

## Réactivations à herpès virus (HSV, CMV) en réanimation : qui et quand traiter ?

### Treatment of HSV and CMV Reactivations in the Intensive Care Unit: Who and When?

C.-E. Luyt · G. Hékimian · N. Bréchet

Reçu le 25 mars 2019 ; accepté le 3 juin 2019  
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

**Résumé** Les réactivations à herpès simplex virus (HSV) et à cytomégalovirus (CMV) sont fréquentes chez le patient non immunodéprimé de réanimation. La réactivation HSV est localisée aux voies aériennes ; elle débute au niveau oropharyngé, progresse de façon descendante avec la contamination des voies aériennes distales et peut aboutir, chez certains malades, à une véritable bronchopneumonie herpétique. Elle est en outre associée à un pronostic défavorable. Le traitement prophylactique et préemptif des réactivations HSV ne peut pas être préconisé à l'heure actuelle. Le traitement curatif repose sur un avis d'experts, chez des malades présentant soit une charge virale élevée dans les voies aériennes distales, soit des signes cytologiques d'atteinte parenchymateuse pulmonaire sur les cellules recueillies lors du lavage bronchoalvéolaire. La réactivation CMV sanguine est fréquente et peut être isolée ou associée à une réactivation/atteinte pulmonaire et est aussi associée à un pronostic défavorable. Le traitement prophylactique de la réactivation CMV ne peut pas être préconisé, et le traitement préemptif est en cours d'évaluation. À l'heure actuelle, le traitement curatif des maladies pulmonaires à CMV repose soit sur des signes histologiques d'atteinte pulmonaire, soit sur un faisceau d'arguments clinicobiologiques évoquant une possible maladie à CMV.

**Mots clés** Pneumonie · Réactivation virale · Herpès simplex virus · Cytomégalovirus · Réanimation

**Abstract** Herpes simplex virus (HSV) and cytomegalovirus (CMV) reactivations are frequent in non-immunosuppressed patient hospitalized in the intensive care unit. HSV reactiva-

tion is localized in the airways; it starts in the throat, then infects the lower respiratory tract and can, in few patients, lead to a true HSV bronchopneumonitis. HSV reactivation is associated with unfavorable outcome. Prophylactic and preemptive treatments of HSV reactivations cannot be recommended to date. Curative treatment is based on expert opinion, in patients with either high HSV virus load in the lower respiratory tract or in patients with cytological signs of parenchymal involvement in cells obtained during bronchoalveolar lavage. Blood CMV reactivation is frequent, can be isolated or associated with lung reactivation and/or infection, and is also associated with unfavorable outcome. Prophylactic treatment of CMV reactivation cannot be recommended, and preemptive treatment is currently under investigation. Curative treatment of patients with CMV lung disease is based either on histological signs of lung involvement on lung biopsies or on a bundle of clinical and biological arguments suggesting CMV infection.

**Keywords** Pneumonia · Virus reactivation · Herpes simplex virus · Cytomegalovirus · Intensive care unit

Les virus du groupe herpès (Herpesviridae) sont des virus latents, qui après une primo-infection ayant lieu en général dans l'enfance, restent quiescents dans l'organisme. Ils peuvent, à l'occasion d'une agression ou d'une immunosuppression, se réactiver. L'herpès simplex virus (HSV) et le cytomégalovirus (CMV) sont les plus fréquents, 50 à 80 % de la population adulte étant séropositive pour HSV et/ou CMV. Leur réactivation peut être asymptomatique ou au contraire entraîner une maladie virale : éruption labiale, méningoencéphalite ou pneumonie pour HSV ; pneumonie, atteinte digestive ou hématologique pour CMV.

