



HAL
open science

Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex

Charles-Edouard Luyt

► **To cite this version:**

Charles-Edouard Luyt. Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex. *Virologie*, 2020, 24 (5), pp.307-313. 10.1684/vir.2020.0860 . hal-03009971

HAL Id: hal-03009971

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03009971v1>

Submitted on 17 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Clean copy

Atteintes pulmonaires dues au virus herpes simplex

Herpes simplex virus pneumonia

Charles-Edouard Luyt

Service de Médecine-Intensive Réanimation, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié–
Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Sorbonne Université

Résumé. La réactivation du virus herpes simplex 1 (HSV-1) est fréquente chez les patients de réanimation (entre 20% et 50% en fonction de la population étudiée) : elle commence au niveau oropharyngé après 3 à 5 jours d'hospitalisation, puis progresse de façon descendante pour atteindre le parenchyme pulmonaire entre 7 et 10 jours. Dans un petit nombre de cas, une véritable bronchopneumonie herpétique (définie par des signes cliniques, la présence du virus dans les voies aériennes et soit la présence d'un effet cytopathique sur les cellules recueillies lors du lavage bronchoalvéolaire, soit une charge virale HSV-1 supérieure à 10^5 copies/million de cellules) peut survenir, après en médiane 14 jours de ventilation mécanique. La réactivation du HSV-1 est associée à une surmortalité, mais on ne sait pas à l'heure actuelle si elle est le témoin de la gravité de la maladie ou si elle a une morbi-mortalité propre. L'absence d'efficacité d'un traitement prophylactique ou préemptif a été démontrée par 2 études randomisées, mais des études observationnelles suggèrent qu'un traitement curatif pourrait être bénéfique. A l'heure actuelle, on ne peut donc recommander l'aciclovir que chez les malades qui présentent une bronchopneumonie herpétique prouvée ou une charge virale supérieure à 10^5 copies /million de cellules dans le lavage bronchoalvéolaire.

Mots clés : pneumonie, réactivation virale, virus herpes simplex 1, cytomegalovirus, réanimation.

Abstract. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) reactivation is frequent in intensive care unit patients (20% to 50%, depending on case-mix): it begins in the throat after 3 to 5 days of hospital stay, then progress towards the respiratory tract to reach the lung after 7 to 10 days. In few cases, a HSV-1 bronchopneumonitis (defined by clinical symptom, HSV-1 in the lower respiratory tract and either specific cytopathic effect on cells collected during bronchoalveolar lavage or a HSV-1 load above 10^5 copies/million cells), can occur. HSV-1 reactivation is associated with mortality, but whether it is only a bystander or it has its own morbidity/mortality is unknown. Two randomized trials have shown lack of efficacy of acyclovir prophylactic or preemptive treatment, but observational studies suggest that acyclovir may be beneficial as a curative treatment. To date, we can only recommend acyclovir in patients with HSV-1 bronchopneumonitis or with HSV-1 load above 10^5 copies/million cells in the bronchoalveolar lavage.

Key words: pneumonia, virus reactivation, herpes simplex virus 1, cytomegalovirus, intensive care unit.

Introduction

Parmi les virus de la famille des *Herpesviridae* pathogènes pour l'être humain, le virus herpes simplex 1 (HSV-1) est un des plus fréquemment rencontrés. La primo-infection a généralement lieu durant l'enfance, et on estime que 50% à 80% de la population adulte est séropositive pour HSV-1. La plupart du temps, le virus reste latent dans un des ganglions nerveux sensitifs, mais il peut y avoir une réactivation en cas d'agression ou d'immunosuppression. La réactivation du HSV-1 peut être asymptomatique (portage sain), ou, au contraire, entraîner une maladie virale : éruption labiale, méningoencéphalite ou pneumonie. Chez les patients non immunodéprimés hospitalisés en réanimation, notamment après un épisode septique ou un traumatisme les ayant conduit en réanimation, il existe après la phase inflammatoire un état anti-inflammatoire avec immunoparalysie (Figure 1) [1]. Cette période d'immunoparalysie est propice à l'apparition de maladies infectieuses, notamment les infections bactériennes nosocomiales, mais aussi à la réactivation de virus latents, dont le HSV-1 [1]. Chez certains malades, cette réactivation peut se compliquer d'atteinte pulmonaire virale.

