

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2017

N° 141

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES EN ANESTHESIE-REANIMATION

par

Anaïs GUEGUEN

née le 6 avril 1987 à Ploemeur

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2017

IMPACT DES REACTIVATIONS VIRALES A HERPES SIMPLEX VIRUS ET
CYTOMEGALOVIRUS SUR LE DEVENIR DES PATIENTS DE REANIMATION
CEREBROLESES - ETUDE IBIS-VIRUS

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Docteur Antoine ROQUILLY

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Introduction.....	4
Matériel et méthode.....	7
1. Méthodologie générale de la recherche.....	7
2. Population étudiée.....	7
3. Stratégie de diagnostique des réactivations virales.....	8
4. Recueil des données.....	8
5. Suivi clinique.....	9
6. Critères d'évaluation.....	9
7. Statistiques.....	10
Résultats.....	11
1. Caractéristiques des patients HSV séropositifs et séronégatifs.....	12
2. Caractéristiques des patients CMV séropositifs et séronégatifs.....	15
3. Devenir neurologique.....	18
Discussion.....	21
Conclusion.....	27
Annexes.....	28
Annexe 1 : Extended Glasgow Outcome Scale.....	28
Annexe 2 : Diagramme de flux pour l'HSV.....	29
Annexe 3 : Diagramme de flux pour le CMV.....	30
Références bibliographiques.....	31

Liste des abréviations

SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
HSA	Hémorragie Sous-Arachnoïdienne
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
HSV	Herpes Simplex Virus
CMV	Cytomégalovirus
PAM	Pression Artérielle Moyenne
HTIC	Hypertension Intra-Crânienne
PCR	Polymerase Chain Reaction
GOS-E	Glasgow Outcome Scale Extended
HR	Hazard Ratio
SNC	Système Nerveux Central
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée

Introduction

Les lésions cérébrales aiguës sont des causes fréquentes d'admission en réanimation et représentent une cause majeure de handicap prolongé chez l'adulte. Elles regroupent les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine ischémique ou hémorragique, les hémorragies sous-arachnoïdiennes par rupture d'anévrisme, les ruptures de malformations artério-veineuses et les processus expansifs intracrâniens (hématome sous-dural, empyème, tumeur cérébrale). Les patients cérébrolésés présentent des taux élevés de morbidité et de mortalité. Les AVC représentent la deuxième cause de décès et la troisième cause de handicap dans le monde (1). Aux États-Unis, 1,5 millions de patients traumatisés crâniens sont admis aux urgences chaque année, 50 000 vont décéder et un tiers va présenter des séquelles neuro-psychologiques légères à graves (2). Environ 5 millions d'américains vivaient avec des séquelles neurologiques liées à un traumatisme crânien. Chez les patients traumatisés, la mortalité précoce est liée au choc hémorragique et à la gravité des lésions cérébrales initiales ; alors que la mortalité tardive est principalement due aux infections nosocomiales (3).

Chez les patients traumatisés crâniens graves, il a été démontré qu'une immunodépression systémique post-traumatique se développe précocement. Elle fait suite à la réponse inflammatoire systémique initiale (SIRS), rapidement accompagnée d'une réponse compensatrice anti-inflammatoire (CARS) qui est à l'origine de dysfonctions immunitaires (3). Le rôle du CARS est probablement d'éteindre la réponse immunitaire pour limiter les complications systémiques liées à un SIRS excessif. Ces dysfonctions immunitaires, regroupées sous le terme « d'immunodépression postcritique » entraînent une susceptibilité accrue des patients aux infections nosocomiales, et conduisent à une augmentation de la morbi-mortalité en réanimation (4). Chez les patients souffrant d'un AVC, la réponse immunitaire inflammatoire cérébrale, directement liée aux dommages cérébraux, est accompagnée d'altérations de l'immunité systémique qui prédisposent également aux infections (1). Ces dysfonctions immunitaires regroupent notamment une réduction du nombre de cellules immunitaires circulantes, une hyperactivation bêta-adrénargique entraînant une augmentation des catécholamines sanguines (qui induisent une diminution du Tumor Necrosis Factor α et une augmentation de l'Interleukine 10) ou encore l'activation de la voie anti-inflammatoire cholinergique (1).