Chez les patients non immunodéprimés hospitalisés en réanimation, il existe après la phase inflammatoire initiale (déclenchée par la maladie qui a amené le malade en réanimation) un état anti-inflammatoire avec immunoparalysie [1]. Cette période d'immunoparalysie est propice à

C.-E. Luyt (✉) · G. Hékimian · N. Bréchet  
Service de médecine intensive-réanimation,  
institut de cardiologie, université Paris-VI–Pierre-et-Marie-Curie,  
groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière,  
Assistance publique–Hôpitaux de Paris,  
47–83, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France  
e-mail : charles-edouard.luyt@psl.aphp.fr

l'apparition de maladies infectieuses, notamment les infections bactériennes nosocomiales, mais aussi à la réactivation de virus latents [1].

Le but de cette revue est de faire le point sur les réactivations virales à Herpesviridae chez les sujets non immunodéprimés en réanimation, en se focalisant sur HSV et CMV.

## Herpès simplex virus

L'atteinte respiratoire à HSV est une atteinte descendante : la réactivation virale a initialement lieu au niveau de la gorge, puis contamine les voies aériennes inférieures [2]. Chez certains malades, une véritable bronchopneumonie herpétique avec une atteinte du parenchyme pulmonaire peut se développer [3].

### Épidémiologie

La fréquence de la réactivation virale est variable suivant les études publiées et le lieu de la détection (gorge vs voies aériennes inférieures), mais on estime que 20 à 50 % des malades hospitalisés en réanimation vont présenter une réactivation HSV dans la gorge, en moyenne trois à cinq jours après l'admission en réanimation [3–7]. La colonisation de l'arbre trachéobronchique survient chez 20 à 65 % des patients ventilés [3–7], en médiane sept jours après le début de la ventilation mécanique et avec un pic de charge virale au 12<sup>e</sup> jour [8]. La survenue d'une bronchopneumonie herpétique est plus rare et concerne une population de patients ventilés de façon prolongée : dans une étude chez 201 patients ventilés depuis plus de quatre jours et suspects de pneumonie acquise sous ventilation mécanique, 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 sur les cellules recueillies dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire, témoin de l'atteinte du parenchyme pulmonaire [3]. Cette bronchopneumonie herpétique survient en médiane après 14 jours de ventilation mécanique. Le diagnostic de bronchopneumonie herpétique par l'examen cytologique du liquide de LBA est difficile à implémenter en routine. L'utilisation de la charge virale HSV dans le liquide de LBA pourrait être une approche alternative. La charge virale est déterminée à partir de la détection par PCR de l'ADN d'HSV dans le liquide de LBA. Cette approche est fondée 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  $8 \times 10^4$  copies d'HSV par million de cellules avait une sensibilité de 81 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : [69–90]) et une spécificité de 83 % (IC 95 % : [71–91]) pour le diagnostic de bronchopneumo-

nie herpétique [3]. Ce seuil ( $10^5$  copies d'HSV/ml) est d'ailleurs celui qui a été retrouvé comme associé à un pronostic défavorable (cf. infra) [4]. En résumé, l'utilisation de la charge virale dans le liquide de LBA permet de différencier la réactivation HSV de la bronchopneumonie HSV ; une charge virale basse permet d'éliminer une bronchopneumonie HSV avec une bonne spécificité, une charge virale supérieure à  $10^5$  copies/ml de liquide de LBA étant fortement évocatrice de maladie virale [3,4,9].

### Pronostic

L'impact pronostique des réactivations HSV chez les malades non immunodéprimés de réanimation est difficile à évaluer, même si la réactivation HSV est associée à un pronostic défavorable. Une méta-analyse ayant inclus 12 études observationnelles a retrouvé une association entre réactivation HSV et mortalité : les patients présentant une réactivation HSV avaient une surmortalité avec un odds ratio (OR) à 1,8 (IC 95 % : [1,2–2,6]) [10]. De plus, Linszen et al. ont montré que les patients ayant une charge virale HSV dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire supérieure à  $10^5$  copies d'HSV par millilitre de liquide de LBA avaient une mortalité plus élevée que ceux ayant une charge virale inférieure à ce seuil [4]. Cependant, si cette relation entre réactivation HSV et mortalité existe, la causalité reste difficile à déterminer : l'association entre réactivation/maladie à HSV et surmortalité peut effectivement s'expliquer soit par une morbidité propre (le virus HSV entraîne une atteinte des voies aériennes qui entraîne des lésions pulmonaires et fait le lit de l'infection bactérienne secondaire), soit par le fait que ce sont les malades les plus graves qui vont avoir une réactivation HSV. À l'heure actuelle, il n'existe aucun argument qui fasse prévaloir une hypothèse par rapport à l'autre.

