



PNEUMONIES VIRALES EN RÉANIMATION

Charles-Edouard Luyt

Service de Réanimation Médicale, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, et Université Paris 6-Pierre et Marie Curie

INTRODUCTION

Les maladies virales sont à la mode. Non seulement à cause des maladies émergentes, telle que le SARS ou la grippe aviaire, mais aussi à cause du développement des techniques modernes de diagnostic qui permettent de détecter rapidement des virus [1]. Les services de réanimation ne sont pas épargnés par cette mode, et des études récentes ont montré que certains virus (essentiellement du groupe herpes) étaient fréquemment retrouvés chez des malades hospitalisés en réanimation [2-4]. Il est cependant important de garder à l'esprit que la détection virale ne signifie pas nécessairement maladie virale.

En réanimation, on peut distinguer deux situations différentes : les pneumonies virales communautaires, pour lesquelles les virus respiratoires (influenza, rhinovirus) sont les virus les plus fréquemment rencontrés, et les pneumonies nosocomiales, pour lesquelles les Herpesviridae sont les plus fréquemment en cause.

1. PNEUMONIE COMMUNAUTAIRE VIRALE

Avec le développement de techniques modernes, telles que la PCR ou la PCR en temps réel, les virus sont maintenant reconnus comme une cause de pneumonie. En 1994, une étude française retrouvait que les virus étaient responsables de pneumonie communautaire chez 5,3 % des 132 patients testés [5]. Plus récemment, dans une série de 338 patients, les virus respiratoires ont été incriminés comme étant la cause de pneumonie communautaire chez 31 d'entre eux (9 %) [6], et ce taux a été confirmé dans d'autres études [7, 8]. Dans toutes ces études, les virus les plus fréquemment en cause étaient le virus influenza, suivi des autres virus respiratoires virus parainfluenza, rhinovirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial (VRS), coronavirus et, plus récemment, metapneumovirus humain [8]. Tous ces virus peuvent causer une pneumonie sévère avec syndrome de détresse respiratoire aigu nécessitant la ventilation mécanique, mais la fréquence de cette complication n'est pas connue.

A côté de ces causes classiques de pneumonie, de nouveaux virus (ou de nouveaux variants) sont découverts régulièrement, parmi lesquels certains sont incriminés comme étant responsables de pneumonies virales [9]. La causalité de ces virus dans la survenue de pneumonies reste encore à déterminer, la découverte de génome viral dans l'arbre trachéobronchique ne signifiant pas maladie virale [1]. Cependant, dans une proportion non négligeable de cas, l'étiologie des pneumonies communautaires n'est pas retrouvée, et on pourrait imaginer que ces épisodes étiquetés « microbiologiquement négatifs » pourraient être dus, au moins en partie, à des virus [5].

2. PNEUMONIE VIRALE NOSOCOMIALE

Deux types de virus peuvent causer des pneumonies virales nosocomiales : les Herpesviridae et les virus respiratoires « classiques ».

2.1. HERPESVIRIDAE

L'infection respiratoire virale en réanimation est principalement due aux Herpesviridae, parmi lesquels le virus herpes simplex (HSV) et le cytomegalovirus (CMV) sont les plus fréquents. HSV-1 a été isolé de la salive de 1 à 5 % de la population générale. En réanimation, la fréquence de la réactivation virale est plus élevée. Une étude récente retrouvait que 22 % des patients hospitalisés en réanimation étaient porteurs d'HSV-1 au niveau de la gorge [2], alors que 41 % des patients l'exprimaient après chirurgie [10]. Dans une étude récente effectuée chez 201 malades non immunodéprimés et ventilés depuis au moins 5 jours, HSV était détecté dans la gorge de 109 (54 %) patients [4]. La réactivation était asymptomatique dans 56 % des cas, alors qu'elle était associée à une ulcération herpétique de la lèvre ou une gingivostomatite chez 48 (44 %) des 109 patients présentant une réactivation virale.