Les infections nosocomiales, principalement des pneumonies, affectent environ 30% des patients admis en réanimation (5). Dans l'étude de Chevret et al, l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) variait de 6,3% pour les patients en postopératoire de

chirurgie programmée à plus de 20% pour les patients de réanimation ventilés plus de 48 heures (6). Chez les patients cérébrólésés, l'incidence des PAVM est particulièrement élevée, pouvant aller de 28 à 40% (3) (7). Ceci suggère que l'immunodépression postcritique est particulièrement profonde chez les patients cérébrólésés. Chez les patients hospitalisés en réanimation et considérés comme immunocompétents à l'admission, les principaux agents pathogènes mis en évidence au cours des PAVM sont les bactéries extracellulaires, fréquemment des *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* ou *Pseudomonas aeruginosa*. Une proportion non négligeable de pneumonies reste d'étiologie inconnue malgré les investigations entreprises, et on peut supposer que certaines sont d'origine virale, les virus n'étant pas recherchés en routine (8).

Parmi les virus suspectés d'être impliqués dans les pneumonies acquises à l'hôpital, le Cytomégálovirus (CMV) et l'Herpes Simplex Virus (HSV) sont des virus très immunogènes, qui après une primo-infection, restent quiescents toute la vie (porteurs sains). Les réactivations des virus de la famille des Herpesviridae (HSV et CMV) sont fréquentes en réanimation (9). Elles sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité chez les sujets immunodéprimés comme les patients transplantés d'organes (10), les patients atteints de pathologies hématologiques malignes ou les malades en phase SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée) notamment. Après une primo-infection, symptomatique ou non, ces virus persistent sous forme latente tout au long de la vie du sujet. L'équilibre entre cet état de latence et la réactivation virale est maintenu par la pression exercée par les défenses immunitaires de l'hôte, en particulier l'immunité cellulaire (principalement par l'action des lymphocytes T). En cas d'immunodépression, le déséquilibre de cette balance favorise la gravité des réactivations virales. Ces réactivations virales sont particulièrement sévères puisque chez des patients de réanimation considérés comme immunocompétents, les réactivations du CMV sont associées à la survenue de surinfections bactériennes, à une augmentation de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité (11) (12) (13). D'autres études ont montré que les réactivations de l'HSV étaient associées à une augmentation des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation, ainsi qu'à la survenue de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (14) (15) (16). La pathogénicité de ces réactivations virales chez les patients de réanimation considérés comme immunocompétents reste pourtant controversée (8) (17), aucun lien causal entre réactivation virale et aggravation du pronostic n'a en effet été démontré. Les conséquences des réactivations virales pourraient être directement liées aux pathogènes ou simplement être des signes reflétant la sévérité de la pathologie sous-jacente, notamment de l'immunodépression postcritique. En pratique clinique, chez les patients de réanimation considérés comme immunocompétents, il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement ces réactivations virales, ni de les traiter car la tolérance des antiviraux n'est pas excellente. A l'heure

actuelle en réanimation, la recherche de réactivation virale chez des patients immunocompétents n'est effectuée qu'en cas de fièvre prolongée ou de défaillance multiviscérale inexplicée (13).

Les patients cérébrolésés souffrent également de l'immunodépression postcritique, et les réactivations de ces virus neurotropes pourraient aggraver les lésions cérébrales. Nous avons fait l'hypothèse que les réactivations herpétiques chez les patients cérébrolésés pourraient être un facteur de mauvais pronostic du devenir neurologique. L'objectif principal de cette étude est de déterminer la fréquence et l'impact des réactivations virales HSV et CMV sur le devenir des patients cérébrolésés de réanimation.