### Qui dépister ?

Il n'existe pas de consensus sur qui et quand dépister à la recherche d'une réactivation HSV. Les auteurs préconisent de dépister la réactivation HSV chez les malades immunocompétents sous ventilation mécanique invasive depuis plus de quatre jours, lorsqu'ils présentent une suspicion de pneumonie acquise sous ventilation mécanique. Le dépistage recommandé par les auteurs s'effectue par recherche virale par PCR effectuée sur le liquide de LBA, avec quantification de la charge virale si cela est possible. En fonction des disponibilités locales, l'examen anatomopathologique du liquide de LBA à la recherche d'un effet cytopathogène est recommandé par les auteurs. Le même type de dépistage s'applique pour les malades immunodéprimés. Il s'agit là d'un simple avis d'experts.

## Traitement

Il n'existe que peu de données sur le traitement des malades présentant une réactivation HSV. Le tableau 1 résume les principales études disponibles. Une seule étude randomisée ayant inclus 38 patients avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a évalué l'intérêt de l'aciclovir en prophylaxie de la réaction HSV [11]. Si dans cette étude l'aciclovir permettait de diminuer la réactivation HSV dans la gorge et les voies aériennes, il n'avait aucun effet sur la durée de ventilation mécanique et la mortalité [11]. Plus récemment, 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 vs 57 % dans le groupe non traité) [3]. Traen et al. ont évalué, dans une étude rétrospective, l'impact d'un traitement par aciclovir chez 106 malades ayant une réactivation HSV, comparés à 106 malades ayant aussi une réactivation HSV mais n'ayant pas reçu d'aciclovir [12]. Les auteurs ont retrouvé que, parmi les patients ayant une réactivation HSV dans le LBA, la mortalité en réanimation des patients ayant reçu de l'aciclovir ( $n = 29$ ) était inférieure à celle des patients n'en ayant pas reçu ( $n = 21$ ), respectivement 20,7 et 47,6 %,  $p$  inférieur à 0,05, la différence persistant après ajustement sur un score de propension [12]. La mortalité en réanimation des patients ayant une réactivation HSV dans les voies aériennes (aspirations trachéales) n'était-elle pas différente chez les malades traités vs ceux non traités [12] ? Cependant, ces deux études étaient observationnelles, prospective pour l'une [3] et rétrospective pour l'autre [12] ; les raisons pour lesquelles certains malades ont reçu de l'aciclovir et d'autres non ne sont pas connues [12]. On peut donc difficilement tirer des conclusions sur l'intérêt d'un traitement curatif, en l'absence de données solides dans la littérature.

### Réactivation HSV : qui traiter ?

En matière de traitement antiviral, on distingue trois stratégies de traitement : le traitement prophylactique, qui consiste à administrer un traitement avant l'apparition de la réactivation virale ; le traitement préemptif, qui consiste à traiter lorsqu'il existe une réactivation virale, mais 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). Au vu des données de la littérature, on ne peut pas recommander de traitement prophylactique par aciclovir chez les malades non immunodéprimés hospitalisés en réanimation (un seul essai randomisé de petite taille mais négatif). Une seule étude a évalué l'intérêt d'un traitement préemptif, l'étude PTH (Preemptive

