

Virus respiratoires dans les pneumonies associées aux soins

Respiratory Viruses in Hospital-Acquired Pneumonia

P. Loubet · G. Voiriot · M. Neuville · B. Visseaux · J.-F. Timsit

Reçu le 9 avril 2018 ; accepté le 29 mai 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé Les pneumonies acquises à l'hôpital (PAH) sont fréquentes. À l'ère des techniques diagnostiques de biologie moléculaire (*multiplex polymerase chain reaction*), les rares données disponibles estiment que les virus respiratoires sont impliqués dans 22 à 32 % des épisodes. Les patients immunodéprimés constituent probablement la population la plus à risque. La présentation clinique et radiologique ne diffère pas entre pneumonies bactériennes, virales et mixtes (virus–bactérie). L'excrétion prolongée de virus respiratoires dans les voies aériennes a été rapportée chez les patients immunodéprimés. Elle pourrait promouvoir la co-infection bactérienne, associée à des durées d'hospitalisation prolongées. L'acquisition intrahospitalière a été démontrée chez tous les virus res-

piratoires. Elle encourage la mise en œuvre et le respect des mesures d'hygiène et de confinement, dans l'objectif de protéger soignants, visiteurs et patients. De nombreux points restent largement méconnus, relatifs aux interactions entre virus respiratoires et pathogènes non viraux, aux périodes d'incubation, ou encore aux durées d'excrétion virale. L'amélioration des techniques diagnostiques et l'accumulation de données épidémiologiques et cliniques devraient permettre de mieux appréhender le rôle des virus respiratoires dans les PAH. Cette meilleure connaissance aidera à rationaliser l'utilisation des tests de détection et facilitera l'interprétation de leurs résultats. Elle guidera aussi le clinicien dans l'utilisation future des nombreuses molécules antivirales actuellement en développement clinique chez l'homme.

P. Loubet (✉)

Service des maladies infectieuses et tropicales,
hôpital Bichat-Claude Bernard ;
Infections, Antimicrobials, Modelling, Evolution (IAME),
Inserm UMR 1137, université Paris-Diderot,
Sorbonne–Paris-Cité, 46, rue Henri-Huchard,
F-75018 Paris, France
e-mail : paul.loubet@aphp.fr

G. Voiriot

Service de réanimation médicochirurgicale,
hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, F-75020 Paris, France

M. Neuville

Service de réanimation médicale et infectieuse,
hôpital Bichat–Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard,
F-75018 Paris, France

B. Visseaux

Laboratoire de virologie, hôpital Bichat–Claude-Bernard,
Infections, Antimicrobials, Modelling, Evolution (IAME),
Inserm UMR 1137, université Paris-Diderot,
Sorbonne–Paris-Cité, 46, rue Henri-Huchard,
F-75018 Paris, France

J.-F. Timsit

Service de réanimation médicale et infectieuse,
hôpital Bichat–Claude-Bernard,
Infections, Antimicrobials, Modelling, Evolution (IAME),
Inserm UMR 1137, université Paris-Diderot,
Sorbonne–Paris-Cité, 46, rue Henri-Huchard,
F-75018 Paris, France

Mots clés Virus respiratoire · Pneumonie · Pneumonie nosocomiale · Nosocomial

Abstract Hospital-acquired pneumonia is common. Improvements of molecular biology techniques such as multiplex polymerase chain reaction (mPCR) have greatly enhanced our ability to detect respiratory viruses that are estimated to count for 22–32% of episodes. Immunocompromised patients are probably the most at risk population. The clinical and radiological presentation does not differ between bacterial, viral and mixed pneumonias (virus–bacteria). Prolonged excretion of respiratory viruses in the airways has been reported in immunocompromised patients. It could promote bacterial co-infection, associated with a prolonged hospital stay. Intra-hospital acquisition has been demonstrated in all respiratory viruses. It encourages the implementation and respect of preventive measures in order to protect health-care workers, visitors and patients. Many points remain largely unknown, regarding the interactions between respiratory viruses and non-viral pathogens, incubation periods and duration of viral excretion. The improvement of diagnostic techniques and the accumulation of epidemiological and clinical data may allow a better understanding of the role of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia. This improved knowledge will help streamline the use of

detection tests and facilitate its interpretation. It will also guide the clinician in the use of the new antiviral molecules that are expected in the upcoming years.

Keywords Respiratory viruses · Hospital-acquired pneumonia · Pneumonia · Nosocomial

Introduction

Les pneumonies acquises à l'hôpital (PAH) représentent la deuxième cause d'infection nosocomiale la plus fréquente, après les infections urinaires, et sont associées à une morbi-mortalité importante, notamment pour celles requérant l'admission en réanimation [1]. Si l'étiologie bactérienne est clairement prédominante [2], le rôle des virus respiratoires suscite un intérêt croissant [3], motivé par la disponibilité récente d'outils multiplex de diagnostic génomique (*multiplex polymerase chain reaction*, mPCR) couvrant un large panel de virus respiratoires [4–6]. Ces outils sont sensibles (> 80 %), reproductibles, de délai de réalisation court et utilisables sur des prélèvements respiratoires proximaux et distaux. Utilisés de manière exploratoire dans deux cohortes de PAH en réanimation, ils ont montré qu'un virus était identifié dans le tractus respiratoire chez 22 à 32 % des patients [7–9], et davantage dans le sous-groupe des patients immunodéprimés.

Ces données épidémiologiques récentes sont exposées dans cette mise au point. Nous discutons aussi les preuves soutenant l'acquisition nosocomiale, et nous détaillons les caractéristiques cliniques et radiologiques ainsi que les populations concernées. Enfin, nous développons les techniques de détection des virus respiratoires disponibles en routine et envisageons les perspectives thérapeutiques.

Virus respiratoires : pathogène ou co-pathogène respiratoire ?

