de la lunette et de l'aspiration, la suppression de la croissance de certaines bactéries par des agents anesthésiques topiques, la quantité de liquide instillée dans les alvéoles et la quantité aspirée par la suite, et la localisation de la zone touchée du poumon (Sharp et al., 2004).

#### **❖ Lavages bronchiques :**

Les lavages bronchiques : sont les sécrétions aspirées à travers un canal de bronchoscope après instillation de solution saline dans une bronche majeure. Ces lavages sont considérés de qualité similaire à celle des crachats ou des aspirations endotrachéales. Occasionnellement, des échantillons peuvent être utilisés pour diagnostiquer une pneumonie causée par des organismes strictement pathogènes, tels que des champignons dimorphes, ou dans des situations où le volume aspiré du lavage bronchoalvéolaire (BAL) est insuffisant (Sharp et al., 2004).

#### **❖ Brossages bronchiques :**

Les brossages bronchiques conventionnels sont collectés avec une brosse rigide conçue pour obtenir des échantillons des parois des grandes voies respiratoires pour le diagnostic cytologique exfoliant de la malignité. La brosse n'est pas protégée de la contamination oropharyngée lors du passage à travers le canal du bronchoscope et n'est donc généralement pas utilisée pour les cultures de routine. Cependant, les échantillons peuvent être utiles pour la détection d'agents pathogènes stricts par coloration ou culture, et ils sont particulièrement utiles pour la détection des

changements cytopathologiques associés à une infection virale des cellules épithéliales des voies respiratoires (Sharp et al., 2004).

#### ❖ **PSB :**

Les brosses d'échantillons protégés (PSB) sont collectées à l'aide d'une petite brosse flexible située dans deux cathéters télescopiques. Le cathéter le plus externe est occlus avec un bouchon de cire qui protège le cathéter interne et la brosse de la contamination des voies aériennes supérieures. Une fois que le dispositif a traversé le canal principal du bronchoscope jusqu'au niveau souhaité de l'arbre bronchique, généralement la troisième bronche sous-segmentaire, le cathéter interne est poussé pour expulser le bouchon, qui finit par se dissoudre, et la brosse est étendue pour collecter les sécrétions distales bronchioles. Les poils de brosse à échantillons protégés sont conçus pour recueillir de 0,001 à 0,01 ml de matériau. Après le prélèvement des échantillons, la séquence est inversée. La pointe est attirée dans le cathéter interne; puis le cathéter interne passe dans le cathéter externe et le dispositif est retiré. Après avoir nettoyé avec de l'alcool les pointes externe et interne du cathéter, la brosse est avancée, coupée de manière aseptique et placée dans 1 ml de diluant, généralement une solution saline. La brosse, immergée dans le diluant, doit être apportée au laboratoire dès que possible pour traitement (Sharp et al., 2004).

#### ❖ **BAL :**

BAL fournit l'un des échantillons les plus volumineux et les plus polyvalents pour le diagnostic en laboratoire des infections des voies respiratoires à fleurs. Dans cette procédure, le canal du bronchoscope est étroitement calé dans une lumière des voies respiratoires, généralement au niveau de la troisième bronche sous-segmentaire, isolant efficacement ce segment. Un volume variable de solution saline est injecté à travers la lumière et aspiré en trois ou quatre aliquotes. Le volume de solution saline instillée varie de 160 ml dans une procédure typique à 20 ml dans une procédure «mini-BAL» non bronchoscopique au chevet, en utilisant un cathéter Metras. Le volume retourné par aspiration varie avec le volume instillé et varie de 10 à 100 ml. Il est estimé que 1 million de veines sont échantillonnées par cette technique, avec environ 1 ml de sécrétions pulmonaires réelles obtenues. Pour éviter une contamination bronchique excessive, l'aliquote initiale est enrichie pour les sécrétions des bronches et est donc similaire aux lavages bronchiques. Cette aliquote est généralement jetée avant d'effectuer des cultures bactériennes (Sharp et al., 2004).

### **1.3.2 Diagnostic microbiologique de la pneumonie bactérienne :**

#### **Moyens d'exploration non invasive :**

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

#### ❖ **Écouvillons des voies respiratoires supérieures :**

En cas d'infection bronchique, bronchiolaire ou alvéolaire, des écouvillons de gorge sont prélevés par voie orale, en prenant soin de frotter vigoureusement la zone amygdalienne, pour la détection de *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydia pneumoniae* (125, 248). En variante, des écouvillons nasopharyngés peuvent être prélevés, en particulier chez des patients pédiatriques. Les écouvillons destinés à la culture doivent être placés dans un milieu de transport approprié pour maintenir l'intégrité de l'organisme aux fins d'analyse, comme spécifié par la méthode. Des milieux de transport mycoplasmiens et chlamydiens spécifiques sont disponibles, y compris certains appropriés pour les deux agents, tels que M4 (Remel, Lenexa, Kans) (Sharp et al., 2004).

#### ❖ **Crachat :**

L'expectoration contient un composite de micro-organismes qui peuvent être responsables de l'inflammation dans les voies respiratoires inférieures et de l'hôte cellulaire, protéinique et autres matières sécrétoires produites dans les poumons à la suite de la réponse inflammatoire. Les expectorations se sont déplacées vers le haut des espaces plongés dans le trachée par la toux et, si elles ne sont pas altérées, par l'activité mucociliaire jusqu'à ce qu'elles atteignent la cavité buccale. Les expectorations peuvent être naturellement expectorées et utilisées pour l'analyse, ou il peut être nécessaire de nébuliser le patient avec une solution saline chaude pour provoquer la toux. Pour minimiser la contamination superficielle de l'échantillon par la flore colonisatrice des voies respiratoires supérieures et la cavité buccale, les patients doivent être informés de retirer les prothèses dentaires, le cas échéant, et de se rincer la bouche avec de l'eau avant de prélever un échantillon. Soit expectoré, soit le débit induit peut être utilisé pour aider au diagnostic d'une infection des voies respiratoires inférieures. Les expectorations sont le plus couramment utilisées pour les colorations et les cultures, et l'échantillon doit être transporté au laboratoire en cas de besoin et traité immédiatement après réception. Plusieurs études classiques ont démontré que lorsque la livraison de l'échantillon est retardée avant l'analyse, il y a à la fois une perte d'agents pathogènes importants et une prolifération d'agents pathogènes par la flore colonisatrice non rapide. Bien que les données définitives ne soient pas disponibles, un délai maximum de 2 h entre la collecte et le traitement des échantillons est généralement accepté. Cet objectif est particulièrement problématique dans les grands paramètres de laboratoire consolidés et hors site, et des protocoles alternatifs de manipulation des échantillons ont été développés, y compris la réfrigération des échantillons pendant le transit et l'inoculation du milieu de culture sur site avec le transport ultérieur du milieu inoculé. Bien qu'elles ne soient pas rigoureusement évaluées, ces modifications semblent offrir une meilleure chance de récupération des pathogènes (Sharp et al., 2004).

#### ❖ **Aspirations trachéales :**

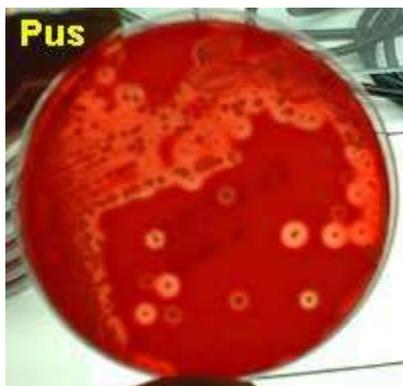
Les patients présentant une pneumonie grave nécessitent souvent une assistance ventilatoire et sont intubés. Les patients intubés pour insuffisance respiratoire due à une autre cause sont également à risque de développer une pneumonie associée à la

ventilation. Chez ces patients, une aspiration trachéale ou endotrachéale peut être utilisée pour collecter des sécrétions pour la détection de l'agent étiologique d'une infection des voies respiratoires inférieures. À l'occasion, une solution saline peut être utilisée pour diluer les sécrétions visqueuses et faciliter la collecte. Les sécrétions trachéales doivent être considérées comme comparables aux expectorations pour l'analyse par coloration et culture, avec l'application des mêmes exigences pour minimiser la contamination et accélérer le transport et le traitement (Sharp et al., 2004).

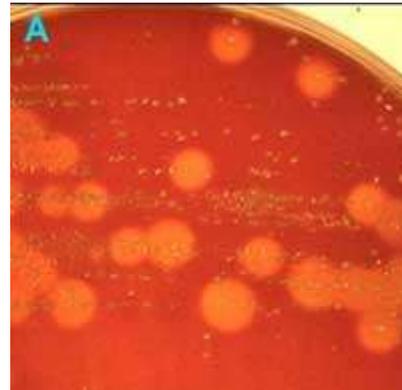
#### ❖ Médias de culture primaire :

La majorité des agents pathogènes bactériens responsables des infections des voies respiratoires inférieures peuvent être détectés sur des milieux de laboratoire courants. Les expectorations, les aspirats endotrachéaux et les échantillons obtenus par bronchoscopie doivent être inoculés sur de la gélose au sang de mouton à 5%, de la gélose MacConkey et de la gélose au chocolat. La plaque de gélose au chocolat est incubée à 35 ° C 5% CO<sub>2</sub> pour une récupération optimale de l'*H.influenzae*. Jamais, des milieux sélectifs sont nécessaires pour un isolement réussi. Pour la culture de *Legionella*, la gélose à l'extrait de levure de charbon tamponné et les plaques d'extrait de levure de charbon tamponné sélectif incubées à 35 ° C pendant au moins 3 à 5 jours sont recommandées. la technique particulière d'ensemencement est isolement orthogonal ou en cadran qui permettant l'isolement de clones bactériens sous la forme de colonies (de l'ordre de 10<sup>6</sup> bactéries) (Sharp et al., 2004).

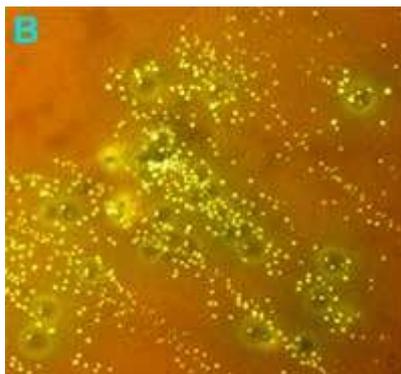
Et voici Exemples de milieux solides coulés en boîte de Pétri selon le produit pathologique et la demande :



**Figure 38** : pus sur gélose au sang frais.



**Figure 39** : prélèvement du gorge (gélose au sang frais).



**Figure 40 :** expectoration (gélose au sang cuit ou gélose chocolat).

❖ **Bilan inflammatoire :**

Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ainsi qu'une élévation de la protéine C réactive et de la procalcitonine sont présentes dans les pneumonies bactériennes, mais parfois aussi lors d'infections virales (adénovirus surtout). L'interprétation de ces marqueurs doit être confrontée aux aspects cliniques et radiologiques, et ils ne doivent pas être utilisés comme seuls déterminants pour différencier une étiologie bactérienne d'une étiologie virale.

❖ **L'examen cyto bactériologique du crachat (ECBC) :**

Moyen d'identification du germe controversé. La contamination inévitable par la flore commensale du rhinopharynx et de la cavité buccale rend son interprétation délicate. La seconde difficulté est le recueil d'un crachat purulent émis lors d'un effort de toux, après un rinçage à l'eau de la bouche avant antibiothérapie ou après une fenêtre de 48 h. L'acheminement au laboratoire dans un bref délai (<2 heures) est impératif (ZRIYRA, 2013).

a) **L'examen macroscopique :**

Précise la présence de salive, de mucus, de pus, de sang. Les crachats salivaires ne sont pas retenus. Un volume égal à celui du crachat de digesteur est ajouté pour fluidifier.

b) **La culture et coloration de gram :**

Aperçu Les frottis colorés de Gram des sécrétions des voies respiratoires inférieures fournissent des informations présomptives rapides pour guider la sélection initiale du traitement antimicrobien pour les patients atteints de pneumonie bactérienne aiguë (SHENOUDA, 2013).

L'isolement de microparticules à partir de sécrétions pharyngées ou trachéo-bronchique se heurte à 2 difficultés majeures : d'une part, le recueil est difficile chez les enfants et d'autre part souvent contaminé par la flore saprophyte. Par ailleurs, l'absence de paroi rend la bactérie fragile, difficile à cultiver et à colorer. L'isolement par culture requiert de 1 à 3 semaines sur milieux spéciaux enrichis. Cette méthode est

peu sensible, difficile, couteuse et longue et donc actuellement peu ou non utilisée pour le diagnostic (Torres & Cillóniz, 2015).

L'isolement d'un agent pathogène dans une culture d'expectoration est considéré comme un diagnostic de probabilité car la colonisation de l'oropharynx par des pneumocoques est très fréquente chez les enfants de moins de 2 ans et chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques (Torres & Cillóniz, 2015).

Les expectorations sont l'échantillon respiratoire le plus courant chez les patients atteints de PAC. Les lignes directrices recommandent de prélever des échantillons de crachats avant le début du traitement antibiotique. Une collecte, un transport et un dépistage microscopique adéquats d'échantillons d'expectorations de bonne qualité (moins de 10 cellules épithéliales par 100 × champ et plus de 25 leucocytes par 100 × champ en fonction du nombre réel de cellules épithéliales squameuses et de leucocytes polymorphonucléaires).

La culture de l'expectoration permet de distinguer les germes pathogènes des germes colonisants ; un seuil de 10<sup>6</sup> ufc/ml est significatif. Le délai d'obtention des résultats est long (18 heures minimum pour les bactéries « classiques », 3 à 9 jours pour *Légionella pneumophila*, 5 à 20 jours pour *Mycoplasma pneumoniae*, 5 à 10 jours pour *Chlamydia spp*) (Torres & Cillóniz, 2015)

La sensibilité de la coloration de Gram est d'environ 80% dans les cas de pneumonie pneumococcique et de 78% pour la pneumonie staphylococcique, avec une spécificité de 93 à 96%. L'isolement d'un agent pathogène dans une culture d'expectoration est considéré comme un diagnostic de probabilité car la colonisation de l'oropharynx par des pneumocoques est très fréquente chez les enfants de moins de 2 ans et chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques.

L'examen bactériologique microscopique après coloration de Gram, au grossissement 1000 sous immersion à l'huile, détermine l'abondance de la flore bactérienne et son caractère mono ou polymorphe. Il permet de préjuger le germe infectant.

#### ❖ L'hémoculture :

Les hémocultures sont importantes chez les patients atteints de maladies sous-jacentes et chez les patients infectés par le VIH, car l'incidence de la bactériémie est plus élevée dans ces populations (Torres & Cillóniz, 2015).

La réalisation d'hémocultures est préconisée quand le malade est hospitalisé. Cela ne doit pas cependant faire différer la mise en route du traitement antibiotique. Une ou, au maximum, deux hémocultures effectuées à 1 heure d'intervalle suffisent.

L'hémoculture est un prélèvement sanguin effectué sur prescription médicale et nécessitant une asepsie rigoureuse, permettant de mettre en évidence, après culture sur des milieux adéquats, la présence d'agents pathogènes (bactéries, champignons)

circulant dans le sang et de faire un antibiogramme en vue de débiter un traitement. La ponction doit être réalisée en condition stériles et doit comporter au moins 20ml de sang car la rentabilité de cet examen est corrélée au volume sanguin prélevé. Il est inutile, et source de gaspillage, de multiplier le nombre d'hémocultures. Il faut se limiter, en pratique, à 2 ou 3 prélèvements par 24 heures, réalisés au moment des pics fébriles ou des frissons. Il est recommandé d'attendre 15 à 60 minutes entre 2 prélèvements (ZRIYRA, 2013).

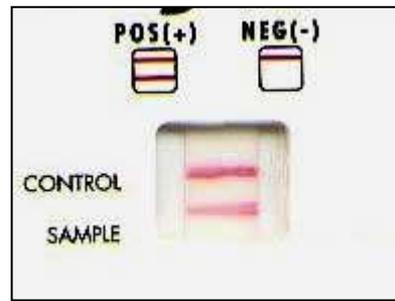
Les hémocultures réalisées avant l'administration d'antibiotiques ont une spécificité très élevée mais sont positives dans moins de 20% des cas. Cet examen est faiblement sensible mais spécifique (99%). *Streptococcus pneumoniae* est l'agent pathogène le plus couramment isolé dans les hémocultures de patients atteints de CAP. Les hémocultures de patients atteints de PAC sévère ont un rendement plus élevé car les agents pathogènes tels que *S. aureus* et les bacilles Gram négatifs sont fréquemment isolés et ne sont pas affectés par le traitement empirique. La positivité des hémocultures chez les patients atteints de HAP varie de 8 à 20%; le rôle des hémocultures dans le diagnostic de la PAV est limité car la propagation de l'infection au sang survient dans <10% des cas (Torres & Cillóniz, 2015).

#### ❖ La recherche des antigènes solubles urinaires :

Les tests d'antigène urinaire détectent l'excrétion rénale des antigènes microbiens par les méthodes immunologiques, habituellement par l'agglutination au latex, est possible sur le liquide céphalo-rachidien, le sérum, les urines et les liquides d'épanchement. Ils sont des antigènes solubles urinaires pneumococcique le polysaccharide C, antigène de paroi commun à tous les pneumocoques (pneumococciques et de *L. pneumophila*) constitue une technique fiable et très rapide (environ 15 minutes) pour faire le diagnostic d'infection à pneumocoque et à *L. pneumophila* de sérotype 1 (qui est le sérotype le plus courant à l'origine de la PAC) et la sensibilité du test est de 50 à 80%, avec une spécificité de 90%. Ces examens doivent être systématiquement réalisés en cas de pneumonie nécessitant l'hospitalisation, car leurs valeurs prédictives positives sont suffisantes pour permettre de retenir la responsabilité de ces germes dans l'infection. Mais elle n'est pas recommandée en raison d'une mauvaise spécificité (faux positifs au cours d'un simple portage nasopharyngé, et l'antigène reste positif deux mois après une infection à pneumocoque) (Labouret, 2013).



**Figure 41** : test des antigènes solubles urinaires.



**Figure 42** : lecture de test des antigènes solubles urinaires.

#### ❖ Tests sérologiques :

Des échantillons de sérum peuvent être prélevés pour étayer un diagnostic spécifique lorsque le patient se présente après la phase aiguë de l'infection ou si l'agent étiologique est difficile à détecter par des méthodes de test directes. Elles ne permettent qu'un diagnostic rétrospectif des pneumonies à bactéries intracellulaires. Alors, Les tests sérologiques sont appliqués lorsque des agents pathogènes atypiques sont suspectés, en particulier dans le cas de *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydomphila pneumoniae*. En outre, la sérologie peut être un complément utile dans le diagnostic d'une infection causée par des organismes à potentiel bioterroriste, tels que *Yersinia pestis*. Le diagnostic repose sur des différentes techniques (réaction de fixation du complément, réaction d'immunofluorescence indirecte ou par méthode Elisa). Ces méthodes de sensibilité et de spécificité différentes sont surtout tardives. La technique immuno-enzymatique est plus spécifique et plus sensible. Le diagnostic nécessite généralement qu'un échantillon de convalescence présente une multiplication par quatre du titre d'IgG par rapport aux échantillons de sérum en phase aiguë. Une augmentation du titre d'IgG pour *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* et *L. pneumophila* suggère une exposition passée et n'indique pas une infection aiguë. Une augmentation du titre IgM pour l'un ou l'autre des agents pathogènes indique une infection actuelle. Pour HAP, la sérologie n'est indiquée que si une infection à *Legionella* est suspectée. (Torres & Cillóniz, 2015a)

Etant donné le délai nécessaire à l'ascension des anticorps qui est généralement de 1 à 3 semaines pour les IgM, l'utilité des sérologies reste limitée. L'absence d'IgM, même plusieurs semaines après la phase aiguë, n'exclut pas ce diagnostic et il faut en outre refaire une deuxième sérologie à plus de 3 semaines si la première était négative. En pratique, ce deuxième sérum est rarement prélevé (ZRIYRA, 2013).



**Figure 43** : Recherche d'anticorps par immunofluorescence.

#### ❖ Techniques de biologie moléculaire :

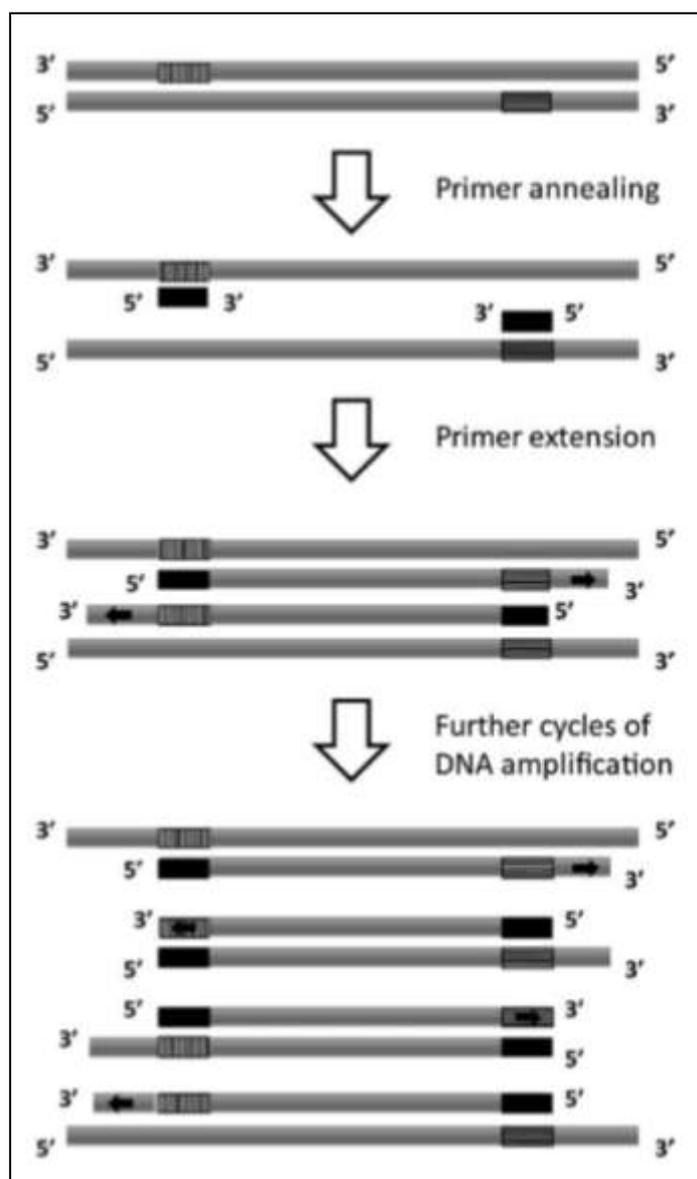
Les cultures bactériennes de routine sont trop lentes pour être thérapeutiquement utiles. Ces dernières années, des progrès ont été accomplis dans le développement de diagnostics moléculaires pour les bactéries pathogènes. Surtout des infections pour lesquelles la culture est difficile comme *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* et *L. pneumophila*. Les principaux développements technologiques sont les techniques de réaction en chaîne par polymérase en temps réel, d'hybridation et de spectrométrie de masse. Ces techniques offrent une sensibilité et une spécificité élevées dans le diagnostic d'infections uniques ou polymicrobiennes. Une autre contribution importante de ces nouvelles technologies est la capacité à déterminer la résistance aux antimicrobiens des agents pathogènes (tels que *S. aureus*, les bacilles Gram négatifs non fermenteurs et les entérobactéries) (Torres & Cillóniz, 2015).

La détection directe par PCR sur des aspirations naso-pharyngée permet un diagnostic précoce d'une grande sensibilité (78 à 93%) et d'une bonne spécificité (90 à 100%). Différentes techniques peuvent être utilisées : amplification du gène de l'adhésine P1, des gènes d'ARN ribosomique 16S. Parmi les avantages de la PCR, on note également la rapidité du résultat (24H) et le fait qu'elle peut être positive de façon plus précoce que la sérologie et ne requiert pas d'organisme vivant. Cependant elle n'est pas disponible dans tous les laboratoires et l'interprétation reste délicate compte-tenu du siège du prélèvement (Torres & Cillóniz, 2015).

La PCR multiplexe est l'amplification simultanée de plusieurs ADN cible dans un même tube d'amplification. Plusieurs cibles peuvent être détectées en même temps dans un seul tube.