Treatment for Herpesviridae). Cette dernière a inclus 240 malades avec une réactivation HSV oropharyngée, qui ont été randomisés pour recevoir 14 jours d'aciclovir à la posologie de 15 mg/kg par jour ou un placebo (PHRC national 2011, Clinical Trials n° NCT02152358). Il n'existait aucune différence entre les deux bras de traitement sur le critère de jugement principal, à savoir le nombre de jours vivants sans ventilation mécanique à j60 (données personnelles présentées au congrès Réanimation 2019). Le traitement curatif n'a lui été évalué qu'à partir d'études rétrospectives ou observationnelles prospectives. Bien qu'il n'existe que peu de données dans la littérature, les auteurs recommandent un traitement par aciclovir en cas de bronchopneumonie herpétique définie par des signes cliniques de pneumonie, la présence du virus associée à un effet cytopathogène spécifique [3], ou en cas de charge virale dans le LBA supérieure à  $10^5$  copies/ml [9,13]. Il ne s'agit cependant que d'un simple avis d'experts. Chez les malades immunodéprimés, il est probablement légitime de proposer un traitement par aciclovir en cas de lésions herpétiques buccolabiales, de réactivation HSV détectée dans les prélèvements respiratoires ou de bronchopneumonie herpétique. Là encore, il ne s'agit que d'un avis d'expert.

## Cytomégalovirus

Comme l'HSV, le CMV peut se réactiver chez les patients non immunodéprimés hospitalisés en réanimation. À la différence de l'HSV qui ne donne qu'une atteinte pulmonaire, le CMV peut donner soit une réactivation sanguine isolée, soit une atteinte pulmonaire.

### Épidémiologie

La réactivation CMV dans le sang a surtout été étudiée chez des malades séropositifs pour le CMV. Pour résumer les principales études, la réactivation CMV survient chez environ un tiers des patients séropositifs, dans un délai de 4 à 12 jours après l'admission en réanimation. La réactivation CMV dans le poumon est plus rare ; elle est retrouvée chez 5 % des malades sous ventilation mécanique [14] ; cependant, lorsqu'on la recherche dans une population de patients présentant un œdème pulmonaire lésionnel sans diagnostic étiologique retrouvé et ayant une durée de ventilation mécanique prolongée, on peut retrouver des signes histologiques de pneumonie à CMV chez 30 % d'entre eux [15,16]. Une récente méta-analyse ayant inclus 18 études observationnelles a retrouvé que 27 % des patients avaient une réactivation à CMV [17] ; cependant, cette méta-analyse regroupait des études hétérogènes, avec des méthodes diagnostiques variées.

<b>Tableau 1</b> Principales études ayant évalué le traitement anti-Herpesviridae (HSV et CMV) en réanimation			
<b>Auteur, année</b>	<b>Méthodologie/type de traitement évalué</b>	<b>Population</b>	<b>Résultat</b>
<b>Traitement anti-HSV (aciclovir)</b>			
Tuxen et al. 1987 [11]	Étude randomisée en double insu 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 $21 \pm 19$ j dans le bras aciclovir, $15 \pm 12$ j dans le bras placebo ( $p = NS$ )
Camps 2002 [23]	Étude observationnelle prospective Traitement curatif	64 patients avec un prélèvement respiratoire positif pour HSV ; 28 ayant reçu de l'aciclovir	Mortalité 43 % patients traités vs 53 % patients non traités ( $p = NS$ )
Luyt et al. 2007 [3]	Étude observationnelle prospective Traitement curatif	42 patients ayant une bronchopneumonie herpétique ; 19 ayant reçu de l'aciclovir, 23 sans traitement	Mortalité 37 % patients traités vs 57 % patients non traités ( $p = NS$ ) OR ajusté : 0,62 (IC 95 % : [0,16–2,34]) aciclovir vs aucun traitement
Traen et al. 2014 [12]	Étude observationnelle rétrospective Traitement curatif	212 patients avec une réactivation HSV ; 106 traités par aciclovir et 106 non traités	Mortalité hospitalière 37,7 % patients traités vs 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
<b>Traitement anti-CMV (valganciclovir ou ganciclovir)</b>			
Limaye et al. 2017 [21]	Étude randomisée en double insu Traitement prophylactique	160 patients séropositifs pour le CMV randomisés pour recevoir du ganciclovir ( $n = 84$ ) ou un placebo ( $n = 72$ )	Pas de différence sur la variation du taux d'IL-6 à j14 (critère de jugement principal) Nombre de jours vivants sans ventilation : 23 [16–25] j dans le bras ganciclovir vs 20 [8–24] j dans le bras placebo, $p = 0,05$
Cowley et al. 2017 [22]	Étude randomisée en double insu Traitement prophylactique	124 patients séropositifs pour le CMV randomisés pour recevoir du valganciclovir ( $n = 46$ ), du valaciclovir ( $n = 34$ ) ou un placebo ( $n = 44$ )	Diminution de la réactivation CMV dans les groupes valganciclovir et valaciclovir vs placebo, mais mortalité à 28 jours plus importante dans le bras valaciclovir (41,6 %) que dans les bras valganciclovir (21,7 %) et placebo (15,9 %)
HSV : herpès simplex virus ; CMV : cytomégalovirus ; VM : ventilation mécanique ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> ; PAVM : pneumonie acquise sous ventilation mécanique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë			