À l'instar des données accumulées au cours des pneumonies aiguës communautaires graves [10–13], c'est la disponibilité en pratique clinique des outils moléculaires de diagnostic viral à large panel qui a mis en lumière la place des virus respiratoires dans l'épidémiologie des PAH. Une première série coréenne en 2014 a ainsi colligé prospectivement 262 cas de PAH requérant l'admission en réanimation, dont 107 (41 %) étaient explorés par lavage bronchoalvéolaire. Un virus respiratoire était détecté par mPCR chez 59 patients (23 %), et chez 37 des patients (35 %) explorés par lavage bronchoalvéolaire [7]. En France, notre groupe a rapporté une série rétrospective, sur deux années consécutives, de 95 cas de PAH avec prélèvement respiratoire profond, dont 63 étaient acquises en réanimation. Un virus respiratoire était détecté chez 30 patients (32 %) [8]. Dans ces deux cohortes, para-influenza, virus res-

piratoire syncytial (VRS), rhinovirus et influenza représentaient plus de 80 % des documentations virales, en cohérence avec les données épidémiologiques rapportées dans la pneumonie nosocomiale de gravité modérée [9] et dans la pneumonie associée aux soins [10]. Dans ces travaux, la co-infection virus-bactérie concernait 8 à 13 % de l'ensemble des patients et était associée à une durée de séjour allongée [8], en cohérence avec la morbi-mortalité accrue rapportée chez les patients co-infectés au cours de la pneumonie aiguë communautaire [13,14] et plus globalement dans la population générale de réanimation [15]. Plus spécifiquement, les co-infections rhinovirus-*Streptococcus pneumoniae* [16] et influenza-bactérie [17] ont été montrées associées à un pronostic péjoratif, les données épidémiologiques chez l'adulte et chez l'enfant soulignant d'ailleurs la concomitance des pics d'incidence épidémiques de ces pathogènes [18–20]. A contrario, la co-infection virus-virus est rare dans les populations adultes, soit moins de 5 % des patients aussi bien dans les PAH que dans les pneumonies communautaires et n'a pas été montrée associée à un pronostic péjoratif [7,8,21]. L'ensemble de ces données illustrent donc la place importante des virus respiratoires parmi les pathogènes responsables de PAH, y compris acquises sous ventilation mécanique, et suggèrent même une synergie d'agression avec certaines bactéries qui pourrait expliquer une morbi-mortalité accrue. Plusieurs travaux expérimentaux soutiennent cette dernière hypothèse. Ceux-ci montrent des interactions virus-bactérie, particulièrement décrites pour le couple influenza-*S. pneumoniae* [22], qui pourraient amplifier les lésions parenchymateuses pulmonaires. Ainsi, chez la souris, la co-infection à *S. pneumoniae* [23], à *Legionella pneumophila* [24] ou encore à *Staphylococcus aureus* [25] perturbe la réponse immunitaire spécifique anti-influenza et augmente la mortalité. Dans un modèle cellulaire, l'interaction directe entre VRS et *S. pneumoniae* majore la virulence de la bactérie et augmente l'agression épithéliale [26]. Dans un autre modèle cellulaire, l'infection par rhinovirus favorise l'adhérence épithéliale de *S. pneumoniae* [27]. Chez l'homme, l'infection à rhinovirus serait associée à une incidence accrue de colonisation nasopharyngée à *S. pneumoniae* [28].

Acquisition nosocomiale

Si la transmission nosocomiale de certains virus respiratoires, notamment influenza et VRS, est largement décrite [29,30], la fréquence et l'impact pour les autres virus n'ont été que peu étudiés à ce jour.

Les durées d'incubation et d'excrétion de la plupart des virus respiratoires non grippaux sont mal connues, mais semblent être différentes entre les familles de virus et variables entre les individus [31]. Si la durée d'incubation est généralement comprise entre deux et huit jours, la durée de portage peut parfois être très prolongée, pouvant atteindre

plusieurs semaines à plusieurs mois, notamment pour le rhinovirus ou chez les patients immunodéprimés [32–34].

Cette notion importante complique l'interprétation d'une documentation virale chez le patient hospitalisé. Ainsi, le délai communément admis de 48 heures définissant l'acquisition nosocomiale au cours des infections bactériennes n'est pas extrapolable aux infections à virus respiratoires.

Dans notre cohorte rétrospective, la moitié des 30 patients avec documentation virale au moment du diagnostic de PAH avait eu, lors du même séjour hospitalier, une première mPCR réalisée avant la suspicion clinique de pneumonie. Cette première mPCR était négative chez sept patients (7/15), en moyenne 15 jours avant l'épisode de PAH, signant ainsi une acquisition intrahospitalière du virus respiratoire. Cinq des cas survenaient chez des patients sous ventilation mécanique, les deux autres chez des patients séjournant en soins de longue durée. Les virus identifiés étaient VRS ($n = 3$), virus para-influenza ($n = 2$), métapneumovirus ($n = 1$) et virus influenza ($n = 1$), sans co-infection bactérienne chez quatre des sept patients.

À l'inverse, huit patients avaient un premier résultat de mPCR positif (en moyenne 11 jours avant) au même virus que celui identifié au moment du diagnostic de PAH, ce qui suggérait une excrétion prolongée. Ces huit patients étaient tous immunodéprimés, et six des huit virus étaient des rhinovirus tous associés à une bactérie ou à un champignon, suggérant un potentiel rôle favorisant de certains virus respiratoires dans l'apparition d'une PAH chez les patients immunodéprimés.

Ces données suggèrent deux mécanismes distincts déterminant la documentation virale au cours d'un épisode de PAH :

- l'excrétion virale chronique, principalement de rhinovirus, chez des patients immunodéprimés ;
- l'acquisition intrahospitalière de virus à pathogénicité moyenne à élevée (VRS, para-influenza, influenza et métapneumovirus) chez des patients comorbides concernés par une hospitalisation prolongée.

Cette dernière situation souligne l'importance de l'application des mesures d'hygiène et de confinement ainsi qu'une politique vaccinale active chez les personnels de santé afin de limiter la transmission nosocomiale des virus respiratoires.

Hôte à risque

En dépit de données parcellaires, il est très probable que la population immunodéprimée est la principale à risque de PAH à virus respiratoire. Dans les cohortes coréenne et française citées précédemment, respectivement 72 et 63 % des patients infectés par un virus respiratoire étaient immunodéprimés [7,8]. Les facteurs d'immunodépression étaient souvent cumulés, incluant au premier plan l'exposition aux

traitements anticancéreux ou immunosuppresseurs et la transplantation d'organe, en cohérence avec les données rapportées dans la pneumonie aiguë communautaire grave [13]. Dans une autre cohorte française, incluant 100 patients immunodéprimés admis en réanimation dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë, presque la moitié des patients avaient au moins un virus respiratoire isolé dans les voies aériennes [35]. L'immunodépression a par ailleurs été identifiée comme un facteur de risque indépendant de mortalité au cours de la pneumonie grippale [36]. Chez les patients non immunodéprimés, l'existence d'une maladie chronique structurelle du poumon et l'âge avancé pourraient être des facteurs de risque d'infection à virus respiratoire [7]. L'infection à rhinovirus a été montrée comme volontiers récidivante chez le patient BPCO [37] et associée à une expansion bactérienne dans le poumon profond [38]. Enfin, l'existence d'une maladie coronaire et une durée de séjour supérieure à dix jours avant l'épisode respiratoire aigu ont été montrées comme des facteurs de risque indépendants de documentation virale dans une cohorte de 174 pneumonies nosocomiales de gravité modérée à sévère [9].