Matériel et méthode

1. Méthodologie générale de la recherche

Nous avons mené une étude de cohorte monocentrique, prospective, observationnelle, contrôlée et non interventionnelle dans les réanimations chirurgicale et polyvalente du CHU de Nantes. La période de recrutement s'étendait d'avril 2013 à novembre 2016. (NCT02003196)

Conformément à la législation française, ce projet a été préalablement soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP Ouest II, 2013/20). Initialement, le recueil de la non opposition de participation à l'étude était obtenu auprès d'un proche du patient (celui-ci étant par définition en incapacité de donner son consentement). Une fois ce dernier en état d'exprimer sa volonté, une information claire et loyale lui était remise et sa non-opposition était également recherchée.

2. Population étudiée

Nous avons inclus tous les patients âgés d'au moins 18 ans, admis en réanimation pour une lésion cérébrale aiguë, avec un score de Glasgow inférieur ou égal à 12, des images anormales à la tomodensitométrie cérébrale, et nécessitant une ventilation mécanique d'une durée supérieure à 24 heures.

Différents types d'atteintes cérébrales aiguës pouvaient être incluses dans l'étude : le traumatisme crânien, l'hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'anévrisme et l'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique (incluant les hématomes intra-parenchymateux spontanés et les ruptures de malformations artério-veineuses).

Les critères d'exclusion étaient : les femmes enceintes, les admissions pour encéphalopathie post-anoxique, les antécédents de maladie auto-immune, les traitements immunosuppresseurs et les cancers actifs.

3. Stratégie de diagnostique des réactivations virales

Le statut sérologique vis à vis du CMV et de l'HSV était recherché sur un prélèvement sanguin, dans les 48 heures suivant l'admission en réanimation.

Une réactivation virale (HSV et/ou CMV) était définie par la présence de génomes viraux sur des prélèvements de sang total, et/ou sur des prélèvements de sécrétions respiratoires recueillies lors d'aspirations trachéales réalisées systématiquement à l'entrée en réanimation, au septième et au quinzième jours après l'admission en réanimation. Aucun traitement antiviral n'était instauré en cas de réactivation, les cliniciens étant en aveugle des résultats des prélèvements.

La technique utilisée pour rechercher ces génomes viraux était une PCR temps réel quantitative pour le CMV, qualitative pour l'HSV1.

4. Recueil des données

Les informations ont été recueillies via la base de données « suivi en réanimation » de la cohorte ATLANREA.

Nous avons recueillis des critères démographiques tels l'âge et le sexe ; des données sur le bilan lésionnel et la prise en charge avant l'admission en réanimation telles la pathologie causale, la survenue d'une anisocorie, d'une hypotension artérielle (définie par une pression artérielle moyenne (PAM) < 65mmHg ou le recours à des amines vasoactives), le score de Glasgow le plus péjoratif avant la mise sous ventilation mécanique, le recours à une transfusion en produits sanguins labiles (concentrés globulaires et/ou concentrés plaquettaires et/ou plasma frais congelés), l'hémoglobinémie, la numération formule leucocytaire, le score APACHE II ; des données sur le séjour en réanimation telles le recours aux barbituriques et/ou à l'hypothermie thérapeutique pour le traitement d'une hypertension intracrânienne, la survenue d'une pneumopathie bactérienne nosocomiale, son délai de survenue et le plus mauvais rapport PaO₂/FiO₂, la survenue d'un SDRA ; des données virologiques comprenant les sérologies HSV et CMV à J1, les résultats des PCR dans le sang et les aspirations trachéales ; et des données sur le devenir telles la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation, le Glasgow Outcome Scale - Extended (GOS-E) à J180 et le statut vivant / décédé à 6 mois.

Le Glasgow Outcome Scale - Extended (Annexe 1) est une échelle en 8 points permettant d'évaluer le devenir des patients cérébrolésés, en évaluant les incapacités et handicaps.

5. Suivi clinique

A l'admission en réanimation, le volume résiduel d'un prélèvement de sang total, effectué de manière systématique, était utilisé pour réaliser les sérologies HSV et CMV ainsi que les premières PCR sanguines. Les PCR sur sécrétions respiratoires étaient obtenues par aspirations trachéales, réalisées de manière pluriquotidienne chez les patients intubés sous ventilation mécanique, afin d'éviter l'encombrement bronchique.

