



Pneumopathie à HSV: mythe ou réalité?

Dr Perrine BORTOLOTTI

JRPI 2021

Histoire naturelle des infections à HSV

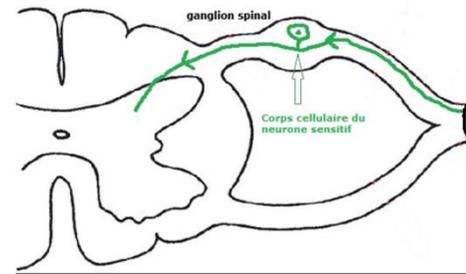
Histoire naturelle des infections à HSV

Primo-infection
souvent asymptomatique

p = 70% adultes



Latence
persistance à vie dans les cellules cibles



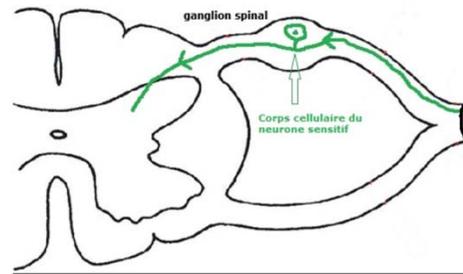
Histoire naturelle des infections à HSV

Primo-infection
souvent asymptomatique

$p = 70\%$ adultes

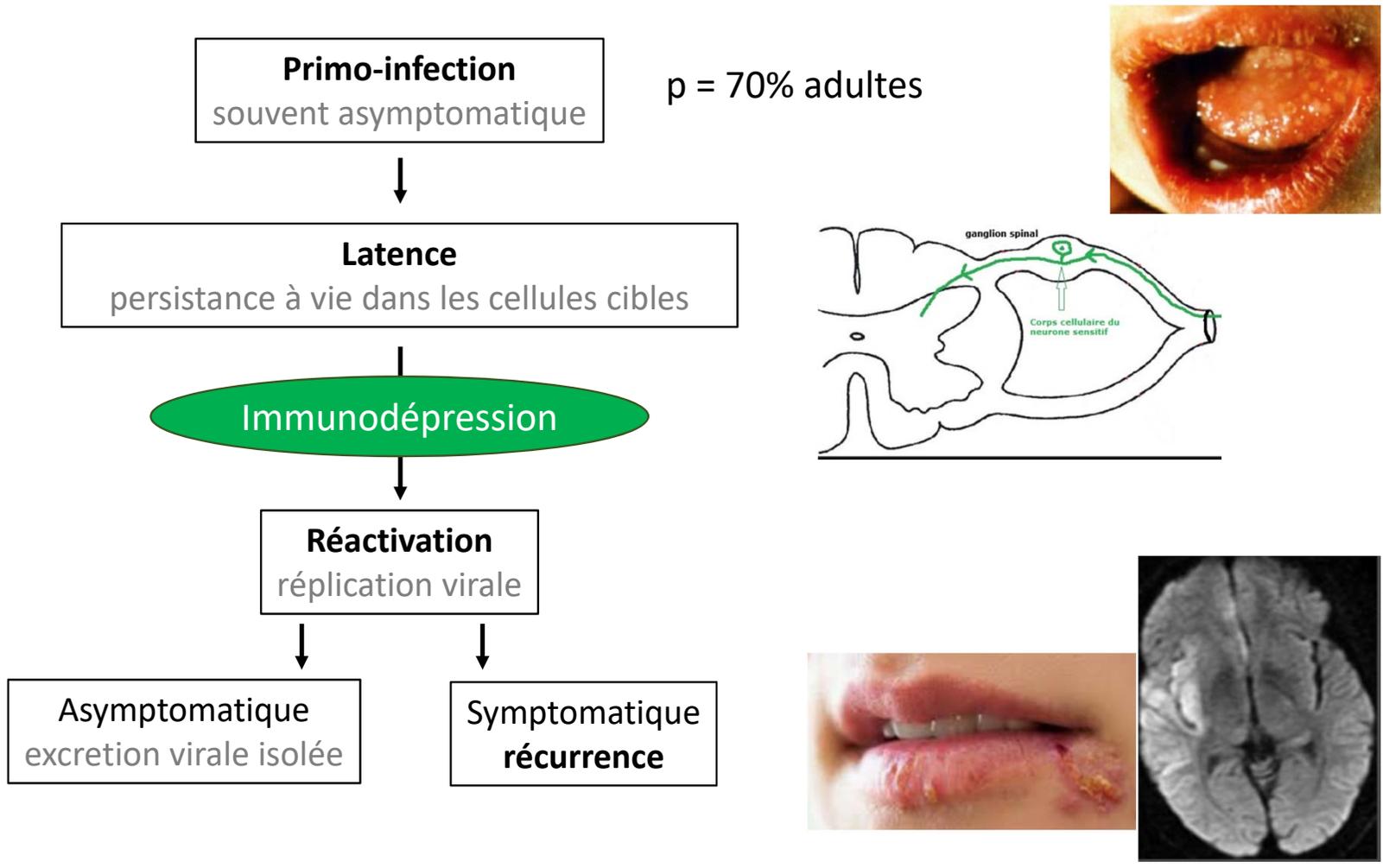


Latence
persistance à vie dans les cellules cibles

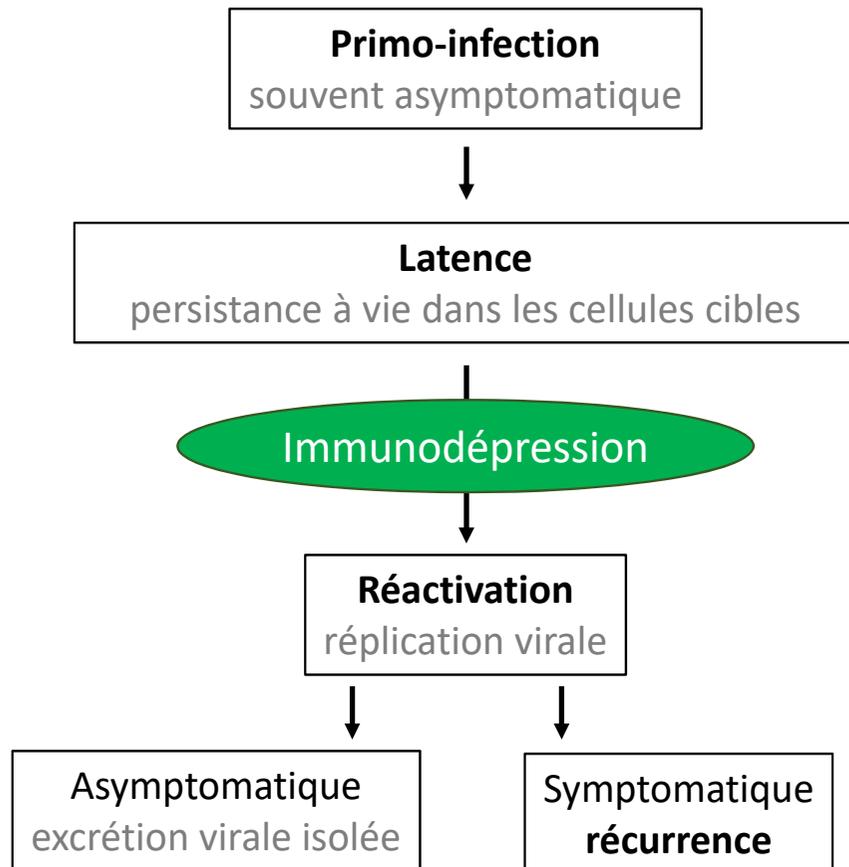


Immunodépression

Histoire naturelle des infections à HSV



Histoire naturelle des infections à HSV



?