Aspect clinique

Les données concernant les particularités clinoradiologiques en rapport avec la présence de virus au cours des PAH sont pauvres. Dans la cohorte rétrospective coréenne [7], il n'existait pas de différence quant à la présentation ou au score de gravité à l'admission en réanimation selon que les prélèvements identifiaient un ou plusieurs virus, avec ou sans co-infection bactérienne, ni même lorsque l'on comparait patients immunodéprimés et immunocompétents. La durée des symptômes avant l'arrivée en réanimation était en moyenne de trois jours. Les symptômes comportaient de la fièvre pour 81,9 % des patients, une toux (86,1 % des patients), une dyspnée (90,3 % des patients) et plus rarement une altération de l'état neurologique (18,1 % des patients). Les infiltrats radiologiques étaient bilatéraux chez 97 % des patients, et l'infiltration était respectivement diffuse ou multifocale dans 48 et 41 % des cas. Le verre dépoli était prédominant chez un tiers des malades, et environ 20 % d'entre eux présentaient un épanchement pleural. Si l'on tente de s'appuyer sur les données concernant les pneumonies aiguës communautaires sévères, on notait moins d'états de choc au cours des infections virales seules (5,7 vs 30,4 % pour les infections bactériennes), mais sans différence dans le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dans une étude comparant les infections virales isolées aux co-infections virus–bactéries [13]. Malgré la faible quantité de données disponibles, la pratique quotidienne et surtout la variété des tableaux cliniques associés aux infections virales démontrent régulièrement l'importance de rechercher des infections virales lors de la

survenue de PAH. Deux cas cliniques (Encadrés 1, 2) illustrent ce propos. Le rôle propre des virus dans le tableau clinique des pneumonies associées aux soins reste à définir.

Encadré 1

Cas clinique 1 (Figs 1, 2)

Mme L., 74 ans, asthmatique sévère sous corticoïdes au long cours, aux antécédents d'aspergillose bronchopulmonaire allergique sous voriconazole et de maladie thromboembolique sous rivaroxaban, a été hospitalisée 12 jours en pneumologie du 19 au 31 octobre 2017 pour une décompensation respiratoire sur une surinfection bronchique. La PCR multiplex (mPCR) à l'entrée était positive à rhinovirus. La patiente a reçu une antibiothérapie probabiliste par Augmentin® dans l'hypothèse d'une surinfection bactérienne non documentée, puis est sortie le 31 octobre en soins de suite pour réhabilitation respiratoire. Le 3 novembre, la patiente a présenté brutalement une détresse respiratoire aiguë et une majoration des besoins en oxygène nécessitant son passage en réanimation. La radiographie de thorax montrait une atelectasie du poumon gauche. La culture du lavage bronchoalvéolaire n'a pas mis en évidence de bactérie à taux significatif (10^3 flore oropharyngée) ; le seul facteur de décompensation retrouvé était un virus respiratoire syncytial détecté à la mPCR réalisée en réanimation, prouvant une acquisition nosocomiale de ce virus dans le service de soins de suite et réadaptation. L'antibiothérapie initiée à l'arrivée a rapidement été interrompue, et un traitement symptomatique de l'atelectasie a été mis en place (kinésithérapie, aérosols). Malgré la présentation clinoradiologique peu évocatrice a priori d'une infection virale, la recherche systématique de virus à l'entrée en réanimation a permis de documenter l'épisode et d'interrompre l'antibiothérapie.

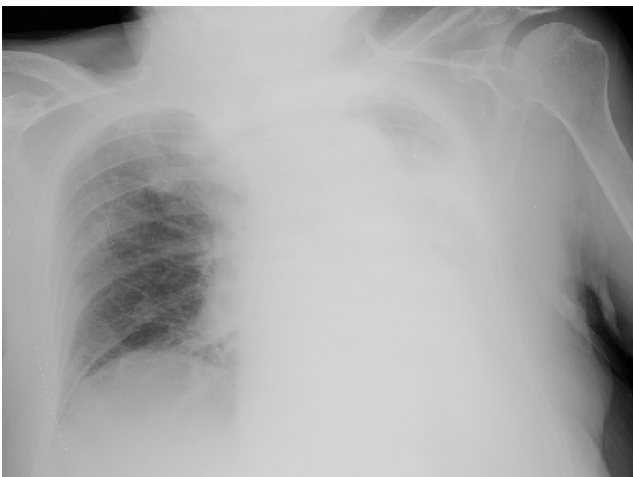


Fig. 1 Radiographie thoracique de face à l'arrivée de la patiente en réanimation

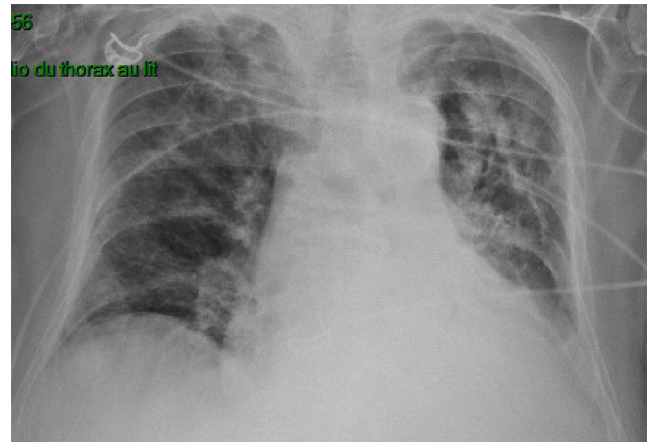


Fig. 2 Après aérosols, kinésithérapie, mobilisation

Encadré 2

Cas clinique 2 (Fig. 3)

M. M., 47 ans, a été hospitalisé le 31 octobre 2017 en réanimation pour une dissection aortique de type A. Il a été pris en charge au bloc opératoire où sont réalisés une chirurgie de Bentall, un drainage péricardique et un pontage saphène-interventriculaire antérieure. L'évolution a été défavorable avec un état de choc cardiogénique nécessitant une assistance circulatoire par ECMO veinoartérielle. La dysfonction myocardique persistant, une assistance monoventriculaire gauche de type Heart Mate III a été mise en place le 1^{er} décembre 2017. Le patient a été transféré de la réanimation en service de cardiologie le 25 décembre 2017. Le 10 janvier 2018 apparaissent une toux et un encombrement bronchique associés à un pic fébrile et un syndrome inflammatoire biologique ; puis, le 11 janvier, une dyspnée, des signes de lutte respiratoire et de la fièvre à 38,1 °C. Le patient est transféré en réanimation et est intubé devant un épuisement respiratoire et des troubles de la conscience. Sous ventilation mécanique apparaît rapidement un collapsus nécessitant de faibles doses de noradrénaline. Les prélèvements pulmonaires ne mettent pas en évidence d'infection bactérienne. Les antigénuries légionnelle et pneumocoque sont négatives. La PCR multiplex est positive pour la grippe A. Le patient est donc mis sous oseltamivir, sans antibiothérapie associée. L'évolution a été rapidement favorable, permettant l'extubation du patient le 14 janvier.