La PCR en temps réel est une technologie basée sur la détection d'oligonucléotides marqués avec un fluorophore. Un des aspects les plus intéressants de cette technique est la possibilité de détecter plusieurs cibles dans la même réaction de PCR. Le développement de PCR multiplex en temps réel a été limité à cause du nombre de fluorophores disponibles et à cause de la superposition de leur émission spectrale. Plusieurs approches de PCR quantitative sont utilisées selon des mécanismes conduisant à l'augmentation de la fluorescence au cours de l'amplification. En effet, l'émission de fluorescence peut se faire par un agent

intercalant (SybrGreen® I) inséré dans de l'ADN double brin. La libération de fluorescence peut également reposer sur l'activité 5'-3' exonucléase de la Taq polymérase s'exerçant sur une sonde (TaqMan®) dont la dégradation, au cours de l'élongation d'un fragment PCR, permet de lever l'action inhibitrice d'un quencher sur un fluorophore ; l'hybridation d'une sonde (Molecular Beacon®, QuantiProbe™) lors de son hybridation sur sa séquence cible conduit à la levée, par éloignement, de l'action inhibitrice d'un quencher sur un fluorophore. Lors de l'étape d'élongation, la sonde est décrochée, mais non dégradée. La libération de la fluorescence peut se faire par transfert d'énergie de résonance (FRET) lors de l'hybridation de deux sondes (LightCycler® hybridization probes) sur leur séquence cible conduisant à un rapprochement des fluorophores. Lors de l'étape d'élongation, les sondes sont décrochées, mais non dégradées. La PCR multiplexée en temps réel a l'avantage d'économiser du temps ce qui offre la possibilité de réorganiser le travail dans les laboratoires (Gouriet & Raoult, 2009).



**Figure 44 :** Réaction en chaîne par polymérase. Dans l'étape 1 de la réaction, les deux brins d'ADN sont séparés par une dénaturation thermique et les amorces s'annulent aux séquences cibles de manière complémentaire. L'ADN polymérase Taq suivante initie l'extension à l'extrémité 3 de chaque amorce pour synthétiser un brin complémentaire d'ADN contenant les sites de liaison aux amorces. Dans chaque cycle subséquent de dénaturation thermique et d'extension, les nouveaux brins d'ADN peuvent ensuite agir comme matrice supplémentaire pour l'hybridation et l'extension d'amorces initiant une nouvelle synthèse d'ADN (David M. Wiley, Theo P. Sloots, 2010).

### 1.3.3 Diagnostic microbiologique de la pneumonie virale :

Le diagnostic biologique des infections virales repose sur des méthodes directes par détection et isolement des virus sur des prélèvements de l'appareil respiratoire et sur des méthodes indirectes sérologiques.

L'aspiration nasopharyngée chez le jeune enfant permet un diagnostic rapide de pneumopathie virale par PCR, immunofluorescence, ou culture.

### ❖ Exigences d'échantillon pour l'étude virale :

Dans les maladies des voies respiratoires, il est généralement nécessaire de soumettre uniquement un échantillon provenant de la gorge ou du nasopharynx; les isolats de selles ou d'urine ne sont généralement pas pertinents. Les aspirations nasopharyngées sont supérieures aux écouvillons, mais ces derniers sont nettement plus pratiques. Les prélèvements de gorge sont probablement adéquats pour récupérer les entérovirus et adénovirus et le HSV, tandis que les prélèvements du nasopharynx sont certainement supérieurs pour récupérer le RSV et probablement meilleurs pour les virus parainfluenza. Les échantillons des voies nasales sont optimaux pour la récupération des rhinovirus, et les échantillons combinés de la gorge et du nez sont les meilleurs pour les virus grippaux (Drew & Rubin, 1986).

### ❖ Procédure d'obtention d'échantillons pour les études virales :

La collecte et le transport des échantillons cliniques au laboratoire sont d'une importance cruciale. Un site, une méthode de collecte ou des conditions de transport inappropriés peuvent inactiver les virus, entraînant des résultats faussement négatifs pour les cultures virales. Des échantillons peuvent être collectés sur le site de pathologie virale ou sur un site où le virus peut se répliquer et se répandre de manière asymptomatique.

Tout matériau peut être utilisé pour les écouvillons; cependant, l'alginate de calcium peut inactiver le HSV et ne doit pas être utilisé si ce virus est une cause possible du syndrome considéré. Obtenir des échantillons le plus tôt possible dans la maladie du patient. Les études sur les virus respiratoires indiquent que la durée moyenne de l'excrétion virale peut être de 3 à 7 jours. Pour les cultures de la gorge, frottez le pharynx postérieur et la zone amygdalienne. Des lavages de gorge obtenus en se gargarisant de salive ont été suggérés par certains travailleurs mais ne sont pas clairement supérieurs aux prélèvements de gorge pour la récupération du virus. Pour les échantillons nasopharyngés, obtenir un écouvillon nasopharyngé ou un échantillon de lavage nasal en utilisant une seringue à bulbe ou un appareil d'aspiration et 3 à 7 ml de solution saline tamponnée. Un échantillon de lavage nasal est obtenu en instillant 2 à 3 ml de milieu dans chaque narine et en faisant basculer la tête du patient vers l'avant pour recueillir le fluide dans un gobelet en papier. Le contenu de la coupe est ensuite décanté dans un flacon stérile, et un échantillon du liquide est testé pour le virus (Jerome, 2010).

### ❖ Médias :

Plusieurs types de milieux ont été utilisés pour la collecte et le transport d'échantillons viraux. La plupart d'entre eux ont été sélectionnés à cette fin sur la base soit de la tradition, soit des données obtenues en testant la survie des souches de virus en laboratoire. Une étude prospective en double aveugle pour comparer la récupération des virus des voies respiratoires supérieures des enfants, en utilisant trois types de milieux de transport, n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les milieux Stuart modifiés, Hanks modifiés ou Leibovitz-Emory.

Par conséquent, si un transport à court terme est nécessaire, un écouvillon Culturette (Marion Scientific Corp., Rockford, Ill.) Ou un produit similaire peut être utilisé. On pense généralement que les protéines (sérum, albumine, gélatine) incorporées dans un milieu de transport améliorent la survie des virus pendant le transport et peuvent être particulièrement indiquées si plus de 12 h de transport sont nécessaires (Drew & Rubin, 1986).

#### ❖ **Stockage des échantillons :**

Après un cycle de congélation-décongélation, des pertes significatives du titre d'infectivité se produisent avec les virus à enveloppe lipidique (HSV) mais pas avec des agents tels que les adéno- et les entérovirus, qui ont une couche de protéines uniquement. Ainsi, pour un transit ou un stockage à court terme, les échantillons destinés à la culture virale doivent être conservés à 4 ° C plutôt que congelés.

#### ❖ **Transport d'échantillons :**

Des écouvillons et des biopsies sont placés dans un milieu de transport viral pour empêcher le dessèchement, avec des antibiotiques pour empêcher la prolifération de la flore microbienne et Plus l'intervalle entre le prélèvement d'un échantillon et sa livraison au laboratoire est court, plus le potentiel d'isolement d'un agent est grand. (Jerome, 2010).

Il faut :

1. Ne laissez jamais un échantillon à température ambiante ou à la température de l'incubateur.
2. lorsqu'il est impossible de livrer immédiatement l'échantillon, il doit être réfrigéré ou emballé dans de la glace pilée pour être livré au laboratoire dans les 12 h suivant le prélèvement.

#### **A. Méthodes directes :**

La sensibilité est d'autant plus grande que le prélèvement a été effectué précocément. Les principales techniques de diagnostic rapide sont : l'immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux, des techniques immunoenzymatiques, la PCR, la culture rapide. La culture conventionnelle est la méthode la plus sensible, mais elle est lente et encore peu développée pour les virus respiratoires. Les signes histo-pathologiques peuvent avoir une valeur d'orientation.

#### ❖ **L'isolement viral sur culture cellulaire :**

C'est la technique de diagnostic la plus longue et la plus coûteuse. Elle consiste à inoculer les prélèvements respiratoires sur une nappe cellulaire et à guetter l'apparition d'un ECP lié à la multiplication virale. Cet effet survient plusieurs jours voire plusieurs semaines après l'inoculation et retarde d'autant le diagnostic. Chaque virus ayant un tropisme cellulaire propre, il n'y a pas de système de culture universel et le laboratoire doit entretenir plusieurs lignées pour obtenir la multiplication d'un

grand nombre de virus. Par exemple, les virus grippaux se multiplient sur cellules MDCK (rein de chien), les VRS et les adénovirus se multiplient sur des fibroblastes embryonnaires de poumon d'origine humaine, les virus parainfluenza sur les cellules en lignée Hep-2. Par ailleurs, pour obtenir une bonne sensibilité avec la culture cellulaire, le prélèvement respiratoire doit être acheminé rapidement au laboratoire ou prélevé dans un milieu de transport pour éviter que les virus ne soient inactivés. Malgré sa complexité, la culture cellulaire est longtemps restée la méthode de diagnostic de référence des infections respiratoires virales et les performances des autres outils diagnostiques ont été évaluées par comparaison avec cette technique. (Sanou, 2018).

Concernant les Coronavirus, les coronavirus sont très difficiles à cultiver et ne sont pas isolés par des méthodes de routine. Ils nécessitent des cultures d'organes de tissus épithéliaux ciliés, et leur isolement est principalement effectué à titre de méthode de recherche uniquement.

Voici quelques exemples de la culture cellulaire des virus de la pneumonie :

**Tableau 2 :** lignées cellulaires préférées pour l'isolement viral :

virus	ligne cellulaire
Rhinovirus	poumon embryonnaire humain : WI-38, MRC-5
Coronavirus	
Adenovirus	rein embryonnaire humain : A549, HeLa, Hep-2, KB
Influenzavirus	cellules rénales primaires de singe, LLC-MK2
Respiratory syncytial virus	cellules hétéropoïdes humaines : A549, HeLa, Hep-2, KB
Metapneumovirus	LLC-MK2

#### ❖ Inoculation et incubation :

Après une préparation appropriée de l'échantillon clinique, l'inoculum traité est ajouté au tube de culture cellulaire, soit en distribuant simplement l'échantillon dans le tube contenant le milieu, soit en décantant d'abord le milieu de culture cellulaire puis en appliquant l'inoculum directement sur la monocouche de culture cellulaire et en le laissant adsorber. Dans la méthode d'adsorption, après une heure d'incubation du tube inoculé en position horizontale entre 35 ° C et 37 ° C, l'excès d'inoculum peut être jeté ou laissé en place et du milieu de culture cellulaire frais ajouté. La méthode d'adsorption prend plus de temps mais permet une récupération améliorée de faibles niveaux de virus. Les tubes de culture cellulaire inoculés sont incubés entre 35 ° C et 37 ° C, bien que de nombreux rhinovirus puissent proliférer de manière plus efficace à 33 ° C. La piste rotative (rollerdrum) fournit une motion dont il a été démontré qu'elle améliore le processus de réplication virale. Les tubes sont maintenus à un léger angle

de 5° à 7° pour maintenir le haut des tubes plus haut que le bas. Cela maintient le milieu de culture cellulaire dans la moitié inférieure du tube où il est nécessaire pour nourrir la monocouche cellulaire et empêche le milieu de s'accumuler dans ou près du capuchon du tube où il peut servir de voie d'entrée de contaminants dans les tubes. Des vitesses de rotation de 0,2 à 2 tours par minute ont été montrées comme étant bien acceptables. La thérapie permet d'aérer les monocouches cellulaires et de disperser les particules virales nouvellement libérées dans le milieu de culture cellulaire. Des portoirs fixes inclinés peuvent être utilisés pour l'incubation de cultures cellulaires si des tambours à rouleaux ne sont pas disponibles. Comme le rail rotatif du tambour, le support de culture stationnaire est installé dans la moitié inférieure des tubes. Lorsque des portoirs fixes sont utilisés, les tubes de culture cellulaire doivent être positionnés dans le portoir avec la monocouche cellulaire sur la surface inférieure du tube pour garantir que le milieu de culture cellulaire recouvre les cellules. Un mauvais positionnement accidentel de la monocouche sur la surface supérieure entraînera un séchage et une mort éventuelle des cellules de la cartouche de citron. Les tubes de culture cellulaire achetés dans le commerce portent un insigne ou une étiquette sur le côté du tube opposé à la monocouche. Les tubes doivent être positionnés de manière à ce que l'insigne soit orienté vers le haut, garantissant ainsi que la monocouche cellulaire est dans la bonne position et sera recouverte de milieu. Une culture cellulaire non inoculée dans chaque lot de cultures cellulaires doit être incubée avec les cultures inoculées pour servir de tubes «témoins». Tout changement dans l'apparence des cellules dans les tubes non inoculés peut signaler la présence de virus endogènes ou des contaminants ou indiquer que le lot de cultures cellulaires est de mauvaise qualité. La durée de la période d'incubation et la fréquence de l'examen microscopique des tubes peuvent varier en fonction du ou des virus cibles. Pour les cultures de routine sans virus suspect, les tubes de culture sont systématiquement incubés pendant 10 à 14 jours et examinés tous les jours pendant les 5 à 7 premiers jours et un jour sur deux par la suite. (Jerome, 2010)

#### ❖ Examen microscopique des monocouches de culture cellulaire :

L'examen microscopique des monocouches de cultures cellulaires non colorées a depuis longtemps une approche standard pour détecter la prolifération virale. Des changements dégénératifs allant du gonflement, du rétrécissement et de l'arrondi des cellules au regroupement et à la synchronisation et, dans certains cas, à la destruction complète de la monocouche peuvent être produits par des virus. Ces modifications sont collectivement appelées effet cytopathogène ou cytopathique (CPE) du virus. les préparatifs. Vacuoles - grandes zones mousseuses en forme de bulles, généralement dans le cytoplasme des cellules infectées. grandes masses cellulaires pouvant contenir jusqu'à 100 noyaux. Elles sont parfois appelées «cellules géantes» et résultent de la fusion de cellules infectées par le virus, ce qui facilite la propagation de cellule à cellule du virus. Changements morphologiques généraux - arrondissement, gonflement, rétrécissement ou formation de grappes en forme de raisin. Perte d'adhérence - perte d'adhérence des cellules à la surface du récipient de culture. Les cellules peuvent flotter librement dans le milieu de culture, laissant des zones claires

ou de fins prolongements. Granulation cellulaire - les cellules ont une apparence sombre, rugueuse et finement mouchetée. Cette granulation peut être confondue avec une dégénérescence ou un vieillissement non spécifique de la culture cellulaire (Jerome, 2010).

#### ❖ **La détection directe des Antigènes :**

Les techniques de diagnostic des infections respiratoires reposent sur la mise en évidence des protéines virales directement dans les prélèvements. L'avantage majeur de ces techniques par rapport à la culture cellulaire est qu'elles peuvent être pratiquées sur un prélèvement dans lequel les virus sont inactivés. (Sanou, 2018)

Pour le *Coronavirus*, il n'existe pas de méthode pratique d'examen direct de l'antigène du coronavirus, bien que l'agent soit structurellement reconnaissable à l'examen microscopique électronique d'échantillons cliniques.

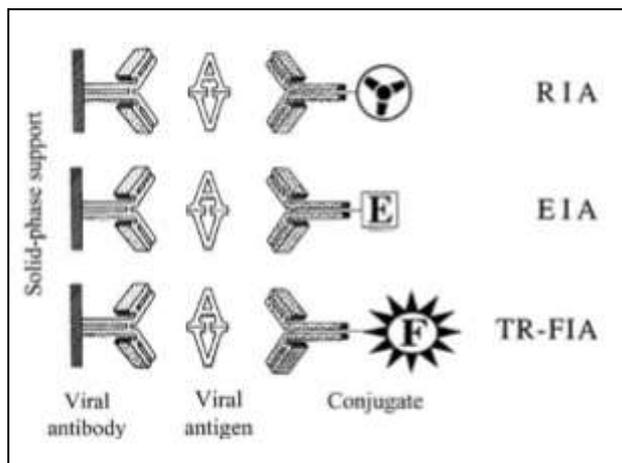
Deux types de techniques sont très utilisés :

- **l'immunofluorescence directe :** qui consiste à détecter la présence d'antigènes viraux dans les prélèvements à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques liés à la fluorescéine. Dans cette technique, les cellules respiratoires récupérées après centrifugation du prélèvement sont déposées dans les différentes cupules d'une lame, puis les anticorps monoclonaux spécifiques des virus respiratoires recherchés sont déposés sur ces cupules. Des inclusions vertes sont retrouvées dans les cellules infectées lors de la lecture des lames au microscope à fluorescence. Cette technique doit être réalisée par un technicien expérimenté, car la lecture des lames est souvent délicate, implique l'utilisation d'un microscope à fluorescence et reste réservée aux laboratoires spécialisés. La sensibilité de la technique d'immunofluorescence directe est généralement un peu inférieure à celle de la culture cellulaire.

La détection directe des *Adénovirus* dans les échantillons cliniques par IF est possible en utilisant des anticorps disponibles dans le commerce contre l'hexon (l'antigène commun) des adénovirus.

- **l'immunochromatographie :** sur membrane consiste à détecter la présence d'antigènes viraux à l'aide d'anticorps spécifiques (anti-VRS ou antigrippaux) adsorbés sur la membrane. L'industriel prépare des bandelettes sur lesquelles est préabsorbé un anticorps monoclonal spécifique du virus recherché, cet anticorps est marqué par une enzyme. Le prélèvement respiratoire est mélangé par le manipulateur à quelques gouttes d'un tampon de lyse fourni dans la trousse diagnostic, ce tampon permet de détruire les cellules respiratoires et de libérer les antigènes viraux. Le mélange est déposé sur la bandelette ainsi que le substrat de l'enzyme. Lorsque le virus est présent dans le prélèvement, un complexe antigène- anticorps se forme et une bande colorée liée à la réaction enzyme-substrat apparaît sur la bandelette. Ces tests rapides permettent d'obtenir un résultat en 10 à 30 minutes et peuvent être

pratiqués par un expérimentateur non spécialisé au laboratoire de biologie médicale ou directement au cabinet médical.



**Figure 255** : Principe des systèmes de dosage immunologique direct pour la détection de l'antigène viral dans les fluides corporels et les exsudats (D. Leland, M. Louise Landry, 2010).

## B. Méthodes indirectes :

### ❖ Tests sérologiques :

Les méthodes peuvent être utilisées pour identifier les infections virales respiratoires, Ils sont toujours tardifs et sont rarement utilisées pour le diagnostic clinique car elles nécessitent l'évaluation de sérums appariés (aigus et convalescents) collectés à au moins deux semaines d'intervalle. Le diagnostic ne peut pas être établi de manière fiable avec un seul échantillon de sérum (il nécessite deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle). Ainsi, ces méthodes sont généralement utilisées pour des études épidémiologiques et autres études cliniques (Jerome, 2010).

### ❖ La biologie moléculaire :

Les méthodes moléculaires sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic et la caractérisation des virus respiratoires. Plusieurs méthodes d'amplification des acides nucléiques ont été développées ces dernières années et sont largement utilisées pour la détection des pathogènes respiratoires. Ce sont : la PCR conventionnelle, la PCR en temps réel, la PCR multiplex. Ces méthodes permettent une détection rapide des pathogènes et possèdent de bonnes performances analytiques (bonne sensibilité et une bonne spécificité).

La PCR c'est une technique qui amplifie des fragments d'ADN. Par conséquent, pour étudier l'ARN par PCR, il faut passer par une étape intermédiaire, la transcription inverse (RT, reverse transcription) qui transforme l'ARN en son ADN complémentaire (ADNc).l'ensemble de deux réactions (RT puis PCR) et plus communément appelé RT-PCR.

Les méthodes moléculaires sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic et la caractérisation des virus respiratoires. Les tests de réaction en chaîne par polymérase

à transcription inverse (RT-PCR) sont les gènes les plus couramment utilisés et les plus conservés ciblés avec le virus ciblé. Les tests Monoplex RT-PCR ou PCR ont été développés pour chaque virus respiratoire. D'autres formats de tests moléculaires, y compris l'amplification basée sur la séquence d'acide nucléique (NASBA) et l'amplification isotherme à médiation en boucle (LAMP), ont été décrits pour certains de ces virus respiratoires. Il est capable d'identifier les virus peu cultivables et non cultivables. Cependant, un inconvénient de ces nombreux tests est que le grand nombre de virus respiratoires différents qui provoquent des maladies respiratoires oblige à utiliser un grand nombre de tests différents pour détecter les virus respiratoires courants. Le problème de l'identification de multiples causes potentielles d'infection a été résolu par le développement de dosages de RT-PCR multiplex sensibles. Les tentatives initiales de développement de tests multiplex ont été compliquées par la perte de sensibilité du test due aux interactions entre différentes amorces et sondes spécifiques du virus. Néanmoins, certaines analyses ont été développées qui ont permis la détection de deux à six virus différents. Plus récemment, des dosages multiplex qui utilisent la technologie des microréseaux pour distinguer les produits ont été développés et permettent la détection de plus de 10 cibles virales différentes. Le panel xTAGTM Respiratory Virus Panel est l'un de ces tests disponibles dans le commerce. Le génome viral extrait est soumis à une amplification RT-PCR multiplex par incubation avec des paires d'amorces spécifiques du virus pour chacun des virus ciblés. Après traitement des amplicons générés avec une exonucléase et une phosphatase alcaline pour éliminer les amorces restantes, le mélange est exposé à un pool multiplex d'amorces spécifiques au virus (chaque amorce ayant une séquence unique, ou étiquette), des désoxynucléotides biotinylés et une ADN polymérase. L'extension d'amorces spécifiques à la cible se produit si les amorces oligonucléotidiques spécifiques au virus s'hybrident aux amplicons générés par PCR, et l'extension des amorces oligonucléotidiques amorce le marquage avec la biotine. La séquence marquée sur les amorces oligonucléotidiques spécifiques au virus est également reconnue après hybridation à des séquences complémentaires à des microbilles spécifiques au virus, chacune ayant un profil de colorant fluorescent différent spécifique au virus. Les échantillons sont analysés à l'aide d'un instrument Luminex 100 flow, qui expose l'échantillon à un laser vert et un laser rouge. Le laser vert identifie la présence d'une quantité de phycoérythrine et de laser incendiée, identifiée par le colorant fluorescent spécifique au virus. (Jerome, 2010)

#### **1.3.4 Diagnostic microbiologique de la pneumonie fongique :**

##### **❖ Microscopie :**

***Aspergillus* :** L'examen histopathologique des coupes tissulaires colorées est l'une des méthodes les plus fiables pour le diagnostic de l'aspergillose invasive. La détection d'hyphes cloisonnés non pigmentés qui présentent des ramifications dichotomiques répétées est caractéristique de l'infection à *Aspergillus*. Cependant, d'autres moisissures hyalines moins courantes, telles que les espèces *Fusarium* et *Scedosporium apiospermum*, peuvent sembler similaires et l'isolement de l'agent

étiologique en culture est essentiel pour confirmer le diagnostic. Une identification plus précise peut parfois être obtenue avec des méthodes de coloration immunohistochimiques. L'examen microscopique direct des préparations d'expectorations est rarement utile chez les patients suspectés d'aspergillose invasive, mais l'examen des échantillons de liquide BAL est souvent gratifiant. L'examen microscopique des expectorations est souvent utile dans le diagnostic de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique car on observe généralement des hyphes cloisonnés et ramifiés abondants avec des ramifications dichotomiques caractéristiques (Richardson & Warnock, 2003).

***Pneumocystis jirovecii*** : Le choix des colorations pour l'examen microscopique d'un prélèvement est important car tous les stades du cycle de *P. jirovecii* peuvent ne pas être visibles selon la nature du colorant. Les deux formes identifiables pendant l'infection pulmonaire cliniquement active sont les asques/ascospores et les formes trophiques, avec une dominante pour les formes trophiques plus nombreuses. On associe classiquement deux types de coloration : la coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG), très couramment faite en infectiologie, permettant de visualiser la totalité des formes attribuées à *P. jirovecii* : les formes trophiques, les asques immatures et matures, et souvent en amas de couleur violette avec les ascospores repartis en rosette; une deuxième coloration ne révélant que les asques soit au Gomori-Grocott (GG), technique d'imprégnation argentique (asques colorés en brun-noir sur fond vert), soit au bleu de toluidine. La technique argentique rapide de Musto dérivée du GG, permet également decolorer la paroi des ascospores regroupés en amas. D'autres colorations recherchant les asques/ascospores sont possibles avec le blanc de calcofluor ou le cresyl violet. (Alicia, 2017)

***Candida*** : La détection microscopique de cellules de levure bourgeonnantes typiques, de pseudo-hyphes et / ou de vrais hyphes d'espèces de *Candida* dans des coupes de tissu ou des fluides corporels normalement stériles indique une candidose invasive. Typiquement, *C. glabrata* ne produit que des cellules de levure et seul *C. albicans* produit de véritables hyphes dans les tissus. (Richardson & Warnock, 2003)

***Cryptococcus neoformans*** : Les cellules de *C. neoformans* encapsulées peuvent souvent être détectées dans des échantillons de LCR, d'autres fluides hôtes ou des sécrétions montées dans de l'encre de Chine ou de la nigrosine. Cependant, les lymphocytes en particulier peuvent être confondus avec l'organisme. Chez les personnes atteintes du SIDA, les cellules de *C. neoformans* sont généralement abondantes dans le LCR, bien que les capsules soient souvent petites, ce qui rend la reconnaissance difficile. (Richardson & Warnock, 2003)

***Blastomyces dermatidis*** : L'examen microscopique de préparations humides de pus, d'expectorations, de lavages bronchiques, d'urine ou d'un autre matériel clinique peut permettre le diagnostic de blastomycose si les grandes cellules rondes caractéristiques avec des parois réfractiles épaisses et des bourgeons simples à large base sont observées. Les cellules atypiques de *B. dermatidis* peuvent cependant être

confondues avec d'autres agents pathogènes, tels que les cellules uniques ou non bourgeonnantes de *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* et les cellules non encapsulées de *Cryptococcus neoformans* (Richardson & Warnock, 2003).