La particularité des réactivations CMV chez les patients non immunodéprimés de réanimation est qu'il n'existe aucune étude ayant évalué le lien entre réactivation CMV et maladie à CMV, que ce soit pour la réactivation détectée dans le sang ou la maladie pulmonaire à CMV [14,18,19]. L'atteinte pulmonaire à CMV a quant à elle été diagnostiquée exclusivement à partir de parenchyme pulmonaire issu de biopsies ou d'autopsies [15,16]. L'examen cytologique des cellules recueillies lors du LBA à la recherche d'un effet cytopathogène caractéristique pourrait, comme pour HSV, éviter de recourir à la biopsie pulmonaire ; cependant, cette technique est probablement moins sensible pour la pneumonie à CMV que pour la bronchopneumonie à HSV : dans une étude évaluant l'incidence des pneumonies à CMV, seul un patient sur les 11 ayant une maladie pulmonaire à CMV avait un effet cytopathogène sur les cellules recueillies dans le LBA [14]. L'utilisation de la charge virale dans le LBA pourrait permettre de remplacer l'examen cytologique/histologique dans un futur proche, cependant sa validité ainsi que le seuil (nombre de copies de virus/ml) restent à déterminer : aucune étude n'a évalué l'association entre charge virale dans le LBA et maladie pulmonaire à CMV chez le patient immunocompétent de réanimation. Les kits modernes permettent la détection d'ADN de CMV dans le LBA à un seuil très bas, inférieur à 150 UI/ml, soit environ inférieur à 50 copies/ml.

En résumé, il est plus que probable qu'il existe un lien entre charge virale CMV dans le sang et/ou dans le poumon et respectivement maladie à CMV et pneumonie à CMV ; cependant, des études sont encore nécessaires pour le confirmer et pour déterminer si un seuil de charge virale CMV dans le sang et/ou le poumon permet d'en faire le diagnostic.

### Pronostic

Deux méta-analyses ont retrouvé qu'il existait une association entre réactivation CMV et mortalité ; les malades ayant une réactivation CMV (quelles que soient sa localisation et la technique diagnostique employée) avaient une mortalité plus importante que ceux n'en ayant pas [10,17]. De façon intéressante, certaines études ont montré qu'il existait une corrélation entre charge virale et pronostic : ainsi, Limaye et al. ont montré que plus la charge virale CMV dans le sang était élevée, plus le pronostic était péjoratif, sans malheureusement donner de seuil [18]. Comme avec l'HSV, cette association entre réactivation CMV et surmortalité ne permet pas d'affirmer la causalité ; on ne se sait pas si la réactivation CMV a une morbidité propre ou s'il s'agit juste d'un témoin de la gravité de la maladie. La réactivation CMV peut entraîner des atteintes systémiques (pneumonies, atteintes digestives ou hépatiques...) ou majorer une immunosuppression par l'action du virus sur les leucocytes, elle-même pouvant entraîner des complications infectieuses nosoco-

miales générant une surmortalité [13]. Mais, à l'inverse, on peut aussi supposer que la réactivation CMV survient chez les malades les plus graves, ceux qui ont une immunoparalysie plus importante.