Techniques de détection

Avant l'introduction des approches moléculaires, les approches biologiques permettant la mise en évidence des virus respiratoires étaient fondées sur les techniques sérologiques, de culture virale et d'immunofluorescence. Toutes

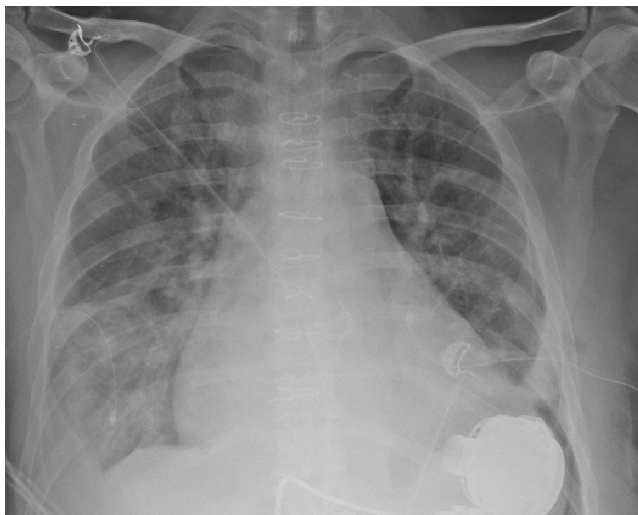


Fig. 3 Radiographie thoracique de face. Opacités bilatérales prédominantes à droite, associées à un épanchement pleural. Heart Mate III en place

présentent de nombreux défauts. Ainsi, la sérologie ne permet pas toujours de dissocier les différents sous-types de virus et apporte souvent une réponse tardive du fait du délai de maturation de la réponse immunitaire. La culture virale présente des délais de rendu de résultats très importants, nécessite un transport rapide pour conserver le pouvoir infectieux des virions et ne permet pas de mettre en évidence tous les virus respiratoires, car tous ne sont cultivables. L'immunofluorescence offre un délai de rendu de résultat court et une bonne sensibilité, à la condition d'un prélèvement de grande qualité, riche en cellules épithéliales infectées. Des techniques très rapides immunochromatographiques peuvent aussi être utilisées. Elles sont peu coûteuses, mais sont réservées au diagnostic des virus influenza ou VRS et présentent de mauvaises sensibilité et spécificité, en particulier chez l'adulte. Enfin, les techniques de PCR présentent de loin les meilleures sensibilités, mais sont plus coûteuses. Les PCR dites simplex ne recherchent qu'une seule cible à la fois. Les techniques dites multiplex permettant la détection de plusieurs cibles et disposent de sensibilités et spécificités très élevées [39–43]. L'évaluation de leurs performances est cependant complexe, du fait de la détection de 15 à plus de 20 cibles sur un seul unique test. Elles ont toutefois été comparées pathogène par pathogène avec les PCR simplex de références correspondantes et montrent des sensibilités comprises entre 80 et 100 % pour la quasi-totalité des cibles virales avec des spécificités de 100 % [44,45]. Les techniques de mPCR sont également souvent comparées entre elles et montrent d'excellentes concordances, même si chacune peut être un peu plus sensible que d'autres en fonction des cibles [40,41,45]. Ces techniques n'ont cessé de s'améliorer autour de deux grands axes : augmenter le nombre de

cibles que l'on peut détecter au cours d'une seule réaction de PCR et diminuer le délai de rendu. Ainsi, il existe aujourd'hui de nombreux kits commerciaux ciblant la quasi-totalité des virus respiratoires sur une seule prise d'essai (influenza A & B, VRS A & B, para-influenza 1 à 4, adénovirus, rhinovirus-entérovirus, bocavirus, métapneumovirus, coronavirus [NL63, 2293, OC43, HKU1]) [46] ainsi que quelques bactéries selon les kits (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis* et *parapertussis*). Certains de ces kits ont des délais de rendu de résultats inférieurs à deux heures au laboratoire (Tableau 1).

La simplification des techniques pourrait bientôt permettre d'utiliser ces kits au lit du patient pour accélérer encore le rendu au clinicien. L'amélioration des délais de rendu est essentielle pour espérer obtenir un effet bénéfique significatif sur la consommation d'antibiotiques et la quantité d'examen complémentaires épargnés.

De plus en plus de panels évoluent aussi pour permettre le rendu d'un résultat semi-quantitatif et non plus qualitatif. L'intérêt de cette quantification reste à démontrer pour les virus respiratoires, mais peut être un atout pour les bactéries les plus souvent responsables de pneumonies communautaires ou nosocomiales. Ces nouveaux panels, actuellement en développement ou en cours d'études cliniques, devraient permettre d'améliorer encore plus significativement le diagnostic biologique des pneumonies.

Les tests de mPCR existant ont déjà permis de préciser l'épidémiologie des virus respiratoires à l'hôpital [47,48], aux urgences [49–51] ou en réanimation [52–55]. Cependant, leurs coûts élevés (entre 50 et 150 € par test) rendent nécessaire la conduite d'études médicoéconomiques larges afin d'évaluer la place exacte à leur réserver en routine clinique.

Prévention et traitement

Vaccination et mesures d'hygiène

À ce jour, seuls les vaccins antigrippaux sont disponibles. Du fait d'une bonne tolérance et malgré une efficacité moindre qu'en population générale, la vaccination annuelle contre la grippe saisonnière est recommandée dans tous les groupes de patients à risque [56]. L'amélioration de la couverture vaccinale et surtout celle de l'immunogénicité du vaccin antigrippal pourraient permettre de réduire la part de la grippe dans les pneumonies communautaires et nosocomiales chez ces patients.

