



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

SDRA par pneumonie à EBV

M. Riachy¹, C. Baaklini¹, I. Ibrahim¹, H. Azar¹, C. Yaghi², G. Dabar¹, T. Bazarbachi¹, R. Nasnas³,
D. Karam-Sarkis⁴, M. Germanos⁵, N. Maacaron⁶, G. Khayat¹, J. Choucair³

Résumé

Introduction Chez l'adulte immunocompétent, l'Epstein Barr (EBV) entraîne une maladie autolimitée spontanément résolutive.

Observation Un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) compliquant une pneumonie grave à EBV est rapporté avec le recours à une ventilation artificielle prolongée. Le diagnostic était confirmé par l'usage des sérologies spécifiques et la recherche de la charge d'ADN virale par PCR. À part la stratégie protectrice de la ventilation mécanique, le traitement médical a compris l'utilisation de l'Acyclovir et les immunoglobulines polyclonales dans la phase précoce ainsi que des corticoïdes systémiques dans la phase tardive. La guérison était progressive et complète.

Conclusion La pneumonie à EBV compliquée d'un SDRA chez les immunocompétents existe. Sa prise en charge est un défi diagnostique et thérapeutique.

Mots-clés : Virus Epstein Barr • Mononucléose infectieuse • Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte • Ventilation artificielle • Ventilation sous pression positive.

¹ Service de Pneumologie et de Réanimation Médicale, Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban.

² Service de Gastroentérologie, Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban.

³ Service de Médecine Interne et de Maladies Infectieuses, Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban.

⁴ Laboratoire de Microbiologie, Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban.

⁵ Laboratoire d'Hématologie et d'Immunologie, Hôtel Dieu de France, Beyrouth, Liban.

⁶ Service de Pneumologie, Hôpital Franco-Libanais, Zahlé, Liban.

Correspondance : M. Riachy
Service de Pneumologie et de Réanimation Médicale,
Hôtel-Dieu de France, rue Alfred Naccache, Achrafieh,
Beyrouth, Liban.
riachy@dm.net.lb

Réception version princeps à la Revue : 11.05.2006.

1^{ère} demande de réponse aux auteurs : 27.09.2006.

Réception de la réponse des auteurs : 15.10.2006.

Acceptation définitive : 12.01.2007.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 639-43

Acute respiratory distress syndrome complicating Epstein-Barr virus pneumonia

M. Riachy, C. Baaklini, I. Ibrahim, H. Azar, C. Yaghi, G. Dabar, T. Bazarbachi, R. Nasnas, D. Karam-Sarkis, M. Germanos, N. Maacaron, G. Khayat, J. Choucair

Summary

Introduction In the immuno-competent adult Epstein-Barr virus (EBV) infection is a self-limiting disease that resolves spontaneously.

Case report We report a case of acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating severe EBV pneumonia and requiring prolonged artificial ventilation. The diagnosis was confirmed by specific serology and estimation of the viral load by PCR. Apart from supportive treatment with artificial ventilation the medical treatment included the use of Acyclovir and polyclonal immunoglobulins in the early phase and corticosteroids in the late phase. Recovery was progressive and complete.

Conclusion ARDS can complicate EBV pneumonia in an immuno-competent subject. Its management represents a diagnostic and therapeutic challenge.

Key-words: Epstein-Barr virus • Infectious mononeucleosis • Adult respiratory distress syndrome • Artificial ventilation • Positive pressure ventilation.

Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 639-43
riachy@dm.net.lb

Introduction

La mononucléose est une pathologie infectieuse fréquente secondaire au virus Epstein Barr (EBV), aussi responsable d'un grand nombre de néoplasies. Il appartient à la famille des gammas herpes virus, infectant environ 90 % de la population mondiale [1].

Chez l'adulte immunocompétent, il entraîne en général un tableau autolimité et spontanément résolutif associant fièvre, douleur de gorge, pétéchies au niveau du voile du palais et adénopathies [2]. Une évolution plus grave nécessitant une hospitalisation, avec atteinte de plusieurs organes systémiques dont le cœur, le cerveau, le foie, ou le poumon est retrouvée dans moins de 5 % des cas. Les décès sont le plus souvent secondaires à une hépatite fulminante, une encéphalite, un syndrome d'hémophagocytose ou une rupture de rate [3].