Le but de cette revue est de faire le point sur les atteintes pulmonaires virales dues au HSV-1 chez les individus non immunodéprimés hospitalisés en réanimation.

Réactivation virale et maladie à HSV-1

Du fait de l'immunoparalysie fréquemment observée chez les patients hospitalisés en réanimation, la réactivation du HSV-1 est fréquente [1]. Plusieurs études ont montré que la fréquence de la réactivation oropharyngée du HSV-1 concerne 20% à 50% des patients (tableau 1). Cette réactivation débute entre le 3^e et le 5^e jour suivant l'admission en réanimation. Elle est la plupart du temps asymptomatique (réplication du virus qui peut être détectée mais sans atteinte clinique), mais peut parfois s'accompagner d'éruption labiale ou de gingivostomatite. Dans une étude observationnelle, Luyt et al. ont exploré la réactivation du HSV-1 chez 201 patients ventilés mécaniquement et suspects de pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ; ils ont trouvé que 109 malades (54%) avaient une réactivation oropharyngée du HSV-1, dont 48 (44% de ceux qui avaient une réactivation) avaient des lésions cutanéomuqueuses herpétiques (vésicules labiales chez 29 et gingivostomatite chez les 19 autres) [2].

Il existe secondairement une contamination de l'arbre trachéo-bronchique par voie descendante (probablement favorisée par la sonde d'intubation orotrachéale) et qui concerne entre 20% et 65% des malades ventilés (tableau 1). Les variations de fréquence observées entre les différentes études sont liées aux différences de la population dans laquelle l'étude est faite, ainsi qu'aux méthodes de diagnostic (culture cellulaire versus PCR). Cette réactivation virale survient en médiane après 7 jours

de ventilation mécanique, avec un pic de charge virale au 12^e jour [3]. Sur le plan physiopathologique, l'infection par le HSV-1 chez le patient de réanimation est une réactivation endogène et la contamination se fait par voie descendante. Dans une étude observationnelle chez des patients de réanimation, les souches de HSV-1 isolées chez les patients étaient génétiquement distinctes d'un patient à l'autre (il ne s'agissait pas d'une transmission croisée), et les souches trouvées dans le parenchyme pulmonaire étaient identiques à celles retrouvées dans la cavité oropharyngée [4, 5]. Nash et al., dans une étude autopsique, concluaient que la distribution anatomique des lésions suggérait une atteinte descendante [6, 7]. De plus, dans une étude observationnelle effectuée chez des patients de réanimation, Bruynseels et al. ont trouvé que chez 72% des patients chez lesquels le HSV-1 était trouvé dans les voies aériennes distales, le HSV-1 était détecté dans la cavité oropharyngée le jour même ou les jours précédant la détection dans les voies aériennes distales [8].

Une des limites de la détection du HSV-1 dans les sécrétions respiratoires est qu'il est difficile de distinguer réactivation de maladie virale. La réactivation correspond à la réplication du virus sans atteinte d'organe, alors que la maladie virale correspond à l'atteinte d'un organe, en l'occurrence le poumon, par le virus. En effet, à part dans des liquides de compartiments particuliers de l'organisme, tels que le liquide cébrospinal, la détection du HSV-1 ne signifie pas maladie virale. La détection du HSV-1 au niveau broncho-pulmonaire peut correspondre à une contamination depuis l'oropharynx, une excrétion trachéale du virus sans atteinte parenchymateuse pulmonaire, ou une véritable bronchopneumonie herpétique [2]. Cette dernière reste cependant rare et concerne des patients ventilés de façon prolongée : dans une étude chez 201 patients ventilés depuis plus de 4 jours et suspects de PAVM, Luyt et al. ont montré que 20% d'entre eux avaient une bronchopneumonie herpétique définie par des signes cliniques, la présence du virus dans les sécrétions pulmonaires et la présence d'inclusions intranucléaires spécifiques, après une durée médiane de ventilation mécanique de 14 jours [2].