La vaccination de l'entourage des personnes à risque et des personnels de santé les prenant en charge est également recommandée. L'amélioration des couvertures vaccinales antigrippales du personnel soignant, actuellement estimée

Tableau 1 Caractéristiques d'une sélection des principales méthodes de mPCR pour la recherche des virus respiratoires						
	xTAG® Respiratory Viral Panel FAST v2 (Luminex)	RespiFinder® SMART 22 FAST (Pathofinder)	Allplex™ Respiratory Panel Assays (Seegene)	FilmArray® Respiratory Panel 2 plus (BioFire)	ePlex® Respiratory Pathogen Panel (GenMark Dx)	DiagCORE® Respiratory Panel 2 (STAT Dx)
Format	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Série (laboratoire de biologie moléculaire)	Cartouche	Cartouche	Cartouche
Type de PCR	PCR point final	PCR point final	PCR temps réel (semi- quantitatif)	Point final	Point final	PCR temps réel (semi- quantitatif)
Durée de l'analyse	4 heures	4 heures	4,5 heures	45 minutes	70 minutes	70 minutes
Marquage CE	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	En cours
Virus						
Influenza (A & B)	x	x	x	x	x	x
VRS (A & B)	x	x	x	x	x	x
Rhinovirus/entérovirus	x	x	x	x	x	x
Métapneumovirus	x	x	x	x	x	x
Coronavirus						
NL63	x	x	x	x	x	x
229E	x	x	x	x	x	x
OC43	x	x	x	x	x	x
HKU1	x	x		x	x	x
Para-influenza (1 à 4)	x	x	x	x	x	x
Adénovirus	x	x	x	x	x	x
Bocavirus	x	x	x		x	x
MERS–coronavirus				x	x	
Bactéries						
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		x	x	x	x	x
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		x	x	x	x	x
<i>Bordetella pertussis</i>		x	x	x	x	x
<i>Bordetella parapertussis</i>			x	x		
<i>Legionella pneumophila</i>		x	x		x	x
<i>Haemophilus influenzae</i>			x			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			x			
MERS: Middle-East Respiratory Syndrom						

entre 20–30 % [57], est un défi majeur des futures politiques vaccinales. La vaccination présente un bénéfice individuel pour les soignants, ainsi qu'une efficacité protectrice des soignés comme le montrent la plupart des études sur le sujet [58] malgré un niveau de preuve faible et le peu de données concernant les services de court et moyen séjours, dont la réanimation.

L'application de mesures de prévention associant l'hygiène des mains, la mise en place d'un isolement de type « gouttelettes » impliquant le port d'un masque chirurgical à l'entrée dans la chambre et la réduction des contacts avec le malade ont pu montrer leur efficacité dans la transmis-

sion nosocomiale de certains virus comme influenza, VRS ou coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) [59–62] et sont ainsi recommandées dès la suspicion de présence d'un virus respiratoire [63,64].

Perspectives thérapeutiques (Tableau 2)

Virus grippaux

L'oseltamivir est le seul antiviral approuvé chez l'adulte en France. Le zanamivir, utilisable en ATU par voie

Tableau 2 Molécules antivirales en développement pour les virus respiratoires					
Fabricant	Produit	Spectre viral	Type de produit	Essai/population/ effectif	Résultats/commentaires/essais en cours
Daiichi-Sankyo	Laninamivir (CS-8958)	Influenza	Inhibiteur de la neuraminidase	Phase 3 contre oseltamivir chez 1 002 adultes infectés par virus influenza	Administré par voie inhalée en une prise unique, le laninamivir n'était pas inférieur à l'oseltamivir sur le critère principal de résolution des symptômes grippaux
Ansun Biopharma	DAS181	Influenza Para-influenza	Inhibiteur de fusion	Phase 2 contre placebo chez 174 adultes infectés par virus influenza	Administré par voie inhalée, le DAS181 diminuait l'excrétion nasopharyngée de virus grippal Phases 2 en cours chez l'adulte immunodéprimé infecté par virus para-influenza
Alnylam	ALN-RSV01	VRS	siRNA inhibiteur de la réplication	Phase 2b contre placebo chez 73 transplantés pulmonaires infectés par le VRS	Administré en aérosol pendant 3 jours, l'ALN-RSV01 diminuait l'incidence de bronchiolite oblitérante à 90 jours (CJS)
Alios-Janssen	Lumicitabine (ALS-008176)	VRS hMPV	Analogue nucléosidique	Phase 1 contre placebo chez 35 adultes volontaires sains infectés par le VRS	Administré par voie orale pendant 5 jours, la lumicitabine diminuait la charge nasopharyngée de VRS et les symptômes respiratoires Phases 2 en cours chez l'enfant et chez l'adulte hospitalisés pour une infection à VRS ou à hMPV
Gilead Sciences	Presatovir (GS-5806)	VRS	Inhibiteur de la pénétration virale	Phase 1 contre placebo chez 54 adultes volontaires sains infectés par le VRS	Administré par voie orale pendant 5 jours, le presatovir diminuait la charge nasopharyngée à VRS et les symptômes respiratoires Phases 2 en cours chez l'enfant et chez l'adulte (immunocompétents, en oncologie et en transplantation pulmonaire) hospitalisés pour une infection à VRS
Johnson & Johnson	JNJ-53718678	VRS	Inhibiteur de fusion	Phase 1 contre placebo chez le volontaire sain	Administré par voie orale Phase 2a en cours chez l'adulte infecté par le VRS traité en ambulatoire
Novartis	RSV604	VRS	Inhibiteur de la réplication	Phase 1 contre placebo chez le volontaire sain	Administré par voie intraveineuse
Shire-ViroPharma	Pleconaril	Rhinovirus	Inhibiteur de la réplication	Phase 3 contre placebo chez 1 002 adultes infectés par rhinovirus	Administré par voie orale pendant 5 jours, le pleconaril diminuait en moyenne de deux jours la durée des symptômes d'infections des voies aériennes supérieures
Biota Pharmaceuticals	Vapendavir	Rhinovirus	Inhibiteur de la réplication	Phase 2 contre placebo chez 455 adultes asthmatiques infectés par rhinovirus	Administré par voie orale, le vapendavir diminuait la durée des symptômes d'asthme

CJS : critère de jugement secondaire ; GSK : GlaxoSmithKline ; hMPV : *human metapneumovirus* ; PIV : *parainfluenza virus* ; siRNA : *small interfering RNA* ; VRS : virus respiratoire syncytial

intraveineuse, a montré une efficacité contre certaines souches résistantes à l'oseltamivir (H275Y) [65]. Pour autant, un essai multicentrique randomisé comparant zanamivir et oseltamivir, mené chez 626 adultes hospitalisés pour grippe, n'a pas montré de différence sur la stabilisation clinique ou la durée d'hospitalisation [66]. Le laninamivir, molécule inhalée en dose unique, a montré une efficacité symptomatique comparable à l'oseltamivir chez l'adulte hospitalisé pour grippe, y compris à souches résistantes [67]. Plusieurs autres molécules sont en développement clinique chez l'humain. Le DAS181 est la plus avancée. Il s'agit d'une protéine recombinante de fusion qui a montré, en comparaison à un placebo, une efficacité dans la réduction de la charge virale nasopharyngée chez des adultes immunocompétents infectés par virus grippal [68].