### Qui dépister ?

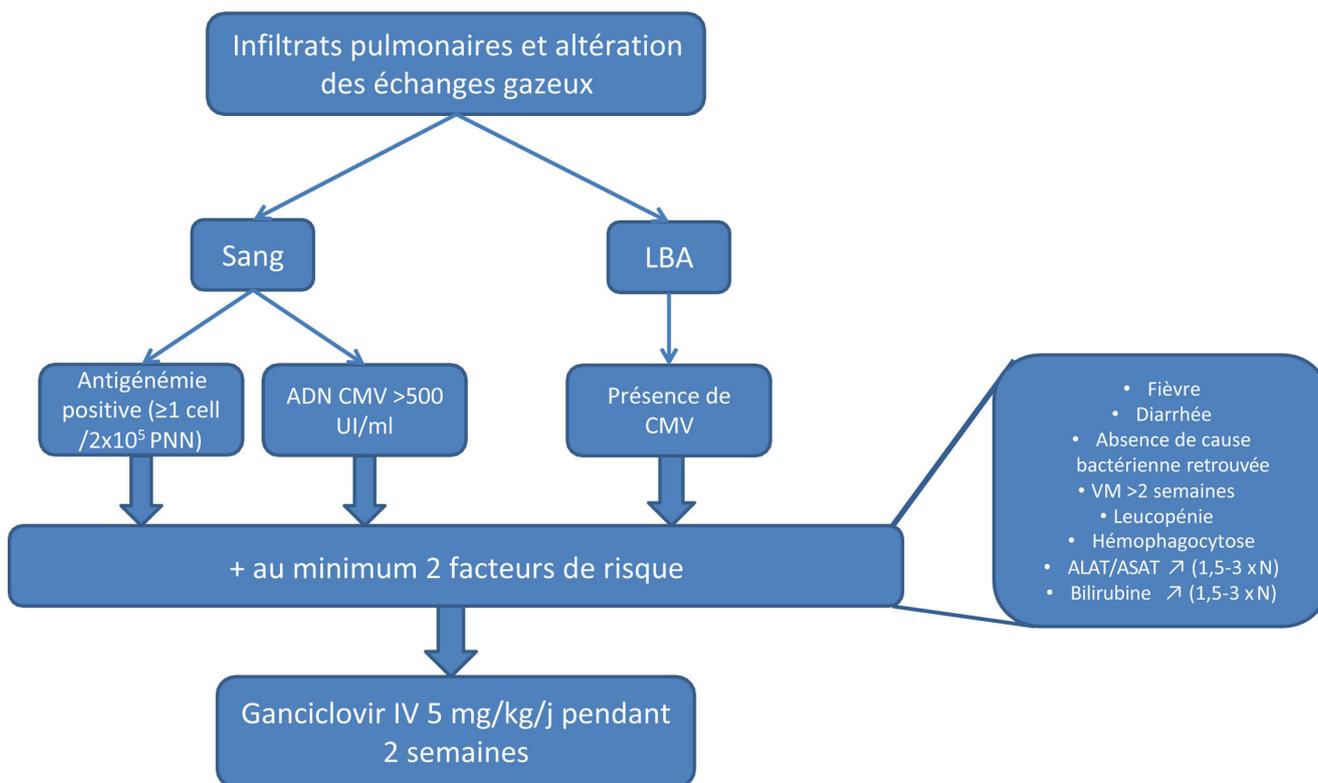
Il n'existe pas de consensus sur qui dépister. Les auteurs recommandent de rechercher une réactivation CMV dans le liquide de LBA lorsqu'il existe un SDRA persistant non expliqué chez des malades immunocompétents ventilés depuis plus d'une semaine, avec ou sans signe extrapulmonaire [20]. Les auteurs recommandent de rechercher une réactivation CMV dans le sang par PCR lorsqu'il existe une suspicion de maladies à CMV : hépatite, colite, cytopénies sanguines non expliquées. Il ne s'agit que d'un simple avis d'expert.