Hormis la détection virale, une maladie pulmonaire à HSV-1 (bronchopneumonie) peut être confirmée par une preuve histologique, l'existence d'un effet cytopathique caractéristique : il s'agit de la présence de cellules géantes, plurinucléées, avec des inclusions nucléaires spécifiques (figure 2). Pour l'atteinte pulmonaire, la biopsie pulmonaire est l'examen de référence [9]. Cependant, du fait de la lourdeur et des risques de la biopsie pulmonaire, la recherche d'un effet cytopathique spécifique sur les cellules recueillies lors du lavage broncho-alvéolaire (LBA) pourrait être une alternative [2]. Cette technique reste cependant difficile à implémenter en routine, car elle nécessite notamment des anatomopathologistes entraînés. L'utilisation de la charge virale HSV-1 dans le liquide de LBA pourrait être une approche diagnostique plus facile. La charge virale est déterminée par quantification par PCR en temps réel de l'ADN du HSV-1 dans le liquide de LBA. Cette approche

est basée sur le fait que la bronchopneumonie herpétique est associée à une charge virale élevée. Luyt et al. ont montré qu'une charge virale supérieure à 8×10^4 copies de HSV-1 par million de cellules dans le LBA avait une sensibilité de 81% (intervalle de confiance [IC] 95%, 69%-90%) et une spécificité de 83% (IC 95%, 71%-91%) pour le diagnostic de bronchopneumonie herpétique [2]. Un seuil de 10^5 copies/mL de liquide de LBA a par ailleurs été retrouvé comme étant associé à un pronostic défavorable chez des patients réactivant le HSV-1 dans une autre étude [10]. En résumé, l'utilisation de la charge virale dans le liquide de LBA permet de différencier la réactivation d'une maladie virale ; une charge virale supérieure à 10^5 copies/millions de cellules dans le liquide de LBA étant fortement évocatrice de maladie virale (bronchopneumonie herpétique) [2, 10, 11]. Cependant, cette valeur seuil et cette unité est à pondérer car peut varier d'un laboratoire à l'autre en fonction de la technique de PCR utilisée.

L'utilisation de la virémie ou ADNémie pour évaluer l'atteinte parenchymateuse pulmonaire (bronchopneumonie herpétique) n'ayant pas été évaluée, son intérêt reste à déterminer.

Impact sur le pronostic

Toutes les études publiées trouvent que la réactivation virale du HSV-1 est associée à un pronostic défavorable. Une méta-analyse effectuée en 2009 a recensé 12 études et a retrouvé que les patients qui avaient une réactivation virale du HSV-1 en réanimation avaient une surmortalité par rapport aux patients qui n'en avaient pas, avec un odds ratio (OR) à 1,8 (IC 95%, 1,2–2,6) [12]. De façon intéressante, certaines études ont montré qu'il existait une corrélation entre charge virale et pronostic : ainsi, Linssen et al. ont montré que les patients ayant une charge virale HSV dans le LBA supérieure à 10^5 copies/mL de LBA avaient une mortalité plus élevée que ceux ayant une charge virale inférieure à ce seuil [10].

Cependant, il s'agit pour toutes ces études d'une association entre réactivation et surmortalité ; à l'heure actuelle on ne sait pas si la réactivation du HSV-1 a une morbi-mortalité propre ou s'il s'agit juste d'un témoin de la gravité de la maladie. Il existe des arguments qui pourraient laisser penser que la réactivation du HSV-1 a une pathogénicité propre ; la réactivation du HSV-1 et la bronchopneumonie qui peut en découler peuvent, par les lésions pulmonaires qu'elles induisent, entraîner une prolongation de la ventilation mécanique, augmenter le nombre d'infections bactériennes pulmonaires et donc avoir un impact direct sur la mortalité [2]. Cependant, tout cela reste hypothétique et, à l'heure actuelle, il n'existe aucune certitude quant à la vraie pathogénicité de ces réactivations du HSV-1.

En résumé, la réactivation du HSV-1 en réanimation est associée à une surmortalité, mais il est impossible à l'heure actuelle de savoir si la réactivation virale a une morbi-mortalité propre ou si elle est juste le marqueur de la gravité du patient.