Plusieurs cas d'atteinte pulmonaire sévère par EBV sont rapportés dans la littérature chez des personnes immunocompétentes [4-6]. Toutefois le développement d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et le recours à une ventilation artificielle sont exceptionnels.

Observation

Une patiente âgée de 29 ans, sans aucun antécédent notable, est hospitalisée à la suite d'un voyage au Canada (en dehors de l'épidémie du SARS) pour une toux irritative associée à une fièvre traînante depuis 10 jours sans réponse au levofloxacine.

À l'admission, l'examen révélait une fièvre à 39°C, des adénopathies douloureuses de la chaîne cervicale postérieure et des amygdales pultacées. Le bilan biologique sanguin retrouvait des leucocytes à 6 100/mm³ avec 52 % de lymphocytes atypiques sur le frottis, une cytolyse hépatique (ASAT 342 UI/ml, ALAT 320 UI/ml, γ GT 263 UI/ml, Phosphatase alcaline = 221 UI/ml) et une CRP à 90 mg/l. Les gaz du sang à l'air libre montraient une hypoxémie légère (pH 7,43 ; pO₂ 71 mm Hg ; pCO₂ 37 mm Hg). Le reste du bilan était sans particularité. La radiographie du thorax révélait un épaississement bronchique aux deux bases avec un foyer alvéolaire basal droit. La bronchoscopie objectivait la présence de sécrétions muqueuses peu abondantes avec une inflammation sévère diffuse des parois bronchiques. Le lavage bronchoalvéolaire était stérile, mettant en évidence des cellules géantes multinucléées, faisant suspecter un syndrome mononucléosique. Les hémocultures, le Monospot, les sérologies de l'hépatite A et B, du VIH et du mycoplasme, l'antigène urinaire pour *Legionella Pneumophila* et l'intradermoréaction à la tuberculine étaient négatifs. La sérologie pour le Cytomégalovirus (CMV) était équivoque (IgM 1,16 et IgG 138 UA/ml pour un index de positivité à 0,5 et 15 respectivement) mais l'antigénémie précoce (PP65) négative. La sérologie pour le virus d'Epstein Barr (EBV) en IgM VCA était en densité optique de 1,93 (seuil à 0,30). Un traitement symptomatique est débuté avec une antibiothérapie probabiliste par Azithromycine.

À J3, l'état respiratoire s'était franchement détérioré. La radiographie thoracique retrouvait une extension de la pneumonie basale droite et l'apparition d'images alvéolaires bilatérales (fig. 1). Ce tableau clinico-radiologique associé aux résultats de la sérologie à CMV a fait retenir comme possible une pneumopathie à CMV. Compte tenu de la gravité un traitement par ganciclovir IV (480 mg/jour) a été débuté.

À J6, la patiente fut transférée en réanimation médicale devant un SDRA avec un poumon blanc bilatéral et une hypoxémie profonde (PaO₂/FiO₂ 88), motivant intubation, sédation et ventilation en mode volumétrique (VAC) avec un volume courant de 500 ml, une fréquence de 20 par minute, une FiO₂ de 100 % et une pression expiratoire positive (PEP) augmentée jusqu'à 20 cm d'H₂O, la patiente restant sévèrement hypoxémique avec un rapport de PaO₂/FiO₂ à 59. Des manœuvres de recrutement alvéolaire selon la méthode de la capacité vitale totale (MCVT) ont permis la baisse de la FiO₂ à 40 % avec un rapport PaO₂/FiO₂ à 165.



Fig. 1.
Radiographie thoracique : infiltrats alvéolaires denses et bilatéraux.

Une recherche virale par PCR sur prélèvement sanguin du CMV, EBV, coronavirus, adénovirus, virus respiratoire syncytial A et B, entérovirus et metapneumovirus était entamée.