### Traitement

L'intérêt d'un traitement anti-CMV a été évalué par deux essais randomisés récents qui ont testé l'intérêt du ganciclovir en prophylaxie (Tableau 1). Limaye et al. ont évalué, dans un essai randomisé contre placebo, l'intérêt d'un traitement prophylactique par ganciclovir chez 160 malades séropositifs pour le CMV et hospitalisés pour un sepsis ou un traumatisme avec insuffisance respiratoire aiguë [21]. Le but de cette étude était de montrer qu'une prophylaxie par ganciclovir permettait de réduire les taux d'interleukine-6 (IL-6) par rapport à un placebo. Cette étude n'a pas démontré la supériorité du ganciclovir pour réduire le taux d'IL-6, en revanche, les malades traités par ganciclovir avaient un nombre de jours vivants sans ventilation mécanique plus important que les autres, particulièrement dans le sous-groupe des patients ayant un sepsis, sans différence de mortalité entre les deux groupes [21]. La seconde étude a évalué l'intérêt d'une prophylaxie anti-CMV par valganciclovir ou valaciclovir par rapport à un placebo [22]. Dans cette étude, 124 patients ont été randomisés pour recevoir du valganciclovir ( $n = 46$ ), du valaciclovir ( $n = 34$ ) ou un placebo ( $n = 44$ ). L'inclusion des malades dans le bras valaciclovir a été arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité dans ce bras. Comparé au placebo, le traitement par valganciclovir a permis de diminuer le nombre de réactivations virales, mais sans effet sur la morbidité [22].

### Réactivation CMV : qui traiter ?

En résumé, on ne peut pas recommander d'administrer un traitement prophylactique par ganciclovir ou valganciclovir chez les patients de réanimation non immunodéprimés et séropositifs pour le CMV. L'intérêt d'un traitement préemptif n'a pas été évalué à l'heure actuelle. L'essai PTH mené actuellement en France et qui prévoit de randomiser



**Fig. 1** Algorithme de traitement des réactivations CMV proposé par Papazian et al. [20]. LBA : lavage bronchoalvéolaire ; CMV : cytomégalovirus ; ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; VM : ventilation mécanique ; PNN : polynucléaires neutrophiles

240 malades avec une réactivation CMV sanguine permettra peut-être de répondre à cette question (PHRC national 2011, Clinical Trials n° NCT02152358). Bien qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature chez les malades de réanimation, il paraît logique de recommander un traitement curatif de la maladie à CMV (par exemple pneumonie à CMV), lorsque celle-ci est histologiquement documentée. Une autre stratégie est celle proposée par Papazian et al. [20] et décrite sur la figure 1 ; elle consiste à administrer du ganciclovir en fonction de l'existence de signes respiratoires et de facteurs de risque spécifiques ou d'atteinte biologique extrapulmonaire. Cette stratégie reste cependant à évaluer.

## Conclusion

La réactivation HSV est fréquente chez le patient non immunodéprimé de réanimation ; elle débute au niveau oropharyngé, progresse de façon descendante avec contamination des voies aériennes distales et peut aboutir, chez certains malades, à une véritable bronchopneumonie herpétique. La réactivation CMV sanguine est fréquente et peut être isolée ou associée à une réactivation pulmonaire. Les réactivations HSV et CMV sont toutes les deux associées à un pronostic

défavorable, mais l'impact d'un traitement reste à déterminer : le traitement prophylactique de la réactivation CMV ou HSV ne peut pas être préconisé ; le traitement préemptif est en cours d'évaluation (étude PTH, PHRC national 2011, Clinical Trials n° NCT02152358). À l'heure actuelle, le traitement curatif des maladies à CMV ou HSV chez les patients de réanimation repose sur un avis d'experts chez des malades présentant soit une charge virale élevée ou des signes cytologiques d'atteinte parenchymateuse pulmonaire pour HSV, soit des signes histologiques d'atteinte pulmonaire ou un faisceau d'arguments clinicobiologiques pour CMV.