Quel impact d'un traitement antiviral ?

En matière de traitement antiviral, on distingue 3 stratégies de traitement : le traitement prophylactique, dont le but est de traiter avant l'apparition de la réactivation virale, le traitement préemptif, qui consiste à traiter lorsqu'il existe une réactivation virale et avant l'apparition d'une maladie virale, et le traitement curatif, qui consiste à traiter lorsqu'il existe une maladie virale avec atteinte d'un (ou de plusieurs) organe(s).

Il n'existe que peu de données sur le traitement des réactivations virales en réanimation. Le tableau 2 résume les principales études conduites à ce jour.

Traitement prophylactique

Une seule étude randomisée ayant inclus 38 patients avec un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) a évalué l'intérêt de l'aciclovir en prophylaxie de la réaction du HSV-1 [13]. Si dans cette étude, l'aciclovir permettait de diminuer la réactivation du HSV dans la gorge et les voies aériennes par rapport à un placebo, il n'avait en revanche aucun effet sur la durée de ventilation mécanique et la mortalité [13].

Traitement préemptif

Une étude randomisée a récemment évalué l'intérêt d'un traitement préemptif anti-HSV. Luyt *et al.* ont randomisé 238 patients ventilés depuis plus de 4 jours et présentant une réactivation oropharyngée du HSV-1 pour recevoir, en double aveugle, de l'aciclovir (15 mg/kg/j par voie intraveineuse pendant 14 jours) ou un placebo. Les patients ont été randomisés après une durée médiane de ventilation de 10 jours. Cette étude n'a pas montré de bénéfice du traitement par aciclovir : le critère de jugement principal était le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique à 60 jours, qui correspond au nombre de jours pendant lesquels le sujet est vivant et est extubé : plus ce nombre est élevé, meilleur est le pronostic. Ce nombre de jours vivant sans ventilation mécanique n'était pas différent entre les 2 groupes ; en médiane (IQR) 35 jours (0-53) pour le bras aciclovir versus 36 jours (0-50) pour le bras placebo ($p=0,17$) [14]. En revanche, il existait chez les malades traités par aciclovir une tendance à une mortalité plus basse à 60 jours (22% dans le bras aciclovir versus 33% dans le bras placebo, $p=0,06$). Il n'existait aucune différence sur les autres critères de jugement, et les patients dans le bras aciclovir ne présentaient pas plus de toxicité neurologique ou rénale que les patients dans le bras placebo [14].

Traitement curatif

Il n'existe aucune étude randomisée sur l'intérêt du traitement curatif des infections pulmonaires à HSV. Trois études ont comparés sur des cohortes observationnelles un traitement « curatif » par aciclovir chez des patients ayant une réactivation du HSV-1 ou une bronchopneumonie herpétique (tableau 2) [2, 15, 16]. Camps et al., dans une série de 64 patients ayant une réactivation du HSV-1, ont administré de l'aciclovir à 28 d'entre eux. A noter qu'il est impossible de savoir si les malades ont reçu le traitement en préemptif ou en curatif. La mortalité des patients traités était de 43% versus 53% chez les patients non traités, la différence n'étant pas statistiquement significative [15]. De façon similaire, Luyt *et al.* ont administré de l'aciclovir en traitement curatif chez 19 des 42 patients ayant une bronchopneumonie herpétique. L'évolution des 19 malades traités n'était pas différente des 23 qui n'avaient pas reçu d'aciclovir, bien qu'il y ait une tendance à une mortalité plus basse dans le groupe traité (37% dans le groupe traité versus 57% dans le groupe non traité) [2]. Plus récemment, Traen *et al.* ont analysé, dans une cohorte rétrospective de malades ayant une réactivation du HSV, l'impact d'un traitement par aciclovir. Dans cette étude aussi il est impossible de savoir si les malades ont reçu le traitement en préemptif ou en curatif. Ils ont retrouvé que la mortalité hospitalière des patients traités par aciclovir était de 37,7% versus 52,8% chez les patients non traités ($p=0,038$), cette différence persistant après ajustement sur un score de propension (technique d'appariement statistique qui estime l'effet d'un traitement en tenant compte des autres variables qui prédisent le fait de recevoir ou non le traitement) [16].