La persistance de la sévérité du tableau à J7 et la positivité de la sérologie IgM anti-VCA pour EBV à 2,39 pour un seuil de positivité à 0,39 et la négativité de l'EBNA, nous avait fait réviser le diagnostic en faveur d'une pneumopathie à EBV et conduit à remplacer le ganciclovir par l'association acyclovir et ribavirin, et l'administration de perfusions d'immunoglobulines polyclonales à 30 grammes/jour pendant 5 jours, sans réponse clinique ni biologique notable. À J9, une corticothérapie IV à 2 mg/Kg/jour était débutée. La malade s'était rapidement stabilisée et son hypoxémie progressivement améliorée. À partir de J13, un sevrage de la ventilation mécanique était entamé avec extubation en 48 heures et transfert en salle d'hospitalisation au bout de 12 jours de séjour en réanimation. Le diagnostic d'infection à EBV était confirmé par la recherche de l'ADN viral par PCR. Seul ce virus était amplifié (28 896 copies d'ADN/ml).

Discussion

Le diagnostic de syndrome mononucléosique se base sur un cortège de signes cliniques et biologiques simples [2]. Les infections sévères avec une atteinte systémique compromettant la vie du sujet restent rares chez les immunocompétents et sont souvent secondaires au cytomégalovirus [3]. L'infection submortelle à EBV est exceptionnelle et l'atteinte pulmonaire si elle existe reste autolimitée [4-6]. Chez notre malade d'âge jeune, la pneumonie étendue à EBV était compliquée d'un SDRA sévère ayant nécessité le recours à une ventilation artificielle difficile durant 7 jours.

Plusieurs examens paracliniques évoquent le diagnostic d'une infection à EBV. La présence de lymphocytes atypiques dans le sang périphérique à l'examen sur lame n'est pas spécifique d'une infection à EBV. La culture virale n'est pas réalisée en routine mais dans des laboratoires spécialisés ou de référence. La recherche d'anticorps hétérophiles et d'anticorps spécifiques contre les antigènes du virus d'Epstein Barr est utile pour le diagnostic d'une infection aiguë surtout en présence d'un haut index de suspicion clinique [7]. Toutefois une possible réaction croisée avec la sérologie du CMV nécessite une interprétation avec précaution [8]. Chez notre malade, l'évolution temporelle de ces sérologies pouvait aider à discerner entre les deux virus.

Une infection aiguë est suggérée par la positivité des anticorps IgM dirigés contre la capsid virale (VCA), avec positivité des anticorps dirigés contre la partie D des antigènes précoces (EA-D). Le taux des IgG anti-VCA augmente lentement au cours d'une infection aiguë, mais persiste tout le long de la vie.

Durant la phase aiguë de l'infection, l'ADN viral peut être détecté dans le sang par une méthode PCR avec une sensibilité de 94,9 % et une spécificité de 97,4 % lors d'une primo-infection [9]. Il disparaît après 22 jours de l'apparition des symptômes [9]. Ainsi la mesure de la charge virale est utile dans le diagnostic et le suivi des maladies associées à l'EBV [10].

Le traitement de l'infection non compliquée à EBV est généralement symptomatique. Le repos relatif pour 2 à 3 semaines est recommandé surtout en présence d'une splénomégalie.

Le traitement des infections virales à EBV par les corticoïdes est controversé. Ils sont utilisés à la dose de 1 mg/kg/j en cas d'obstruction des voies aériennes, d'anémie hémolytique, de thrombopénie sévère et parfois dans les atteintes systémiques du cerveau et du cœur [11]. Par ailleurs, les données concernant l'utilisation des corticoïdes chez l'homme pour traiter les pneumonies virales sont limitées. Le bénéfice des corticoïdes dans le traitement des détresses respiratoires secondaires au coronavirus dans l'épidémie du SARS n'est pas prouvé. Dans une étude rétrospective menée chez des malades atteints de pneumonie sévère varicelleuse, les corticoïdes ont réduit le séjour hospitalier [12].