VRS

La ribavirine est actuellement le seul traitement commercialisé. Les données concernant cette molécule proviennent principalement de son utilisation chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs études rétrospectives suggèrent une efficacité quelle que soit la voie d'administration (orale, intraveineuse ou en aérosol) [69,70]. Des essais cliniques randomisés comparant les différentes voies d'administration sont en cours dans la population d'oncohématologie. Plusieurs études rapportent également son utilisation combinée aux immunoglobulines intraveineuses non spécifiques ou spécifiques du VRS [69,71].

Plusieurs molécules sont actuellement en développement clinique [72] :

- l'ALN-RSV01 (*small interfering RNA* inhibiteur de la réplication) a montré des résultats prometteurs lors d'un essai de phase 2b chez le greffé pulmonaire [73] ;
- le presatovir (inhibiteur de fusion) a montré lors d'un essai de phase 2a son efficacité dans la réduction de la charge virale et la réduction des symptômes [74]. Des essais de phase 2b sont en cours chez l'immunocompétent (NCT02135614), les greffés pulmonaires (NCT02534350) et les greffés de cellules souches hématopoïétiques (NCT02254408 et NCT02254421) ;
- la lumicitabine (ALS-8176) [analogue nucléosidique] a montré son efficacité dans un essai de phase 2 chez l'adulte sain infecté par VRS [75]. Un essai est en cours chez l'enfant (NCT02202356).

Plusieurs autres molécules, ciblant différentes protéines virales (L, N, P, SH et M2-1) ainsi que l'interaction entre les protéines N et P, sont en développement préclinique [72].

Virus para-influenza

La ribavirine a été utilisée sans montrer d'impact sur la mortalité chez des patients atteints d'insuffisance respiratoire [76]. Les inhibiteurs de la neuraminidase pourraient être efficaces, mais les données sont insuffisantes [76]. De nouveaux agents tels que DAS181 et BCX2798 (inhibiteur de l'hémagglutinine-neuraminidase) sont en cours de développement [77].

Métapneumovirus

La ribavirine a montré une activité *in vitro* et a été utilisée avec ou sans immunoglobulines, avec des résultats mitigés [78]. Des médicaments expérimentaux tels que MoAb 338 et Fab DS7 ont montré des résultats prometteurs *in vitro* et pourraient être des options intéressantes [78].

Rhinovirus et entérovirus

Le pleconaril oral (inhibiteur de la capsid) était efficace dans deux essais randomisés chez l'adulte [79]. Le vapendavir, appartenant à la même classe thérapeutique, a diminué la charge virale de rhinovirus dans un modèle d'infection expérimentale chez des volontaires sains et a diminué la gravité des symptômes chez des patients asthmatiques [80].

Conclusion

L'amélioration des techniques diagnostiques de biologie moléculaire a mis en lumière la place importante des virus respiratoires dans les PAH. Leur documentation au cours des épisodes de PAH, chez les patients immunodéprimés ou aux multiples comorbidités, semble associée à une durée de séjour prolongée en réanimation. L'acquisition intrahospitalière existe, y compris en réanimation et sous ventilation mécanique. Cependant, la définition du caractère nosocomial demeure largement imprécise, notamment parce que les durées d'incubation et d'excrétion varient entre virus et entre individus.

De nombreuses questions demeurent relatives à la pathogénicité respective des différents virus respiratoires, leurs durées de portage et de contagiosité, leurs conditions d'acquisition, leurs rôles dans les co-infections bactérienne, fongique ou virale ou encore leurs impacts pronostiques. Des études prospectives menées en réanimation sont nécessaires. Leurs enseignements aideront à rationaliser l'utilisation des tests de détection et faciliteront l'interprétation de leurs résultats. Elles guideront aussi le clinicien dans l'utilisation future des nombreuses molécules antivirales actuellement en développement clinique chez l'humain.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez-Roisin R, Agustí-Vidal A, (1988) Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93: 318–324
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America, (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 388–416
- Ison MG, Michaels MG, (2009) The AST infectious diseases community of practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 9:S166–S172
- Hammond SP, Gagne LS, Stock SR, Marty FM, Gelman RS, Marasco WA, Poritz MA, Baden LR, (2012) Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray® respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol* 50: 3216–3221
- Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN, (2013) Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG® respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 51: 1137–1141
- Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, Schievelbein S, Banks GG, Storch GA, Arens MQ, Buller RS, Prudent JR, (2007) MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 45: 2779–2786
- Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH, Kim SH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y, Choi SH, (2014) Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 9: e95865
- Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, Descamps D, Timsit JF, Yazdanpanah Y, Visseaux B, (2017) Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *J Clin Virol* 91: 52–57
- Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH, (2017) Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med* 122: 76–80
- Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Huh JW, Sung H, Do KH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y, (2012) Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 325–332
- Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, Martinez MA, Machado C, Piedra PA, Fasce R, Ulloa MT, Fink MC, Lara P, Gebauer M, Chávez F, Avendaño LF, (2013) Community-acquired pneumonia in Chile: the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax* 68: 1000–1006
- Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjala H, (2014) Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 59: 62–70
- Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, Nguyen LBL, Neuville M, Morbier C, Burdet C, Radjou A, Lescure FX, Smonig R, Armand-Lefèvre L, Mourvillier B, Yazdanpanah Y, Soubirou JF, Ruckly S, Houhou-Fidouh N, Timsit JF, (2016) Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 20: 375
- Burk M, El-Kersh K, Saad M, Wiemken T, Ramirez J, Cavallazzi R, (2016) Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 25: 178–188
- Miggins M, Hasan A, Hohmann S, Southwick F, Casella G, Schain D, Liu H, Bihorac A, Moldawer L, Efron P, Ang D, (2011) The potential influence of common viral infections diagnosed during hospitalization among critically ill patients in the United States. *PLoS One* 6: e18890
- Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, Young SA, Chambers ST, Murdoch DR, (2008) Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 63: 42–48
- Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, Vaughn FL, John BB, Miller RR, Higgs E, Randolph AG, Smoot BE, Thompson BT; NHLBI ARDS Network, (2012) Critical illness from 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and bacterial co-infection in the United States. *Crit Care Med* 40: 1487–1498
- Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, Arbogast PG, Halasa NB, Edwards KM, Schaffner W, Craig AS, Griffin MR, (2005) Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med* 118: 285–291
- Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O, Jartti T, Hovi T, Kilpi T, Vainionpää R, (2011) Temporal association between rhinovirus circulation in the community and invasive pneumococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 30: 456–461
- Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Byington CL, (2008) Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 122: 229–237
- Blyth CC, Webb SAR, Kok J, Dwyer DE, van Hal SJ, Foo H, Ginn AN, Kesson AM, Seppelt I, Iredell JR, (2013) The impact of bacterial and viral coinfection in severe influenza. *Influenza Other Respir Viruses* 7: 168–176
- McCullers JA, (2006) Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 19: 571–582
- Blevins LK, Wren JT, Holbrook BC, Hayward SL, Swords WE, Parks GD, Alexander-Miller MA, (2014) Coinfection with *Streptococcus pneumoniae* negatively modulates the size and composition of the ongoing influenza-specific CD8⁺ T cell response. *J Immunol Baltim Md* 193: 5076–5087
- Jamieson AM, Pisman L, Yu S, Gamradt P, Homer RJ, Decker T, Medzhitov R, (2013) Role of tissue protection in lethal respiratory viral-bacterial coinfection. *Science* 340: 1230–1234
- Iverson AR, Boyd KL, McAuley JL, Plano LR, Hart ME, McCullers JA, (2011) Influenza virus primes mice for pneumonia from *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 203: 880–888
- Smith CM, Sandrini S, Datta S, Freestone P, Shafeeq S, Radhakrishnan P, Williams G, Glenn SM, Kuipers OP, Hirst RA, Easton AJ, Andrew PW, O'Callaghan C, (2014) Respiratory syncytial virus increases the virulence of *Streptococcus pneumoniae* by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection. *Am J Respir Crit Care Med* 190: 196–207
- Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H, (2003) Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells *J Infect Dis* 188: 1928–1939
- Wolter N, Tempia S, Cohen C, Madhi SA, Venter M, Moyes J, Walaza S, Malope-Kgokong B, Groome M, du Plessis M, Magomani V, Pretorius M, Hellfersee O, Dawood H, Kahn K, Variava E, Klugman KP, von Gottberg A, (2014) High *Nasopharyngeal pneumococcal* density, increased by viral coinfection, is associated with invasive *Pneumococcal pneumonia*. *J Infect Dis* 210: 1649–1657

29. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG, (2002) Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2: 145–155
30. Falsey AR, Walsh EE, (2000) Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 13: 371–384
31. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA, (2009) Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 9: 291–300
32. Kaiser L, Aubert JD, Pache JC, Deffernez C, Rochat T, Garbino J, Wunderli W, Meylan P, Yerly S, Perrin L, Letovanec I, Nicod L, Tapparel C, Soccac PM, (2006) Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1392–1399
33. Byington CL, Ampofo K, Stockmann C, Adler FR, Herbener A, Miller T, Sheng X, Blaschke AJ, Crisp R, Pavia AT, (2015) Community surveillance of respiratory viruses among families in the Utah Better identification of germs-longitudinal viral epidemiology (BIG-LoVE) Study. *Clin Infect Dis* 61: 1217–1224
34. de Lima CR, Mirandolli TB, Carneiro LC, Tusset C, Romer CM, Andreolla HF, Baethgen LF, Pasqualotto AC, (2014) Prolonged respiratory viral shedding in transplant patients. *Transpl Infect Dis* 16: 165–169
35. Schnell D, Legoff J, Mariotte E, Seguin A, Canet E, Lemiale V, Darmon M, Schlemmer B, Simon F, Azoulay E, (2012) Molecular detection of respiratory viruses in immunocompromised ICU patients: incidence and meaning. *Respir Med* 106: 1184–1191
36. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, Thiébaud ACM, Brochard L; REVA-SRLF A/H1N1v 2009 Registry Group, (2011) Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1200–1206
37. Zlateva KT, Vries JJC de, Coenjaerts FEJ, Loon AM van, Verheij T, Little P, Butler CC, Goossens H, Ieven M, Claas EC; GRACE Study Group, (2014) Prolonged shedding of rhinovirus and reinfection in adults with respiratory tract illness. *Eur Respir J* 44: 169–177
38. Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, Trujillo-Torralbo MB, Elkin S, Kon OM, Cookson WO, Moffatt MF, Johnston SL, (2013) Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 1224–1231
39. Hammond SP, Gagne LS, Stock SR, Marty FM, Gelman RS, Marasco WA, Poritz MA, Baden LR, (2012) Respiratory virus detection in immunocompromised patients with FilmArray[®] respiratory panel compared to conventional methods. *J Clin Microbiol* 50: 3216–3221
40. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuptar S, Stratton CW, Tang YW, Kamboj M, (2012) Comparison of the Lumirex xTAG[®] RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray[®] RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol* 50: 2282–2288
41. Kim HK, Oh SH, Yun KA, Sung H, Kim MN, (2013) Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG[®] respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 51: 1137–1141
42. Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, Schievelbein S, Banks GG, Storch GA, Arens MQ, Buller RS, Prudent JR, (2007) MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 45: 2779–2786
43. van Elden LJR, van Kraaij MGJ, Nijhuis M, Hendriksen KAW, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, van Loon AM, (2002) Polymerase chain reaction is more sensitive than viral culture and antigen testing for the detection of respiratory viruses in adults with hematological cancer and pneumonia. *Clin Infect Dis* 34: 177–183
44. Babady NE, (2013) The FilmArray[®] respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Rev Mol Diagn* 13: 779–788
45. Pillet S, Lardeux M, Dina J, Grattard F, Verhoeven P, Goff JL, Vabret A, Pozzetto B, (2013) Comparative evaluation of six commercialized multiplex PCR kits for the diagnosis of respiratory infections. *PLoS One* 8: e72174
46. Vallières E, Renaud C, (2013) Clinical and economical impact of multiplex respiratory virus assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76: 255–261
47. Visseaux B, Collin G, Ichou H, Charpentier C, Bendhafer S, Dumitrescu M, Allal L, Cojocaru B, Desfrère L, Descamps D, Mandelbrot L, Houhou-Fidouh N, (2017) Usefulness of multiplex PCR methods and respiratory viruses' distribution in children below 15 years old according to age, seasons and clinical units in France: a 3-year retrospective study. *PLoS One* 12: e0172809
48. Visseaux B, Burdet C, Voiriot G, Lescure FX, Chougar T, Brugière O, Crestani B, Casalino E, Charpentier C, Descamps D, Timsit JF, Yazdanpanah Y, Houhou-Fidouh N, (2017) Prevalence of respiratory viruses among adults, by season, age, respiratory tract region and type of medical unit in Paris, France, from 2011 to 2016. *PLoS One* 12: e0180888
49. Yu X, Lu R, Wang Z, Zhu N, Wang W, Julian D, Chris B, Lu J, Tan W, (2012) Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an emergency department in Beijing. *PLoS One* 7: e32174
50. Das D, Le Floch H, Houhou N, Epelboin L, Hausfater P, Khalil A, Ray P, Duval X, Claessens YE, Leport C; ESCAPED Study Group, (2015) Viruses detected by systematic multiplex polymerase chain reaction in adults with suspected community-acquired pneumonia attending emergency departments in France. *Clin Microbiol Infect* 21: 608.e1–608
51. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Grijalva CG, Anderson EJ, Courtney DM, Chappell JD, Qi C, Hart EM, Carroll F, Trabue C, Donnelly HK, Williams DJ, Zhu Y, Arnold SR, Ampofo K, Waterer GW, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, McCullers JA, Pavia AT, Edwards KM, Finelli L; CDC EPIC Study Team, (2015) Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US Adults. *N Engl J Med* 373: 415–427
52. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, Moon SM, Cho OH, Park KH, Chong YP, Kim SH, Huh JW, Sung H, Do KH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y, (2012) Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 325–332
53. Voiriot G, Visseaux B, Cohen J, Nguyen LBL, Neuville M, Morbieu C, Burdet C, Radjou A, Lescure FX, Smonig R, Armand-Lefèvre L, Mourvillier B, Yazdanpanah Y, Soubirou JF, Ruckly S, Houhou-Fidouh N, Timsit JF, (2016) Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Crit Care* 20: 375
54. Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure FX, Descamps D, Timsit JF, Yazdanpanah Y, Visseaux B, (2017) Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: a single-center retrospective study. *J Clin Virol* 91: 52–57
55. Hong HL, Hong SB, Ko GB, Huh JW, Sung H, Do KH, Kim SH, Lee SO, Kim MN, Jeong JY, Lim CM, Kim YS, Woo JH, Koh Y, Choi SH, (2014) Viral infection is not uncommon in adult patients with severe hospital-acquired pneumonia. *PLoS One* 9: e95865