Cependant ces 3 études sont des études observationnelles et les raisons pour lesquelles certains malades ont reçu de l'aciclovir et d'autres pas ne sont pas connues (et pour 2 d'entre elles, il est impossible de différencier la proportion de malades ayant reçu un traitement préemptif d'un traitement curatif). Si on ne peut pas conclure sur l'impact sur la mortalité d'un traitement curatif du fait de l'absence de données solides dans la littérature, traiter une bronchopneumonie à HSV-1 ou une charge virale dans le liquide de LBA élevée ($> 10^5$ copies/million de cellules) semble justifié, mais doit être discuté au cas par cas sur les données cliniques, virologiques, et la balance bénéfice-risque. En résumé, on ne peut pas recommander de traitement prophylactique ou préemptif par aciclovir chez les malades hospitalisés en réanimation. Le traitement curatif de la maladie pulmonaire à HSV-1 (bronchopneumonie herpétique définie par des signes cliniques de pneumonie, la présence du virus associée à un effet cytopathique spécifique [2]), ou en cas de charge virale dans le liquide de LBA $> 10^5$ copies/million de cellules [11, 17], repose sur une discussion au cas par cas évaluant notamment la balance bénéfice-risque individuelle.

Conclusion

La réactivation du HSV-1 est fréquente en réanimation. Elle débute au niveau oropharyngé, progresse ensuite de façon descendante avec contamination des voies aériennes distales, et peut

Clean copy

aboutir chez certains malades à une véritable bronchopneumonie herpétique. Cette réactivation virale est associée à un pronostic défavorable, mais l'impact d'un traitement reste à déterminer : le traitement prophylactique ou préemptif par aciclovir de la réactivation du HSV ne peut pas être préconisé, et le traitement curatif des maladies à HSV-1 chez les patients de réanimation repose sur avis d'experts chez des malades présentant une charge virale élevée ($> 10^5$ copies/million de cellules), des signes cytologiques ou histologiques d'atteinte parenchymateuse pulmonaire.

Légende des figures

Figure 1. Evolution de la réponse immunitaire au sepsis chez les malades de réanimation. Il existe à l'admission en réanimation un déséquilibre de l'homéostasie qui conduit à un état proinflammatoire, puis dans un deuxième temps une réponse anti-inflammatoire qui aboutit à une immunoparalysie. C'est pendant cette période d'immunoparalysie qu'une réactivation de virus endogène peut survenir. D'après [1]

Figure 2. Effet cytopathique du virus herpes simplex 1 (HSV-1) sur des cellules recueillies lors d'un lavage broncho-alvéolaire, avec inclusions intranucléaires et noyau géant plurinucléé (flèche).

Références

1. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 13:260–268. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)
2. Luyt C-E, Combes A, Deback C, et al (2007) Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 175:935–942. <https://doi.org/10.1164/rccm.200609-1322OC>
3. De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, et al (2009) Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect* 15:358–363. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02704.x>
4. Deback C, Boutolleau D, Depienne C, et al (2009) Utilization of microsatellite polymorphism for differentiating herpes simplex virus type 1 strains. *J Clin Microbiol* 47:533–540. <https://doi.org/10.1128/JCM.01565-08>
5. Deback C, Luyt CE, Lespinats S, et al (2010) Microsatellite analysis of HSV-1 isolates: from oropharynx reactivation toward lung infection in patients undergoing mechanical ventilation. *J Clin Virol* 47:313–320. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.01.019>
6. Nash G, Foley FD (1970) Herpetic infection of the middle and lower respiratory tract. *Am J Clin Pathol* 54:857–863. <https://doi.org/10.1093/ajcp/54.6.857>
7. Nash G (1972) Necrotizing tracheobronchitis and bronchopneumonia consistent with herpetic infection. *Hum Pathol* 3:283–291. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(72\)80082-0](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(72)80082-0)
8. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al (2003) Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 362:1536–1541. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14740-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14740-X)
9. Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, et al (1982) Herpes simplex virus pneumonia: clinical, virologic, and pathologic features in 20 patients. *Ann Intern Med* 97:813–820. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-6-813>
10. Linszen CFM, Jacobs JA, Stelma FF, et al (2008) Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2202–2209. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1231-4>
11. Luyt C-E, Combes A, Nieszkowska A, et al (2008) Viral infections in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 14:605–608. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32830f1e12>
12. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, et al (2012) Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS ONE* 7:e51340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051340>