HSV: un réel pathogène pulmonaire

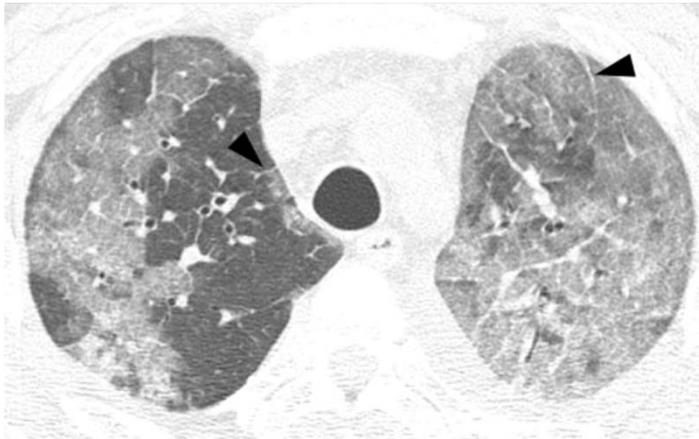
- HSV+ dans les VAI au cours d'une pneumopathie:
 - excrétion virale asymptomatique?
 - ou pathogène pulmonaire à part entière?

HSV: un réel pathogène pulmonaire

- HSV+ dans les VAI au cours d'une pneumopathie:
 - excrétion virale asymptomatique?
 - ou pathogène pulmonaire à part entière?
- Preuves de pathogénicité dans la littérature (cas cliniques)

HSV: un réel pathogène pulmonaire

Imagerie



Présentations radio identiques:

- **Verre dépoli**, diffus ou multifocal
- **Consolidations péribronchiques** bilatérales asymétriques
- **Épaississement des septa** interlobulaires

Brodoefel et al. European Journal of Radiology 2012

Chong et al. British Journal of Radiology 2010

Histologie



- Inclusions intranucléaires typiques des cell alveolaires
- Marquages+

Cytologie LBA/brossage



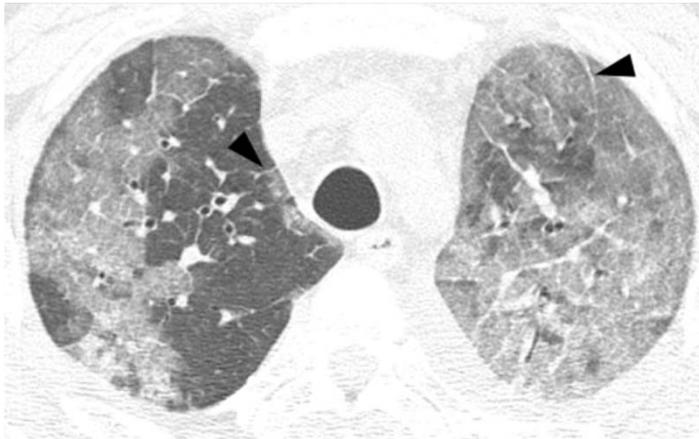
Cytopathogénicité du HSV

- Inclusions intranucléaires type Cowdry A
- C géantes multinuclées, opacités intranucléaires

Ishihara T, et al. BMJ Case Rep 2018

HSV: un réel pathogène pulmonaire

Imagerie

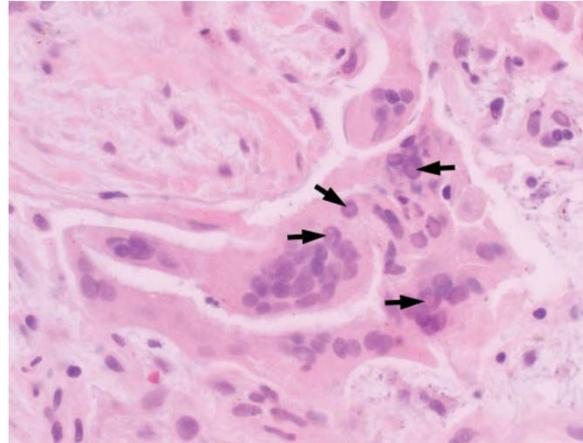


Présentations radio identiques:

- Verre dépoli, diffus ou multifocal
- Consolidations péribronchiques bilatérales asymétriques
- Epaissement des septa interlobulaires

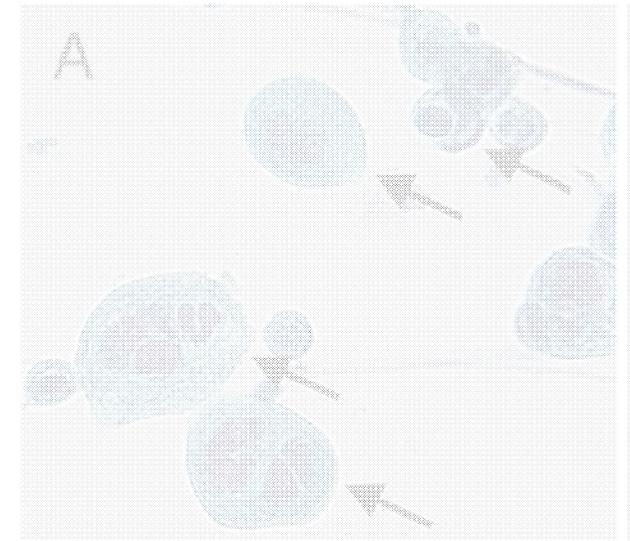
Brodoefel et al. European Journal of Radiology 2012
Chong et al. British Journal of Radiology 2010

Histologie



- Inclusions intranucléaires typiques des cell alveolaires
- Marquages+

Cytologie LBA/brossage



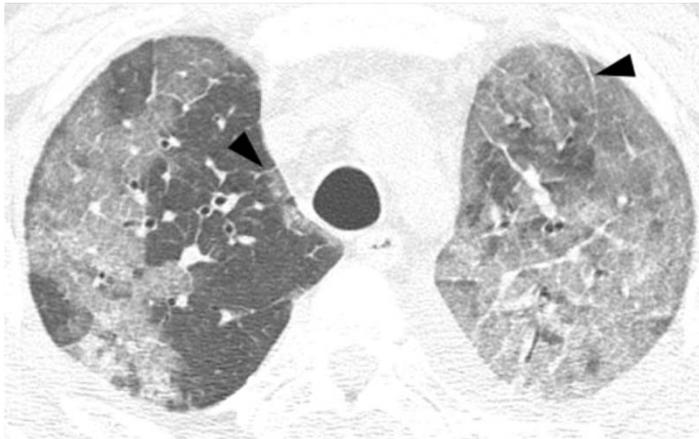
Cytopathogénicité du HSV

- Inclusions intranucléaires type Cowdry A
- C géantes multinuclées, opacités intranucléaires