D'autre part l'utilisation des corticoïdes systémiques dans le cadre d'un SDRA est discutable. L'effet néfaste d'une corticothérapie systémique empirique dans le sepsis et le choc septique est démontré [13]. Une méta analyse plus récente [14] montre le bénéfice probable des corticoïdes sur la mortalité dans les phases tardives du SDRA, se basant sur une seule étude prospective randomisée en double insu [15]. Toutefois les résultats préliminaires de l'ARDSNET sponsorisé par le « *National Institute of Health* » montre l'efficacité potentielle des corticoïdes dans la phase tardive du SDRA à condition d'être débutés avant 14 jours d'évolution [16]. La corticothérapie chez notre malade dans la phase tardive était accompagnée d'une amélioration de l'atteinte pulmonaire et une extubation rapide.

L'utilisation des antiviraux dans les infections aiguës à EBV reste peu étudiée. L'acide phosphonoacétique, l'adénine arabinoside, l'acyclovir, le desciclovir, le ganciclovir, le moribavir (1263W94) l'interféron- α et l'interféron- γ inhibent la répllication de l'EBV *in vitro* [17, 18]. Cependant, les études cliniques de la thérapie antivirale restent insuffisantes pour établir des recommandations. L'acyclovir et le desciclovir ont tous les deux montré une action thérapeutique temporaire sur la leucoplasie chevelue orale chez des patients infectés par le VIH [18]. L'acyclovir a induit une rémission temporaire d'une lymphoprolifération à cellules B chez un transplanté rénal et chez deux patients atteints de pneumonie interstitielle à l'EBV [19, 20]. De plus l'acyclovir a été rapporté seul ou en combinaison efficace dans le traitement des pneumonies à EBV [21]. Le phosphonoformate trisodique (foscavir) inhibe la multiplication virale de l'EBV *in vitro* à la dose de 80 à 100 $\mu\text{mol/l}$ [22].

La vaccination contre l'EBV reste décevante avec le risque oncogène potentiel de l'EBV. Une étude utilisant la GP350 virale pour vaccination semble prometteuse [23].

Les malades immunodéprimés et transplantés d'organes peuvent être traités par des immunoglobulines polyclonales lors des pneumonies virales sévères [24].

Plusieurs cas dans la littérature rapportent l'utilisation des immunoglobulines dans des pneumonies sévères chez des immunocompétents, liés au virus de la varicelle [25], de l'adénovirus [26] et du virus respiratoire syncytial, mais pas dans l'EBV. Toutefois, les préparations commerciales d'immunoglobulines polyclonales, contenant une forte activité contre l'HSV1,2,6,7, le VZV, l'EBV, les virus de la rubéole, des oreillons et du parvovirus B19 en plus de certains types spécifiques de bactéries [27], nous ont incité à les utiliser chez notre malade.

La ventilation mécanique dans le SDRA est bien standardisée et suit une stratégie protectrice à petits volumes avec une PEP élevée [28]. Des manœuvres de recrutement alvéolaires sont utilisés parfois en pratique courante. Néanmoins leur bénéfice sur la mortalité n'est pas prouvé.

Ce cas clinique rapporte une pathologie peu commune de SDRA par pneumonie à EBV chez un immunocompétent. Le diagnostic suspecté cliniquement doit être confirmé par l'usage des sérologies spécifiques et la PCR dans les meilleurs délais. Le traitement médical n'est pas standardisé. L'utilisation de l'acyclovir et éventuellement les immunoglobulines polyclonales peuvent être envisagés dans la phase précoce de la maladie et les corticoïdes dans la phase tardive.