Les PCR sanguines et respiratoires (sur aspirations trachéales) étaient effectuées de la même manière à J7 et J15. Si le patient était extubé avant J15, seul le prélèvement sanguin était réalisé. Dans le cas où le patient était sorti de réanimation avant J15, les prélèvements ultérieurs n'étaient pas effectués. Tous les patients avaient un prélèvement à J7.

Le suivi clinique était effectué en réanimation, et jusqu'à J180 où le statut du patient (vivant / décédé) ainsi que le GOS-E étaient recueillis.

6. Critères d'évaluation

L'objectif principal de l'étude était de d'évaluer l'association entre les réactivations virales à HSV et CMV et le devenir des patients cérébrolésés admis en réanimation.

Le critère de jugement principal était le devenir neurologique exprimé par le GOS-E à J180. Un bon devenir neurologique était représenté par un GOS-E de 6 à 8, un mauvais devenir neurologique par un GOS-E de 1 à 5.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence de l'HSV et du CMV, ainsi que l'incidence des réactivations virales à HSV et CMV en terme de morbi-mortalité dans notre population de patients cérébrolésés.

Les critères de jugement secondaires étaient les taux de séropositifs et de séronégatifs pour l'HSV et le CMV ; les taux de réactivation virale au niveau pulmonaire et sanguin de l'HSV et du CMV ; les taux de mortalité en réanimation et à J180, ainsi que le taux de pneumonies bactériennes nosocomiales.

7. Statistiques

Pour chaque groupe de patients (sérologie négative, sérologie positive sans réactivation virale, sérologie positive avec réactivation virale), des analyses descriptives ont été réalisées pour l'ensemble des variables recueillies : effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives, moyennes et écart-types pour les variables quantitatives normales ou médiane (25-75^{ème} percentile) pour les variables quantitatives non normales. Pour comparer les données qualitatives, nous avons utilisé un test du Chi-2. Les variables continues ont été analysées par un test de Student (variables continues normales), un test de Mann-Withney (variables continues non normales) ou un test du logrank (analyse de survie). Finalement, une analyse multivariée par le modèle de régression linéaire a été menée pour déterminer les facteurs associés au mauvais devenir neurologique des patients. Les analyses ont été réalisées sur Graphpad® version 5.0 et R® version 1.0.136. Un résultat $p < 0,05$ était considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

Il s'agit d'une analyse intermédiaire programmée à mi-recrutement de l'étude. Au total, 249 patients avec une lésion cérébrale aiguë ont été inclus. Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le tableau 1. Cent cinquante quatre (62%) patients ont été admis pour un traumatisme crânien, 52 (21%) pour une hémorragie sous-arachnoïdienne et 43 (17%) pour un accident vasculaire cérébral. Avant l'admission en réanimation, le score de Glasgow médian était de 5 (3-8) pour les patients séropositifs avec une réactivation virale à HSV, de 6 (4-9) pour les patients avec une sérologie négative pour le HSV ($p = 0,12$) ; de 6 (3-7) pour les patients séropositifs avec une réactivation virale à CMV et de 6 (3-9) pour les patients avec une sérologie négative pour le CMV ($p = 0,68$). Aucun cas de réactivation à CMV n'a été mis en évidence chez les patients séronégatifs, et 2 (3%) des patients séronégatifs vis à vis du HSV ont développé une primo-infection à HSV en réanimation. Aucun patient ne présentait de réactivation virale active lors du prélèvement à l'entrée en réanimation. Chez les patients séropositifs, les réactivations à HSV étaient plus fréquentes que les réactivations à CMV (70 [40%] versus 15 [16%], Hazard Ratio 2,4 [IC 95% 1,5 – 4,0], $p < 0,001$) (Figure 1).