Ishihara T, et al. BMJ Case Rep 2018

HSV: un réel pathogène pulmonaire

Imagerie

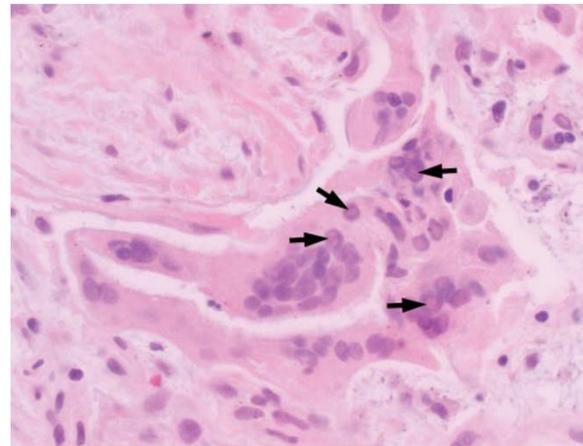


Présentations radio identiques:

- **Verre dépoli**, diffus ou multifocal
- **Consolidations péribronchiques** bilatérales asymétriques
- **Épaississement des septa** interlobulaires

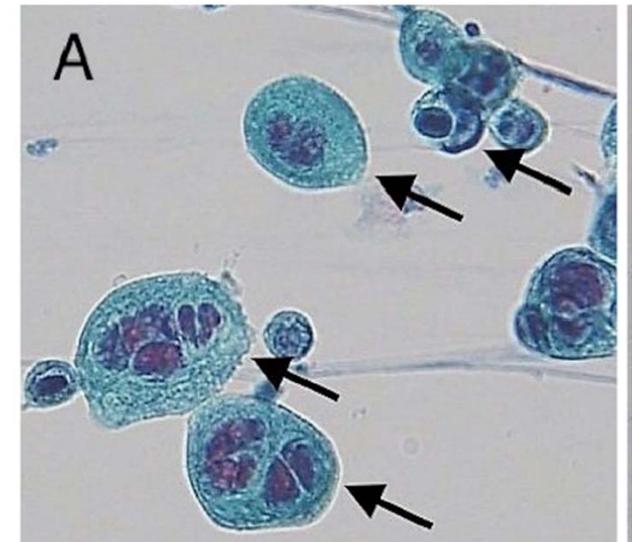
Brodoefel et al. European Journal of Radiology 2012
Chong et al. British Journal of Radiology 2010

Histologie



- **Inclusions intranucléaires typiques des cell alveolaires**
- Marquages+

Cytologie LBA/brossage



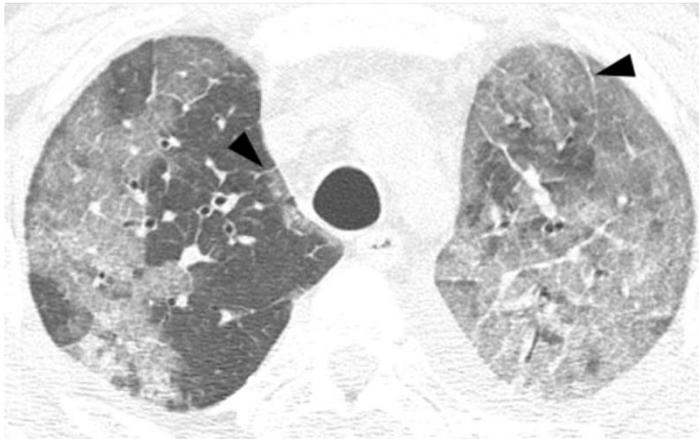
Cytopathogénicité du HSV

- Inclusions intranucléaires type Cowdry A
- C géantes multinuclées, opacités intranucléaires

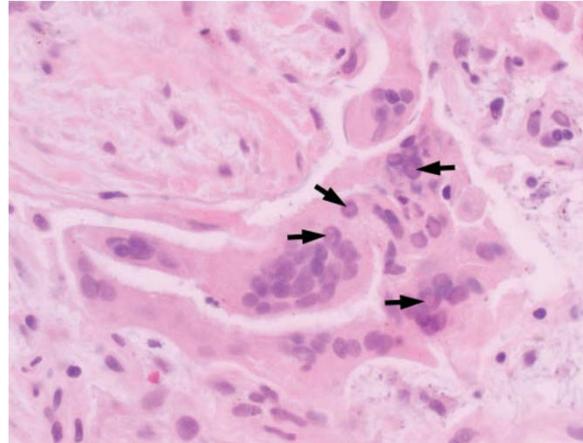
Ishihara T, et al. BMJ Case Rep 2018

HSV: un réel pathogène pulmonaire

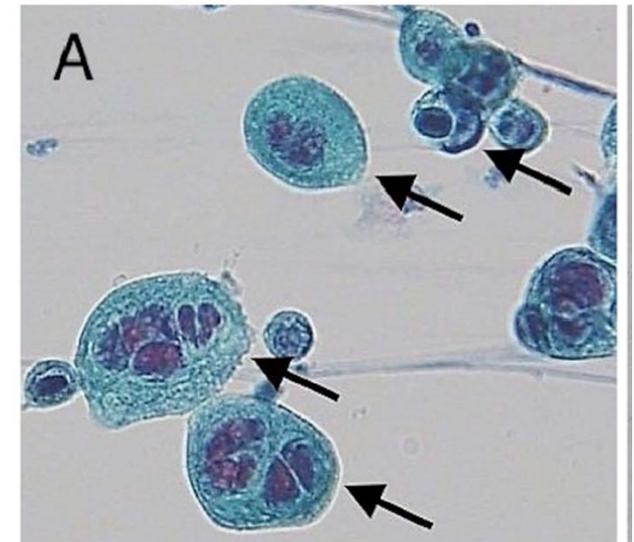
Imagerie



Histologie



Cytologie
LBA/brossage



- ⇒ Pathogénicité imputable au HSV
- ⇒ Lésions histologiques/cytologiques spécifiques

Pneumopathie à HSV: une réalité clinique?

Pertinence clinique

- Quelle incidence dans les pneumopathies?
- Associé à un pronostic défavorable?
- Intérêt du traitement?

Populations à risque

1. Patient immunocompétent
2. Patient immunodéprimé
 - Hématologie
 - Transplantation d'organe
 - HIV
 - Traitements immunosuppresseurs
3. Patient "immunocompétent" en réanimation sous VM

Pneumopathie à HSV: une réalité clinique?

Pertinence clinique

- Quelle incidence dans les pneumopathies?
- Associé à un pronostic défavorable?
- Intérêt du traitement?