13. Tuxen DV, Wilson JW, Cade JF (1987) Prevention of lower respiratory herpes simplex virus infection with acyclovir in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136:402–405. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.2.402>
14. Luyt C-E, Forel J-M, Hajage D, et al (2019) Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5713>
15. Camps K, Jorens PG, Demey HE, et al (2002) Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21:758–759. <https://doi.org/10.1007/s10096-002-0809-y>
16. Traen S, Bochanen N, Ieven M, et al (2014) Is acyclovir effective among critically ill patients with herpes simplex in the respiratory tract? *J Clin Virol* 60:215–221. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.04.010>
17. Forel J-M, Martin-Loeches I, Luyt C-E (2014) Treating HSV and CMV reactivations in critically ill patients who are not immunocompromised: pro. *Intensive Care Med* 40:1945–1949. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3445-y>
18. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, et al (2004) Herpes simplex type 1 shedding is associated with reduced hospital survival in patients receiving assisted ventilation in a tertiary referral intensive care unit. *J Med Virol* 72:121–125. <https://doi.org/10.1002/jmv.10524>
19. Costa C, Sidoti F, Saldan A, et al (2012) Clinical impact of HSV-1 detection in the lower respiratory tract from hospitalized adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18:E305-307. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03882.x>

Tableau 1 : Principales études ayant évaluées la réactivation du virus herpes simplex 1 (HSV-1) en réanimation