HSV a été détecté dans les voies aériennes distales de 5 à 64 % des patients hospitalisés en réanimation, ces différences dépendant de la population et de la méthode diagnostique employée. Bruynseels et al ont retrouvé de l'HSV chez 16 % des malades ventilés mécaniquement. Ong et al ont détecté de l'HSV chez 27 % de leurs patients ventilés. Plus récemment, dans une série prospective de 201 malades ventilés depuis plus de 5 jours, non immunodéprimés, HSV a été retrouvé par PCR ou culture virale dans le lavage bronchoalvéolaire de 64 % des patients [4]. Cependant, la détection d'HSV dans les voies aériennes inférieures ne signifie pas qu'il existe une atteinte parenchymateuse pulmonaire virale [11], la détection d'HSV pouvant être liée à une contamination des voies aériennes par de la salive, à une réactivation trachéo-bronchique mais sans atteinte parenchymateuse, ou à une véritable bronchopneumonie herpétique.

Jusqu'à très récemment, la bronchopneumonie herpétique avait essentiellement été décrite chez les patients immunodéprimés [12], avec syndrome de détresse respiratoire aigu [13], après chirurgie [14] ou chez les brûlés [15]. Une étude récente a retrouvé que la bronchopneumonie herpétique était fréquente chez les malades ventilés de façon prolongée ; nous avons retrouvé que 42 des 201 malades suspects d'infection broncho-pulmonaire acquise sous ventilation mécanique souffraient de bronchopneumonie herpétique. Dans cette étude, cette dernière était définie comme une détérioration clinique motivant la réalisation d'une fibroscopie et d'une LBA, la présence d'HSV dans le LBA (par PCR et/ou culture virale), ainsi que la présence dans le liquide de LBA de cellules ayant

des inclusions nucléaires spécifiques (effet cytopathogène caractéristique) [4]. Cette bronchopneumonie herpétique était isolée chez 23 patients et associée à une pneumonie bactérienne chez les 19 autres patients [4].

Il existe des données dans la littérature qui sont en faveur d'une réelle pathogénicité d'HSV chez les patients non immunodéprimés. En 1982, Tuxen et al avaient retrouvé que 30 % des patients ayant un SDRA et qui avaient une biopsie pulmonaire avaient une atteinte herpétique histologique [13]. Ces patients avaient des durées de ventilation mécanique et de séjour hospitalier plus longs et avaient une mortalité plus élevée [13]. Dans l'étude de Bruynseels et al, les patients chez qui HSV était détecté dans la gorge avaient un taux de mortalité plus élevé et une durée de ventilation mécanique plus prolongée que ceux chez qui on ne détectait pas d'HSV. Cependant, cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariable [2]. Dans notre étude, les patients ayant développé une bronchopneumonie herpétique avaient une durée de ventilation mécanique plus longue que ceux n'en ayant pas, mais avec une mortalité identique [4]. La réelle pathogénicité de la présence d'HSV dans les voies aériennes inférieures est toujours controversée : s'agit-il d'une réelle maladie parenchymateuse avec sa propre morbi-mortalité, ou est-elle uniquement un marqueur de sévérité de la maladie sous-jacente ? Seul un essai randomisé évaluant un traitement antiviral spécifique pourrait répondre à une telle question.

Le CMV est une cause connue de pneumonie et de maladie systémique chez les sujets immunodéprimés [16]. Cependant, en 1996, Papazian et al ont montré, sur la base de biopsies pulmonaires, que 25 de leurs 86 patients non immunodéprimés avaient des anomalies histologiques compatibles avec une maladie pulmonaire à CMV [17]. Bien qu'il ne soit pas possible, dans cette étude, de préciser la physiopathologie exacte de cette atteinte, les auteurs ont clairement montré que le CMV pouvait être responsable de pneumonies virales nosocomiales chez des sujets non immunodéprimés [17]. Dans une étude plus récente sur l'intérêt des biopsies pulmonaires chirurgicales chez 100 patients ayant un SDRA sans amélioration après 5 jours d'évolution, les mêmes auteurs ont montré que 30 des 100 malades avaient des anomalies histologiques compatibles avec une maladie pulmonaire à CMV [18]. Nous avons recherché la présence du CMV dans les liquides de LBA de nos 201 malades non immunodéprimés [4] : CMV a été retrouvé chez 28 (13,9 %) patients, avec une durée médiane (interquartile range) de ventilation mécanique avant la détection du CMV de 22,5 (5 à 40) jours. Cependant, aucune inclusion spécifique du CMV n'a été retrouvée [19]. La signification exacte de la détection du CMV dans les voies aériennes distales est donc encore inconnue.