Populations à risque

1. Patient immunocompétent
2. Patient immunodéprimé
 - Hématologie
 - Transplantation d'organe
 - HIV
 - Traitements immunosuppresseurs
3. Patient "immunocompétent" en réanimation sous VM

Pneumopathie à HSV: une réalité clinique?

Pertinence clinique

- Quelle incidence dans les pneumopathies?
- Associé à un pronostic défavorable?
- Intérêt du traitement?

Populations à risque

1. Patient immunocompétent
2. Patient immunodéprimé
 - Hématologie
 - Transplantation d'organe
 - HIV
 - Traitements immunosuppresseurs
3. Patient "immunocompétent" en réanimation sous VM

1- L' immunocompétent "tout venant"

1- L' immunocompétent "tout venant"

Rareté: une dizaine de cas cliniques ... à l'histoire similaire

Table 1 Literature reports of HSV pneumonia in immunocompetent adults

Reference no.	Age/sex	Prehospital symptoms	Bronchoscopy date	Cytopathology	PCR	Outcome
9	30 years/female	Fever and RS	Not reported (autopsy)	Cowdry type A inclusions	Positive for HSV	Intubation death
10	33 years/male	Fever, myalgia and RS	Bronchial biopsy on day 15	Cowdry type A inclusions	Not reported	Intubation improved with ACV
11	49 years/male	Fever and RS	Bronchial brush No date reported	Intranuclear inclusions	Not reported	Improved
12	28 years/male	Fever and RS	Tracheal biopsy No date reported	Cowdry type A inclusions	Positive for HSV-1	Improved with ACV
13	19 years/female	Fever and RS	Bronchial brush No date reported	Cowdry type A inclusions	Not reported	Intubation improved with ACV
14	18 years/female	Fever, RS and GIS	Bronchial alveolar lavage on day 11	Cowdry type B inclusions, Tzanck cells	Positive for HSV-1	Intubation improved with ACV
15	39 years/male	RS and GIS	Bronchial alveolar lavage on day 5	Not reported	Not reported	Intubation improved with ACV

ACV, acyclovir; GIS, gastrointestinal symptoms; HSV, herpes simplex virus; RS, respiratory symptoms.

1- L' immunocompétent "tout venant"

Rareté: une dizaine de cas cliniques ... à l'histoire similaire

Table 1 Literature reports of HSV pneumonia in immunocompetent adults						
Reference no.	Age/sex	Prehospital symptoms	Bronchoscopy date	Cytopathology	PCR	Outcome
9	30 years/female	Fever and RS	Not reported (autopsy)	Cowdry type A inclusions	Positive for HSV	Intubation death
10	33 years/male	Fever, myalgia and RS	Bronchial biopsy on day 15	Cowdry type A inclusions	Not reported	Intubation improved with ACV
11	49 years/male	Fever and RS	Bronchial brush No date reported	Intranuclear inclusions	Not reported	Improved
12	28 years/male	Pas de symptôme cutanéomuqueux			Not reported	Improved with ACV
13	19 years/female	Fever and RS	Bronchial brush No date reported	Cowdry type A inclusions	Not reported	Intubation improved with ACV
14	18 years/female	Fever, RS and GIS	Bronchial alveolar lavage on day 11	Cowdry type B inclusions, Tzanck cells	Positive for HSV-1	Intubation improved with ACV
15	39 years/male	RS and GIS	Bronchial alveolar lavage on day 5	Not reported	Not reported	Intubation improved with ACV

=> Rare, mais... y penser chez l'immunocompétent devant un tableau clinique atypique

2- L' immunodéprimé

- Hématologie
- Transplantation d'organe
- HIV
- Traitements immunosuppresseurs

Facteur de risque commun: immunodépression cellulaire T

2- L' immunodéprimé

- Hématologie
- Transplantation d'organe
- HIV
- Traitements immunosuppresseurs

Facteur de risque commun: immunodépression cellulaire T

REVOLUTION DE LA PROPHYLAXIE ANTIVIRALE

2- L'immunodéprimé ➤ Hématologie

Incidence	Avant prophylaxie: Réactivations cliniques >80%, Pneumonie à HSV: cancer 3% et HSCT 9% mais probablement sous diagnostiquée Depuis les prophylaxies: HSV<1% de toutes les pneumonies HSCT
Facteurs de risque	Chimio agressive, CTC, déplétion T persistante, biothérapies, neutropénie HSCT: lésions muqueuses des chimio et radiothérapie prégreffes, GVHD
Clinique	<ul style="list-style-type: none">- 2-3 semaines après l'initiation de la chimio- SF respi aspécifiques +/- lésions cutanéomuqueuses- Pneumonie diffuse avec détérioration respiratoire malgré le ttt antibiotique évoluant en SDRA avec nécessité de VM puis échec de sevrage.- Lésions cutanéomuqueuses: ulcères et trachéite nécrosante- 65% de co- infections microbiennes
Pronostic	Avant aciclovir: 100% de mortalité Sous aciclovir: 20-30% de mortalité
Traitement	Prophylaxie: oui Curatif: Indispensable si symptômes cliniques

⇒ **HSV-séropositifs en l'absence de prophylaxie CMV: aciclovir 5 semaines**

2- L' immunodéprimé ➤ Transplantation d'organe

Incidence	<p>*Avant prophylaxie:</p> <ul style="list-style-type: none">- Jusque 75% de réactivations cliniques, pneumonie HSV sous diagnostiquée- Séries de cas: pneumonies avec mortalité élevée <p>*Actuellement: très rares sous prophylaxie</p>
Facteur de risque	Surtout transplantation pulmonaire et cardiaque
Clinique	<ul style="list-style-type: none">- Timing: 2 premiers mois posttransplantation- Symptômes cutanéomuqueux rarement présents- Clinique // hématologie
Pronostic	Avant aciclovir: mortalité 100%? Pronostic amélioré par l'aciclovir mais mortalité attribuable+
Traitement	Prophylaxie: oui Curatif: Indispensable si symptômes cliniques

⇒ **En l'absence de prophylaxie CMV (D-/R-): aciclovir/valaciclo 3 mois**

2- L' immunodéprimé

HIV

- Surtout formes cutanéomuqueuses extensives
- Manifestation disséminées rares et similaires au séronégatif
- Traitement systématique des manifestations cliniques

Traitements immunosuppresseurs

- 1400 patients avec polyarthrite rhumatoïde, vascularite et lupus
- 63 hospitalisations pour pneumonie
- 6 HSV-1 + VAI (10%)
- 2 (3%) imputables à HSV1
- Association vascularites/ IS plus intense