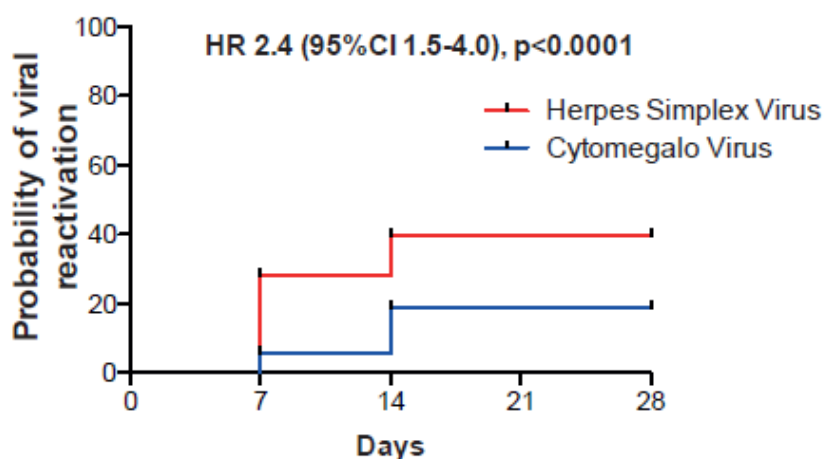


Figure 1 : Fréquence de réactivation virale de l'HSV et du CMV en fonction du temps chez les patients séropositifs.

1. Caractéristiques des patients HSV séropositifs et séronégatifs

Cent soixante-douze (69%) patients avaient une sérologie positive pour le HSV. Parmi ces séropositifs, 70 (40%) ont présenté une réactivation virale entre l'admission en réanimation et J15. La réactivation au niveau pulmonaire était plus fréquente que la réactivation sanguine [59 (87%) versus 13 (20%)] (Annexe 2). Les patients avec une réactivation à HSV étaient plus âgés, avec un âge médian de 58 (43-66) ans, que les séropositifs sans réactivation à HSV [47 (28-57) ans] ($p = 0.0002$) et que les séronégatifs [44 (23-58) ans] ($p < 0,01$). Les patients avec une réactivation à HSV avaient un score APACHE II plus élevé [51 (41-64)] que les patients séronégatifs [42 (35-51)] ($p = 0,005$), et que les patients séropositifs sans réactivation [47 (35-55)] ($p < 0,01$). Les patients avec une réactivation à HSV ont présenté plus de pneumopathies bactériennes nosocomiales [50 (74%)], que les patients séropositifs sans réactivation [50 (48%)] ($p = 0,0009$) et que les patients séronégatifs [47 (61%)] ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence sur le délai de survenue de la pneumopathie entre ces différents groupes. La durée de ventilation mécanique était nettement supérieure dans le groupe de patients avec réactivation virale à HSV [20 (12-25) jours], de 7 jours par rapport aux séropositifs sans réactivation virale [13 (5-20) jours] ($p < 0,0001$) et de 6 jours par rapport aux séronégatifs [14 (7-23)] ($p < 0.001$). De même, la durée de séjour en réanimation était significativement allongée en cas de réactivation virale [26 (16-35) jours, versus 18 (9-28) jours pour les séropositifs sans réactivation virale ($p < 0.0001$) et 22 (11-28) jours pour les séronégatifs, ($p < 0.01$) ; Hazard Ratio 0,6 (IC 95% 0,4 – 0,8), $p = 0,005$] (Figure 2). Les patients avec une réactivation virale à HSV avaient un moins bon devenir neurologique à J90, exprimé par un plus mauvais GOS-E (1 à 5), $p = 0,048$. Treize (19%) patients avec une réactivation virale à HSV avaient un GOS-E entre 6 et 8, contre 44 (42%) séropositifs sans réactivation ($p = 0,001$) et 29 (38%) séronégatifs ($p < 0,01$). La mortalité en réanimation et à J180 n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes, bien qu'il y avait une tendance à une diminution de la survie en cas de réactivation à HSV (Figure 3).

Les données des patients HSV séronégatifs et séropositifs, avec ou sans réactivation virale sont résumées dans le Tableau 1.