56. Loubet P, Loulergue P, Galtier F, Launay O, (2016) Seasonal influenza vaccination of high-risk adults. *Expert Rev Vaccines* 15: 1507–1518
57. Guthmann JP, Fonteneau L, Ciotti C, Bouvet E, Pellissier G, Lévy-Bruhl D, Abiteboul D, (2011) Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoïn, 2009. *Bull Epidemiol Hebd* 35–36: 376–378
58. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L, (2014) Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. *Clin Infect Dis* 58: 50–57
59. Seto WH, Tsang D, Yung RWH, Ching TY, Ng TK, Ho M, Ho LM, Peiris JS; Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority, (2003) Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet Lond Engl* 361: 1519–1520
60. Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC, (2013) Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 7: 738–749
61. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair S, Jones MA, Thorning S, Conly JM, (2011) Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses [Internet]. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; [cité le 1^{er} mars 2018]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com.gate2.inist.fr/doi/10.1002/14651858.CD006207.pub4/abstract>
62. Simon A, Khurana K, Wilkesmann A, Müller A, Engelhart S, Exner M, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Groothuis JR, Bode U, (2006) Nosocomial respiratory syncytial virus infection: impact of prospective surveillance and targeted infection control. *Int J Hyg Environ Health* 209: 317–324
63. HCSP, (2015) Prévention de la grippe et des infections respiratoires virales saisonnières [Internet]. Haut Conseil de la santé publique, Paris [cité le 1^{er} mars 2018]. Available from: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefi=522>
64. Actualisation des précautions standard [Internet]. SF2H [cité le 1^{er} mars 2018] Available from: <https://sf2h.net/publications/actualisation-precautions-standard-2017>
65. Chan-Tack KM, Kim C, Moruf A, Birnkrant DB, (2015) Clinical experience with intravenous zanamivir under an Emergency IND program in the United States (2011–2014) *Antivir Ther* 20: 561–564
66. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, Gupta SK, Merino E, Garot D, Chapman MJ, Jacobs F, Rodriguez-Noriega E, Husa P, Shortino D, Watson HA, Yates PJ, Peppercorn AF, (2017) Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 5: 135–146
67. Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, Chu DW, Ohashi Y, (2010) Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: a double-blind, randomized, non-inferiority clinical trial. *Clin Infect Dis* 51: 1167–1175
68. Moss RB, Hansen C, Sanders RL, Hawley S, Li T, Steigbigel RT, (2012) A phase 2 study of DAS181, a novel host directed antiviral for the treatment of influenza infection. *J Infect Dis* 206: 1844–1851
69. Beard OE, Freifeld A, Ison MG, Lawrence SJ, Theodoropoulos N, Clark NM, Razonable RR, Alangaden G, Miller R, Smith J, Young JA, Hawkinson D, Pursell K, Kaul DR, (2016) Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern respiratory virus collaborative. *Transpl Infect Dis* 18: 210–215
70. Gross AE, Bryson ML, (2015) Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections: a systematic review. *Ann Pharmacother* 49: 1125–1135
71. Neemann K, Freifeld A, (2015) Respiratory syncytial virus in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation. *Curr Infect Dis Rep* 17: 490
72. Heylen E, Neyts J, Jochmans D, (2017) Drug candidates and model systems in respiratory syncytial virus antiviral drug discovery. *Biochem Pharmacol* 127: 1–12
73. Gottlieb J, Zamora MR, Hodges T, Musk AW, Sommerwerk U, Dilling D, Arcasoy S, DeVincenzo J, Karsten V, Shah S, Bettencourt BR, Cehelsky J, Nochur S, Gollob J, Vaishnav A, Simon AR, Glanville AR, (2016) ALN-RSV01 for prevention of bronchiolitis obliterans syndrome after respiratory syncytial virus infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 35: 213–221
74. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, McBride S, Lambkin-Williams R, Jordan R, Xin Y, Ramanathan S, O'Riordan T, Lewis SA, Li X, Toback SL, Lin SL, Chien JW, (2014) Oral GS-5806 activity in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 371: 711–722
75. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, Lambkin-Williams R, Smith P, Zhang Q, Beigelman L, Blatt LM, Fry J, (2015) Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med* 373: 2048–2058
76. Weigt SS, Gregson AL, Deng JC, Lynch JP, Belperio JA, (2011) Respiratory viral infections in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med* 32: 471–493
77. Salvatore M, Satlin MJ, Jacobs SE, Jenkins SG, Schuetz AN, Moss RB, Van Besien K, Shore T, Soave R, (2016) DAS181 for treatment of parainfluenza virus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients at a single center. *Biol Blood Marrow Transplant* 22: 965–970
78. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, El Chaer F, Chemaly RF, (2016) Human metapneumovirus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: a systematic review. *Cancer Lett* 379: 100–106
79. Hayden FG, Herrington DT, Coats TL, Kim K, Cooper EC, Villano SA, Liu S, Hudson S, Pevear DC, Collett M, McKinlay M; Pleconaril Respiratory Infection Study Group, (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. *Clin Infect Dis* 36: 1523–1532
80. Matz J, (2013) Vapendavir for the treatment of naturally acquired rhinovirus infection in asthmatic adults: effect on asthma control in a phase 2 clinical trial [Internet]. In: D31. Respiratory tract infection and inflammation: from animal models to human studies. American Thoracic Society; [cité le 22 février 2018]. Pages A5497–A5497. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrcm-conference.2013.187.1_MeetingAbstracts.A5497