Références

- Vetsika EK, Callan M : Infectious mononucleosis and Epstein-Barr virus. *Expert Rev Mol Med* 2004 ; 6 : 1-16.
- Ebell MH : Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Am Fam Physician* 2004 ; 70 : 1279-87.
- Fisher M, Shenker IR, Nussbaum MP : Infectious mononucleosis; review of complications in hospitalized series. *N Y State J Med* 1980 ; 80 : 929-34.
- Karachalios G, Charalabopoulos AK, Karachaliou IG, Charalabopoulos K : Infectious mononucleosis, diffuse pneumonia and acute respiratory failure in an elderly woman. *Int J Clin Pract* 2004 ; 58 : 90-2.
- Veal CF Jr, Carr MB, Briggs DD Jr : Diffuse pneumonia and acute respiratory failure due to infectious mononucleosis in a middle-aged adult. *Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 502-4.
- Haller A, von Segesser L, Baumann PC, Krause M : Severe respiratory insufficiency complicating Epstein-Barr virus infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 206-9.
- Storch GA : Diagnostic virology. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 739-51.
- Balachandran N, Oba DE, Hutt-Fletcher LM : Antigenic cross-reactions among herpes simplex virus types 1 and 2, Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus. *J Virol* 1987 ; 61 : 1125-35.
- Bauer CC, Aberle SW, Popow-Kraupp T, Kapitan M, Hofmann H, Puchhammer-Stockl E : Serum Epstein-Barr virus DNA load in primary Epstein-Barr virus infection. *J Med Virol* 2005 ; 75 : 54-8.
- Ruiz G, Pena P, de Ory F, Echevarria JE : Comparison of commercial real-time PCR assays for quantification of Epstein-Barr virus DNA. *J Clin Microbiol* 2005 ; 43 : 2053-7.
- Yum HK, Kim ES, Ok KS, Lee HK, Choi SJ : Lymphocytic interstitial pneumonitis associated with Epstein-Barr virus in Systemic Lupus Erythematosus and Sjogren's Syndrome. Complete remission with corticosteroid and cyclophosphamide. *Korean J Intern Med* 2002 ; 17 : 198-203.
- Mer M, Richards GA : Corticosteroids in life-threatening varicella pneumonia. *Chest* 1998 ; 114 : 426-31.
- Lefering R, Neugebauer EA : Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1294-303.
- Adhikari N, Burns KE, Meade MO : Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med* 2004 ; 3 : 307-28.
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA : Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 159-65.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M ; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1671-84.
- Thorley-Lawson D, Strominger JL : Transformation of human lymphocytes by Epstein-Barr virus is inhibited by phosphonoacetic acid. *Nature* 1976 ; 263 : 332-4.
- Greenspan D, De Souza YG, Conant MA, Hollander H, Chapman SK, Lennette ET, Petersen V, Greenspan JS : Efficacy of dexamethasone in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ; 3 : 571-8.
- Sullivan JL, Byron KS, Brewster FE, Sakamoto K, Shaw JE, Pagano JS : Treatment of life-threatening Epstein-Barr virus infection with acyclovir. *Am J Med* 1982 ; 73 : 262-6.
- Schooley RT, Carey RW, Miller G, Henle W, Eastman R, Mark EJ, Kenyon K, Wheeler EO, Rubin RH : Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. Clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 636-43.
- Andersson J, Isberg B, Christensson B, Veress B, Linde A, Bratel T : Interferon gamma (IFN-gamma) deficiency in generalized Epstein-Barr virus infection with interstitial lymphoid and granulomatous pneumonia, focal cerebral lesions, and genital ulcers: remission following IFN-gamma substitution therapy. *Clin Infect Dis* 1999 ; 28 : 1036-42.
- Kedes DH, Ganem D : Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 2082-6.
- Rickinson AB, Epstein MA : Sensitivity of the transforming and replicative functions of Epstein-Barr virus to inhibition by phosphonoacetate. *J Gen Virol* 1978 ; 40 : 409-20.
- Bautista Rodriguez MD, Bravo-Rodriguez Fde A, Fuentes Jimenez F, Sancho Ruiz H : [Glucocorticoids and immunoglobulins in an acute respiratory distress syndrome secondary to varicella pneumoniae]. *Med Clin (Barc)* 2004 ; 122 : 238.
- Tokat O, Kelebek N, Turker G, Kahveci SF, Ozcan B : Intravenous immunoglobulin in adult varicella pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome. *J Int Med Res* 2001 ; 29 : 252-5.

- 26 Sabroe I, McHale J, Tait DR, Lynn WA, Ward KN, Shaunak S : Treatment of adenoviral pneumonitis with intravenous ribavirin and immunoglobulin. *Thorax* 1995 ; 50 : 1219-20.
- 27 Krause I, Wu R, Sherer Y, Patanik M, Peter JB, Shoenfeld Y : *In vitro* antiviral and antibacterial activity of commercial intravenous immunoglobulin preparations – a potential role for adjuvant intravenous immunoglobulin therapy in infectious diseases. *Transfus Med* 2002 ; 12 : 133-9.
- 28 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1301-8.
-