**Coccidioides :** L'examen microscopique direct de préparations humides de matériel clinique, comme les expectorations, le liquide articulaire, le pus ou les sédiments d'échantillons de LCR centrifugés, peut permettre le diagnostic de coccidioïdomycose si les grandes sphérules caractéristiques à paroi épaisse contenant des endospores sont observées. Les sphérules immatures et les endospores libérées peuvent cependant être confondues avec d'autres agents pathogènes, tels que les cellules non bourgeonnantes de *Blastomyces dermatitidis* ou de *Cryptococcus neoformans*. En général, les sphérules sont plus faciles à détecter dans le pus, les crachats ou le liquide articulaire que dans le sang ou le LCR.

**Histoplasma capsulatum :** L'examen microscopique de préparations humides de matériel clinique, comme des crachats ou du pus, n'est pas une méthode appropriée pour le diagnostic de l'histoplasmose. Tout le matériel doit être examiné sous forme de frottis colorés. Si l'examen microscopique des frottis sanguins périphériques de Wright-tachés, des coupes de tissus colorés ou d'autres spécimens d'individus qui ont résidé ou visité des zones endémiques révèle de petites cellules ovales en herbe (souvent regroupées dans les macrophages), le diagnostic de l'histoplasmose devrait être suspecté. *H. capsulatum*. Les cellules capsulatum peuvent cependant être confondues avec d'autres agents pathogènes, tels que *Penicillium marneffei*, ainsi qu'avec de petites cellules atypiques de *Blastomyces dermatitidis* et de petites cellules non encapsulées de *Cryptococcus neoformans* (Richardson & Warnock, 2003).

#### ❖ Culture :

**Aspergillus :** En général, la culture n'est pas une méthode sensible pour le diagnostic des formes invasives d'aspergillose. De plus, comme les espèces d'*Aspergillus* se trouvent couramment dans l'air, leur isolement doit être interprété avec prudence. Ces moisissures sont rarement récupérées à partir d'échantillons de sang ou de LCR, bien que les cultures des premiers aient été positives chez des patients occasionnels atteints d'endocardite. Plus souvent, cependant, leur isolement est dû à une contamination. L'isolement d'une espèce d'*Aspergillus* à partir d'un échantillon de BAL ou d'expectoration obtenu à partir d'un patient immunodéprimé avec un infiltrat pulmonaire indique généralement une infection, mais le taux de réussite dépend du groupe de patients et du type de maladie (Richardson & Warnock, 2003).

**Pneumocystis jirovecii :** *Pneumocystis jirovecii* ne peut pas être cultivé in vitro, par conséquent, le diagnostic de laboratoire repose sur une coloration cytologique, un dosage immunofluorescent ou un diagnostic moléculaire dans les sécrétions bronchopulmonaires.

**Candida :** De nombreuses espèces de *Candida* sont des habitants commensaux normaux de la bouche et du tractus gastro-intestinal et leur isolement à partir de

crachats ou d'échantillons fécaux ne peut pas être considéré comme un diagnostic d'infection. Bien qu'il soit difficile de faire la distinction entre la colonisation et l'infection, l'isolement des espèces *Candida* à partir de sang ou d'autres liquides organiques normalement stériles, ou de tissus ou d'aspirations provenant d'autres sites fermés, est généralement le signe d'une infection profonde. Des hémocultures doivent être effectuées dans tous les cas de suspicion de candidose invasive.

***Cryptococcus neoformans*** : L'organisme se développe bien sur des milieux microbiologiques standards. Il pousse mieux à 30-35 ° C et il est conseillé de prolonger l'incubation des plaques en cas de suspicion jusqu'à 2 semaines. *C. neoformans* peut également être récupéré à partir de sang, d'expectorations, d'urine, de liquide prostatique et d'autres échantillons. Des hémocultures positives ont été obtenues chez 35 à 70% des personnes infectées par le VIH et atteintes de cryptococcose. La centrifugation par lyse a été la méthode la plus sensible. En raison de la plus grande charge d'organismes, l'examen microscopique et la culture d'autres échantillons sont plus souvent positifs chez les patients non traités infectés par le VIH que chez les autres individus. L'isolement de l'organisme des expectorations, des BAL ou du tissu pulmonaire doit être tenté si une cryptococcose pulmonaire est suspectée, en particulier chez les personnes atteintes du SIDA chez lesquelles le taux de guérison est élevé (Richardson & Warnock, 2003).

***Blastomyces dermatidis*** : Le diagnostic définitif de blastomycose dépend de l'isolement du champignon en culture. Des colonies de moisissures identifiables peuvent être obtenues après incubation à 25-30 ° C pendant 1 à 3 semaines, mais les cultures doivent être conservées pendant 4 semaines avant d'être jetées. L'identification sans équivoque d'un isolat comme *B. dermatitidis* nécessite une conversion en forme de levure qui peut prendre plusieurs semaines.

Un test moléculaire avec le système Gen-Probe qui permet une identification spécifique en 4 h.

***Coccidioides*** : L'organisme peut être isolé des expectorations, du pus et d'autres spécimens. Les cultures doivent être installées dans des conteneurs sécurisés (pentes plutôt que plaques) et manipulées avec beaucoup de soin en raison du danger d'infection dû aux grandes concentrations d'arthrospores facilement dispersées et hautement infectieuses. *c. immitis* a une croissance rapide et des colonies identifiables peuvent être obtenues après incubation à 25-30 ° C pendant 2 à 7 jours en culture, *C. immitis* doit être distingué des autres moisissures qui produisent des arthrospores.

Les tests moléculaires avec le système Gen-Probe permettent une identification spécifique en 4 h. Il est également utile pour identifier les isolats atypiques de *C. immitis* qui ne parviennent pas à former des arthrospores.

***Histoplasma capsulatum*** : Le diagnostic définitif de l'histoplasmose dépend de l'isolement du champignon en culture. L'incubation des cultures doit être à 25-30 ° C pendant 4 à 6 semaines. Il est souvent difficile de distinguer les colonies mycéliennes

de *H. capsulatum* de celles de *B. dermatitidis* et des espèces de *Chrysosporium* et *Sepedonium*. Identification sans équivoque d'un mycélium isoler car *H. capsulatum* nécessite une conversion en forme de levure qui peut prendre 3 à 6 semaines.

*H. capsulatum* a été isolé du sang, des expectorations, des os moelle, pus, tissus et autres spécimens La centrifugation par lyse a été la méthode la plus utile pour le récupérer à partir du sang.

Des tests moléculaires avec le système Gen-Probe qui permet une identification spécifique dans les 4 h.

#### ❖ Tests cutanés :

***Aspergillus*** : Les tests cutanés avec des antigènes d'*Aspergillus* ne sont utiles que dans le diagnostic de l'aspergillose allergique. Les personnes atteintes d'aspergillose bronchopulmonaire allergique donnent une réaction immédiate de type I et 70% donnent également une réaction retardée de type II.

***Coccidioides*** : Un résultat positif à un test cutané à la coccidioïdine ne fait pas la distinction entre l'infection présente et passée. Cependant, la conversion d'un résultat négatif à un résultat positif est un signe d'infection récente car elle survient dans les 4 semaines suivant l'apparition des symptômes chez 90 à 95% des patients. Les résultats faussement négatifs sont fréquents chez les patients anergiques atteints de coccidioïdomycose disséminée. Contrairement au test cutané histoplasmique, la coccidioïdine n'interfère pas avec les résultats des tests sérologiques ultérieurs (Richardson & Warnock, 2003).

***Histoplasma capsulatum*** : Le test cutané à l'histoplasmine n'est pas recommandé pour le diagnostic de l'histoplasmose car un résultat positif ne distingue pas l'infection actuelle de l'infection passée. Un résultat négatif n'exclut pas non plus une infection récente. De plus, il peut induire la formation d'anticorps rendant les résultats des tests sérologiques ultérieurs difficiles à interpréter.

#### ❖ Tests sérologiques :

***Aspergillus*** : Les tests d'anticorps *Aspergillus* sont souvent utiles dans le diagnostic des différentes formes d'aspergillose qui se produisent chez le patient non compromis. Les tests disponibles comprennent l'immunodiffusion (ID), l'hémagglutination indirecte et le dosage immunoenzymatique (ELISA). Le test ID est simple à réaliser et les précipitines peuvent être détectées chez jusqu'à 70% des patients atteints d'aspergillose bronchopulmonaire allergique et plus de 90 % des personnes atteintes d'aspergillome pulmonaire ou d'aspergillose pulmonaire nécrosante chronique. Un résultat de test négatif n'empêche pas non plus le diagnostic d'aspergillose chez un patient immunodéprimé, car ces individus sont souvent incapables de développer une réponse anticorps détectable. Les tests de détection de l'antigène *Aspergillus* dans le sang et d'autres liquides biologiques offrent un moyen rapide de diagnostiquer l'aspergillose chez le patient immunodéprimé (Richardson & Warnock, 2003).

***Pneumocystis jirovecii*** : *P. jirovecii* est recherché au microscope à fluorescence avec des anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques de ce champignon conjugués à la fluorescéine (méthode directe) ou révélés par des Ac anti-Ig couplés eux à la fluorescéine (méthode indirecte). Les anticorps de détection utilisés peuvent être spécifiques ou non d'un stade parasitaire. Pendant l'infection, s'ils sont dix fois moins nombreux au niveau alvéolaire que les formes trophiques, les asques plus gros sont plus facilement identifiables en IF. Le résultat d'une IF est exprimé de façon semi-quantitative (Alicia, 2017).

***Candida*** : Les tests de dépistage des anticorps *Candida* ont été largement évalués mais restent d'une utilité limitée dans le diagnostic des formes invasives de candidose. Ces tests sont compliqués par des résultats faussement positifs chez les patients présentant une colonisation muqueuse ou une infection superficielle, et par des résultats faussement négatifs chez les sujets immunodéprimés. Dans une tentative de réduire le nombre de résultats faussement positifs, des efforts ont été faits pour identifier les antigènes des espèces de *Candida* qui sont associés à une infection invasive plutôt qu'à une colonisation. Cependant, malgré les nombreuses méthodes et réactifs qui infectent directement à partir d'échantillons de tissus ou de liquides organiques, des résultats faussement positifs peuvent se produire et des méthodes commerciales standardisées ne sont pas disponibles. À l'heure actuelle (Richardson & Warnock, 2003).

L'utilisation systématique de la PCR dans le diagnostic de la candidose invasive ne peut être recommandée.

***Cryptococcus neoformans*** : *C. neoformans* est l'une des méthodes les plus fiables pour le diagnostic de la cryptococcose. Plusieurs tests d'agglutination de particules de latex (LPA) et de test ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ont été commercialisés pour la détection d'antigène dans des échantillons de sérum, de LCR, d'urine et de liquide BAL. Ces tests sont spécifiques, à condition que les rhumatoïdes et autres facteurs interférents soient éliminés. Des résultats faussement négatifs peuvent survenir si la charge d'organismes est faible ou si les organismes ne sont pas bien encapsulés.

***Blastomyces dermatidis*** : Les méthodes sérologiques sont d'une utilité limitée dans le diagnostic de la blastomycose en raison de la forte incidence de réactions faussement positives et faussement négatives. Le test de fixation du complément (CF) avec un antigène non purifié a été la méthode la moins sensible et la moins spécifique. Le test d'immunodiffusion (ID) est plus spécifique, mais des réactions négatives ont été obtenues chez 10% des patients avec une infection disséminée et plus de 60% avec une infection localisée. Cependant, une réaction positive au test ID peut être considérée comme un diagnostic de blastomycose.

***Coccidioides*** : Le test de précipitine en tube d'immunodiffusion (IDTP), qui utilise la coccidioïdine chauffée comme antigène, détecte les anticorps IgM contre *C. immitis*

et est le plus utile pour diagnostiquer les infections récentes. Ces anticorps peuvent être trouvés chez la plupart des patients dans les 1 à 3 semaines suivant l'apparition des symptômes, mais disparaissent en quelques mois chez les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire aiguë. Un test d'agglutination des particules de latex (LPA) est également disponible pour la détection des anticorps IgM. Ce test est plus rapide à effectuer que le test IDTP, mais il a un taux de faux positifs > 5%. Pour cette raison, un résultat positif au test LPA doit être confirmé par d'autres méthodes (Richardson & Warnock, 2003).

***Histoplasma capsulatum*** : sont souvent utiles dans le diagnostic des différentes formes d'histoplasmoses. Les tests d'immunodiffusion (ID) et de fixation du complément (CF), avec histoplasmine comme antigène, restent les méthodes les plus utiles. Des réactions faussement négatives peuvent survenir chez les patients immunodéprimés présentant une histoplasmoses disséminée.

#### ❖ **Diagnostic moléculaire :**

Les principaux obstacles au développement de tests de détection moléculaires fongiques ont trait à la difficulté à extraire l'ADN d'un champignon, à la faible quantité d'ADN fongique dans le sang, et à l'inhibition par le sang. L'absence de standardisation et de tests commerciaux en limite drastiquement l'emploi en clinique, malgré leur intérêt potentiel évident.

La technique de PCR en temps réel multiplex est utilisée. Il s'agit d'un type de PCR qui permet de détecter la présence de plusieurs cibles en une seule réaction. Un tel mélange réactionnel contient généralement deux ou plusieurs séquences d'ADN à amplifier, une ou plusieurs paires d'amorces, ainsi que des sondes chacune attachée à un fluorophore dont la longueur d'onde d'émission est différente de celle des autres sondes. Donc une détection simultanée de plusieurs pathogènes.

**CHAPITRE IV**  
**TRAITEMENT**

## **Chapitre IV : Traitement**

### **1 Traitement antimicrobien :**

#### **1.1 Les antibiotiques :**

Le mot «antibiotique» dérive de deux mots grecs classiques, anti («contre») et bios («vie»). Ainsi, les antibiotiques sont en principe des substances «contre la vie». En fait, ce sont des molécules naturelles ou synthétiques de faible poids moléculaire (typiquement <1000 daltons) qui sont sélectivement contre la vie bactérienne, c'est-à-dire les agents antibactériens (C. Walsh, 2016).

##### **1.1.1 La résistance bactérienne :**

Actuellement, on craint largement que, encore une fois du point de vue anthropocentrique, nous approchons de la fin de l'ère des antibiotiques et que nous revenions à une existence du début du XXe siècle dans laquelle même des griffes mineures pourraient mener à des infections et à la mort. Les 80 années d'utilisation clinique généralisée des antibiotiques depuis 1935 ont été consacrées à traiter des vagues d'infections par des bactéries pathogènes, chacune montrant une résistance aux générations précédentes d'antibiotiques.

Les bactéries peuvent répliquer leur ADN et se diviser rapidement. Les ADN polymérase bactériennes font environ 1 erreur toutes les 10<sup>6</sup> paires de bases d'ADN répliquées. Donc il y a des mutants dans la population.

Peut-être qu'une mutation confère une résistance au mécanisme d'action d'un antibiotique particulier, par exemple une pénicilline. En présence de concentrations destructrices de cet antibiotique, les bactéries sensibles mourront. Le clone résistant, qui était auparavant une variante extrêmement mineure dans la population, aura désormais de l'espace et des nutriments libérés par les voisins bactériens mourants et grandira et prendra le dessus sur la population.

En ce sens, l'utilisation d'antibiotiques sélectionne les souches bactériennes résistantes. Il s'agit d'un phénomène généralisé pour tous les antibiotiques largement utilisés en médecine humaine. Deux conséquences émergent. La première est que la durée de vie de tout antibiotique largement introduit pour traiter les infections humaines s'échelonne avec une certaine constante de vitesse. La résistance n'est pas une question de si mais seulement de quand. Deuxièmement, il existe un besoin constant d'antibiotiques nouveaux ou améliorés pour traiter les populations bactériennes qui reviennent sous forme résistante après la première vague de traitements antibiotiques (C. Walsh, 2016).

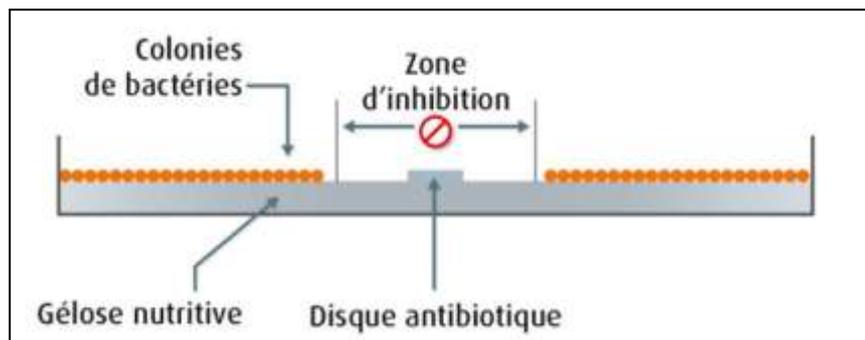
##### **1.1.2 Test d'activité antibiotique :**

La croissance des bactéries en culture liquide entraîne une augmentation de la diffusion de la lumière, mesurée en turbidité, au fur et à mesure de leur croissance.

Une molécule, naturelle ou synthétique, est généralement évaluée en premier lieu dans des dosages en culture liquide ou solide sur une ou plusieurs souches de bactéries testées.

Des quantités d'un antibiotique candidat pour arrêter la croissance et éliminer la turbidité est un signal positif. On peut définir la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour un effet sur la croissance cellulaire. Les CMI50 et CMI90 sont définies comme les concentrations inhibitrices minimales nécessaires pour tuer respectivement 50% et 90% des bactéries et sont des valeurs typiques rapportées.

Dans un essai d'effet sur la croissance des bactéries sur une plaque de gélose solide, le candidat antibiotique à un ensemble fixe de concentrations peut être trempé dans un petit morceau de disque de papier filtre et placé au centre de la plaque contenant la pelouse bactérienne. Au fur et à mesure que l'antibiotique se diffuse, il forme un anneau de zone de destruction dégagée. La taille de l'anneau est proportionnelle à la concentration d'antibiotique (et à sa constante de diffusion) (C. Walsh, 2016)



**Figure 46** : un antibiogramme (manuel numérique max belin éducation, 2019).



**Figure 47** : un antibiogramme (manuel numérique max belin éducation, 2019).

### 1.1.3 Le choix d'antibiothérapie :

Le traitement antibiotique d'une pneumonie requérant l'hospitalisation est une urgence thérapeutique qui impose l'administration des antibiotiques le plus rapidement possible. Donc le traitement antibiotique est instauré dès que le diagnostic est posé, idéalement dans les 4 heures, sans attente des résultats microbiologiques.

Il doit généralement prélever des échantillons pour la culture et la coloration de Gram puis des tests biochimiques révéleront l'identification de l'organisme, et finalement l'organisme sera testé pour sa sensibilité à divers antibiotiques. Cependant, ce processus prend plusieurs jours, de sorte que la thérapie empirique est généralement initiée avant que le clinicien ne connaisse l'identification exacte et les sensibilités de l'organisme responsable.

Quelles que soient les explorations réalisées, celles-ci ne contribuent donc pas au choix de l'antibiothérapie initiale qui est toujours probabiliste par rapport au pathogène supposé, puis adaptée en fonction du résultat des examens bactériologiques et de l'antibiogramme.

Le choix d'une antibiothérapie de spectre élargi ou d'une association de deux antibiotiques en première intention dépend de la gravité symptomatique, il doit prendre en compte les bactéries les plus souvent mises en cause et/ou responsables d'une mortalité élevée, le profil de résistance de certains pneumocoques (les bêta-lactamines, les macrolides) et de facteurs de comorbidité ou de maladies chroniques susceptibles d'élargir l'éventail des micro-organismes présumés en cause. La ré-évaluation du traitement est réalisée au bout de 48 à 72 heures d'antibiothérapie et l'antibiothérapie de deuxième intention doit combler les lacunes de spectre du traitement antibiotique initial inefficace.

Les résultats des prélèvements effectués avant l'antibiothérapie probabiliste initiale doivent être pris en compte dès qu'ils sont connus de façon à optimiser le traitement en fonction des germes identifiés et de leur antibiogramme mais en l'absence d'isolement d'un agent pathogène, il n'y a pas lieu de modifier l'antibiothérapie initiale si l'évolution est favorable.

### 1.1.4 Traitement antibiotique de la pneumonie :

C'est une nécessité de couvrir, en cas de pneumonie imposant l'hospitalisation, la possibilité que l'infection soit due à un pneumocoque ou à un germe intracellulaire comme *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* ou *L. pneumophila*. Les deux seules classes d'antibiotiques actifs sur les germes intracellulaires sont les macrolides et les fluoroquinolones (OMS, 2006).

Mais à cause de la résistance des pneumocoques aux macrolides, ces antibiotiques ne peuvent pas être utilisés seuls. En conséquence, le traitement habituellement recommandé pour une pneumonie imposant l'hospitalisation est soit

l'association d'une bêtalactamine avec un macrolide, soit une monothérapie par une fluoroquinolone à activité antipneumococcique.

Les résultats des prélèvements effectués avant l'antibiothérapie probabiliste initiale doivent être pris en compte dès qu'ils sont connus de façon à optimiser le traitement en fonction des germes identifiés et de leur antibiogramme.

#### ❖ **Les bêtalactamines :**

Les bêta-lactames comprennent une grande variété d'antibiotiques. Les pénicillines, les céphalosporines et les carbapénèmes sont tous des bêta-lactamines. Les monobactames (aztréonam) sont structurellement similaires, mais ils n'ont pas l'un des deux anneaux que possèdent les autres bêta-lactamines et ont peu ou pas d'allergénicité croisée avec les autres bêta-lactames (Gallagher & MacDougall, 2018).

Tous les bêta-lactamines ont quelques points communs:

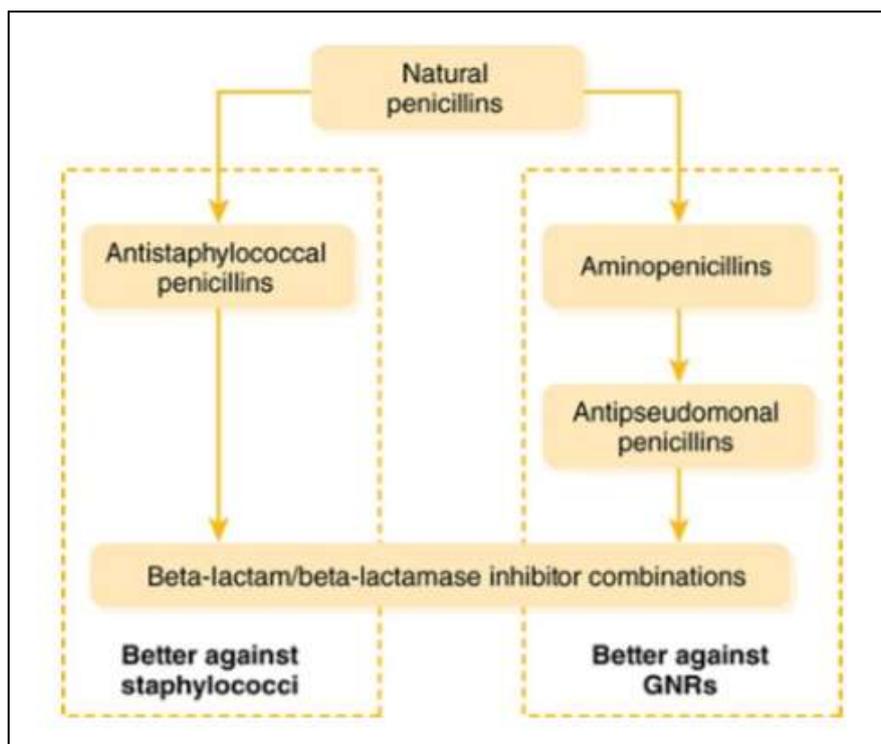
- Tous les bêta-lactamines peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, allant des éruptions cutanées légères à la fièvre médicamenteuse en passant par la néphrite interstitielle aiguë (NIA) et l'anaphylaxie.
- Les convulsions peuvent résulter de doses très élevées de n'importe quel bêta-lactame et certaines peuvent provoquer d'autres effets neurologiques.
- Tous les bêta-lactamines partagent un mécanisme d'action: l'inhibition des transpeptidases (c'est-à-dire des protéines de liaison à la pénicilline) dans la paroi cellulaire bactérienne, conduisant à l'autolyse et à la mort cellulaire.
- Toutes les bêta-lactamines manquent d'activité contre les organismes atypiques tels que *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae*.
- Presque toutes les bêta-lactamines actuellement disponibles manquent d'activité contre le SARM. Parmi les bêta-lactamines disponibles, seule la céphalosporine ceftaroline a une activité anti-SARM.

#### **a) Les Pénicillines :**

Les pénicillines sont l'une des classes les plus importantes et les plus anciennes d'agents antimicrobiens. Depuis le développement des pénicillines naturelles dans les années 1930, le développement de la pénicilline a été orienté par la nécessité de lutter contre l'augmentation de la résistance aux antimicrobiens.

Les pénicillines ont des demi-vies très courtes (<2 heures) et doivent être administrées plusieurs fois par jour.