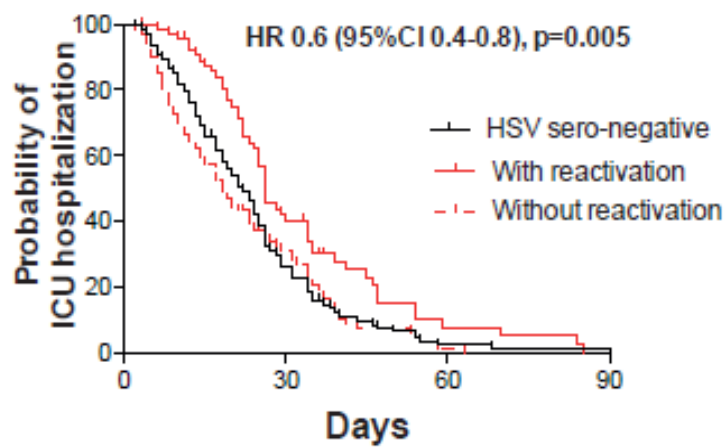


Figure 2 : Probabilité d'hospitalisation en réanimation en fonction du temps chez les patients séronégatifs et séropositifs avec ou sans réactivation de l'Herpes simplex virus (HSV).
HR = Hazard Ratio.

Tableau 1 – Caractéristiques des patients cérébrlésés HSV séronégatifs ou HSV séropositifs avec ou sans réactivation.

	<i>Herpes simplex virus séronégatifs</i>	<i>Herpes simplex virus séropositifs</i>		
		Sans réactivation	Avec réactivation	p
Nombre de patients	77	102	70	
Age	44 (23-58)	47 (28-57)	58 (43-66)	0,0002
Sexe masculin	62 (81)	74 (71)	45 (66)	0,49
Pathologie				
Traumatisme	51 (66)	66 (63)	37 (54)	0,27
HSA	16 (21)	22 (21)	14 (21)	
AVC	10 (13)	16 (15)	17 (25)	
Score de Glasgow	6 (4-9)	6 (3-9)	5 (3-8)	0,12
Apache II	42 (35-51)	47 (35-55)	51 (41-64)	0,005
Numération formule sanguine (G/L)				
Total leucocytes	15.7 (12.1-19.8)	14.7 (11.5-19.9)	15.1 (12.1-18.3)	0,94
Lymphocytes	1.6 (0.9-2.7)	1.6 (1.0-2.6)	1.5 (0.9-3.1)	0,56
Monocytes	1.0 (0.6-1.3)	1.0 (0.7-1.5)	0.9 (0.7-1.4)	0,63
Neutrophiles	12.3 (8.2-16.7)	11.6 (8.4-16.1)	11.4 (7.5-14.6)	0,72
Transfusion PSL	12 (16)	29 (28)	19 (28)	0,99
Concentré de globules rouges, <i>oui</i>	9 (12)	24 (23)	11 (16)	0,27
Plasma Frais Congelé, <i>oui</i>	8 (10)	22 (21)	11 (16)	0,41
Concentré plaquettaires, <i>oui</i>	6 (8)	13 (13)	8 (12)	0,88
Barbituriques, <i>oui</i>	18 (23)	33 (32)	16 (24)	0,24
Hypothermie thérapeutique, <i>oui</i>	13 (17)	24 (23)	18 (26)	0,61
Pneumonie bactérienne acquise à l'hôpital				
Oui	47 (61)	50 (48)	50 (74)	0,0009
Délai, <i>jour</i>	4 (3-6)	5 (3-8)	4 (3-6)	0,93
Ratio PaO2/FiO2	159 (110-214)	150 (123-230)	148 (122-200)	0,81
Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	20 (26)	19 (18)	15 (22)	0,54
Multiplication / Réactivation virale	2 (3)		70	NA
Dans les poumons	2 (100)	NA	59 (87)	NA
Dans le sang	1 (50)	NA	13 (20)	NA
Durée de ventilation mécanique, <i>jours</i> *	14 (7-23)	13 (5-20)	20 (12-25)	<0,0001
Durée de séjour en réanimation, <i>jours</i> *	22 (11-28)	18 (9-28)	26 (16-35)	<0,0001
GOS-E (J90), <i>N(%)</i>				0,048
Décédé (GOS-E 1)	12 (16)	20 (19)	18 (26)	
Etat végétatif (GOS-E 2)	1 (1)	3 (3)	2 (3)	
Handicap sévère (GOS-E 3)	21 (27)	22 (21)	17 (25)	
Handicap sévère atténue (GOS-E 4)	7 (9)	3 (3)	7 (10)	