⇒ Pas de prophylaxie systématique

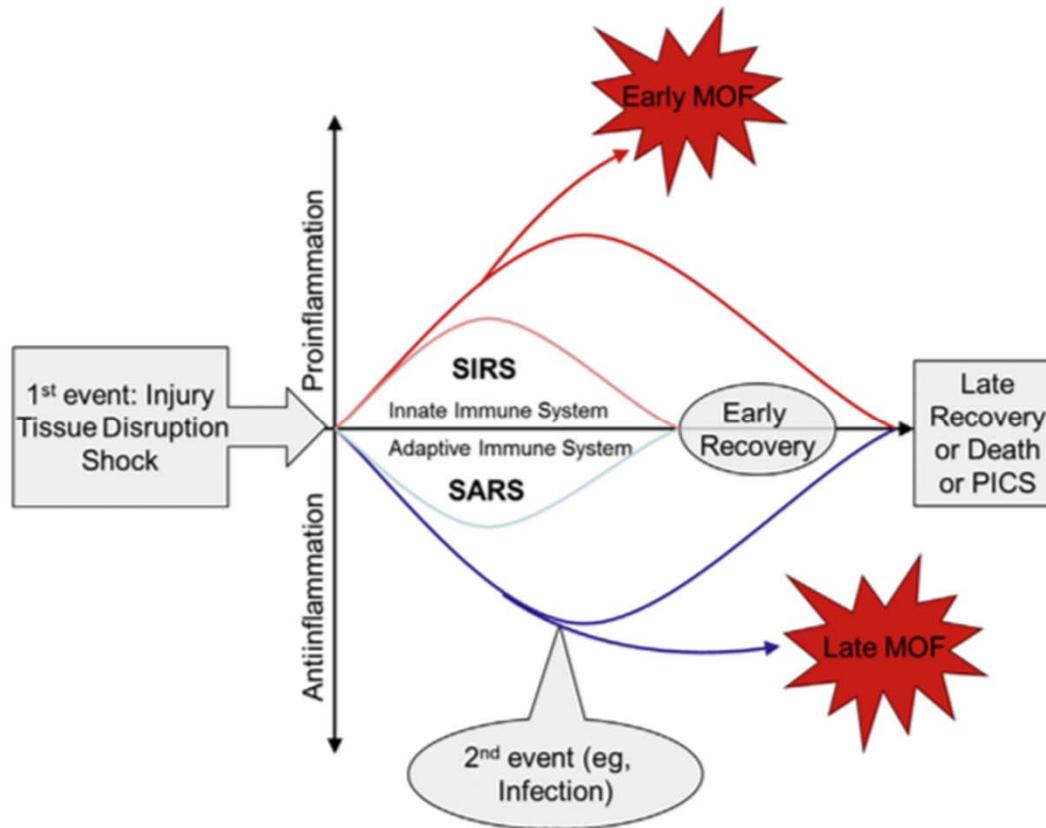
2- L' immunodéprimé

- Fréquent avant les antiviraux
- Mortalité élevée même sous traitement
- Prophylaxie +++
- Traitement de tout symptôme clinique

3- L' "immunocompétent" de réanimation

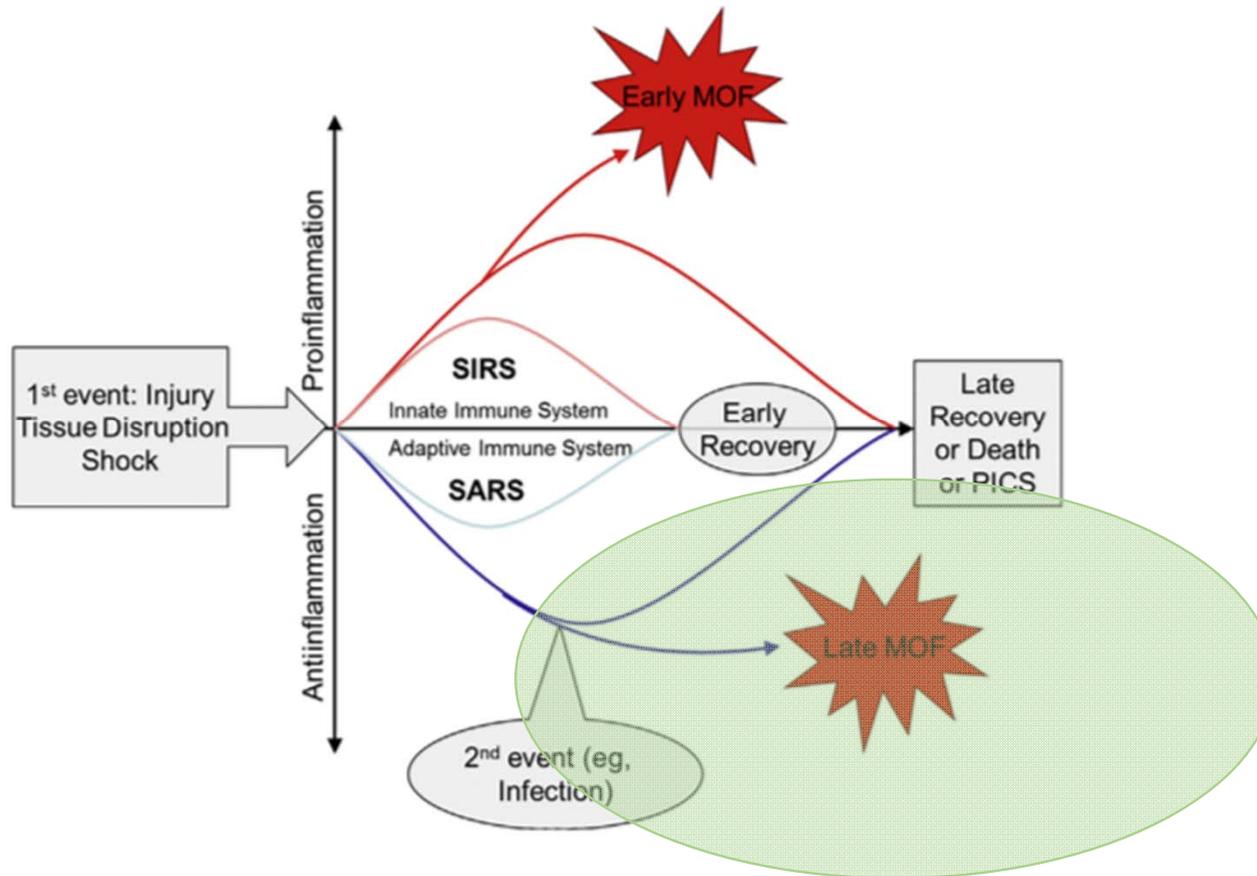
3- L' "immunocompétent" de réanimation

Immunosuppression "post-aggressive" (sepsis, trauma ...)