De nombreuses pénicillines ont été développées après que les pénicillines naturelles sont devenues disponibles. Jusqu'à ce que les chercheurs développent des inhibiteurs de bêta-lactamase, le développement était principalement axé sur l'amélioration de l'activité contre les staphylocoques (SARM) ou les GNRs (Gallagher & MacDougall, 2018).



**Figure 48** : développement de médicaments à base de pénicilline (Jason C. Gallagher, Conan MacDougall, 2018).

**Pénicillines naturelles : Penicilline G, penicilline V** : les staphylocoques sont rapidement devenus résistants à la pénicilline grâce à la production de pénicillinases (bêta-lactamases actives contre les pénicillines), amorçant la recherche de nouvelles bêta-lactamines et conduisant à l'éventail déroutant de ces médicaments disponibles aujourd'hui. Ils sont utilisés pour la plupart des streptocoques, y compris *Streptococcus pneumoniae*.

**Pénicillines antistaphylococciques : nafcilline, oxacilline, dicloxacilline, méthicilline, cloxacilline** : Il n'a pas fallu longtemps pour que les espèces de *Staphylococcus* deviennent résistantes à la pénicilline. Quelques années après la généralisation de la pénicilline, les souches de staphylocoques ont commencé à produire des bêta-lactamases, rendant la pénicilline inutile dans ces infections. La structure de base de la pénicilline a été modifiée pour résister à ces enzymes destructrices, conduisant aux pénicillines antistaphylococciques. Cette modification a donné à ces médicaments une activité contre les staphylocoques qui produisent des pénicillinases, mais n'a pas ajouté à la faible activité Gram-négative des pénicillines naturelles.

**Aminopénicillins (amoxicilline, ampicilline)** : Bien que les pénicillines antistaphylococciques améliorent la couverture Gram-positif des pénicillines naturelles, elles n'ajoutent pas à leur couverture Gram-négative. Les aminopénicillins sont plus solubles dans l'eau et passent à travers les canaux de porine dans la paroi cellulaire de certains organismes Gram-négatifs. Cependant, ils sont sensibles aux bêta-lactamases et leur résistance est devenue assez courante dans de nombreuses

régions du monde. Les aminopénicillines sont rarement actives contre les staphylocoques, car elles produisent presque toujours des pénicillinases. Ces médicaments n'ont pas non plus d'activité utile contre *Pseudomonas aeruginosa*. Avec un bon Spectre pour les streptocoques, entérocoques, spectre Modéré pour GNR entériques, *Haemophilus* et Faible spectre pour les staphylocoques, anaérobies, *Pseudomonas*.

**amoxicilline / clavulanate, ampicilline/sulbactame, piperacilline/tazobactame**

**Combinaisons :** Bien que les aminopénicillines et les pénicillines antipseudomonales aient une bonne activité intrinsèque contre les GNR, elles restent tout aussi sensibles aux bêtalactamases que la pénicilline G. Cela signifie qu'elles ne sont pas utiles contre la grande majorité des staphylocoques ou de nombreux GNR et anaérobies, car ces organismes ont appris à produire bêta-lactamase. En d'autres termes, il semble que nous ayons appris soit comment rendre une pénicilline résistante à la bêtalactamase, soit comment la rendre plus active contre les GNR, mais pas les deux. Les inhibiteurs de la bêtalactamase neutralisent les bêta-lactamases; ces médicaments imitent la structure des bêta-lactamines mais ont peu d'activité antimicrobienne en eux-mêmes. Ils se lient aux bêta-lactamases de manière irréversible, empêchant la bêta-lactamase de détruire les bêta-lactamines co-administrées et permettant à la bêta-lactame thérapeutique d'être efficace.

Lorsque l'on considère l'activité de la combinaison d'inhibiteurs de bêta-lactamase, rappelez-vous que l'inhibiteur de bêta-lactamase ne libère que le bêta-lactamine pour tuer l'organisme - il n'améliore pas l'activité. Par conséquent, les produits combinés ne sont actifs que contre les bactéries contre lesquelles le bêta-lactame de la combinaison a une activité intrinsèque.

Le Spectre est bon avec SARM, streptocoques, entérocoques, nombreux anaérobies, GNR entériques, *P. aeruginosa* (uniquement piperacilline / tazobactam), spectre modéré avec GNR avec bêta-lactamases avancées et faible spectre avec SARM, bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE).

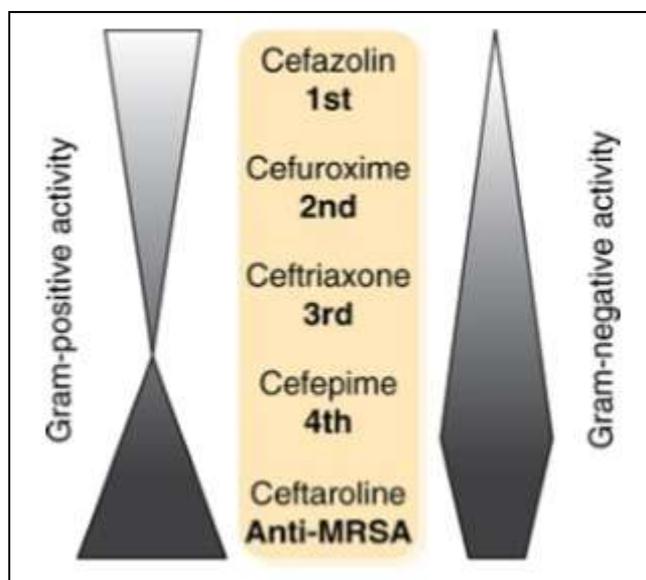
**b) Céphalosporines :**

Les céphalosporines ont été regroupées en «générations» qui sont largement corrélées à leur spectre d'activité.

Les céphalosporines sont généralement plus résistantes aux bêta-lactamases que les pénicillines. Les bêta-lactamases actives contre les pénicillines mais inactives contre les céphalosporines sont appelées pénicillinases. Les bêtalactamases qui inactivent les céphalosporines (céphalosporinases) existent également et leur prévalence augmente.

Il est pensé que tous ont une certaine allergénicité croisée avec les pénicillines, bien qu'il existe des différences entre les générations. Les estimations de la probabilité de réactivité croisée entre les allergies à la pénicilline et aux céphalosporines

différent. Il est probablement très faible, inférieur aux 10% souvent cités. Une estimation raisonnable ne dépasse pas 3 à 5%, bien que certaines publications soutiennent des chiffres encore plus faibles, en particulier pour les agents de dernière génération (Gallagher & MacDougall, 2018).



**Figure 269** : activité des céphalosporines par génération (Jason C. Gallagher, Conan MacDougall, 2018).

**La première génération:** céfazoline, céphalexine, céfadroxil, céphalothine : un bon spectre pour les streptocoques et MSSA.

**La deuxième génération:** céfuroxime, céfoxitine, céfotétan, céfprozil, loracarbef, céfmétazole, céfonicide, céfamandole, céfaclor : un bon spectre pour certains GNRs entériques, Haemophilus et spectre modéré pour les streptocoques, staphylocoques, anaérobies (uniquement céfotétan, céfoxitine, céfmétazole).

**La troisième génération:** ceftriaxone, céfotaxime, ceftazidime, céfdinir, céfpodoxime, céfixime, ceftibuten : un bon spectre pour streptocoques (sauf ceftazidime, qui est pauvre), GNRs entériques, Pseudomonas (ceftazidime uniquement) et spectre modéré pour MSSA (sauf ceftazidime, qui est pauvre).

**La quatrième génération:** céfépime : un bon spectre pour MSSA, streptocoques, pseudomonas, GNRs entériques.

**Céphalosporines anti-SARM : ceftaroline :** Tous les bêta-lactames inhibent la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire, conduisant à l'autolyse et à la mort cellulaire. Contrairement aux autres bêta-lactamines, la ceftaroline peut se lier à la protéine 2a de liaison à la pénicilline, un type qui est exprimé par le SARM. Cette caractéristique est responsable de son activité anti-SARM.

**c) Combinaisons céphalosporine / bêta-lactamase : ceftazidime / avibactam, ceftazidime / avibactam, ceftolozane / tazobactam :**

La résistance aux carbapénèmes est principalement observée dans trois organismes clés qui causent fréquemment une infection: *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* et *A. baumannii*. L'avibactam est un nouveau type d'inhibiteur de la bêta-lactamase avec un mécanisme d'action différent des autres inhibiteurs de la bêta-lactamase et qui agit contre de nombreuses bêta-lactamases produites par *K. pneumoniae* et *P. aeruginosa*.

Tous les bêta-lactames inhibent la réticulation du peptidoglycane dans la paroi cellulaire, conduisant à l'autolyse et à la mort cellulaire. Le tazobactam est un inhibiteur de la bêta-lactamase qui ressemble structurellement aux bêta-lactamines et se lie à de nombreuses bêta-lactamases, les rendant incapables d'inactiver le bêta-lactame coadministré. L'avibactam ne ressemble pas à un bêta-lactame, mais il se lie également aux bêta-lactamases et les rend inertes.

❖ **Glycopeptides et lipoglycopeptides à courte durée d'action: vancomycine, télavancine :**

La vancomycine a une activité contre la plupart des substances Grampositives qui n'ont pas appris à y devenir résistantes. De nombreux entérocoques (en particulier *Enterococcus faecium*) l'ont compris - nous les appelons les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Quelques staphylocoques ont appris la résistance à la vancomycine des entérocoques, mais ces staphylocoques sont actuellement très rares. En général, ils sont sensibles.

Telavancin est un agent quelque peu différent. C'est un lipoglycopeptide qui a été modifié à partir de la structure de la vancomycine. Il possède certaines propriétés uniques qui peuvent être avantageuses par rapport à la vancomycine, telles qu'une activité améliorée contre le SARM qui est moins sensible à la vancomycine, mais sa place en thérapie est encore en cours de détermination.

Les glycopeptides se lient aux chaînes D-ala-D-ala terminales sur le peptidoglycane dans le puits cellulaire, empêchant ainsi un allongement supplémentaire des chaînes peptidoglycanes. La télavancine a un deuxième mécanisme dans lequel le médicament interfère également avec la membrane cellulaire, perturbant la fonction de la membrane. Il a un bon spectre pour MSSA, SARM et les streptocoques.

❖ **Fluoroquinolones: ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, gemifloxacine :**

Un bon nombre des fluoroquinolones sont des antibiotiques presque idéaux: ils ont une activité à large spectre qui comprend des organismes Gram-positifs, Gram-négatifs et atypiques; présentent une excellente biodisponibilité orale; et distribuer largement dans les tissus. Malheureusement, ces caractéristiques ont conduit à une

surprescription et à la montée inévitable de la résistance, malgré les recommandations de réserver cette classe. En particulier, bien que l'activité contre les organismes entériques Gram-négatifs (tels que *Escherichia coli* et *Klebsiella*) ait historiquement été excellente, dans certaines régions géographiques et populations de patients, ces médicaments ont perdu une grande partie de leur activité et ils ne sont plus recommandés aux États-Unis. Comme médicaments de première intention pour les infections urinaires non compliquées (IVU). Les nouveaux médicaments (moxifloxacine, gemifloxacine) ont une activité Gram-positif croissante (principalement pneumococcique) au détriment d'une activité Gram-négative (principalement *Pseudomonas*).

Les fluoroquinolones inhibent les topoisomérases ADN, enzymes impliquées dans l'enroulement et le déroulement de l'ADN; l'action des fluoroquinolones peut entraîner des ruptures de l'ADN et la mort de la cellule.

❖ **Tétracyclines et glycyliclines: doxycycline, minocycline, tétracycline, tigécycline (une glycylicline) :**

Autrefois considérés comme des antibiotiques à large spectre, les progrès incessants de la résistance bactérienne et le statut hors brevet des médicaments ont réduit l'utilisation des tétracyclines à des indications de niche. Ce sont des alternatives utiles (mais peu étudiées) pour le traitement des infections des voies respiratoires courantes et des médicaments de choix pour une variété d'infections rares. La doxycycline est préférée dans la plupart des situations à la tétracycline et à la minocycline.

Les tétracyclines et les glycyliclines se lient toutes deux au ribosome bactérien au niveau de la sous-unité 30S, empêchant l'amarrage de l'ARN de transfert portant de nouveaux acides aminés à ajouter à la chaîne protéique en allongement.

❖ **Les macrolides et cétolides: clarithromycine, azithromycine, érythromycine, télithromycine (un cétolide):**

Les macrolides font partie des antibiotiques les plus fréquemment utilisés en ambulatoire en raison de leur large couverture d'agents pathogènes respiratoires. Bien que leur couverture soit large, elle n'est pas particulièrement profonde, car il y a une résistance croissante à ces agents (en particulier chez *Streptococcus pneumoniae*). Pour lutter contre cette résistance, les dérivés cétolides (dont la télithromycine) ont été introduits avec une meilleure couverture des *S. pneumoniae* résistants. Malheureusement, la télithromycine semble présenter un risque important d'hépatotoxicité (Gallagher & MacDougall, 2018).

Les macrolides et les cétolides se lient à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, empêchant les ribosomes de se déplacer et ajoutant un nouvel acide aminé à la chaîne protéique qui s'allonge.

Le Spectre :

Bon: atypiques, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Modéré: *S. pneumoniae* (télithromycine > macrolides).

Faible: staphylocoques, GNRs entériques (azithromycine > clarithromycine), anaérobies, entérocoques.

**Tableau 3 :** Antibiotiques habituellement actifs selon le germe :

Bactérie	antibiotique	Alternative
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicilline Vancomycine	céfuroxime fluroquinolones (lévofloxacine)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoxicilline-Acide clavulanique	céfuroxime fluroquinolones (lévofloxacine)
<i>chlamydia pneumoniae</i>	Macrolides (azithromycin)	Tetracyclines (tetracycline , doxycycline) Fluoroquionolones
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Macrolide (azithromycine)	doxycycline lévofloxacine
<i>Legionella pneumophila</i>	Lévofloxacine	macrolide
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Bétalactame antipseudomonas iv : Pipéracilline/Ticarcilline (+/- inhibiteur des bêtalactamase) + aminosides, Ceftazidime +Aminosides	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Flucloxacilline iv vancomycine, linézolide	Amoxicilline-clavulanate iv
Bacille à Gram négatif ( <i>Klebsiella spp</i> , Enterobacter...) et anaérobies	la pénicilline	Céfuroxime
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicilline-clavulanate	Macrolide

## 1.2 Les antifongiques :

Au cours des dernières décennies, l'incidence et la diversité des infections fongiques ont augmenté en association avec un nombre croissant de patients

immunodéprimés. L'épidémie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les améliorations technologiques dans les domaines de la médecine de la transplantation d'organes solides, de la transplantation de cellules souches, de la néonatalogie, associées à l'avènement de nouveaux médicaments immunosuppresseurs ont collectivement attribué à une augmentation de l'incidence des infections fongiques systémiques.

Les thérapies antifongiques ont évolué lentement au cours des premières années du siècle dernier. Du début du XXe siècle jusqu'à la fin de la Seconde Guerre mondiale, l'iodure de potassium était le traitement standard des infections fongiques cutanées, D'abord dérivé d'algues marines, l'iodure de potassium a été considéré comme ayant un effet antifongique direct. À l'époque, la radiothérapie était utilisée pour traiter les infections sévères à la teigne, souvent avec des complications importantes, y compris le cancer de la peau et les tumeurs cérébrales. Dans les années 40, Mayer et al. ont démontré que les sulfamides, comme la sulfadiazine, présentaient des activités à la fois fongistatiques et fongicides contre *Histoplasma capsulatum*. Cette découverte a conduit à la formation et à l'utilisation de dérivés de sulfamides pour le traitement de la blastomycose, de la nocardiose et de la cryptococcose La griséofulvine, un composé dérivé de *Penicillium griseofulvum*, a été largement utilisée pour traiter les infections fongiques superficielles depuis son isolement en 1939. En 1958, Gentles a rapporté le succès du traitement de la teigne chez les cobayes en utilisant la griséofulvine par voie orale. Ces tentatives fructueuses de développement de médicaments antifongiques nouveaux et efficaces ont encouragé la poursuite des études et la découverte de nouveaux agents (Ghannoum & Perfect, 2019).

### **1.2.1 Résistance aux antifongiques :**

La résistance aux antifongiques couramment utilisés (Azoles, polyènes, échinocandines, allylamines) est un problème important dans les infections nosocomiales (y compris les mycoses invasives et superficielles), ainsi que celles associées aux dispositifs médicaux. Alors qu'une résistance fongique a été signalée même pour les antifongiques plus récents, tels que les échinocandines (Ghannoum & Perfect, 2019).

### **1.2.2 Test d'activité antifongique :**

Les agents antifongiques sont généralement classés comme fongistatiques, qui inhibent mais ne tuent pas les champignons, et fongicides, qui tuent les organismes fongiques. Les méthodes courantes d'évaluation de la sensibilité antifongique in vitro des champignons impliquent la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), de la concentration minimale efficace (MEC) ou du test time-kill. Les agents fongicides sont évalués en fonction de leur concentration fongicide minimale (MFC), qui est la concentration de médicament qui entraîne une réduction d'au moins 3 log (ou 99,9%) de l'unité formant colonie (CFU) par rapport à l'inoculum fongique de départ (Ghannoum & Perfect, 2019).

### 1.2.3 La thérapie antifongique :

En 1946, des antifongiques polyènes qui sont efficaces contre les organismes avec des membranes cellulaires contenant des stérols (levure, algues et protozoaires), ont été développés à partir de la fermentation de *Streptomyces*. Ces médicaments perturbent la membrane cellulaire fongique en se liant à l'ergostérol, la principale fraction de stérol de la membrane fongique cellulaire. En conséquence, des trous se forment dans la membrane, ce qui permet la fuite de matériaux cytoplasmiques essentiels, tels que le potassium, conduisant à la mort cellulaire. Depuis les années 1950 jusqu'à l'avènement de composés azolés efficaces dans les années 1960, les agents antifongiques polyéniques étaient le traitement standard des infections fongiques systémiques.

Les progrès dans le développement de nouveaux agents antifongiques ont été inférieurs à ceux des antibiotiques antibactériens. La découverte des médicaments antifongiques azolés a été déterminante dans l'histoire du développement des antifongiques. Les azoles inhibent la synthèse de l'ergostérol, le principal stérol de la membrane cellulaire fongique, via l'inhibition de l'enzyme du cytochrome P450, la lanostérol déméthylase. Cette inhibition entraîne une perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire avec la mort éventuelle.

L'avènement des échinocandines a été annoncé par le développement et l'approbation de l'acétate de caspofungine pour le traitement de la candidose en 2002. Les échinocandines sont un groupe de gros lipopeptides cycliques semi-synthétiques découverts dans les années 1970. Un poids moléculaire élevé peut expliquer leur mauvaise absorption par le tube digestif. Par conséquent, les trois composés d'échinocandine disponibles dans le commerce - l'acétate de caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine - ne sont utilisés que par voie intraveineuse et qui inhibent la synthèse du 1,3- $\beta$ -D-glucane, un composant essentiel de la paroi cellulaire fongique (Ghannoum & Perfect, 2019).

La pharmacothérapie antifongique présente plusieurs problèmes qui rendent souvent les infections fongiques plus difficiles à traiter que les infections bactériennes. La première est que les agents pathogènes peuvent être plus difficiles à isoler en culture que les organismes bactériens (Gallagher & MacDougall, 2018).

### 1.2.4 Traitement antifongique de la pneumonie :

#### ❖ Les polyenes : l'amphotéricin B :

Pendant de nombreuses années, le désoxycholate d'amphotéricin B était la norme de soins pour de nombreuses infections fongiques systémiques, tant pour son large spectre antifongique que pour le manque d'alternatives disponibles. Cependant, l'amphotéricin B se distingue par ses toxicités, principalement sa néphrotoxicité et ses réactions liées à la perfusion. Pour atténuer ces toxicités, trois formes lipidiques ont été développées: la dispersion colloïdale d'amphotéricin B (ABCD), le complexe lipidique de l'amphotéricin B (ABLCL) et l'amphotéricin B liposomale (LAmB).

Les formulations d'amphotéricine B ont été considérablement moins utilisées depuis l'introduction des échinocandines et des azoles à large spectre, mais elles ont toujours une utilité. Une activité contre les levures et de nombreuses moisissures, une efficacité prouvée dans des états pathologiques peu étudiés et une longue histoire d'utilisation contribuent à maintenir leur place dans l'arsenal antifongique.

Les polyènes tels que l'amphotéricine B se lient à l'ergostérol dans la membrane cellulaire fongique, formant des pores dans la membrane et conduisant à la fuite du contenu cellulaire avec éventuellement la mort cellulaire.

Ils ont un bon spectre avec la plupart des espèces de *Candida* et *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, champignons dimorphes et de nombreuses moisissures (Gallagher & MacDougall, 2018).

#### ❖ Antimétabolite antifongique: flucytosine (5-FC) :

La flucytosine a été étudiée à l'origine comme médicament oncologique, mais elle s'est avérée significativement plus active contre les champignons que contre les cellules cancéreuses humaines. Le rôle principal de la flucytosine est en association avec des formulations d'amphotéricine B pour la maladie cryptococcique. En raison de sa toxicité et de son manque d'efficacité relative, il est rarement utilisé pour d'autres infections.

La flucytosine est désaminée à l'intérieur des cellules fongiques en 5-fluorouracile, qui est ensuite converti en métabolites qui interfèrent avec la synthèse des protéines et de l'ADN.

En association avec l'amphotéricine B il a un bon spectre avec *Cryptococcus neoformans*, la plupart des espèces de *Candida* et en monothérapie un il a un spectre modéré avec *Cryptococcus neoformans* et la plupart des espèces de *Candida* (Gallagher & MacDougall, 2018).

#### ❖ Les azoles :

Les azoles sont une large classe d'agents antifongiques dont le développement de médicaments s'est récemment développé. Tous les azoles inhibent la 14-alpha déméthylase du cytochrome P450 fongique, inhibant la conversion du lanostérol en ergostérol, qui est un composant de la membrane cellulaire fongique.

Les azoles sont devenus des piliers de la pharmacothérapie antifongique. Au fur et à mesure de leur développement, des agents de spectres antifongiques et de profils de toxicité variables ont été introduits.

##### a) Fluconazole :

Le fluconazole est hautement biodisponible, disponible en formulations orales et intraveineuses, et très actif contre de nombreuses espèces de *Candida*.

Le fluconazole a une faible incidence d'effets indésirables graves et le passage d'un traitement intraveineux à un traitement oral est simple. Bien qu'un virage vers des espèces non albicanes de *Candida* a affecté l'utilisation du fluconazole, il reste un agent important et fréquemment utilisé.

**b) Itraconazole :**

L'itraconazole est un azole à spectre plus large que le fluconazole qui pourrait probablement avoir une plus grande place dans la pharmacothérapie antifongique aujourd'hui si ce n'était des problèmes pharmacocinétiques qui ont entravé son utilisation accrue. Il a une activité contre *Aspergillus* et d'autres espèces de moisissures et était autrefois couramment utilisé comme thérapie progressive dans l'aspergillose, mais cette utilisation a diminué depuis que le voriconazole est devenu disponible.

**c) Voriconazole :**

L'introduction du voriconazole a représenté une amélioration significative dans le traitement des moisissures. C'est aussi un antifongique à large spectre comme l'itraconazole, avec une bonne activité contre les espèces de *Candida* et de nombreuses moisissures. Contrairement à l'itraconazole, le voriconazole est bien absorbé et disponible à la fois dans des formulations orales hautement biodisponibles et dans un mélange intraveineux. Plus important encore, le voriconazole s'est révélé supérieur au désoxycholate d'amphotéricine B pour l'aspergillose invasive et est devenu le médicament de choix pour cette maladie.

**d) Posaconazole :**

Le posaconazole est un analogue de l'itraconazole qui est nettement plus actif contre de nombreux champignons. C'était le premier azole avec une bonne activité contre les Mucorales, un ordre de moisissures difficile à traiter que la plupart des antifongiques (y compris le voriconazole) ne traitent pas. Actuellement, il n'est indiqué que pour la prophylaxie des patients atteints d'infections fongiques et le traitement de la candidose.

**e) Isavuconazole :**

Le dernier antifongique azole est l'isavuconazole. À bien des égards, l'isavuconazole est similaire à ce que propose actuellement le posaconazole. Il a un spectre d'activité élargi qui comprend *Candida*, *Aspergillus* et Mucorales. Il est disponible sous forme de formulations intraveineuse et orale, présente des interactions médicamenteuses médiées par le P450 et un profil de toxicité particulièrement préoccupant pour les effets hépatiques. Une différence clé est que l'approbation de la FDA par l'isavuconazole était basée sur des essais cliniques sur l'aspergillose invasive et la mucormycose, deux domaines dans lesquels le posaconazole manque actuellement de données d'essais cliniques. Cependant, le posaconazole a une utilisation clinique plus étendue (Gallagher & MacDougall, 2018).