2.2. AUTRES VIRUS

2.2.1. VIRUS À TROPISME RESPIRATOIRE

Les virus à tropisme respiratoire sont responsables d'infections respiratoires nosocomiales, en particulier chez les patients immunodéprimés [20]. Cependant, les données sur les pneumonies virales sont limitées, et le rôle des virus à tropisme respiratoire est probablement limité. Dans une étude prospective effectuée chez 139 malades intubés et ventilés, Daubin et al ont détecté la présence d'un virus respiratoire (1 entérovirus et 1 virus influenza) chez seulement 2 des 39 malades suspectés d'avoir développé une pneumonie acquise sous ventilation mécanique [21]. Dans cette étude, 12 (31 %) des patients avaient une

aspiration trachéale positive à HSV et 1 positive à CMV [21]. Plus récemment, nous avons recherché par PCR la présence de virus respiratoires (influenza A et B, rhinovirus, VRS, adénovirus, metapneumovirus humain) dans les LBA de nos 201 patients non immunodéprimés [4]. Comme Daubin et al, nos résultats n'étaient pas concluants : un LBA était positif à influenza A, 1 à VRS, 5 à rhinovirus et 4 à adénovirus ; aucun n'était positif pour le metapneumovirus humain [19]. De plus, pour tous les cas (sauf 3 à rhinovirus), la durée de ventilation mécanique avant la détection du virus était courte, et compatible avec une infection (ou un portage) avant l'hospitalisation en réanimation. A partir de ces résultats, on peut conclure que les virus à tropisme respiratoire sont rarement responsables de pneumonies nosocomiales chez des malades non immunodéprimés et ventilés mécaniquement.

2.2.2. MIMIVIRUS

Acanthamoeba polyphaga mimivirus (mimivirus), ainsi appelé car c'est un hôte d'une amibe et de ses caractéristiques mimant celles d'une bactérie, est un virus à ADN ayant le génome le plus grand décrit actuellement (1,2 Mb) [22, 23]. Il a été incriminé comme cause possible de pneumonie [24], mais, malgré un cas troublant [25], sa responsabilité comme pathogène responsable de cas de pneumonies n'a jamais été formellement démontrée. Chez les patients suspects de pneumonies acquises sous ventilation mécanique, des données contradictoires existent : des études sérologiques plaident en faveur de sa responsabilité comme agent de pneumonies chez des sujets ventilés [23, 26]. A l'opposé, Dare et al ont utilisé la PCR en temps réel pour tester 496 échantillons respiratoires provenant de 9 populations différentes pour *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* : le virus n'a été détecté dans aucun échantillon [22]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que ces échantillons ont été obtenus à partir des voies aériennes proximales, alors que le seul prélèvement respiratoire positif à mimivirus (par PCR) a été obtenu à partir d'un LBA [22, 24]. A l'heure actuelle, on ne peut tirer aucune conclusion sur le rôle du mimivirus dans les pneumonies communautaires ou nosocomiales.

CONCLUSION

Les pneumonies communautaires virales sont maintenant reconnues, grâce notamment aux nombreux outils diagnostiques dont disposent les cliniciens [1]. Les virus respiratoires sont les plus fréquents, le virus influenza étant le plus fréquent. Hormis pour les pneumonies liées au virus influenza, le traitement est essentiellement symptomatique.

Les virus respiratoires ne sont pas ou peu responsables de pneumonies nosocomiales. Les Herpesviridae, HSV et CMV, sont fréquemment retrouvés dans les voies aériennes distales des maladies ventilées de façon prolongée [27]. Chez la plupart des patients, la présence du virus témoigne d'une simple réactivation virale sans atteinte parenchymateuse pulmonaire. Cependant, chez certains malades, une maladie virale pulmonaire (bronchopneumonie) peut se développer [4, 17, 18], en général chez les patients ventilés de façon prolongée, grossièrement après 14 jours de ventilation mécanique pour la bronchopneumonie à HSV et 21 jours pour la pneumonie à CMV. La bronchopneumonie à HSV semble avoir un impact sur la morbi-mortalité, mais seule une étude prospective randomisée évaluant l'aciclovir permettrait de répondre à cette question.