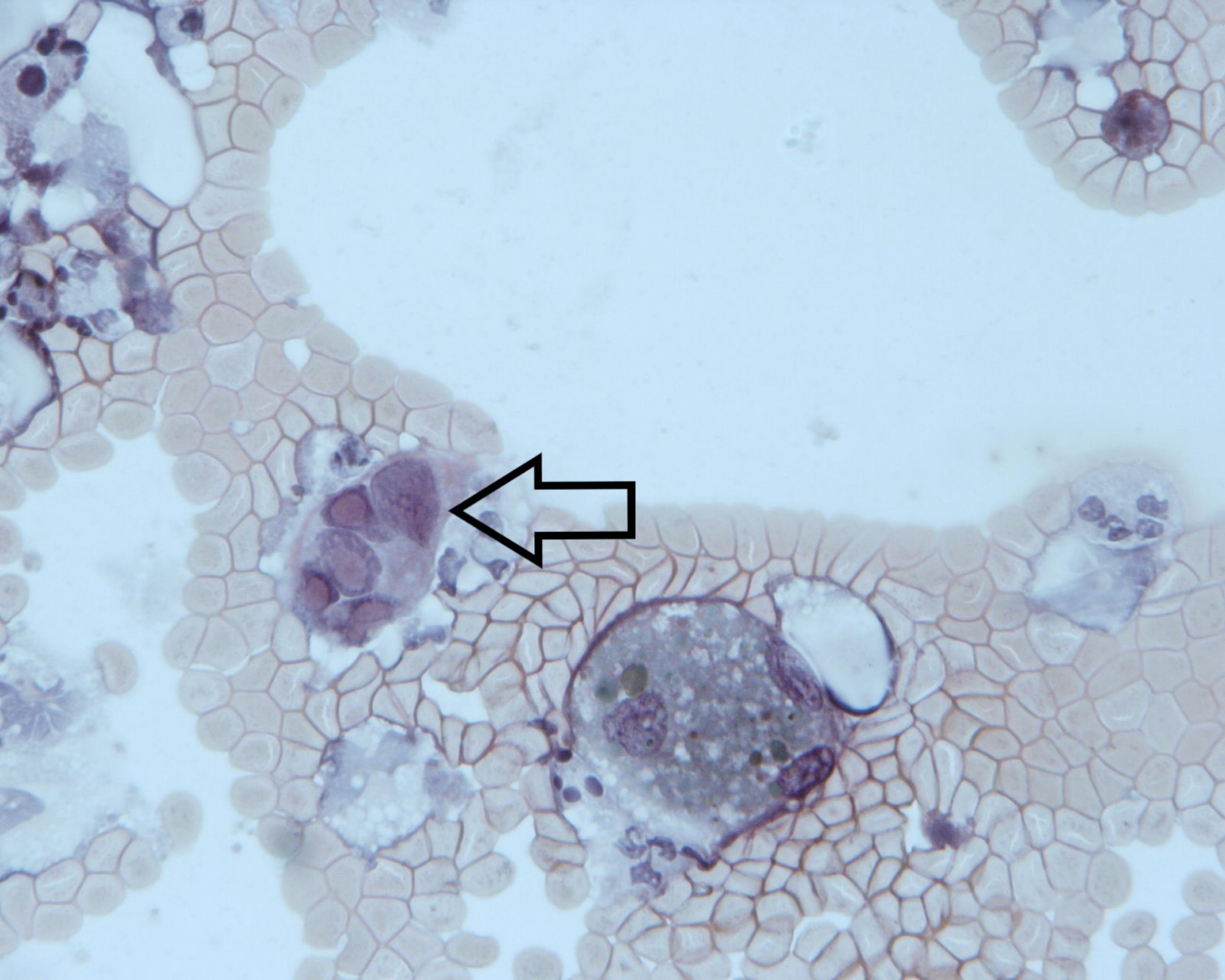
Auteur, année	Population	Réactivation oropharyngée N (%)	Réactivation dans les voies aériennes distales	Méthode de détection
Bruynseels, 2003 [8]	764 patients dont 361 sous VM	169 (22%)	58 (19%)	Culture virale
Ong, 2004 [18]	393 patients sous VM		106 (27%)	PCR
Luyt, 2007[2]	201 patients suspects de PAVM, durée VM > 4 jours	109 (54%)	129 (64%)	PCR, culture virale
Linssen, 2008 [10]	260 patients suspects de PAVM		99 (32%)	PCR
Costa, 2012 [19]	127 patients suspects de PAVM		38 (31%)	PCR

CMV : cytomégalovirus ; HSV : virus herpes simplex ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PCR : *polymerase chain reaction* ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; VM : ventilation mécanique.

Tableau 2. Principales études ayant évalué l'intérêt d'un traitement antiviral par aciclovir chez les patients hospitalisés en réanimation

Auteur, année	Méthodologie / Type de traitement	Population	Résultat
Tuxen, 1987 [13]	Etude randomisée en double aveugle Traitement prophylactique	38 patients avec un SDRA randomisés pour recevoir de l'aciclovir (n=17) ou un placebo (n=21)	Mortalité 47% dans le bras aciclovir, 43% dans le bras placebo (p=NS) Durée de ventilation 21±19 j dans le bras aciclovir, 15 ± 12 j dans le bras placebo (p=NS)
Camps, 2002 [15]	Etude observationnelle prospective Traitement curatif	64 patients avec un prélèvement respiratoire positif pour HSV ; 28 ayant reçu de l'aciclovir	Mortalité 43% patients traités versus 53% patients non traités (p=NS)
Luyt, 2007 [2]	Etude observationnelle prospective Traitement curatif	42 patients ayant une bronchopneumonie herpétique ; 19 ayant reçu de l'aciclovir et 23 sans traitement	Mortalité 37% patients traités versus 57% patients non traités (p=NS) OR ajusté 0,62 (IC 95%, 0,16-2,34) aciclovir vs. aucun traitement
Traen, 2014 [16]	Etude observationnelle rétrospective Traitement curatif	212 patients avec une réactivation HSV ; 106 traités par aciclovir et 106 non traités	Mortalité hospitalière 37,7% patients traités versus 52,8% patients non traités (p=0,038). Cette différence persiste après ajustement sur un score de propension Différence de mortalité en réanimation seulement chez les malades ayant une réactivation dans le LBA, mais pas chez ceux ayant une réactivation détectée par aspiration trachéale
Luyt, 2019 [14]	Etude randomisée en double aveugle Traitement préemptif	238 malades ventilés mécaniquement avec une réactivation oropharyngée du HSV 119 ayant reçu de l'aciclovir et 119 un placebo	Pas de différence sur le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique (critère de jugement principal)