**❖ Les échinocandines : caspofungine, micafungine, anidulafungine :**

Les échinocandines sont la dernière classe d'agents antifongiques à être introduite dans la pratique clinique et ont changé la façon dont certaines maladies fongiques sont traitées. Leur mécanisme d'action est distinct de celui des autres antifongiques et donne aux cliniciens une nouvelle zone de champignons à cibler. Les trois échinocandines disponibles sont des médicaments similaires avec des spectres pratiquement indiscernables. Ils sont très bien tolérés et ont une excellente activité contre *Candida*, mais ils souffrent tous du même revers pharmacocinétique: l'absence de formulation orale. Ils ont considérablement moins d'interactions médicamenteuses que les azoles, sont plus sûrs que les polyènes et ont une grande activité contre les levures résistantes au fluconazole.

Les échinocandines inhibent la bêta-1,3-D-glucane synthase, l'enzyme responsable de la production de bêta-1,3-D-glucane, un composant vital de la paroi cellulaire de nombreux champignons. Ils ne sont actifs que contre les champignons dépendant de ce type de glucane (Gallagher & MacDougall, 2018).

**❖ Le cotrimoxazole (Triméthoprime/sulfaméthoxazole) :**

Le cotrimoxazole, une association en doses fixes de sulfaméthoxazole et de triméthoprime, est un antimicrobien à large spectre actif contre une gamme étendue de micro-organismes aérobies Gram-positif et Gram-négatif, de mycoses et de protozoaires. Il est élargi disponible sous forme de sirop et de formulations solides.

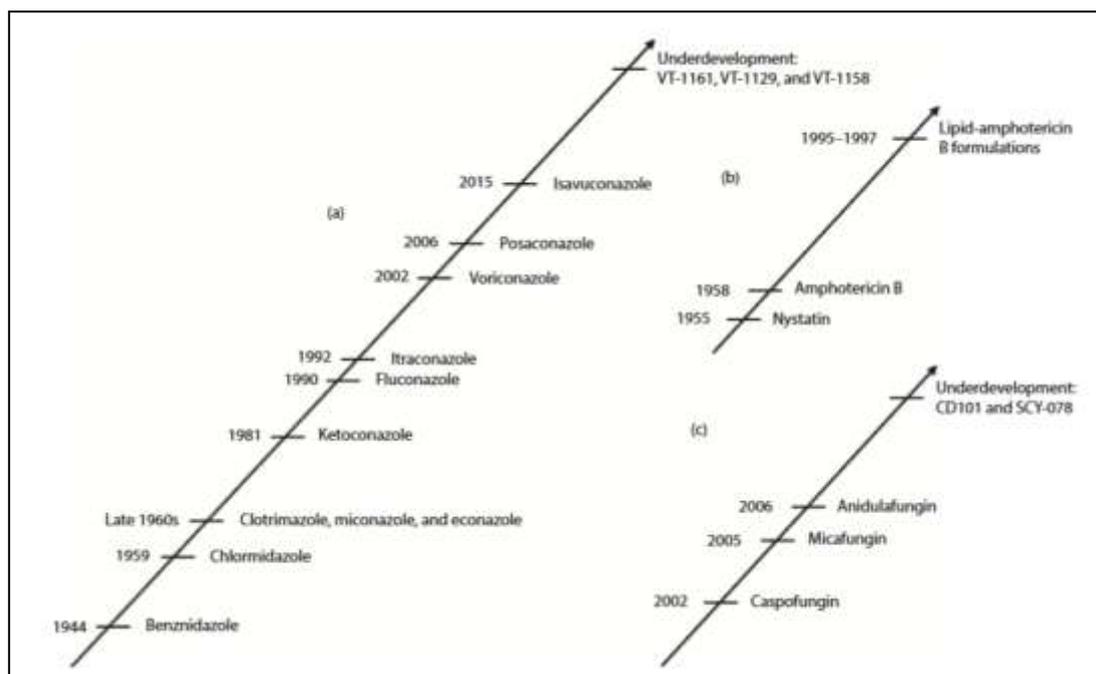
Les sulfamides et le triméthoprime bloquent à des étapes successives la synthèse des folates et inhibent ainsi les voies métaboliques qui en dépendent. In fine, c'est la production d'ADN, d'ARN et de protéines qui va ainsi être touchée.

La prescription de cotrimoxazole fait partie de la norme de soins pour la prévention de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et de la toxoplasmose depuis le début des années 1990 (OMS, 2007).

**❖ L'isétionate de pentamidine :**

La pentamidine est un médicament de la famille des trypanocides. Elle est utilisée pour la prévention et le traitement de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* et comme agent antiparasitaire.

L'isétionate de pentamidine a un effet létal direct sur *Pneumocystis jirovecii*. Il semble agir par inhibition du métabolisme du glucose, en interférant avec l'ADN et la transformation des folates, et par inhibition de l'ARN, de la synthèse protéique et du transport intracellulaire des acides aminés (Sethi, 2019).



**Figure 50 :** Développement historique des agents antifongiques, y compris de nouveaux antifongiques: (a) azoles, (b) polyènes et (c) échinocandines (inhibiteurs de 1,3- $\beta$ -glucane synthase) (Mahmoud A. Ghannoum, John R. Perfect, 2019).

**Tableau 4 :** Antifongiques habituellement actifs selon le germe :

champignon	antifongique
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	le cotrimoxazole (Triméthoprime/sulfaméthoxazole) ou l'iséthionate de pentamidine
<i>Aspergillus ssp</i>	le voriconazole, itraconazole, posaconazole, échinocandines ou l'amphotéricine B
<i>Cryptococcus neoformans</i>	l'amphotéricine B, le fluconazole et l'itraconazole
<i>Histoplasma capsulatum</i>	l'itraconazole, l'amphotéricine B, le fluconazole, le posaconazole et le voriconazole
<i>Coccidioides spp</i>	le fluconazole ou l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole et l'amphotéricine B
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	L'amphotéricine B et l'itraconazole
<i>Candida ssp</i>	l'amphotéricine B, le fluconazole, posaconazole, l'itraconazole, voriconazole et les échinocandines (caspofungine et micafungine)

### 1.3 Les antiviraux :

Des efforts importants sont investis dans de nouveaux antiviraux pour les virus respiratoires, des anticorps thérapeutiques et des agents immunomodulateurs sélectionnés pour atténuer les réponses immunopathologiques de l'hôte, augmenter la puissance et réduire la résistances,. Peu de médicaments antiviraux sont actuellement approuvés pour le traitement des infections virales respiratoires (Ison, 2017), Cela inclut des molécules à très large spectre antiviral comme la ribavirine et le T-705 (favipiravir) (voir la session..), et d'autres ciblant plus spécifiquement une ou quelques familles de virus (Jordan et al., 2018). L'émergence de nouveaux agents pathogènes comme le coronavirus a également conduit à des efforts de dépistage pour identifier de nouveaux agents thérapeutiques (Ison, 2017). (Voir la session...)

#### 1.3.1 Thérapie antivirale :

c'est une traitement utilisant un agent qui tue un virus ou qui supprime sa capacité à se répliquer et par conséquent, inhibe sa capacité à se multiplier et à se reproduire (*Definition of Antiviral*, s. d.).

#### 1.3.2 La base biologique de la résistance :

La résistance aux médicaments est définie comme une sensibilité réduite à un médicament dans un système de culture de laboratoire et est exprimée sous la forme d'une CI50 ou d'une CI90 modifiée (concentration de médicament requise pour inhiber la croissance virale de 50% ou 90% respectivement). C'est ce qu'on appelle le phénotype (Pillay & Zambon, 1998).

Ce phénotype est déterminé par des mutations spécifiques dans le génome viral (le génotype), ce qui conduit à des altérations de la protéine virale cible ou de l'activateur viral du médicament. Le taux élevé de réplication de certains virus détermine que bon nombre de ces variantes génétiques existeront déjà chez les personnes infectées non traitées. Cela résulte d'un taux d'erreur inhérent aux polymérase virales, en particulier pour les virus à ARN. Une large gamme de variantes virales, y compris celles présentant des mutations associées à la résistance aux médicaments, sera donc présente. Cette collection de variantes chez une personne est appelée la quasi-espèce virale, le virus le plus «apte» représentant la population majoritaire (Pillay & Zambon, 1998).

Dans certains cas, de multiples mutations sont nécessaires pour le développement d'une résistance de haut niveau, et une suppression insuffisante de la réplication virale par des médicaments antiviraux prédisposera à leur acquisition séquentielle. Les tests de laboratoire pour les virus résistants comprennent des tests phénotypiques ou génotypiques. Les tests phénotypiques sont généralement considérés comme la norme mais prennent du temps et dépendent de la capacité à propager le virus (Pillay & Zambon, 1998).

### 1.3.3 Virus de la grippe (Virus de l'Influenzae):

Les principaux groupes d'antiviraux utilisés pour traiter la grippe sont des inhibiteurs de M2 (amantadine et rimantadine), qui n'agissent que contre la grippe A, et des inhibiteurs de NA actifs contre les grippes A et B: l'oseltamivir, le zanamivir et le peramivir (Shahani et al., 2017).

#### ❖ Les inhibiteurs de M2 :

Le virus de la grippe pénètre dans sa cellule hôte par endocytose médiée par un récepteur; par la suite, il est localisé sur les vacuoles endocytotiques. Le canal protonique M2 transporte les ions nécessaires à l'acidification du virus de la grippe à l'intérieur des vacuoles. Cette acidification est nécessaire pour la dissociation de la protéine M1 des complexes de ribonucléoprotéines et le début de la réplication virale (Shahani et al., 2017). Les inhibiteurs de M2 inhibent le canal ionique de la protéine M2, l'amantadine (Symmetrel) et la rimantadine (Flumadine) sont des amines tricycliques symétriques (voir figure...) qui inhibent spécifiquement la réplication des virus grippaux A à de faibles concentrations (<1,0 mg / mL) en bloquant l'action de ce protéine M2. Conduisant à des défauts de décapage et d'assemblage du virus (Ison, 2017). Les deux agents sont efficaces de 70% à 90% pour prévenir l'infection et réduire la durée de la fièvre et des symptômes lorsqu'ils sont utilisés pour le traitement (Ison, 2017).

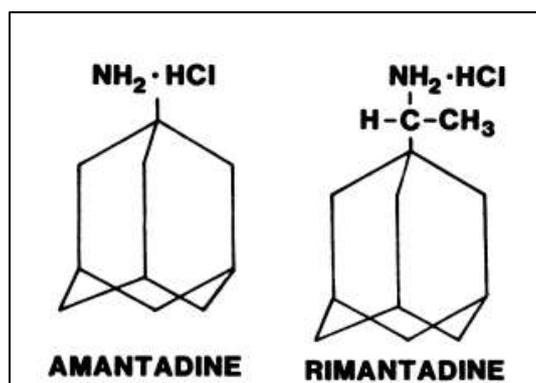


Figure 51 : Agents antiviraux nucléosidiques (Bean, 1992).

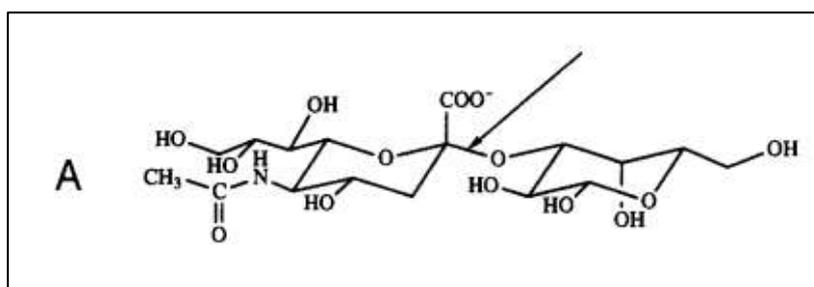
Les deux médicaments atteignent des niveaux maximaux 3 à 5 heures après l'ingestion (Ison, 2017). Généralement, la durée du traitement est de 5 jours. Les effets secondaires les plus courants de ces agents sont les nausées et les vomissements ainsi que l'anxiété, l'insomnie, les troubles de la pensée, la confusion, les étourdissements et les hallucinations. La résistance croisée aux deux agents résulte de substitutions d'acides aminés uniques dans la partie transmembranaire de la protéine M2 (Shahani et al., 2017).

#### Inhibiteurs de la neuraminidase (NAI) :

**La neuraminidase :** est une protéine tétramère, ancrée à la membrane virale par une seule séquence hydrophobe d'environ 29 acides aminés près de l'extrémité N-terminale (Colman, 1994).

L'activité de la neuraminidase clive les résidus d'acide sialique terminaux de divers glycoconjugués et détruit les récepteurs reconnus par l'hémagglutinine virale (voir figure...). Cette activité est essentielle pour la libération du virus à partir des cellules infectées, pour la prévention des agrégats viraux et pour la propagation du virus dans les voies respiratoires (Ison, 2017). L'oseltamivir (Tamiflu, un promédicament du carboxylate actif), le laninamivir (Inavir), le peramivir (Rapiacta, Peramiflu) et le zanamivir (Relenza) sont des analogues de l'acide sialique qui bloquent efficacement et spécifiquement le site actif de la neuraminidase de la grippe A et B par voie compétitive et interagissant de manière réversible avec le site de l'enzyme active (Ison, 2017). L'acide sialique non clivé lié au HA viral provoque une agrégation virale à la surface de la cellule hôte, ce qui réduit la quantité de virus libérée (Shahani et al., 2017).

L'oseltamivir est un NAI oral et la durée du traitement antiviral est de 5 jours à 10 jours. Le zanamivir est administré par inhalateur. Dans certaines essais, ce traitement a raccourci la durée des symptômes de la grippe de 1 à 3 jours. Cependant, en Europe pendant la saison d'hiver 2007–2008, les taux de résistance à la grippe A (H1N1) étaient plus élevés (jusqu'à 68%). une substitution spécifique des souches du virus de la grippe saisonnière A (H1N1) H275Y (substitution histidine-tyrosine dans la neuraminidase), a provoqué une résistance dans la plupart de ces cas. La plupart des virus de la grippe A (H3N2) et de la grippe A (H1N1) pdm09 en circulation sont encore sensibles à l'oseltamivir et au zanamivir. Les effets toxiques de l'oseltamivir les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les vomissements, et les effets indésirables du zanamivir sont liés au bronchospasme, l'utilisation de poudre pour inhalation n'est pas recommandée chez les patients atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme (Bui et al., 1996; Shahani et al., 2017).



**Figure 52 :** a2-3 Sialylgalactose, montrant le lien clivé par l'action de la neuraminidase (Colman, 1994).

#### ❖ Antiviraux dans le pipeline :

DAS181 est une protéine de fusion recombinante avec une sialidase dérivée d'*Actinomyces viscosus* qui clive les récepteurs de l'acide sialique dans les cellules

hôtes. Cette protéine se lie aux cellules et élimine efficacement les résidus d'acide sialique de la surface cellulaire de l'épithélium respiratoire. , inhibant l'infection virale. Le DAS 181 est administré par inhalation et a présenté une activité préclinique contre de nombreuses souches de virus grippaux (A et B) et *Parainfluenza* (PIV) (Shahani et al., 2017).

Favipiravir est un médicament antiviral expérimental qui fonctionne comme un analogue nucléotidique et un inhibiteur de l'ARN polymérase virale des virus grippaux A, B et C, y compris les virus A (H5N1) et A (H7N9) , ainsi que les virus grippaux résistants au traitement par les NAI ou les inhibiteurs de M2. Il existe des études ont démontré la synergie du favipiravir avec l'oseltamivir (Shahani et al., 2017).

Le laninamivir est un NAI à action prolongée administré via un inhalateur à poudre sèche, des études approuvent sa supériorité à l'oseltamivir chez les adultes atteints de grippe saisonnière (Shahani et al., 2017).

JNJ-63623872 est un inhibiteur non nucléosidique ciblant PB2, une protéine ARN polymérase de la grippe, inhibant la production d'ARNm viral et empêchant la mort cellulaire. Il a démontré une activité contre toutes les souches de grippe A testées in vitro (Shahani et al., 2017).

Le nitazoxanide, un agent antiparasitaire, semble inhiber la maturation du virus de la grippe HA. il a également montré des effets synergiques in vitro avec les NAI (Shahani et al., 2017).

MEDI8852 est un anticorps monoclonal ciblant l'épitope hautement conservé dans la tige HA du virus de la grippe A (Shahani et al., 2017).

VIS410 est un anticorps anti-HA humain IgG1 neutralisant, qui se lie à une région conservée de la tige HA du virus de la grippe. Chez la souris, il a abouti à une protection à 100% contre l'infection grippale lorsqu'il est administré à titre prophylactique (Shahani et al., 2017).

#### **1.3.4 Virus respiratoire syncytial :**

Le traitement du VRS est généralement réservé aux patients atteints d'une maladie des voies respiratoires inférieures. Chez les patients immunodéprimés tels que les GCSH et les greffés d'organes solides, les infections par le VRS peuvent évoluer vers des LRTI graves et potentiellement mortelles. pour cela un traitement antiviral à base de ribavirine est recommandé par les directives européennes (Shah et al., 2013). La ribavirine est un analogue nucléosidique qui ressemble à la guanosine. Il inhibe l'enzyme déshydrogénase et réduit les dépôts cellulaires de guanidine nécessaires à la croissance virale. Il inhibe l'initiation et l'élongation des fragments d'ARN, entraînant une inhibition de la synthèse des protéines virales (Graci & Cameron, 2006). Et sur la base des études, toute forme de thérapie à base de ribavirine a empêché les URTI de progresser vers des LRTI (de 45% à 16%) et amélioré les taux

de mortalité (de 70% à 35%) par rapport à l'absence de traitement chez les receveurs adultes de GCSH (Shahani et al., 2017). La ribavirine est disponible en 3 formulations: orale, intraveineuse et aérosol (Ison, 2017). Les effets secondaires de la ribavirine en aérosol peuvent inclure la toux, la dyspnée, la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les nausées et l'anorexie (Anderson & Graham, 2013).

#### ❖ **Thérapie à base d'immunomodulateurs :**

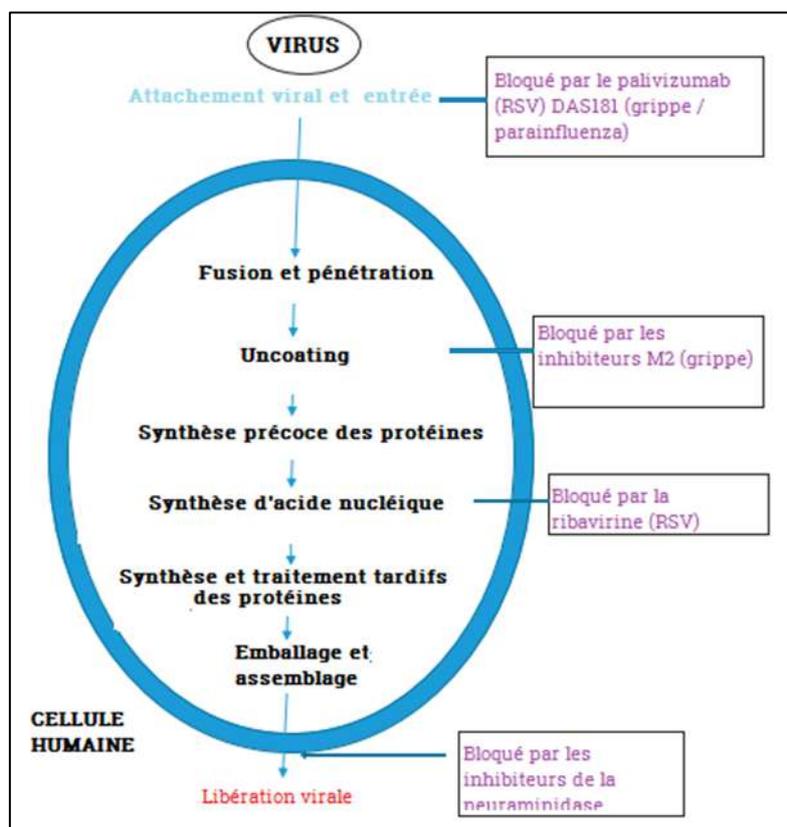
Pour la prévention et le traitement des infections à RSV chez les patients immunodéprimés, diverses autres thérapies ont été utilisées, telles que l'immunoglobuline intraveineuse (IVIG), l'hyperimmunoglobuline RSV et le palivizumab (une IgG anti-RSV monoclonale) (Shahani et al., 2017).

Les premières études ont montré que la ribavirine en association avec le RSV IVIG, une préparation de globuline hyperimmunisée avec des concentrations élevées d'anticorps neutralisant le RSV, offrait un avantage de mortalité par rapport à la ribavirine seule chez les receveurs de GCSH pédiatriques infectés par le RSV avec LRTI (DeVincenzo et al., 2000). Cependant, la production de RSV IVIG a depuis été interrompue en raison de l'introduction d'alternatives telles que le palivizumab, un anticorps monoclonal anti-RSV. Le palivizumab est actuellement approuvé pour la prophylaxie de l'infection par le RSV chez les nourrissons atteints de dysplasie bronchopulmonaire et les enfants de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale pendant la saison d'infection par le RSV (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases & American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee, 2014). Le palivizumab s'est avéré utile pour prévenir l'infection par le RSV chez les patients négatifs au RSV considérés comme présentant un risque élevé de complications du RSV. En revanche, le palivizumab n'a démontré aucun impact sur la progression vers le LRTI ou la mortalité des receveurs de GCSH allogéniques infectés par le RSV. Chez les receveurs de GCSH adultes atteints de pneumonie à RSV, des études non contrôlées ont suggéré que l'utilisation d'une thérapie combinée avec la ribavirine et les IgIV et / ou les corticostéroïdes améliorerait la survie (Shahani et al., 2017).

#### ❖ **Antiviraux dans le pipeline :**

Le GS-5806 et le MDT-637 sont des inhibiteurs oral d'entrée du RSV qui ont montré réduction de la charge virale et de la gravité clinique études de phase Les essais de phase 2 sont en cours manière chez les patients hospitalisés et les HSCT adultes et receveurs de transplantation pulmonaire. ALS-8176, un analogue nucléosidique ciblant le RSV polymérase, a montré une réduction de la charge virale et diminution de la gravité de la maladie. ALN-RSV01, un petit ARN interférent, était efficace dans un modèle de défi et cumulatif réduit scores quotidiens des symptômes et incidence des progrès syndrome de bronchiolite oblitérante dans le poumon receveurs de transplantation (Ison, 2017).

La figure... présente un schéma qui résume quelques site d'action des agents antiviraux dans le cycle virale.



**Figure 53 :** Réplication virale et site d'action des agents antiviraux (Shahani et al., 2017).

### 1.3.5 *Rhinovirus* humain :

Actuellement, le traitement de l'infection par le VRC consiste en des soins de soutien. Cependant, les médicaments antiviraux pour le VRC font l'objet d'une enquête (Shahani et al., 2017).

#### ❖ Antiviraux dans le pipeline :

Ces médicaments agissent en se liant à la poche hydrophobe de la capsid virale, entraînant un changement conformationnel, augmentant la stabilité du virion et interférant avec sa capacité à interagir avec le récepteur cellulaire. Le vapendavir est un agent oral qui présente une activité antivirale contre les sérotypes HRV-A et HRV-B; cependant mais l'activité contre le HRV-C n'est pas encore connue (Shahani et al., 2017).

Pleconaril a été le premier agent anti-HRV de liaison à la capsid développé. Les chercheurs ont trouvé une association entre la sensibilité du VRC au pleconaril et les résultats cliniques (Hayden et al., 2003).

Rupintrivir est un inhibiteur de protéase 3C *in vitro* qui agit contre de nombreux VRC et entérovirus. Le rupintrivir a réduit la charge virale et les symptômes respiratoires chez des volontaires sains atteints de rhinovirus induits

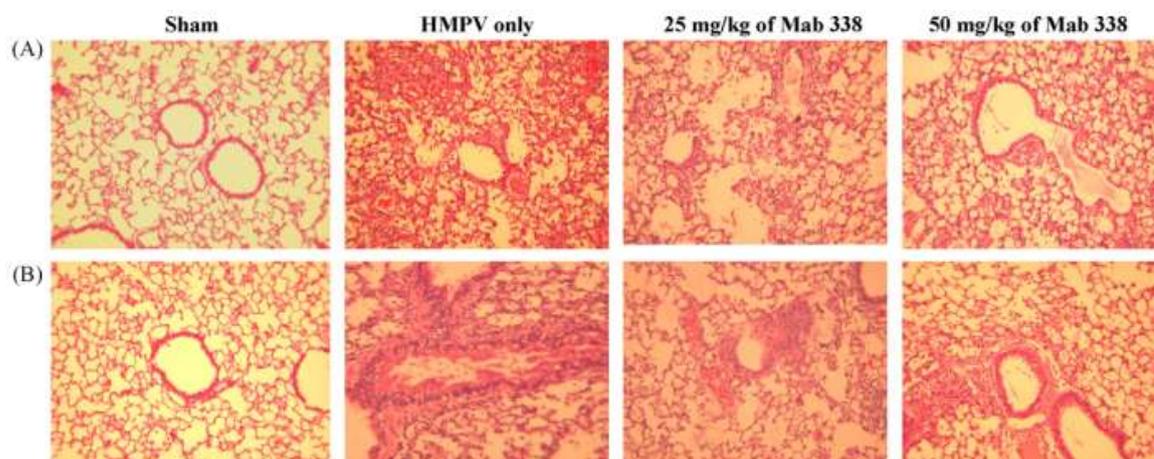
expérimentalement. Cependant, lors d'essais sur des patients atteints d'infections naturelles, le rupintrivir n'a pas réussi à réduire la charge virale ou la gravité des symptômes (Shahani et al., 2017).