Le rôle de virus découverts plus récemment dans la pathogénie des pneumonies nosocomiales virales reste, lui, à déterminer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Luyt CE. Virus diseases in ICU patients: a long time underestimated; but be aware of overestimation. *Intensive Care Med* 2006;32:968-70.
- [2] Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003;362:1536-41.
- [3] Ong GM, Lowry K, Mahajan S, Wyatt DE, Simpson C, O'Neill HJ, et al 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* 2004;72:121-5.
- [4] Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, et al Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:935-42.
- [5] Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit. *Chest* 1994;105:1487-95.
- [6] de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004;125:1343-51.
- [7] Diaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, et al Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest* 2007;131:779-87.
- [8] Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008;63:42-8.
- [9] Louie JK, Kajon AE, Holodniy M, Guardia-LaBar L, Lee B, Petru AM, et al Severe pneumonia due to adenovirus serotype 14: a new respiratory threat? *Clin Infect Dis* 2008;46:421-5.
- [10] Porteous C, Bradley JA, Hamilton DN, Ledingham IM, Clements GB, Robinson CG. Herpes simplex virus reactivation in surgical patients. *Crit Care Med* 1984;12:626-8.
- [11] Oud L. Comment on: «Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit» by Daubin et al *Intensive Care Med* 2006;32:613.
- [12] Francois-Dufresne A, Garbino J, Ricou B, Wunderli W. ARDS caused by herpes simplex virus pneumonia in a patient with Crohn's disease: a case report. *Intensive Care Med* 1997;23:345-7.
- [13] Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, Buchanan MR, Clark RJ, Pain MC. Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:416-9.
- [14] Arata K, Sakata R, Iguro Y, Toda R, Watanabe S, Eitsuru Y. Herpes simplex viral pneumonia after coronary artery bypass grafting. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:158-9.
- [15] Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A, Dennett C, Klapper PE, Cleator GM, et al Pulmonary herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J* 1996;9:2313-7.
- [16] Anderson LJ. Major trends in nosocomial viral infections. *Am J Med* 1991;91:107S-111S.
- [17] Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280-7.
- [18] Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 2007;35:755-62.
- [19] Luyt CE, Le Goff J, Deback C, Combes A, Nieszkowska A, Tonnellier M, et al (Atteintes respiratoires virales nosocomiales autres qu'à herpesviridae) (abstract). In: XXXVI Conference of the Société de Réanimation de Langue Française. Paris;2008:S58.
- [20] Horcajada JP, Pumarola T, Martinez JA, Tapias G, Bayas JM, de la Prada M, et al A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003;21:303-7.
- [21] Daubin C, Vincent S, Vabret A, du Cheyron D, Parienti JJ, Ramakers M, et al Nosocomial viral ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2005;31:1116-22.

- [22] Dare RK, Chittaganpitch M, Erdman DD. Screening pneumonia patients for mimivirus. *Emerg Infect Dis* 2008;14:465-7.
- [23] Berger P, Papazian L, Drancourt M, La Scola B, Auffray JP, Raoult D. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;12:248-55.
- [24] La Scola B, Marrie TJ, Auffray JP, Raoult D. Mimivirus in pneumonia patients. *Emerg Infect Dis* 2005;11:449-52.
- [25] Raoult D, Renesto P, Brouqui P. Laboratory infection of a technician by mimivirus. *Ann Intern Med* 2006;144:702-3.
- [26] Vincent A, Foret JM, Guervilly C, Allardet-Servent J, Roch A, Gainnier M, et al (Pneumonie et séroconversion à Mimivirus chez le malade ventilé) (Abstract). In: XXXVI Conference of the Société de Réanimation de Langue Française. Paris;2008:S58.
- [27] Simoons-Smit AM, Kraan EM, Beishuizen A, Strack van Schijndel RJ, Vandenbroucke-Grauls CM. Herpes simplex virus type 1 and respiratory disease in critically-ill patients: real pathogen or innocent bystander? *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1050-9.