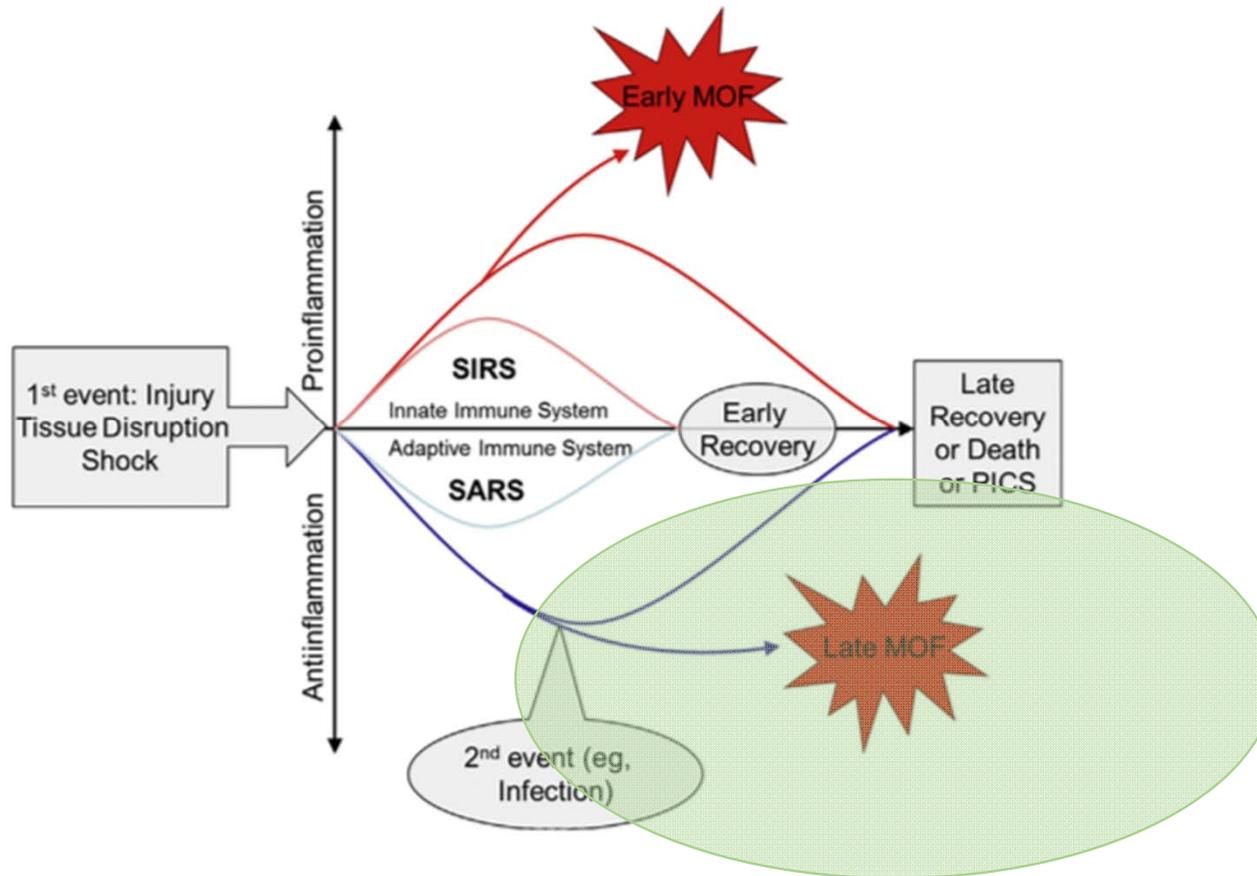
3- L' "immunocompétent" de réanimation

Immunosuppression "post-aggressive" (sepsis, trauma ...)



3- L' "immuno~~X~~compétent" de réanimation

Immunosuppression "post-aggressive" (sepsis, trauma ...)



3- L' "immunocompétent" de réanimation

Incidence de la réactivation

1- Réactivation HSV dans la gorge

- 20 - 50%
- Après **3 à 5 j** de ventilation mécanique

2- HSV dans les voies aériennes distales

- 20 - 60%
- Après **7jours** de VM

3- L' "immunocompétent" de réanimation

Incidence de la réactivation

1- Réactivation HSV dans la gorge

- 20 - 50%
- Après **3 à 5 j** de ventilation mécanique

2- HSV dans les voies aériennes distales

- 20 - 60%
- Après **7jours** de VM

⇒ Fréquemment isolé

⇒ "Tardif" après IOT

⇒ Associé à une bronchopneumopathie?

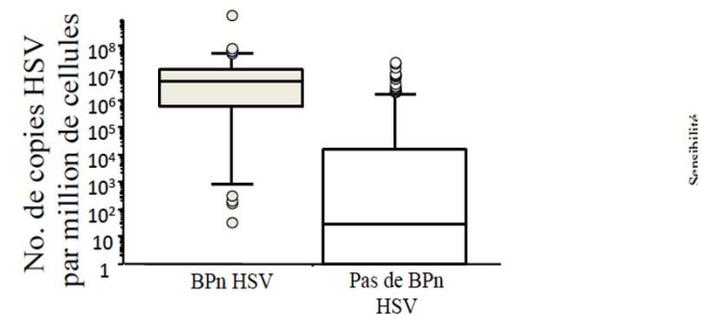
3- L' "immunocompétent" de réanimation

Bronchopneumopathie à HSV?

Critères diagnostiques:

- Signes cliniques et radiologiques
- PCR+ dans les sécrétions pulmonaires
- Présence d'inclusions intranucléaires spécifiques sur les cellules du LBA

- Corrélation cytologie et intensité de la CV
- PCR sur LBA ou les AT



Charge virale > 8 × 10⁴ copies /10⁶ cells
Sensibilité de 81% (IC 95%, 69–90%)
Spécificité de 83% (95% CI, 71–91%)

⇒ CV élevée >10⁵ cfu/ml corrélée à la présence d'une bronchopneumopathie

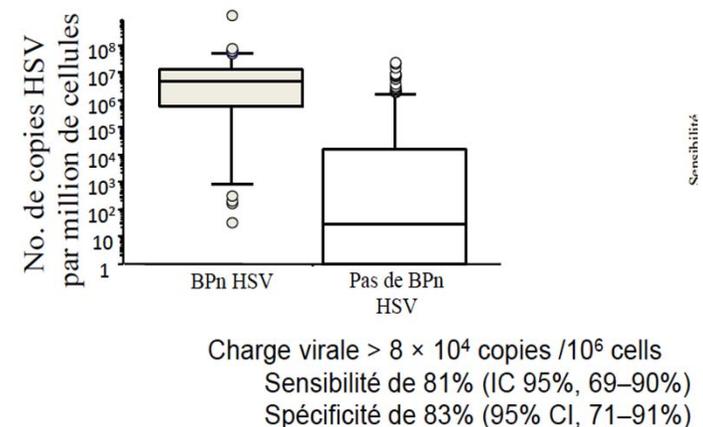
3- L' "immunocompétent" de réanimation

Bronchopneumopathie à HSV?