HSV : virus herpes simplex ; IC : intervalle de confiance ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; NS : non significatif ; OR : odds ratio ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; PCR : *polymerase chain reaction* ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; VM : ventilation mécanique.

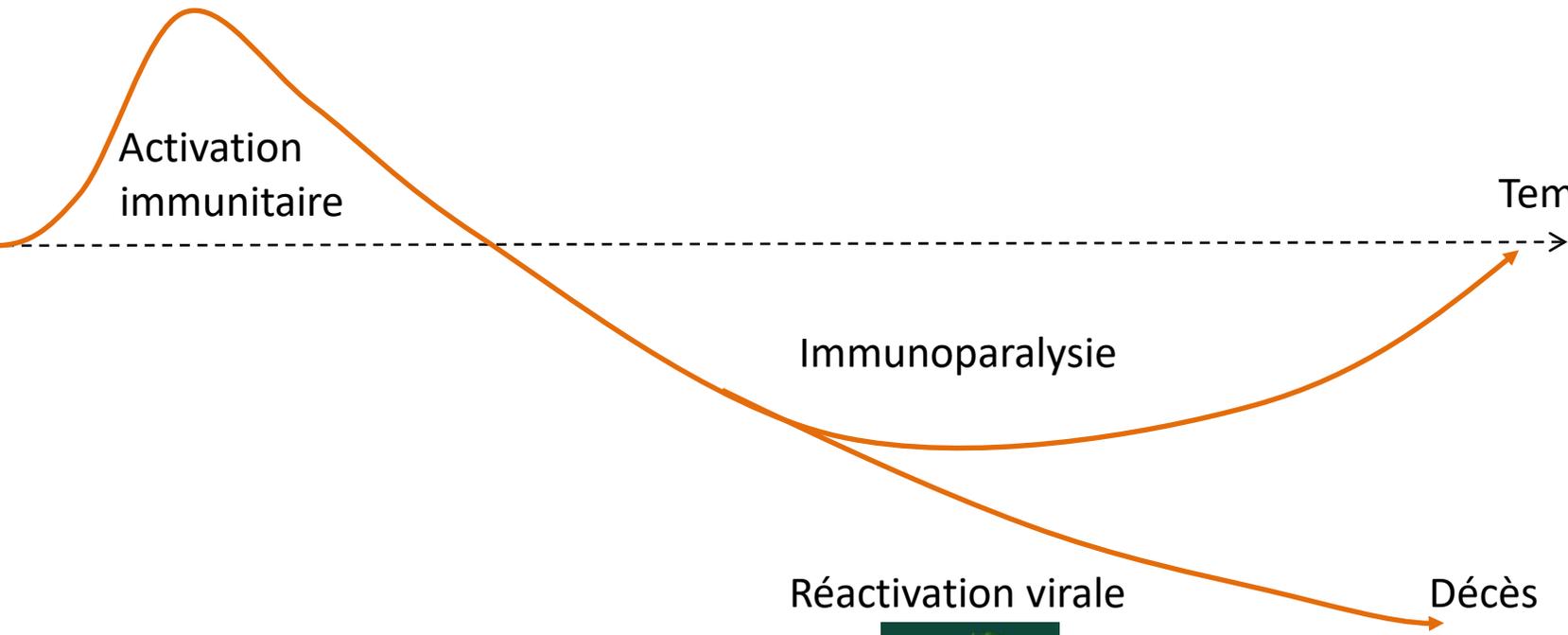


Réponse pro-inflammatoire



Réponse anti-inflammatoire

Homéostasie



Activation
immunitaire

Immunoparalyse

Réactivation virale



Temps

Décès