### 1.3.6 *Metapneumovirus* humain :

À ce jour, les chercheurs ont étudié plusieurs schémas thérapeutiques. Le traitement des infections à HMPV a été principalement favorable. L'utilisation d'inhibiteurs de fusion et de préparations d'immunoglobulines ont démontré une activité antivirale in vitro et dans des études animales. L'administration de ribavirine par voie orale ou en aérosol avec ou sans IVIG polyclonaux a été préconisée pour le traitement des infections sévères à HMPV et est actuellement utilisée dans certains centres pour les patients à haut risque (Shahani et al., 2017).

#### ❖ Antiviraux dans le pipeline :

Les inhibiteurs de fusion présentant une similarité de séquence avec les domaines HRA et HRB de la protéine de fusion virale ont démontré un rôle important dans l'inhibition virale. Les peptides HR-1 ont également démontré leur efficacité en tant qu'inhibiteurs viraux (Shahani et al., 2017). Les chercheurs ont développé MAb 338 pour cibler les protéines de fusion HMPV. Les souris qui avaient reçu 25 ou 50 mg / kg de MAb 338 avant ou après l'infection virale présentaient également des valeurs de Penh significativement augmentées par rapport aux souris infectées fictivement (Hamelin et al., 2010) (voir figure...). Il semble neutraliser efficacement le HMPV dans les modèles de hamster syrien doré et réduire les titres viraux pulmonaires (Ulbrandt et al., 2006).



**Figure 54:** Coloration pulmonaire chez les souris traitées ou non avec HMPV MAb 338. Les souris qui avaient reçu MAb 338 24 h avant l'infection ont été euthanasiées aux jours 5 et 42 post-infection et leurs poumons ont été prélevés et fixés avec du formol à 10%. Quatre sections de tissus pulmonaires inclus dans la paraffine ont été coupées et colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine. Une section représentative est présentée pour les différents groupes de souris aux jours 5 (A) et 42 (B) post-infection (Hamelin et al., 2010).

### 1.3.7 *Adenovirus* :

Aucun agent antiviral n'est spécifiquement approuvé pour le traitement des *Adenovirus*. Le cidofovir, qui est un puissant inhibiteur de l'adénovirus en culture cellulaire, a été utilisé, mais les données suggèrent que son rapport efficacité / toxicité (principalement néphrotoxicité) est étroit. En conséquence, son utilisation est généralement limitée aux patients présentant des preuves significatives de maladie à *Adenovirus* disséminé, traitement préventif chez les patients pédiatriques de GCSH avec répllication persistante (Ison, 2017).

La ribavirine ne présente une activité in vitro que contre les virus du sous-groupe C pour lesquels il existe une grande variation des CI50 (Ison, 2006).

Le ganciclovir est actif contre les *Adenovirus*, mais les données sur l'efficacité du ganciclovir dans le traitement des infections adénovirales sont limitées (Ison, 2006).

### 1.3.8 *Coronavirus* :

Les HCoV émergents, tels que le HCoV associé au syndrome respiratoire aigu sévère associé au HCoV en 2002-2003 et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient plus récemment identifié en 2012-2013, ont donné un nouvel élan au développement de thérapies contre cette infection car les agents antiviraux actuels font défaut et le traitement de celle-ci reste palliatif. La découverte et l'évaluation in vitro du traitement contre le HCoV sont en cours (Shahani et al., 2017). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que le virus du syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus est pandémique et que le monde entier souffre de la maladie à virus corona 2019 (COVID-19). Actuellement, aucun traitement contre le SRAS-CoV-2 n'est approuvé en raison du manque de preuves, mais un certain nombre d'essais cliniques sont en cours et nous nous attendons à des résultats fructueux très prochainement (Ahsan et al., 2020). Le 17 février 2020, le Conseil d'État de Chine a tenu un point de presse indiquant que le phosphate de chloroquine, un ancien médicament pour le traitement du paludisme, avait démontré une efficacité marquée et une sécurité acceptable dans le traitement de la pneumonie associée au COVID-19 dans des essais cliniques multicentriques menés en Chine (J. Gao et al., 2020).

**L'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) :** est un médicament antiviral à large spectre approuvé pour le traitement de l'hépatite virale, est utilisé pour traiter le *COVID-19* seul ou en association avec la ribavirine et des médicaments antiviraux lopinavir / ritonavir. Auparavant, l'association d'IFN- $\alpha$  2a, de ribavirine et de lopinavir / ritonavir était utilisée comme trithérapie pour le *MERS-CoV* en Corée du Sud. Il a été constaté que le SRAS-CoV-2 est plus sensible aux IFN que le *SRAS-CoV* car l'inhalation d'IFN- $\alpha$  2b réduit le taux d'infection de manière significative et il peut être utilisé pour la prophylaxie de l'infection par le *SRAS-CoV-2* (Ahsan et al., 2020).

**Le lopinavir / ritonavir :** est un médicament antirétroviral qui inhibe l'enzyme protéase. il a été approuvé pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine

(VIH) et s'est avéré avoir une efficacité anti-*SRAS-CoV* in vitro. Cependant, dans un essai clinique récent mené en Chine sur des patients atteints de *COVID-19* sévère, le médicament n'a montré aucun bénéfice prometteur par rapport aux soins standard (Ahsan et al., 2020).

**Favipiravir (Avigan)** : également connu sous le nom de T-705 a été approuvé pour la première fois en février 2020, il a indiqué de meilleurs résultats pour le favipiravir par rapport au lopinavir / ritonavir avec des effets indésirables moindres (Ahsan et al., 2020).

**Le remdesivir** : est un médicament antiviral développé à l'origine pour le virus Ebola, mais il fait désormais partie des pionniers du traitement du nouveau virus corona, le *SRAS-CoV-2*. Ce médicament a déjà montré une activité très prometteuse contre le *SRAS* et le *MERS* (Sheahan et al., 2020).

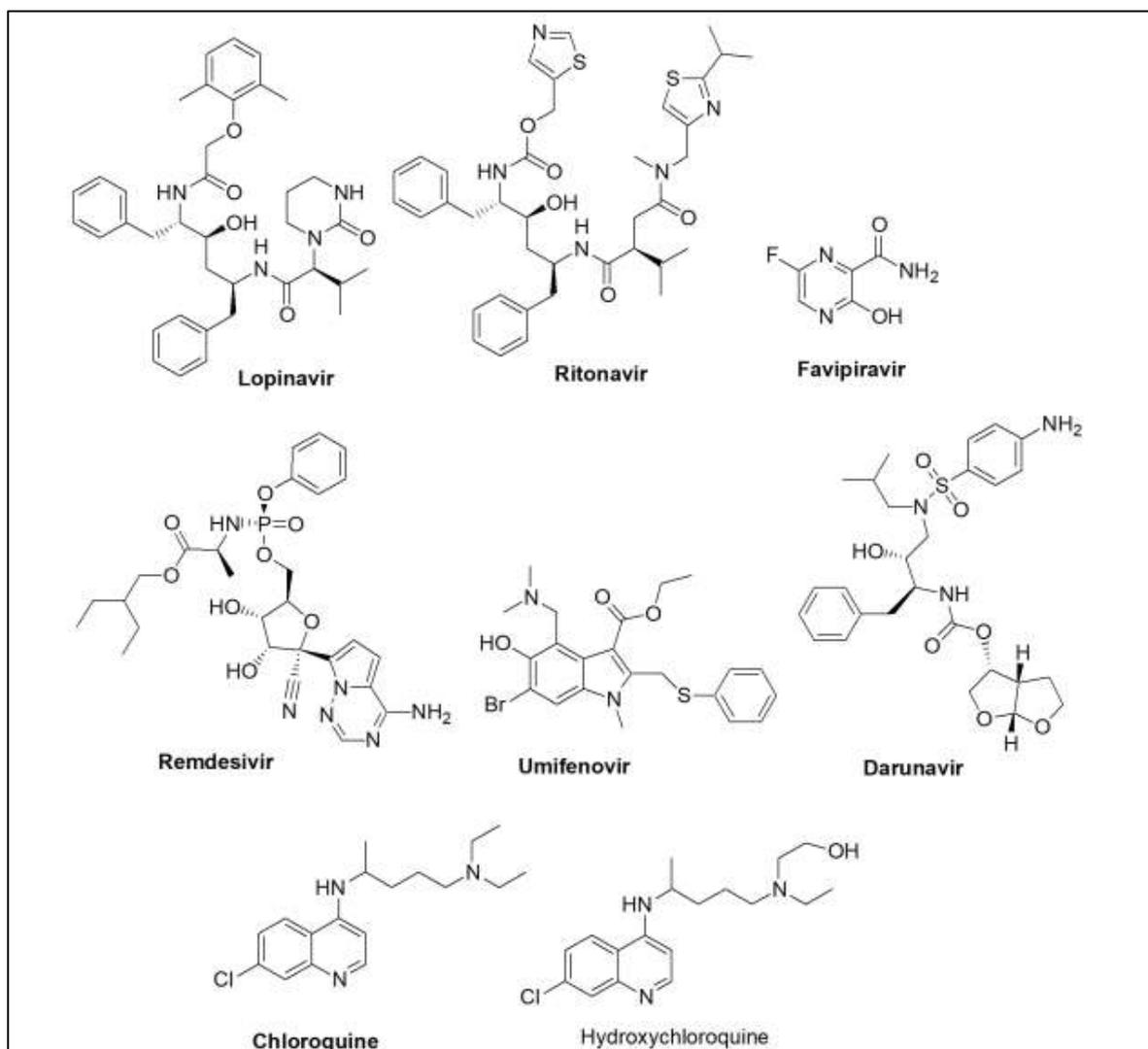
**L'umifénovir (arbidol)** : a montré une activité très prometteuse contre le SARS-CoV-2 in vitro montrant une inhibition du virus à une concentration aussi faible que 10-30  $\mu\text{M}$  (Ahsan et al., 2020).

**Le darunavir (Prezista)** : est un médicament antiviral utilisé comme inhibiteur de la protéase du VIH-1 qui s'est avéré avoir une activité anti-*SARS-CoV-2* prometteuse à une concentration de 300  $\mu\text{M}$ . Cependant, il a été annoncé le 18 mars 2020 qu'il n'y avait aucune preuve pour soutenir l'activité du darunavir contre le *SRAS-CoV-2*, Prezista a été approuvé avec un agent stimulant tel que ritonavir ou cobicistat (Ahsan et al., 2020).

**Le Sarilumab (Kevzara)** : est un anticorps monoclonal humain contre le récepteur de l'interleukine-6 (IL-6). Il s'agit du nouveau médicament expérimental, des essais seraient menés pour tester l'efficacité et l'innocuité du sarilumab et du remdesivir (Ahsan et al., 2020).

**Plasma de convalescence (CP)** : Le plasma des patients récupérés peut être utilisé pour traiter les patients atteints de *COVID-19* gravement malades car il contient les anticorps développés par l'organisme en réponse à l'infection virale. Il a été essayé plus tôt pour le *SRAS* et les médecins ont réussi à améliorer l'état de certains patients (Chen et al., 2020). Cependant, le CP n'a pas encore été approuvé pour une utilisation contre le *COVID-19* par la FDA, en raison des divers inconvénients qui comprennent la difficulté à augmenter pour une utilisation généralisée ainsi que le risque de transmission d'autres maladies qui accompagneraient le plasma des patients guéris (Ahsan et al., 2020).

La figure...montre quelques structures des antiviraux utilisés pour traiter *COVID-19*.



**Figure 55 :** Structures de quelques médicaments testés pour l'activité anti-SRAS-CoV-2 (Ahsan et al., 2020).

### 1.3.9 Parainfluenza humain (HPIV) :

À l'heure actuelle, il n'existe aucun agent antiviral ayant une efficacité prouvée contre l'infection par le *Virus parainfluenza*.

**Croup:** Croup, généralement causé par une infection HPIV1 et HPIV2, les corticostéroïdes sont le traitement principal du croup. Les corticostéroïdes peuvent être administrés par voie orale ou administrés par voie intramusculaire sous forme de dexaméthasone ou de prednisolone et les deux se sont avérés supérieurs au traitement par inhalation par budésonide (Branche & Falsey, 2016).

**DAS181:** Une nouvelle approche qui semble prometteuse. Il a été exploré pour l'activité antivirale du HPIV. Récemment, le DAS181 a été utilisé pour traiter deux patients atteints de GCSH gravement malades. Le médicament a été bien toléré, quatre enfants immunodéprimés infectés par le HPIV ont démontré

une amélioration clinique et radiographique ainsi qu'une diminution de la charge virale après le traitement par DAS181 (Branche & Falsey, 2016).

Autres agents antiviraux: 13 D'autres agents antiviraux en développement sont les inhibiteurs de HN, BCX 2798 et BCX 2855, qui se lient au site de liaison catalytique du HPIV et se sont révélés efficaces dans le modèle HPIV de souris(Branche & Falsey, 2016).

### 1.3.10 Herpes virus :

Une fois infecté, il n'y a pas de remède. Le paracétamol et la lidocaïne topique peuvent être utilisés pour soulager les symptômes. Les traitements avec des médicaments antiviraux tels que l'acyclovir ou le valaciclovir peuvent réduire la gravité des épisodes symptomatiques (Crimi et al., 2019).

Le tableau suivant résume des antiviraux utilisés pour le traitement de virus respiratoires.

**Tableau 5 :** Antiviraux habituellement actifs selon le virus.

Les virus	Les antiviraux utilisés
<i>Virus de l'Influenzae</i>	Les inhibiteurs de M2 : l'amantadine et rimantadine.
	Inhibiteurs de la neuraminidase : L'oseltamivir, le laninamivir, le peramivir, le zanamivir.
	Antiviraux dans le pipeline : Le DAS 181, le favipiravir, Le laninamivir, le JNJ-63623872, Le nitazoxanide, le MEDI8852, le VIS410.
<i>Virus respiratoire syncytial</i>	Le ribavirine(le plus utilisé).
	Thérapie à base d'immunomodulateurs : le RSV IVIG, Le palivizumab.
	Antiviraux dans le pipeline : Le GS-5806, le MDT-637, le ALS-8176, le ALN-RSV01.
<i>Rhinovirus humain</i>	Antiviraux dans le pipeline : Le varendavir, le Pleconaril, le rupintrivir.
<i>Metapneumovirus humain</i>	Le ribavirine.
	Antiviraux dans le pipeline : Les peptides HR-1, le MAb 338,

<i>Adenovirus</i>	Le cidofovir, La ribavirine, Le ganciclovir.
<i>Coronavirus</i>	le phosphate de chloroquine, l'interféron- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ ) + la ribavirine, Le lopinavir / ritonavir, le Favipiravir, Le remdesivir, l'umifénovir, Le darunavir, Le Sarilumab, plasma de convalescence.
<i>Parainfluenza humain (HPIV)</i>	les corticostéroïdes, DAS181, inhibiteurs de HN, BCX 2798 et BCX 2855.
<i>Herpes virus</i>	l'acyclovir, le valaciclovir.

## 2 Vaccination :

Les vaccins sont l'une des modalités de soins de santé les plus rentables. On a estimé que la vaccination était responsable de plus de 10 ans de l'augmentation totale de la durée de vie humaine moyenne dans le monde au cours du 20<sup>e</sup> siècle, une augmentation de l'impact après celle de l'eau propre (*New Bacterial Vaccines*, s. d.). Elle est la principale stratégie de prévention de la PAC, en particulier dans une population à risque (jeunes enfants, personnes âgées, patients présentant des comorbidités et immunodéprimés) (Lim et al., 2009).

### 2.1 Définition du vaccin :

Vaccination: Injection d'un microorganisme tué, ou de virus vivants ou tués, ou de protéines ou de toxines provenant de l'organisme. Afin de stimuler le système immunitaire contre le microbe, empêchant ainsi la maladie. Les vaccinations, ou immunisations, agissent en stimulant le système immunitaire. Le système immunitaire sain est capable de reconnaître les bactéries et virus envahisseurs et de produire des substances (anticorps) pour les détruire ou les désactiver (*Definition of Vaccination*, s. d.). La vaccination reste la principale stratégie de prévention de la PAC, en particulier dans une population à risque (jeunes enfants, personnes âgées, patients présentant des comorbidités et immunodéprimés) (Torres & Cillóniz, 2015b).

### 2.2 Bactéries :

#### ❖ Vaccins antipneumococciques :

Le développement d'un vaccin efficace est difficile, la raison principale étant la faible immunogénicité des polysaccharides, qui sont la cible des anticorps opsonisants. Deux formulations vaccinales sont disponibles pour prévenir l'infection pneumococcique: le vaccin antipneumococcique polysaccharidique (PPSV23) et le vaccin antipneumococcique conjugué (PCV13).

**Vaccin polysaccharidique: vaccin polysaccharidique antipneumococcique 23-valent :**

Le vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent (PPV23) contient des polysaccharides capsulaires purifiés de 23 sérotypes pneumococciques (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F et 33F) et induit principalement une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes B via la libération d'immunoglobuline M (IgM). Le vaccin couvre 85 à 90% des sérotypes responsables de maladies invasives. Ce vaccin a été homologué pour les adultes âgés de 65 ans ou plus et ceux qui ont plus de 19 ans et qui sont à risque de contracter une pneumococcie. Ce vaccin n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 2 ans (*Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23)*, s. d.).

### **Vaccin antipneumococcique conjugué: PCV7 / PCV13 :**

Le vaccin conjugué heptavalent (PCV7) contient les sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F, qui sont individuellement conjugués au support protéique. Cette vaccination est recommandée pour les enfants de moins de 2 ans et pour les enfants de moins de 5 ans à haut risque de PI. Son efficacité est d'environ 90%, elle diminue également les taux de pneumococcie chez l'adulte (Torres & Cillóniz, 2015b).

**PCV13:** Le vaccin conjugué polysaccharide-protéine pneumococcique 13-valent a été approuvé par la FDA à la base d'études démontrant la production d'anticorps protecteurs contre l'IPD comparables à celui du PCV7. PCV13 contient des polysaccharides capsulaires des sept sérotypes inclus dans PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F) et six sérotypes supplémentaires (1, 3, 5, 6A, 7F et 19A), individuellement conjugués à un Carrier CRM197 non toxique utilisé pour les adultes de 50 ans et plus et les enfants âgés de 6 semaines à 5 (Torres & Cillóniz, 2015b).

### **❖ Vaccination contre *Haemophilus influenzae* nontypable :**

#### **Cellules entières tuées et extraits bactériens :**

Les préparations de cellules entières tuées par NTHI ont été principalement utilisées dans des formulations soit seules, avec d'autres bactéries sous forme de mélange polybactérien, ou sous forme d'extrait bactérien avec d'autres extraits bactériens comme Broncho-Vaxom® (également connu sous le nom d'OM-85BV). La justification de cette approche était d'accéder au système immunitaire muqueux commun (*New Bacterial Vaccines*, s. d.).

#### **Antigènes vaccinaux :**

Les antigènes de tête pour un vaccin NTHI sont P6, les épitopes conservés de P2, OMP26 et les peptides P5 (LB1-1, LB1-2 et LB1-3). La rareté des études humaines sur ces antigènes rend difficile de prédire davantage la nécessité d'un antigène unique ou d'un mélange d'antigènes optimal qui se traduira par la meilleure efficacité (*New Bacterial Vaccines*, s. d.).

### **❖ Autre bactéries qui n'ont pas du vaccin :**

***Chlamydia pneumoniae* :**

Il n'existe pas de vaccin contre les infections humaines à *Chlamydia*, même s'il est nécessaire de prévenir les infections à *C. pneumoniae*. Bien que les essais cliniques avec vaccination contre *C. pneumoniae* aient été lancés il y a plus de 3 décennies (*New Bacterial Vaccines*, s. d.).

***Moraxella catarrhalis* :**

Il n'existe actuellement aucun vaccin disponible pour prévenir les maladies associées à *Moraxella catarrhalis* (Perez & Murphy, 2017). La conjugaison de polysaccharides capsulaires à des porteurs de protéines a été utilisée pour développer des vaccins très efficaces pour la prévention des infections causées par *H. influenzae* de type b et *S. pneumoniae*. *M. catarrhalis* ne semble pas exprimer une capsule, il faut donc rechercher des antigènes alternatifs et mettre l'accent sur plusieurs domaines pour faire progresser le domaine du développement de vaccins (*New Bacterial Vaccines*, s. d.).

***Pseudomonas aeruginosa* :**

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques de *P. aeruginosa* confère un besoin pressant de vaccins, mais il n'y a pas de vaccins contre *P. aeruginosa* approuvés pour usage humain, et les récents candidats prometteurs ont échoué dans de grands essais cliniques (M. C et al., 2018).

***Staphylococcus aureus* :**

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre l'infection à *S. aureus*. Des études dans le passé se sont appuyées sur des préparations d'antigènes uniques, les efforts actuels étant axés sur plusieurs antigènes. Des tentatives antérieures ont étudié des candidats tels que le déterminant A de la surface du fer et les polysaccharides capsulaires. Les deux se sont montrés très prometteurs dans les modèles murins, mais n'ont pas reproduit ce succès dans les essais humains (Parker, 2018).

***Legionella pneumophila* :**

Il n'y a pas de vaccin clinique disponible contre *L. pneumophila*. Par conséquent, il est nécessaire de poursuivre le développement de vaccins sûrs et efficaces contre *L. pneumophila*. Mais certaines études suggèrent que la protéine d'épitopes dominants recombinants Mip-PilE-FlaA peut être un vaccin candidat sûr et efficace contre *L. pneumophila* (He et al., 2017).

***Mycoplasma pneumoniae* :**

Aucun vaccin n'est actuellement disponible pour protéger efficacement les humains et les animaux contre l'infection à *M. pneumoniae*. Cependant, des vaccins à ADN pourraient être développés pour contrôler les infections à *M. pneumoniae* (Z. C et al., 2012).

***Klebsiella pneumoniae* :**

Il a été démontré que les vaccins polysaccharidiques conjugués aux protéines multivalents sont très efficaces et efficaces contre les bactéries pathogènes, telles que *Streptococcus pneumoniae*. Chez *K. pneumoniae*, des vaccins polyvalents basés sur l'antigène K ont été développés et ont atteint les essais de phase I chez l'homme. Cependant, la grande diversité des antigènes K et la séroépidémiologie déroutante rendent un vaccin à large couverture complexe à développer et donc très coûteux. Par rapport à d'autres entérobactéries, telles que *Escherichia coli* et *Shigella flexneri*, *Klebsiella* a un nombre étonnamment faible de sérotypes O signalés, ce qui promet une alternative plus viable pour le développement de vaccins par rapport aux vaccins à base d'antigène K. Consequently O antigens, offer a promising target for vaccine design that warrant further research (Follador et al., 2016).

### 2.3 Virus :

#### ❖ Vaccins antigrippaux :

Il existe deux types de vaccin antigrippal, tous deux également efficaces; le vaccin inactivé et activé. Le vaccin inactivé contient des virus morts ou inactivés. Il est administré par injection intramusculaire et peut être administré à toutes les personnes âgées de 6 mois ou plus, y compris la population en bonne santé et celles atteintes de maladies chroniques. Le vaccin atténué contient un virus vivant atténué qui peut se répliquer et se propager. il n'a été approuvé que pour la population âgée de 5 à 49 ans et non pour les femmes enceintes, les personnes à haut risque souffrant de maladies sous-jacentes chroniques ou d'immunodéficience, et celles en contact direct avec une population à haut risque (Torres & Cillóniz, 2015b). Cependant, une méta-analyse Cochrane n'a trouvé aucun effet de la vaccination antigrippale sur les admissions à l'hôpital, l'incidence de la pneumonie ou les taux de complications entre les patients vaccinés et non vaccinés (Jefferson et al., 2010).

#### ❖ Vaccin contre *Adenovirus* :

Les vaccins sont disponibles depuis 1971 sous forme de comprimés entérosolubles vivants, disponibles en deux souches différentes: les vaccins contre les adénovirus de type 4 et de type 7. Ces vaccins induisent des anticorps neutralisant les virus et ont été utilisés par voie orale chez le personnel militaire aux États-Unis. Plusieurs études sur les vaccinés ont montré une diminution significative des maladies respiratoires aiguës dues à un adénovirus, généralement une réduction de 94 à 100%, des maladies respiratoires aiguës dues à l'adénovirus. Malheureusement, la production de ces vaccins a été interrompue en 1996 (Oxford & Öberg, 1985; Tying, 2004).

Tous les vaccins disponibles jusqu'à la fin du 20e siècle ont été utilisés uniquement pour prévenir les maladies. Cependant, plusieurs nouveaux vaccins candidats sont en cours de développement et d'évaluation pour le traitement d'infections virales déjà acquises (Tying, 2004). «Une meilleure compréhension de l'épidémiologie des infections respiratoires à adénovirus est nécessaire pour concevoir des stratégies d'intervention efficaces. Des efforts de surveillance sentinelle en

collaboration et davantage de recherche impliquant la santé publique et les laboratoires universitaires sont nécessaires. » - par Gerard Gallagher (*Military vaccine for flu-like adenovirus could prevent civilian infections*, s. d.).