Critères diagnostiques:

- Signes cliniques et radiologiques
- PCR+ dans les sécrétions pulmonaires
- Présence d'inclusions intranucléaires spécifiques sur les cellules du LBA
- **CV par PCR VAI >10⁵/ml**

- Corrélation cytologie et intensité de la CV
- PCR sur LBA ou les AT



⇒ CV élevée >10⁵ cfu/ml corrélée à la présence d'une bronchopneumopathie

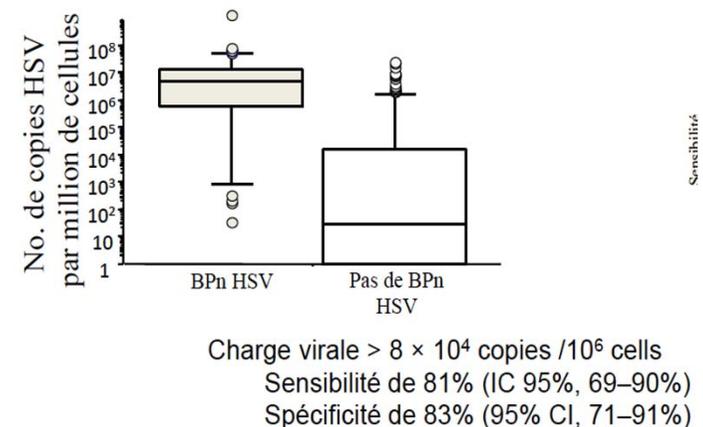
3- L' "immunocompétent" de réanimation

Bronchopneumopathie à HSV?

Critères diagnostiques:

- Signes cliniques et radiologiques
 - PCR+ dans les sécrétions pulmonaires
 - Présence d'inclusions intranucléaires spécifiques sur les cellules du LBA
 - **CV par PCR VAI >10⁵/ml**
- Jusque 20% des PAVM
- Médiane de survenue: après **14 jours** de VM
- 50% lésions labiales associées

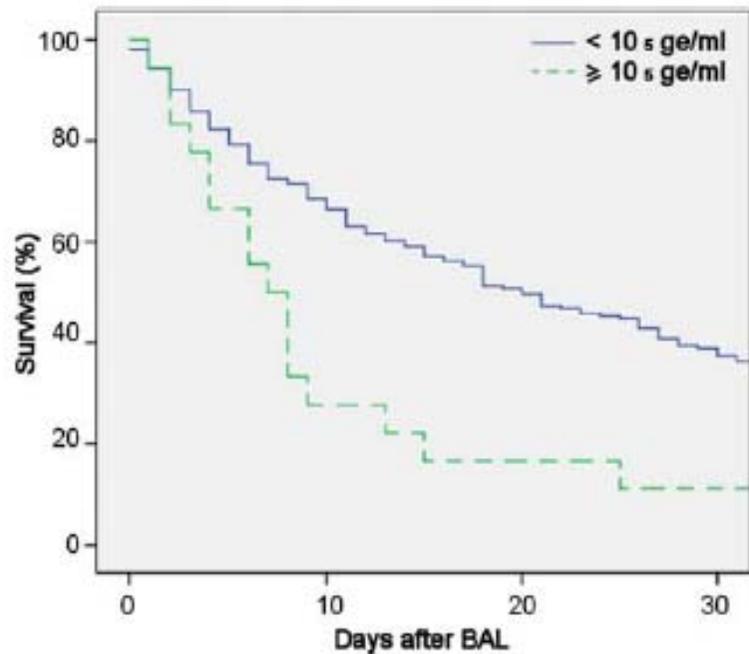
- Corrélation cytologie et intensité de la CV
- PCR sur LBA ou les AT



⇒ CV élevée >10⁵ cfu/ml corrélée à la présence d'une bronchopneumopathie

⇒ Associé à un pronostic péjoratif?

3- L' "immunocompétent" de réanimation



Etude rétrospective
308 ICU patients

Mortalité selon:
Faible CV $<10^5$ vs CV élevée $>10^5$

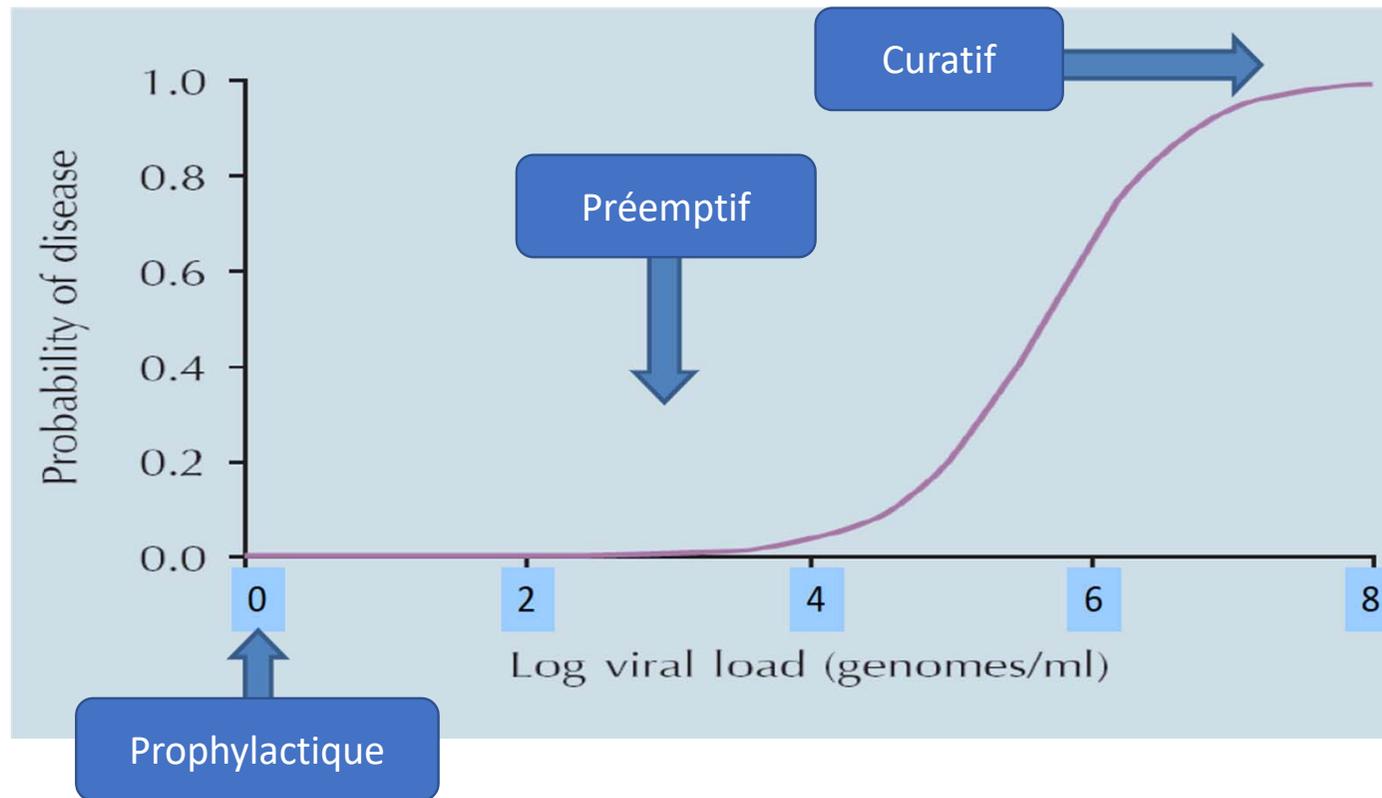
⇒ Bronchopneumopathie HSV associée à un pronostic péjoratif

Causalité ou simple reflet de sévérité ?