**Liens d'intérêts :** Charles-Édouard Luyt a reçu des honoraires de BioMérieux, ThermoFischer Brahms, MSD, Faron, Aerogen, Carmat, Bayer Healthcare, sans relation avec le présent article. Guillaume Hékimian et Nicolas Bréchet déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- 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 CE, Bréchet N, Chastre J, (2014) What role do viruses play in nosocomial pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 27: 194–199. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000049>
3. Luyt CE, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton MH, Nieszkowska A, Trouillet JL, Capron F, Agut H, Gibert C, Chastre J, (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>
4. Linssen CFM, Jacobs JA, Stelma FF, van Mook WN, Terporten P, Vink C, Drent M, Bruggeman CA, Smismans A, (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>
5. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, Weyler J, Bossaert LL, Mentens Y, Ieven M, (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)
6. Ong GM, Lowry K, Mahajan S, Wyatt DE, Simpson C, O'Neill HJ, McCaughey C, Coyle PV, (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>
7. Costa C, Sidoti F, Saldan A, Sinesi F, Balloco C, Simeone S, Lorusso M, Mantovani S, Merlino C, Solidoro P, Cavallo R, (2012) Clinical impact of HSV-1 detection in the lower respiratory tract from hospitalized adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18: E305–E307. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03882.x>
8. De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, Van Vaerenbergh K, Boel A, Demeyer I, Creemers L, De Beenhouwer H, (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>
9. Luyt CE, Combes A, Nieszkowska A, Trouillet JL, Chastre J, (2008) Viral infections in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 14: 605–608. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32830f1e12>
10. Coisel Y, Bousbia S, Forel JM, Hraiech S, Lascola B, Roch A, Zandotti C, Million M, Jaber S, Raoult D, Papazian L, (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>
11. 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>
12. Traen S, Bochanen N, Ieven M, Schepens T, Bruynseels P, Verbrugghe W, Jorens PG, (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>
13. Forel JM, Martin-Loeches I, Luyt CE, (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>
14. Chiche L, Forel JM, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-Servent J, Gainnier M, Zandotti C, Papazian L, (2009) Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 37: 1850–1857. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819ffe6>
15. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, Pierrin G, Gouin F, (1996) Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 84: 280–287
16. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, Donati Y, Bonnetty M, Zandotti C, Thomas P, (2007) A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 35: 755–762. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000257325.88144.30>
17. Li X, Huang Y, Xu Z, Zhang R, Liu X, Li Y, Mao P, (2018) Cytomegalovirus infection and outcome in immunocompetent patients in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 18: 289. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3195-5>
18. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, Gibran NS, Huang ML, Santo Hayes TK, Corey L, Boeckh M, (2008) Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 300: 413–422. <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.413>
19. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, Eledjam JJ, (2005) Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 127: 233–241. <https://doi.org/10.1378/chest.127.1.233>
20. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, Forel JM, (2016) Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med* 42: 28–37. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4066-9>
21. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R, Exline MC, Files DC, Morris PE, Frankel SK, Mikkelsen ME, Hite D, Enfield KB, Steingrub J, O'Brien J, Parsons PE, Cuschieri J, Wunderink RG, Hotchkin DL, Chen YQ, Rubenfeld GD, Boeckh M, (2017) Effect of ganciclovir on IL-6 levels among cytomegalovirus-seropositive adults with critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 318: 731–740. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.10569>
22. Cowley NJ, Owen A, Shiels SC, Millar J, Woolley R, Ives N, Osman H, Moss P, Bion JF, (2017) Safety and efficacy of antiviral therapy for prevention of cytomegalovirus reactivation in immunocompetent critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 177: 774–783. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.0895>
23. Camps K, Jorens PG, Demey HE, Pattyn SR, Leven M, (2002) Clinical significance of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21(10): 758–759. <https://doi.org/10.1007/s10096-002-0809y>