❖ **Autres virus qui n'ont pas du vaccin :**

***Virus respiratoire syncytial :***

À l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin contre le VRS ni de thérapie antivirale spécifique autorisée pour prévenir ou traiter les infections à VRS, où seul un traitement de soutien est disponible pour les patients (Rossey & Saelens, 2019). Plusieurs vaccins sont à différents stades de développement clinique: vaccins vivants atténués, vaccins vectorisés, vaccins sous-unitaires et vaccins à base de particules, chacun avec ses propres limites et avantages. Actuellement, un seul vaccin a atteint les essais cliniques de phase III, qui n'ont malheureusement pas abouti au résultat souhaité (Rossey & Saelens, 2019).

***Rhinovirus :***

Depuis les années 1970, le développement de vaccins a été entravé par la présence de nombreux sérotypes viraux et le manque de protection contre les sérotypes croisés générés (McLean, 2014). Cependant, plusieurs groupes de recherche différents font actuellement de bons progrès sur les vaccins contre les rhinovirus, en utilisant une variété de techniques différentes. La mise au point d'un vaccin s'est toutefois avérée difficile. Contrairement à la grippe où les souches susceptibles de dominer chaque année sont connues et les vaccins peuvent être adaptés pour correspondre, il n'y a pas de souches particulières de rhinovirus qui dominent- elles co-circulent dans le monde entier (Brunswick & Canada., s. d.).

***Metapneumovirus humain :***

Aucun vaccin ou thérapie antivirale efficace n'existe actuellement pour contrôler les infections par le RSV ou le HMPV (Pan, Qian, Lattmann, El Sahili, et al., 2020). Auparavant, les chercheurs ont mis au point un virus vivant atténué pour le HMPV, appelé rHMPV-Pa, qui est un virus chimérique qui exprime la protéine P du sous-type C du métapneumovirus aviaire (AMPV) apparenté et toutes les autres protéines du HMPV. Ce candidat vaccin expérimental se réplique efficacement *in vitro* et est atténué et hautement immunogène chez les hamsters et les primates non humains (PSN) (Karron et al., 2018). Bien que le rHMPV-Pa soit immunogène et protecteur contre la provocation par le HMPV chez les PSN, ce vaccin expérimental était sur atténué (c.-à-d. Insuffisamment infectieux et immunogène chez les enfants séronégatifs au HMPV) (Karron et al., 2018).

***Coronavirus :***

L'émergence de coronavirus hautement pathogènes, notamment le MERS-CoV, le SARS-CoV-1 et le SRAS-CoV-2, a suscité des inquiétudes, incitant au développement de stratégies mondiales de prévention et de contrôle des maladies. A

ce jour, un large éventail de vaccins candidats a été développé pour ces virus, y compris les sous-unités, les virus entiers inactivés, l'ADN et les vaccins vectorisés. Cependant, dans de nombreux cas, ces vaccins se sont avérés induire une augmentation de l'infectivité dépendante des anticorps (IADI) et de l'éosinophilie. En revanche, les vaccins vivants atténués ont une longue histoire de succès et sont les vaccins les plus fréquemment utilisés chez l'homme (Enjuanes et al., 2016).

La pandémie de SRAS - CoV - 2 a accéléré le développement de vaccins à un rythme sans précédent à travers le monde, de nombreux traitements ont été utilisés pour de nombreux traitements:

Les plates-formes Moderna et BioNTech sont des molécules d'ARN messager (ARNm) exprimant le SARS-CoV-2-S, contenues dans des nanoparticules lipidiques pour faciliter l'entrée de l'ARNm dans les cellules hôtes (Feldman et al., 2019).

Les vaccins à ADN tels qu'INO-4800 et le vaccin Inovio précédent INO-4700 expriment respectivement le SRAS-CoV-2-S ou le MERS-CoV-S dans un vecteur vaccinal à ADN identique (*INOVIO Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19*, s. d.).

Vaccins à vecteur viral, Ad5 - nCoV (CanSino Biologics), APC et LV - DC / CTL (Shenzhen Geno - Immune Medical Institute) L'institut Shenzhen Geno - Immune utilise des lentivirus pour transduire les cellules dendritiques (DC) et les cellules présentatrices d'antigènes (APC) ) pour induire des réponses cytotoxiques des lymphocytes T chez les personnes qui ont développé le COVID-19 (Sharpe et al., 2020).

Vaccins inactivés, SRAS-CoV-2 inactivé. Des virus purifiés inactivés ont été traditionnellement utilisés pour le développement de vaccins et ces vaccins se sont révélés sûrs et efficaces pour la prévention des maladies causées par des virus comme le virus de la grippe et le poliovirus. Sinovac a publié des données précliniques sur l'efficacité d'un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 dans un modèle de provocation macaque. Les macaques ont été soumis à une épreuve 8 jours après la troisième vaccination et ont présenté une réduction de la charge virale par rapport aux animaux non vaccinés (Q. Gao et al., 2020).

Les développements actuels et les essais cliniques seront adaptés à une vaccination de masse dans l'année à venir. De cette manière, on espère que les besoins mondiaux seront satisfaits de manière adéquate. La recherche et le développement de vaccins sans précédent sont en cours pour l'épidémie de SRAS-CoV-2 (Sharpe et al., 2020).

#### ***Parainfluenza humain (HPIV) :***

À l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin pour protéger contre les infections causées par les *Virus parainfluenza humains* (HPIV). Cependant, les chercheurs tentent de développer des vaccins. Le lavage fréquent des mains est particulièrement

important dans les garderies (*Human Parainfluenza Viruses / HPIV Prevention and Treatment / CDC, 2019*).

### ***Herpes virus :***

Il n'existe pas de vaccin contre le HSV (Crimi et al., 2019). Les vaccins contre l'herpès simplex de type 1 ont été testés et utilisés dans une certaine mesure, mais il n'existe à ce jour aucune étude bien contrôlée montrant une efficacité clinique (Oxford & Öberg, 1985).

## **2.4 Les champignons :**

### **❖ Vaccin contre *Aspergillus ssp* :**

Les vaccins comptent parmi les plus grandes avancées de l'histoire de la santé publique. Malgré la nécessité, la réalisation d'un vaccin fongique a été insaisissable, y compris l'aspergillose. Cependant, des études pionnières utilisant des formes particulières ou des homogénats d'*Aspergillus*, et récemment des protéines recombinantes, ont démontré la faisabilité (Stevens et al., 2011). Des études récentes avec des *Saccharomyces* tués par la chaleur (HKY) ont soulevé la possibilité de développer un vaccin panfongique. Le HKY sous-cutané est un vaccin efficace contre les provocations *Aspergillus*, *Coccidioides* ou *Candida*. Le fragment protecteur se trouve dans la paroi cellulaire et les protéines, le glucane et les lipides semblent tous importants. Cela conduit à considérer l'importance des protéines glycosylées et des conjugués polymère-protéine glycane dans le développement de vaccins (Stevens et al., 2011).

### **❖ Champignons qui n'ont pas de vaccin :**

#### ***Pneumocystis jirovecii* :**

Actuellement, il n'existe pas de vaccin totalement efficace pour prévenir la pneumonie à *Pneumocystis* (PCP) (infection causée par le champignon *Pneumocystis jirovecii*). Cependant, l'antigène candidat le plus prometteur pour le développement du vaccin *Pneumocystis* est l'antigène *Pneumocystis* 55 kDa. L'antigène p55 naturel et recombinant peut stimuler les réponses immunitaires de l'hôte protecteur contre le *Pneumocystis*. Le gène p55 de *Pneumocystis* dérivé du rat démontre plus de 80% d'homologie avec les gènes correspondants de *Pneumocystis* dérivé de l'homme et du singe et est donc un candidat vaccin préféré par rapport à la glycoprotéine de surface principale de *Pneumocystis* (gpA) pour la prévention de la PCP. (Fan et al., 2016).

#### ***Cryptococcus neoformans* :**

Le développement de la résistance aux médicaments par *C. neoformans*, la toxicité des médicaments et le coût du traitement, ainsi que les patients dépourvus de réponses cellulaires T intactes rendent les stratégies vaccinales courantes inefficaces. Ainsi, de nouvelles thérapies qui ciblent les cellules immunitaires innées telles que les macrophages et les CD ont le potentiel de médier une immunité protectrice contre *C. neoformans* (Leopold Wager & Wormley, 2015). Des études récentes indiquent que

ces phagocytes sont capables d'une immunité entraînée présentant des réponses protectrices améliorées lors d'une exposition secondaire. Cependant, on ne sait pas encore quelle est la durée de ces effets «entraînés» (Leopold Wager & Wormley, 2015).

***Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Coccidioides spp :***

Au cours des dernières décennies, l'incidence de l'histoplasmose et de la blastomycose a augmenté dans le monde entier. Dans ce contexte, la conception rationnelle des vaccins pour la prévention de cette infection nécessite une compréhension fondamentale de leur immunobiologie. Les antigènes acellulaires (CFAg) de *H. capsulatum*, lorsqu'ils sont administrés à des fins d'immunisation murine, sont capables de conférer une protection et un contrôle de l'infection, car ils activent l'immunité cellulaire. Cependant, la plupart des procédures de vaccination nécessitent plusieurs administrations d'antigènes et d'immunoadjuvants, qui ne sont pas approuvés pour une utilisation chez l'homme (D. F. dos Santos et al., 2009).

Vaccin atténué contre la levure *Blastomyces*, contenant une mutation dans le WI 1, immunité induite par le gène contre la blastomycose, l'histoplasmose et la coccidioïdomycose, chez la souris (Kauffman, 2008). L'immunité exigeait des lymphocytes Th 17 et était maintenue par les lymphocytes T mémoire CD8, en l'absence de lymphocytes CD4 (McDermott & Klein, 2018). La traduction en médecine clinique nécessitera une compréhension plus complète des épitopes en protection et une compréhension de qui doit être vacciné: l'ensemble de la population, uniquement ceux qui vivent dans une zone d'endémie, uniquement ceux qui présentent un risque accru d'exposition en raison de leur occupation ou de leur profession, ou ceux qui ont des maladies qui prédisposent aux complications de l'histoplasmose. Malgré ces défis, certaines stratégies ont atteint des essais cliniques et sont prometteuses à mesure qu'elles progressent dans le développement clinique. Par conséquent, il y a espoir qu'avec le développement ultérieur des immunothérapies et des vaccins, au moins certaines infections fongiques redeviendront rares (E. Santos & Levitz, 2014).

***Candida spp :***

Au cours des dernières décennies, plusieurs vaccins anti-*Candida* ont été proposés, mais seuls quelques-uns d'entre eux ont été testés dans des essais cliniques. Cependant, il est resté insaisissable. Le premier vaccin jamais signalé était un virus vivant atténué causant la variole du bétail chez les bovins, mais protégeant les humains contre la variole et augmentant le système immunitaire protecteur de longue durée. En plus des vaccins à protéines recombinantes tels que les CWP ou les protéines d'adhésion, pour garantir que les épitopes seraient facilement accessibles et «visibles» par le système immunitaire (Tso et al., 2018).

Avec les rapports croissants de résistance multidrogue dans plusieurs espèces de *Candida*, des recherches supplémentaires sur le mécanisme et l'efficacité de

l'augmentation de l'immunité entraînée ouvrirait la voie au développement d'une nouvelle génération de vaccins contre les infections liées à *Candida* et autres (Tso et al., 2018).

### **3 Prévention contre la pneumonie :**

On peut réduire le risque de pneumonie en suivant quelques étapes simples:

- Il faut se faire vacciner pour prévenir la grippe saisonnière.
- Les enfants de moins de 5 ans, les adultes de 65 ans et plus et tous les enfants et adultes qui présentent un risque accru de maladie pneumococcique en raison d'autres problèmes de santé doivent se faire vacciner contre la pneumonie pneumococcique.
- Il existe plusieurs autres vaccins qui peuvent prévenir les infections par des bactéries et des virus susceptibles d'entraîner une pneumonie, comme le vaccin Hib, qui prévient la pneumonie chez les enfants de *Haemophilus influenzae* de type b.
- Le lavage des mains fréquemment, surtout avant de manger ou de préparer des aliments, après s'être mouché et être allé aux toilettes.
- éviter de fumer, le tabac nuit à la capacité des poumons à combattre l'infection, et les fumeurs sont plus à risque de contracter une pneumonie. Les fumeurs sont considérés comme l'un des groupes à haut risque encouragés à se faire vacciner contre le pneumocoque.
- être conscient de tout symptôme qui persiste plus de quelques jours.
- De bonnes habitudes de santé, une alimentation saine, du repos, de l'exercice régulier, etc. aident à favoriser une récupération rapide en cas de rhume, de grippe ou d'autres maladies respiratoires (*Preventing Pneumonia*, s. d.).

## Conclusion

La pneumonie se définit comme une infection respiratoire aiguë affectant les poumons. Elle est causée par un certain nombre d'agents infectieux, bactéries, virus ou champignons. et se transmet généralement lors d'un contact direct avec une personne infectée.

La pneumonie affecte les enfants et les familles partout dans le monde, mais sa prévalence est la plus forte en pays développés. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a rappelé qu'environ 1,4 million d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année de pneumonie (OMS, 2011).

Notre étude a pour but de faire la lumière sur tous les germes responsables de l'apparition de la pneumonie et à clarifier les meilleures et les plus rapides méthodes pour le diagnostic biologique et l'analyse de leur sensibilité aux antibiotiques, aux antiviraux et aux antifongiques couramment utilisés par les patients partout dans le monde.

Malgré les limites dans les techniques, l'examen microscopique est d'une importance primordiale pour détecter rapidement les sujets étiologique. La culture par contre, est plus sensible que l'examen microscopie. Elle est considérée comme la meilleure technique de confirmation des cas de la pneumonie à pas idéale pour un diagnostic rapide. Malgré les obstacles à l'extraire d'ADN des différents microorganismes les méthodes moléculaires sont de plus en plus utilisées pour le diagnostic et la caractérisation des microorganismes respiratoires a cause de permettant d'une détection rapide des pathogènes et possèdent de bonnes performances analytiques.

En ce qui concerne le traitement, de nombreux antimicrobiens respiratoires ont été développés au fil des ans, et avec le développement de la résistance, il demeure nécessaire de développer plus de composés antimicrobiens dès que possible.

Les recommandations publiées sur la prise en charge des infections des voies respiratoires inférieures sont très utiles au clinicien mais doivent être constamment réévaluées sur la base de données épidémiologique récente, du développement de résistances aux Antimicrobien et de l'émergence de nouvelles molécules dans l'arsenal thérapeutique. La diffusion d'informations aux praticiens est essentielle à leur prise de conscience et à leur engagement envers les algorithmes proposés.

La recherche a montré que la prévention et un traitement efficace de la pneumonie pouvaient éviter un million de décès d'enfants par an. À lui seul, le traitement permettrait de sauver 600.000 enfants. Les mesures préconisées ont pour but de protéger les personnes en risque de la pneumonie par le biais de l'allaitement au sein exclusif, du lavage des mains et de la réduction de la pollution de l'air intérieur de

prévenir la pneumonie à l'aide de la vaccination de traiter la pneumonie en veillant à ce que chaque malade ait accès à des soins adéquats (OMS, 2011).

Les mesures préconisées ont pour but de protéger les personnes en risque de la pneumonie par le biais de l'allaitement au sein exclusif, du lavage des mains et de la réduction de la pollution de l'air intérieur de prévenir la pneumonie à l'aide de la vaccination de traiter la pneumonie en veillant à ce que chaque malade ait accès à des soins adéquats (OMS, 2012).

## Références bibliographiques

- Ahsan, W., Javed, S., Bratty, M. A., Alhazmi, H. A., & Najmi, A. (2020). Treatment of SARS-CoV-2 : How far have we reached? *Drug Discoveries & Therapeutics*. **14**: 67-72.
- Alicia, A. (2017). Haute Autorité de santé. **90**.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, & American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. (2014). Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. **134**: 620-638.
- Anderson, L. J., & Graham, B. S. (Éds.). (2013). Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. 1er édition. 409 / 405 p. août 2020).
- Atkinson, T. P., Balish, M. F., & Waites, K. B. (2008). Epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis and laboratory detection of Mycoplasma pneumoniae infections. *FEMS Microbiology Reviews*. **32**: 956-973.
- Australian Government Department of Health and Ageing. Network, A. G. D. of H. and A. P. H. L. Invasive Pneumococcal Disease (IPD) Laboratory Case Definition (LCD). [En ligne]. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-phlncd-pneumococcal.htm>. (Consulté 9 mai 2020).
- Bartram, J., Chartier, Y., Lee, J. V., Pond, K., & Surman-Lee, S. (2007). Legionella and the Prevention of Legionellosis. Ire édition. 276 p.
- Baselga-Moreno, V., Trushakova, S., McNeil, S., Sominina, A., Nunes, M. C., Draganescu, A., Unal, S., Koul, P., Kyncl, J., Zhang, T., Kvatbayeva, A., Ben-Salah, A., Burtseva, E., Puig-Barberà, J., Díez-Domingo, J., Escribano-López, B., Esteban, S. G., Guglieri-López, B., Martín-Navarro, M., ... for the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). (2019). Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health*. **19**: 487.
- Bean, B. (1992). Antiviral therapy : Current concepts and practices. *Clinical Microbiology Reviews*. **5**: 146-182.
- Belouzard, S., Millet, J. K., Licitra, B. N., & Whittaker, G. R. (2012). Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. **4**: 1011-1033.
- Borchers, A. T., Chang, C., Gershwin, M. E., & Gershwin, L. J. (2013). Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. **45**: 331-379.
- Bourayou, R., Zenkhri, F., Pariente, D., & Koné-Paut, I. (2011). Quel est l'intérêt de la radiographie du thorax dans le diagnostic d'une pneumonie de l'enfant en 2011 ? *Archives de Pédiatrie*. **18**: 1251-1254.
- Brachman, P. S., & Abrutyn, E. (2009). Bacterial Infections of Humans : Epidemiology and Control. 4ème édition. 972p.
- Brander, P., & Garin, N. (2011). Utilité de l'anamnèse et de l'examen clinique dans le diagnostic de la pneumonie. *Rev Med Suisse*. **7**.
- Brunswick, The Pharmaceutical Journal 8 JUN 2017 By Brian Owens Brian Owens Corresponding Author Brian Owens is a freelance science writer based in New.

- Rhinovirus vaccine development is about more than fighting colds. [En ligne]. <https://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/rhinovirus-vaccine-development-is-about-more-than-fighting-colds/20202862>. (Consulté le : 22 août 2020).
- Bui, M., Whittaker, G., & Helenius, A. (1996). Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *Journal of Virology*. **70**: 8391-8401.
  - C, M., Mm, S., & Gp, P. (2018). Progress Toward the Elusive Pseudomonas aeruginosa Vaccine. *Surgical Infections*. **19**.
  - C, Z., S, W., S, H., M, Y., Y, Z., X, Y., J, X., & Y, W. (2012). Protective efficacy of a Mycoplasma pneumoniae P1C DNA vaccine fused with the B subunit of Escherichia coli heat-labile enterotoxin. *Canadian Journal of Microbiology*. **58**.
  - Cannell, J. J., Vieth, R., Umhau, J. C., Holick, M. F., Grant, W. B., Madronich, S., Garland, C. F., & Giovannucci, E. (2006). Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and Infection*. **134**: 1129-1140.
  - Catherinot, É. Bron, C., & Rivaud, É. (2014). Infections respiratoires basses communautaires. **38**.
  - CDC. (2020). Symptoms of Valley Fever | Coccidioidomycosis | Types of Fungal Diseases | Fungal |. [En ligne]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/symptoms.html>. (Consulté le 4 septembre 2020).
  - Chikumoto, A., Oishi, K., Hamada, K., Matsuda, K., Uehara, S., Suetake, R., Yamaji, Y., Asami-Noyama, M., Edakuni, N., Hirano, T., Murakami, T., & Matsunaga, K. (2019). Cryptococcosis as a cause of organizing pneumonia. *Respiratory Medicine Case Reports*. **27**: 100851.
  - CHUV.(2019). Anatomie et physiologie. [En ligne]. <https://www.chuv.ch/fr/transplantation/cto-home/patients-et-familles/poumon/anatomie-et-physiologie/>. (Consulté le 4 septembre 2020).
  - Çiçek, C., Arslan, A., Karakuş, H. S., Yalaz, M., Saz, E. U., Pullukçu, H., & Çök, G. (2015). [Prevalence and seasonal distribution of respiratory viruses in patients with acute respiratory tract infections, 2002-2014]. *Mikrobiyoloji Bulteni*. **49**: 188-200.
  - Cimolai, N. (1999). Serodiagnosis of the Infectious Diseases. 1er édition. 117 / 119 p.
  - Colman, P. M. (1994). Influenza virus neuraminidase : Structure, antibodies, and inhibitors. *Protein Science. A Publication of the Protein Society*. **3**: 1687-1696.
  - Den Boer, J. W., Yzerman, E. P. F., Schellekens, J., Lettinga, K. D., Boshuizen, H. C., Van Steenberghe, J. E., Bosman, A., Van den Hof, S., Van Vliet, H. A., Peeters, M. F., Van Ketel, R. J., Speelman, P., Kool, J. L., & Van Spaendonck, M. A. E. C. (2002). A Large Outbreak of Legionnaires' Disease at a Flower Show, the Netherlands, 1999. *Emerging Infectious Diseases*. **8**: 37-43.
  - DeVincenzo, J. P., Hirsch, R. L., Fuentes, R. J., & Top, F. H. (2000). Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of lower respiratory tract infection in pediatric patients undergoing bone marrow transplantation—A compassionate use experience. *Bone Marrow Transplantation*. **25**: 161-165.
  - Diallo, M. A. (2014). Prévalence des bactéries isolées des hémocultures et des expectorations induites chez les enfants admis pour cause de pneumonie au CHU Gabriel Touré de Bamako. thèse de doctorat. Université des sciences des technique et de technologie de Bamako. 128 p

- Domachowske, J. B., & Rosenberg, H. F. (1999). Respiratory syncytial virus infection : Immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. **12**: 298-309.
- Donkor, E. S. (2013). Understanding the pneumococcus. *Transmission and evolution. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. **3**.
- dos Santos, D. F., Nicolete, R., de Souza, P. R. M., Bitencourt, C. da S., dos Santos, R. R., Bonato, V. L. D., Silva, C. L., & Faccioli, L. H. (2009). Characterization and in vitro activities of cell-free antigens from *Histoplasma capsulatum*-loaded biodegradable microspheres. *European Journal of Pharmaceutical Sciences. Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*. **38**: 548-555.
- Drew, W. L., & Rubin, S. J. (1986). *Cumitech 21 : Laboratory Diagnosis of Viral Respiratory Disease*. 16 p
- Enjuanes, L., Zuñiga, S., Castaño-Rodríguez, C., Gutierrez-Alvarez, J., Canton, J., & Sola, I. (2016). Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. *Advances in Virus Research*. **96**: 245-286.
- Esneau, C., Bartlett, N., & Bochkov, Y. A. (2019). Rhinovirus structure, replication, and classification. In *Rhinovirus Infections* (p. 1-23).
- Esneau, C., Croft, S., Loo, S.-L., & Ghildyal, R. (2019). Rhinovirus diversity and virulence factors. In *Rhinovirus Infections* (p. 25-59).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about Invasive *Haemophilus influenzae* disease. [En ligne]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-haemophilus-influenzae-disease/facts>. (Consulté le: 10 mai 2020).
- Fan, H., Guo, J.-Y., Ma, S.-L., Zhang, N., & An, C.-L. (2016). Synthetic p55 tandem DNA vaccine against *Pneumocystis carinii* in rats. *Microbiology and Immunology*. **60**: 397-406.
- Feldman, R. A., Fuhr, R., Smolenov, I., Mick Ribeiro, A., Panther, L., Watson, M., Senn, J. J., Smith, M., Almarsson, Örn, Pujar, H. S., Laska, M. E., Thompson, J., Zaks, T., & Ciaramella, G. (2019). mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses of pandemic potential are immunogenic and well tolerated in healthy adults in phase 1 randomized clinical trials. *Vaccine*. **37**: 3326-3334.
- Figueras-Aloy, J., Carbonell-Estrany, X., Quero-Jiménez, J., Fernández-Colomer, B., Guzmán-Cabañas, J., Echaniz-Urcelay, I., Doménech-Martínez, E., & IRIS Study Group. (2008). FLIP-2 Study : Risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. **27**: 788-793.
- Fishaut, M., Tubergen, D., & McIntosh, K. (1980). Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. *The Journal of Pediatrics*. **96**: 179-186.
- Follador, R., Heinz, E., Wyres, K. L., Ellington, M. J., Kowarik, M., Holt, K. E., & Thomson, N. R. (2016). The diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microbial Genomics*. **2**.
- Forum Médical Suisse. Pneumonie communautaire et nosocomiale. [En ligne]. <https://medicalforum.ch/fr/article/doi/smf.2017.03296>. (Consulté le: 4 septembre 2020).
- Foy, H. M., Grayston, J. T., Kenny, G. E., Alexander, E. R., & McMahan, R. (1966). Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Families. *JAMA*. **197**: 859-866.