⇒ Réponse au traitement?

3- L' "immunocompétent" de réanimation

Quelle stratégie thérapeutique?



3- L' "immunocompétent" de réanimation

Traitement prophylactique?

1 étude randomisée en double insu
38 patients avec un SDRA
aciclovir (n = 17) ou placebo (n = 21)

- diminue la réactivation HSV dans la gorge et les voies aériennes
- aucun effet sur la durée de VM et la mortalité

NON

Tuxen DV Am Rev Respir Dis 1987

Traitement préemptif?

1 essai CR 240 malades avec réactivation HSV oropharyngée
14 jours d'aciclovir 15 mg/kg/j ou placebo

Parameter	Study Group		P Value
	Acyclovir (n = 119)	Placebo (n = 119)	
Primary outcome			
Ventilator-free days at day 60, median (IQR)	35 (0-53)	36 (0-50)	.17
Secondary outcomes post randomization			
Day 60 mortality, No. (%)	26 (22)	39 (33)	.06

- Pas de réduction de la durée de VM
- Tendance réduction mortalité
- Incidence similaire EI

Luyt et al. JAMA Intern Med. 2020

3- L' "immunocompétent" de réanimation

Traitement prophylactique?

1 étude randomisée en double insu
38 patients avec un SDRA
aciclovir (n = 17) ou placebo (n = 21)

- diminue la réactivation HSV dans la gorge et les voies aériennes
- aucun effet sur la durée de VM et la mortalité

NON

Traitement préemptif?

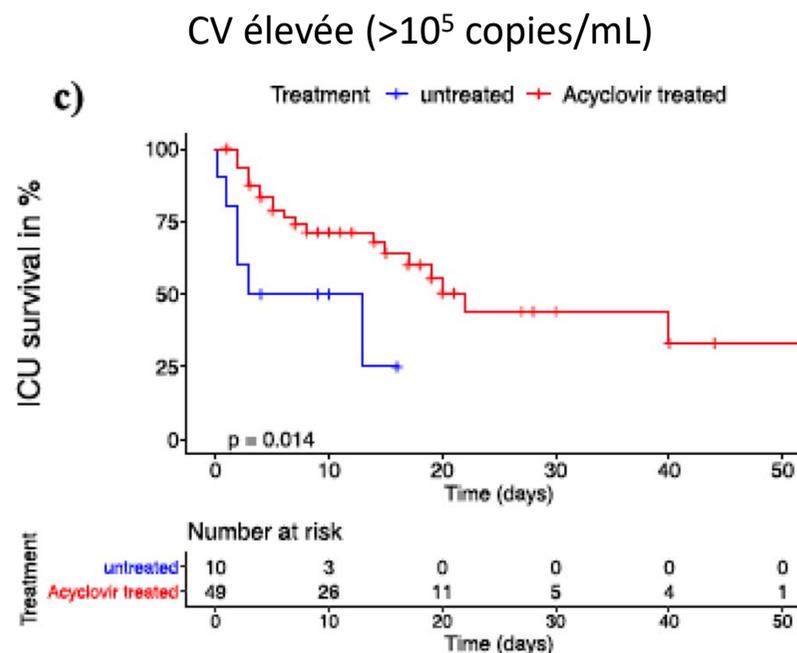
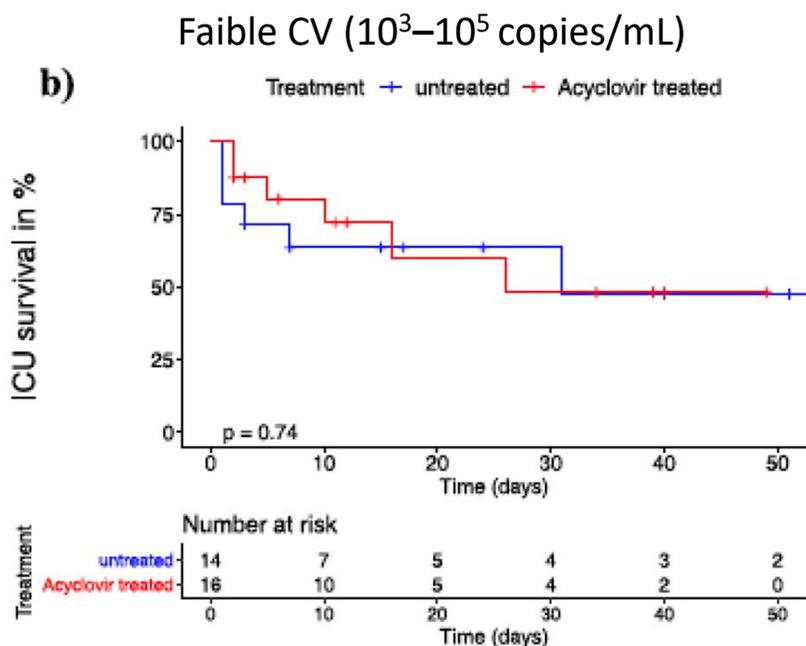
1 essai CR 240 malades sous VM avec réactivation HSV oropharyngée
14 jours d'aciclovir 15 mg/kg/j ou placebo

Parameter	Study Group		P Value
	Acyclovir (n = 119)	Placebo (n = 119)	
Primary outcome			
Ventilator-free days at day 60, median (IQR)	35 (0-53)	36 (0-50)	.17
Secondary outcomes post randomization			
Day 60 mortality, No. (%)	26 (22)	39 (33)	.06

- Pas de réduction de la durée de VM
- Tendence réduction mortalité
- Incidence similaire EI

3- L' "immunocompétent" de réanimation

- Traitement curatif? ➤ Rétrospectif, PAVM avec évolution défavorable sous ATB
➤ Comparaison traité/non traité selon CV élevée vs faible
➤ 69 vs 57 patients



⇒ En faveur du traitement pour les CV élevées (+/- causalité)
Faible niveau de preuve

3- L' "immunocompétent" de réanimation

➤ Qui dépister?

- PAVM à prélèvements négatifs
- SDRA inexpliqué
- Evolution défavorable sous atb
- Surtout si réactivation clinique

➤ Qui traiter (avis d'expert)?

PAVM avec:

- Bronchopneumopathie HSV prouvée histo/cyto
- CV élevée > 5log/ml dans les voies aériennes distales

Pneumopathie à HSV: take-home message

Clinique: évocatrice et similaire pour les différentes populations

Diagnostic: histologique, cytologique LBA, **PCR quantitative** dans les VAI

Chez l'immunocompétent:

Très rare mais possible, sous-diagnostiqué, évolution favorable sous ttt

Chez l'immunodéprimé:

Révolution des prophylaxies

Pneumonies rares mais pronostic sévère

Traitement systématique des réactivations cliniques

En réanimation:

Réactivation fréquente, marqueur de sévérité

Associé à un pronostic défavorable

Indications thérapeutiques actuelles:

PAVM si preuves histologiques/cytologiques ou CV très élevée $>10^5/ml$

Pas de place pour le prophylactique/préemptif

MERCI !