- Foy, H. M., Kenny, G. E., Cooney, M. K., & Allan, I. D. (1979). Long-Term Epidemiology of Infections with *Mycoplasma pneumoniae*. *The Journal of Infectious Diseases*. **139**: 681-687.
- Gallagher, J. C., & MacDougall, C. (2018). *Antibiotics simplified*. 4<sup>em</sup> édition. 352 p.
- Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough : Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience Trends*. **14**: 72-73.
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., Gao, H., Ge, X., Kan, B., Hu, Y., Liu, J., Cai, F., Jiang, D., Yin, Y., Qin, C., ... Qin, C. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2.
- Garau, J., & Gomez, L. (2003). *Pseudomonas aeruginosa pneumonia: Current Opinion in Infectious Diseases*. **16**: 135-143.
- Garbino, J. (2014). *Aspergillosis*. **7**.
- Ghannoum, M. A., & Perfect, J. R. (2019). *Antifungal Therapy*. 2<sup>em</sup> édition.
- Gouriet, F., & Raoult, D. (2009). Diagnostic microbiologique : Du diagnostic par étiologie au diagnostic par syndrome. *Antibiotiques (Paris, France : 1999)*. **11**: 37-48.
- Graci, J. D., & Cameron, C. E. (2006). Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Reviews in Medical Virology*. **16**: 37-48.
- Haas, L. E. M., Thijsen, S. F. T., van Elden, L., & Heemstra, K. A. (2013). Human Metapneumovirus in Adults. *Viruses*. **5**: 87-110.
- Hall, C. B. (2001). Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *The New England Journal of Medicine*. **344**: 1917-1928.
- Hall, C. B., & Douglas, R. G. (1981). Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *The Journal of Pediatrics*. **99**: 100-103.
- Hall, C. B., Douglas, R. G., & Geiman, J. M. (1980). Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *The Journal of Infectious Diseases*. **141**: 98-102.
- Hall, C. B., Powell, K. R., MacDonald, N. E., Gala, C. L., Menegus, M. E., Suffin, S. C., & Cohen, H. J. (1986). Respiratory syncytial viral infection in children with compromised immune function. *The New England Journal of Medicine*. **315**: 77-81.
- Hall, Caroline Breese, Weinberg, G. A., Iwane, M. K., Blumkin, A. K., Edwards, K. M., Staat, M. A., Auinger, P., Griffin, M. R., Poehling, K. A., Erdman, D., Grijalva, C. G., Zhu, Y., & Szilagyi, P. (2009). The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *The New England journal of medicine*. **360**: 588-598.
- Hamelin, M.-E., Gagnon, C., Prince, G. A., Kiener, P., Suzich, J., Ulbrandt, N., & Boivin, G. (2010). Prophylactic and therapeutic benefits of a monoclonal antibody against the fusion protein of human metapneumovirus in a mouse model. *Antiviral Research*. **88**: 31-37.
- Hawkinson, D. J., & Ison, M. G. (2016). Respiratory Viruses : Influenza, RSV, and Adenovirus in Kidney Transplantation. *Seminars in Nephrology*. **36**: 417-427.
- Hayden, F. G., Herrington, D. T., Coats, T. L., Kim, K., Cooper, E. C., Villano, S. A., Liu, S., Hudson, S., Pevear, D. C., Collett, M., & McKinlay, M. (2003). Efficacy and Safety of Oral Pleconaril for Treatment of Colds Due to Picornaviruses in Adults : Results of 2 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Clinical Infectious Diseases. An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. **36**: 1523-1532.

- He, J., Huang, F., Chen, H., Chen, Q., Zhang, J., Li, J., Chen, D., & Chen, J. (2017). Recombinant Mip-PilE-FlaA dominant epitopes vaccine candidate against *Legionella pneumophila*. *Immunology Letters*. **186**: 33-40.
- Health, A. G. D. of, Australian Government. Department of Health. *Haemophilus influenzae type b Invasive Infection*. [En ligne]. <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-song-hib.htm> (Consulté le: 10 mai 2020).  
<https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=5925>. (Consulté le: 26
- Hung, H.-M., Yang, S.-L., Chen, C.-J., Chiu, C.-H., Kuo, C.-Y., Huang, K.-Y. A., Lin, T.-Y., Hsieh, Y.-C., Gong, Y.-N., Tsao, K.-C., & Huang, Y.-C. (2019). Molecular epidemiology and clinical features of rhinovirus infections among hospitalized patients in a medical center in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. **52**: 233-241.
- Hutchinson, E. C. (2018). Influenza Virus. *Trends in Microbiology*. **26**: 809-810.
- INOVIO Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19. [En ligne]. <http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx>. (Consulté le: 26 août 2020).
- Ison, M. G. (2006). Adenovirus Infections in Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases*. **43**: 331-339.
- Ison, M. G. (2017). Antiviral Treatments. *Clinics in Chest Medicine*. **38**: 139-153.
- Jacobs, S. E., Lamson, D. M., St. George, K., & Walsh, T. J. (2013). Human Rhinoviruses. *Clinical Microbiology Reviews*. **26**: 135-162.
- Jefferson, T., Di Pietrantonj, C., Rivetti, A., Bawazeer, G. A., Al-Ansary, L. A., & Ferroni, E. (2010). Vaccines for preventing influenza in healthy adults. The Cochrane Database of *Systematic Reviews*. **7**: CD001269.
- Jenkins, T. C., Sakai, J., Knepper, B. C., Swartwood, C. J., Haukoos, J. S., Long, J. A., Price, C. S., & Burman, W. J. (2012). Risk Factors for Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* and Antibiotic Prescribing Practices in Outpatient Community-acquired Pneumonia : DRSP RISK FACTORS IN OUTPATIENT CAP. *Academic Emergency Medicine*. **19**: 703-706.
- Jensen, P. S., Halber, M. D., & Putman, C. E. (1980). *Mycoplasma pneumoniae*. *CRC Critical Reviews in Diagnostic Imaging*. **12**: 385-415.
- Jerome, K. R. (2010). Lennette's Laboratory Diagnosis of Viral Infections. 4em édition. 510 p.
- Jordan, P. C., Stevens, S. K., & Deval, J. (2018). Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*. **26**.
- Joseph P. Lynch, I. I. I. (2016). Respiratory Viral Infections : Adenovirus: Epidemiology, *Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention*. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. **37**: 586.
- Kajon, A. E., & Ison, M. G. (2016). Severe Infections with Human Adenovirus 7d in 2 Adults in Family, Illinois, USA, 2014. *Emerging Infectious Diseases*. **22**: 730-733.
- Karron, R. A., San Mateo, J., Wanionek, K., Collins, P. L., & Buchholz, U. J. (2018). Evaluation of a Live Attenuated Human Metapneumovirus Vaccine in Adults and Children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. **7**: 86-89.
- Kauffman, C. A. (2008). Diagnosis of histoplasmosis in immunosuppressed patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*. **21**: 421-425.

- Kim, S., Sung, H., Im, H. J., Hong, S.-J., & Kim, M.-N. (2009). Molecular Epidemiological Investigation of a Nosocomial Outbreak of Human Metapneumovirus Infection in a Pediatric Hemato-Oncology Patient Population. *Journal of Clinical Microbiology*. **47**: 1221-1224.
- Koo, H. J., Lim, S., Choe, J., Choi, S.-H., Sung, H., & Do, K.-H. (2018). Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia. *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc.* **38**: 719-739.
- Kradin, R. L., & Digumarthy, S. (2017). The pathology of pulmonary bacterial infection. *Seminars in Diagnostic Pathology*. **34(6)**: 498-509.
- Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P. C., Palese, P., Shaw, M. L., Treanor, J., Webster, R. G., & García-Sastre, A. (2018). *Influenza. Nature Reviews. Disease Primers*. **4**.
- Krause, D. C., & Balish, M. F. (2004). Cellular engineering in a minimal microbe : Structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Molecular Microbiology*. **51**: 917-924.
- Kristensen, K., Stensballe, L. G., Bjerre, J., Roth, D., Fisker, N., Kongstad, T., Svendsen, A. L., & Nielsen, B. W. (2009). Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Archives of Disease in Childhood*. **94**: 785-789.
- La pneumonie pneumocystique (PPC). (2010). [En ligne]. <https://www.catie.ca/fr/feuilles-info/infections/pneumonie-pneumocystique-ppc>. (Consulté le 4 septembre 2020)
- Labouret, G. (2013). Le diagnostic et le traitement des pneumonies communautaires de l'enfant. *Mise au point*. **6**.
- Leopold Wager, C. M., & Wormley, F. L. (2015). Is Development of a Vaccine against *Cryptococcus neoformans* Feasible? *PLoS Pathogens*. **11**.
- Lim, W. S., Baudouin, S. V., George, R. C., Hill, A. T., Jamieson, C., Jeune, I. L., Macfarlane, J. T., Read, R. C., Roberts, H. J., Levy, M. L., Wani, M., & Woodhead, M. A. (2009). BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults : Update 2009. *Thorax*. **64**: 1-55.
- Lindsley, W. G., Blachere, F. M., Davis, K. A., Pearce, T. A., Fisher, M. A., Khakoo, R., Davis, S. M., Rogers, M. E., Thewlis, R. E., Posada, J. A., Redrow, J. B., Celik, I. B., Chen, B. T., & Beezhold, D. H. (2010). Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. **50**: 693-698.
- Lion, T. (2014). Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. *Clinical Microbiology Reviews*. **27**: 441-462.
- Luo, M. (2012). Influenza virus entry. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. **726**: 201-221.
- Matsuzaki, Y., Itagaki, T., Ikeda, T., Aoki, Y., Abiko, C., & Mizuta, K. (2013). Human metapneumovirus infection among family members. *Epidemiology and Infection*. **141**: 827-832.
- Matsuzaki, Yoko, Katsushima, N., Nagai, Y., Shoji, M., Itagaki, T., Sakamoto, M., Kitaoka, S., Mizuta, K., & Nishimura, H. (2006). Clinical features of influenza C virus infection in children. *The Journal of Infectious Diseases*. **193**: 1229-1235.
- McDermott, A. J., & Klein, B. S. (2018). Helper T-cell responses and pulmonary fungal infections. *Immunology*. **155**: 155-163.

- McLean, G. R. (2014). Developing a vaccine for human rhinoviruses. *Journal of vaccines & immunization*. **2**: 16-20.
- MedicineNet. Definition of Antiviral. [En ligne]. <https://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=10211>. (Consulté le: 11 août 2020).
- MedicineNet. Definition of Vaccination. [En ligne].
- Meyer Sauter, P. M., Unger, W. W. J., van Rossum, A. M. C., & Berger, C. (2018). The Art and Science of Diagnosing Mycoplasma pneumoniae Infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. **37**: 1192–1195.
- Military vaccine for flu-like adenovirus could prevent civilian infections. [En ligne]. <https://www.healio.com/news/infectious-disease/20180130/military-vaccine-for-flu-like-adenovirus-could-prevent-civilian-infections>. (Consulté le: 23 août 2020).
- Mokobi, F. Cryptococcus neoformans. (2020). <https://microbenotes.com/cryptococcus-neoformans/>. (Consulté le 5 septembre 2020)
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. **318**: E736-E741.
- New Bacterial Vaccines. [En ligne]. [https://books.google.com/books/about/New\\_Bacterial\\_Vaccines.html?id=sTfVBwAAQBAJ](https://books.google.com/books/about/New_Bacterial_Vaccines.html?id=sTfVBwAAQBAJ). (Consulté le : 21 août 2020).
- News-Medical.Net. (2009). Épidémiologie de pneumonie. [En ligne]. [https://www.news-medical.net/health/Pneumonia-Epidemiology-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Pneumonia-Epidemiology-(French).aspx). (Consulté le 4 septembre 2020)
- News-Medical.net. (2019) Streptococcus pneumoniae (pneumococcus) : Overview (pneumococcus)-Overview.aspx. [En ligne]. <https://www.news-medical.net/health/Streptococcus-pneumoniae->. (Consulté le: 07-05- 2020).
- Obenauer, J. C., Denson, J., Mehta, P. K., Su, X., Mukatira, S., Finkelstein, D. B., Xu, X., Wang, J., Ma, J., Fan, Y., Rakestraw, K. M., Webster, R. G., Hoffmann, E., Krauss, S., Zheng, J., Zhang, Z., & Naeve, C. W. (2006). *Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates*. *Science (New York, N.Y.)*. **311**: 1576-1580.
- OMS. Épidémiologie et étiologie de la pneumonie chez l'enfant. [En ligne]. <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/5/07-048769-ab/fr/>. (Consulté le: 4 septembre 2020).
- Oxford, J. S., & Öberg, B. (1985). *Conquest of Viral Diseases : A Topical Review of Drugs and Vaccines*. 1er édition. 708 p.
- Pan, J., Qian, X., Lattmann, S., El Sahili, A., Yeo, T. H., Jia, H., Cressey, T., Ludeke, B., Noton, S., Kalocsay, M., Fearn, R., & Lescar, J. (2020). Structure of the human metapneumovirus polymerase phosphoprotein complex. *Nature*. **577**: 275-279.
- Panda, S., Mohakud, N. K., Pena, L., & Kumar, S. (2014). Human metapneumovirus : Review of an important respiratory pathogen. *International Journal of Infectious Diseases*. **25**: 45-52.
- Parker, D. (2018). *A live vaccine to Staphylococcus aureus infection*. *Virulence*. **9**: 700-702.
- Pelletier, G., Déry, P., Abed, Y., & Boivin, G. (2002). Respiratory Tract Reinfections by the New Human Metapneumovirus in an Immunocompromised Child. *Emerging Infectious Diseases*. **8**: 976-978.
- Pendleton, K. M., Huffnagle, G. B., & Dickson, R. P. (2017). The significance of Candida in the human respiratory tract : Our evolving understanding. *Pathogens and Disease*. **75**.

- Perez, A. C., & Murphy, T. F. (2017). A *Moraxella catarrhalis* vaccine to protect against otitis media and exacerbations of COPD : An update on current progress and challenges. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. **13**: 2322-2331.
- Phoswa, W. N., & Khaliq, O. P. (2020). Is pregnancy a risk factor of COVID-19? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*.
- Pica, N., & Bouvier, N. M. (2012). Environmental factors affecting the transmission of respiratory viruses. *Current Opinion in Virology*. **2**: 90-95.
- Pillay, D., & Zambon, M. (1998). Antiviral drug resistance. *BMJ. British Medical Journal*. **317**: 660-662.
- Poumons—Anatomie, Pathologies, Traitements. [En ligne]. <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=poumons>. (Consulté le 4 septembre 2020).
- Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, H., Kumar, S., Bhattacharyya, A., Kumar, H., Bansal, S., & Medhi, B. (2020). Drug targets for corona virus : A systematic review. *Indian Journal of Pharmacology*. **52**: 56-65.
- Prescott, L. M., Willey, J. M., Sherwood, L. M., & Woolverton, C. J. (2018). *Microbiologie*. 5<sup>ème</sup> édition De Boeck Supérieur. 1120 p
- Preventing Pneumonia. [En ligne]. [/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/pneumonia/preventing-pneumonia](#). (Consulté le: 27 août 2020).
- Raymond, J., Le Thomas, I., Moulin, F., Commeau, A., Gendrel, D., & Berche, P. (2000). Sequential Colonization by *Streptococcus pneumoniae* of Healthy Children Living in an Orphanage. *The Journal of Infectious Diseases*. **181**: 1983-1988.
- Reina, J., Ferres, F., Alcoceba, E., Mena, A., de Gopegui, E. R., & Figuerola, J. (2007). Comparison of different cell lines and incubation times in the isolation by the shell vial culture of human metapneumovirus from pediatric respiratory samples. *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. **40**: 46-49.
- Richardson, M. D., & Warnock, D. W. (2003). *Fungal infection : Diagnosis and management*. 3<sup>rd</sup> édition. 481 p.
- Roden, A. C., & Schuetz, A. N. (2017). Histopathology of fungal diseases of the lung. *Seminars in Diagnostic Pathology*. **34**: 530-549.
- Rossey, I., & Saelens, X. (2019). Vaccines against human respiratory syncytial virus in clinical trials, where are we now? *Expert Review of Vaccines*. **18**: 1053-1067.
- Sadikot, R. T., Blackwell, T. S., Christman, J. W., & Prince, A. S. (2005). Pathogen–Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **171**: 1209-1223.
- Sanjay G. Revankar. (2019). Blastomycosis. [En ligne]. <https://www.merckmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/blastomycosis>. (Consulté le 5 septembre 2020)
- Sanou, A. M. (2018). *Epidémiologie et caractérisation moléculaire des virus et bactéries détectés dans les infections respiratoires aiguës chez les enfants de moins de cinq ans au Burkina Faso*. Thèse de doctorat. Université NAZI BONI de Bobo-Dioulasso. 129 p.
- Santos, E., & Levitz, S. M. (2014). Fungal Vaccines and Immunotherapeutics. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. **4**.
- Saraya, T., Kurai, D., Ishii, H., Ito, A., Sasaki, Y., Niwa, S., Kiyota, N., Tsukagoshi, H., Kozawa, K., Goto, H., & Takizawa, H. (2014). Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations : With special reference to the role of human rhinovirus. *Frontiers in Microbiology*. **5**: 226.

- Schildgen, V., Hoogen, B. van den, Fouchier, R., Tripp, R. A., Alvarez, R., Manoha, C., Williams, J., & Schildgen, O. (2011). Human Metapneumovirus : Lessons Learned over the First Decade. *Clinical Microbiology Reviews*. **24**: 734-754.
- Schmiedel, Y., & Zimmerli, S. (2016). Common invasive fungal diseases : An overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia. *Swiss Medical Weekly*. **146**: w14281.
- Schuster, J. E., & Williams, J. V. (2014). Human Metapneumovirus. *Microbiology Spectrum*, **2**.
- Sethi, S. (2019). Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*—Troubles pulmonaires. [En ligne].<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/pneumonie/pneumonie-%C3%A0-pneumocystis-jirovecii>. (Consulté le 5 septembre 2020).
- Shah, D. P., Ghantaji, S. S., Shah, J. N., El Taoum, K. K., Jiang, Y., Popat, U., Hosing, C., Rondon, G., Tarrand, J. J., Champlin, R. E., & Chemaly, R. F. (2013). Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. **68**: 1872-1880.
- Shahani, L., Ariza-Heredia, E. J., & Chemaly, R. F. (2017). Antiviral therapy for respiratory viral infections in immunocompromised patients. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. **15**: 401-415.
- Sharp, S. E., Robinson, A., & Saubolle, M. (2004). *Lower Respiratory Tract Infections*. **38**.
- Sharpe, H. R., Gilbride, C., Allen, E., Belij-Rammerstorfer, S., Bissett, C., Ewer, K., & Lambe, T. (2020). The early landscape of COVID-19 vaccine development in the UK and rest of the world. *Immunology*.
- Sheahan, T. P., Sims, A. C., Leist, S. R., Schäfer, A., Won, J., Brown, A. J., Montgomery, S. A., Hogg, A., Babusis, D., Clarke, M. O., Spahn, J. E., Bauer, L., Sellers, S., Porter, D., Feng, J. Y., Cihlar, T., Jordan, R., Denison, M. R., & Baric, R. S. (2020). Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*. **11**.
- Shenouda, D. (2013). Inféction à *Mycoplasma pneumoniae* de l'enfant : étude de 79 cas. Thèse de doctorat. Université Paris diderot - PARIS 7. 75 p.
- Sommer, C., Resch, B., & Simões, E. A. F. (2011). Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *The Open Microbiology Journal*. **5**: 144-154.
- Stevens, D. A., Clemons, K. V., & Liu, M. (2011). Developing a vaccine against aspergillosis. *Medical Mycology*. **49**: S170-176.
- Tai, S. S. (2008). *Streptococcus pneumoniae* Protein Vaccine Candidates : Properties, Activities and Animal Studies. *Critical Reviews in Microbiology*, **32**, 139-153.
- Taubenberger, J. K., & Morens, D. M. (2008). The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. **3**: 499-522.
- Thangavel, R. R., & Bouvier, N. M. (2014). Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology. *Journal of Immunological Methods*. **410**: 60-79.
- To, K. K. W., Yip, C. C. Y., & Yuen, K.-Y. (2017). Rhinovirus—From bench to bedside. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. **116**: 496-504.
- Torres, A., & Cillóniz, C. (2015). *Clinical Management of Bacterial Pneumonia*. 1er édition. 98 p.

- Totura, A. L., & Bavari, S. (2019). Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. **14**: 397-412.
- Truong, J., & Ashurst, J. V. (2020). Pneumocystis (Carinii) Jiroveci Pneumonia. In StatPearls. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482370/> (Consulté le 4 septembre 2020).
- Tso, G. H. W., Reales-Calderon, J. A., & Pavelka, N. (2018). The Elusive Anti-Candida Vaccine : Lessons From the Past and Opportunities for the Future. *Frontiers in Immunology*. **9**.
- Tyring, S. (2004). Antiviral Agents, Vaccines, and Immunotherapies. 1er édition. 440 p.
- Ulbrandt, N. D., Ji, H., Patel, N. K., Riggs, J. M., Brewah, Y. A., Ready, S., Donacki, N. E., Folliot, K., Barnes, A. S., Senthil, K., Wilson, S., Chen, M., Clarke, L., MacPhail, M., Li, J., Woods, R. M., Coelingh, K., Reed, J. L., McCarthy, M. P., ... Suzich, J. A. (2006). Isolation and Characterization of Monoclonal Antibodies Which Neutralize Human Metapneumovirus In Vitro and In Vivo. *Journal of Virology*. **80**: 7799-7806.
- Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). [En ligne]. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>. (Consulté le : 21 août 2020).
- Vaccination—Histoire des épidémies et de la vaccination—Le Pneumocoque [CHU de Montpellier]. [En ligne]. <http://www1.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemies-et-de-la-vaccination/le-pneumocoque/>. (Consulté le: 4 septembre 2020).
- Valour, F., Chebib, N., Gillet, Y., Reix, P., Laurent, F., Chidiac, C., & Ferry, T. (2013). Infections broncho-pulmonaires à Staphylococcus aureus. *Revue de Pneumologie Clinique*. **69**: 368-382.
- van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J., Kuiken, T., de Groot, R., Fouchier, R. A. M., & Osterhaus, A. D. M. E. (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nature Medicine*. **7**: 719-724.
- Vorac, J. (2016). Le fonctionnement du transporteur ABC de Streptococcus pneumoniae impliqué dans la résistance contre les peptides antimicrobiens. Thèse de doctorat. grenoble alpes. 109 p.
- Waites, K. B., & Talkington, D. F. (2004). Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. **17**: 697-728.
- Walsh, C. (2016). Antibiotics : Challenges, Mechanisms, Opportunities. 2eme édition. 477 p
- Walsh, E. E. (2000). Respiratory syncytial virus infection in adults. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. **32**: 423-432.
- WHO; World Health Organization. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. [En ligne]. <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/5/07-048769/en/>. (Consulté le: 4 septembre 2020).
- Williams, J. V., Martino, R., Rabella, N., Otegui, M., Parody, R., Heck, J. M., & Crowe, J. E. (2005). A Prospective Study Comparing Human Metapneumovirus with Other Respiratory Viruses in Adults with Hematologic Malignancies and Respiratory Tract Infections. *The Journal of infectious diseases*. **192**: 1061-1065.

- World Health Organization. (2008). Guidelines for drinking-water quality. 3rd edition. 668 p.
- Yong, S. F., Tan, S. H., Wee, J., Tee, J. J., Sansom, F. M., Newton, H. J., & Hartland, E. L. (2010). Molecular Detection of Legionella. *Moving on From mip. Frontiers in Microbiology*. **1**.
- Zriyra, N. (2013). Profil épidémiologique des bactéries responsables des infections respiratoires basses à l'exception des mycobactéries diagnostiquées au CHU de Rabat. Thèse de doctorat. Université Mohammed V - Souissi. 128 p.

## Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** biologie moléculaire des microorganismes

### La pneumonie bactérienne, virale et fongique

#### Résumé

La pneumonie est une infection des voies respiratoires inférieures qui est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Dans cette étude, qui a été collectée à partir de plusieurs références et études, nous avons traité des différents types et formes de pneumonie, tout en accordant une plus grande importance aux causes de la maladie. Presque Tous les germes responsables de la pneumonie, y compris les bactéries, virus et champignons, ont été abordés. En plus des méthodes de prélèvement d'échantillons et de diagnostics biologiques. Toutes les méthodes préventives ont également été indiquées, ainsi que le traitement : des traitements antibactériens, antiviraux et antifongiques utilisés pour traiter la pneumonie.

**Mot clés :** pneumonie virale, pneumonie bactérienne, Pneumopathie fongique, diagnostic, traitement, vaccination.

#### **Membre du jury :**

**Président du jury :** ABDELAZIZ Ouided (MCB- UFM Constantine).

**Rapporteur :** MEZIANI Meriem (MAA- UFM Constantine).

**Examineurs :** BENKAHOUL Malika (MCB- UFM Constantine).

**Présentée par :** KOUIRA Cheima

BERKANE Dhouha Ikram

**Année universitaire : 2019 -2020**