Handicap modéré (GOS-E 5)	7 (9)	12 (12)	11 (16)	
Handicap modéré atténué (GOS-E 6)	4 (5)	12 (12)	3 (4)	
Bonne récupération (GOS-E 7)	21 (27)	26 (25)	10 (15)	
Activité normale (GOS-E 8)	4 (5)	6 (6)	0 (0)	
Bon devenir neurologique (GOS-E 6-7-8)	29 (38)	44 (42)	13 (19)	0,001
Décès en réanimation	12 (16)	20 (19)	18 (26)	0,26
Décès à 6 mois	12 (16)	20 (19)	20 (29)	0,12

Légende : Résultats exprimés en médiane (25°-75° percentile) ou N (%). * Test du Log-rank
HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne. AVC : Accident vasculaire cérébral. GOS-E : Glasgow Outcome Scale Extended.

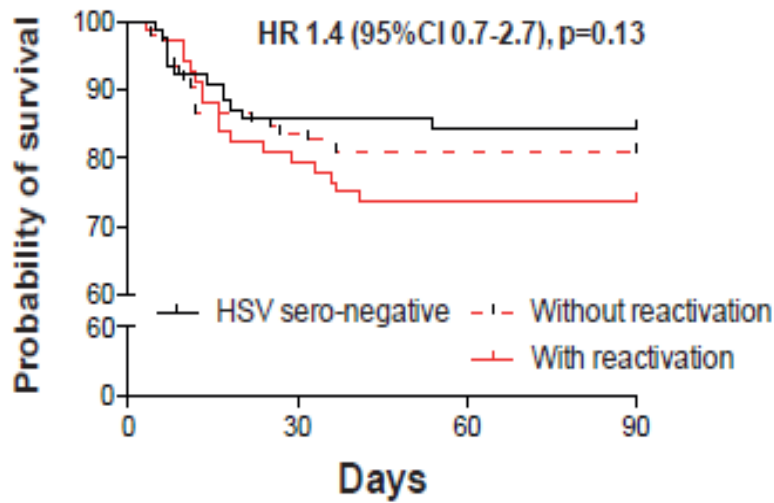


Figure 3 : Probabilité de survie chez les patients séronégatifs et séropositifs avec et sans réactivation de l'Herpes simplex virus (HSV).

HR : Hazard Ratio.

2. Caractéristiques des patients CMV séropositifs et séronégatifs

Quatre vingt douze (37%) patients avaient une sérologie positive pour le CMV. Parmi ces patients séropositifs, 15 (16%) ont présenté une réactivation virale au cours des quinze premiers jours de leur séjour en réanimation. Onze (73%) patients ont présenté une réactivation au niveau pulmonaire et 7 (47%) patients une réactivation sanguine du CMV (Annexe 3). Il n'y avait pas de différence significative de survenue de pneumopathie bactérienne nosocomiale entre les différents groupes (9 [60%] patients séropositifs avec réactivation, 41 [53%] patients séropositifs sans réactivation et 94 [60%] patients séronégatifs). La durée de séjour en réanimation était nettement allongée en cas de réactivation à CMV, avec une médiane de 40 (21-47) jours d'hospitalisation,

versus 20 (10-27) jours ($p = 0.02$) pour les patients séropositifs sans réactivation et 23 (10-28) jours ($p < 0.01$) pour les patients séronégatifs, le Hazard Ratio était de 0,5 (IC 95% 0,3 – 0,9) ($p = 0.02$) (Figure 4). La durée de ventilation mécanique n'était pas significativement différente entre les trois groupes. Les patients séronégatifs et séropositifs sans réactivation du CMV avaient un meilleur devenir neurologique à J90, exprimé par un GOS-E de 6 à 8 (respectivement 52 [33%] et 32 [42%] patients) ($p = 0.04$), que les patients avec une réactivation du CMV (2 [13%]), $p < 0.05$. La mortalité en réanimation et à J180 n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes (Figure 5).

Les caractéristiques des patients CMV séronégatifs et séropositifs, avec ou sans réactivation sont résumées dans le Tableau 2.

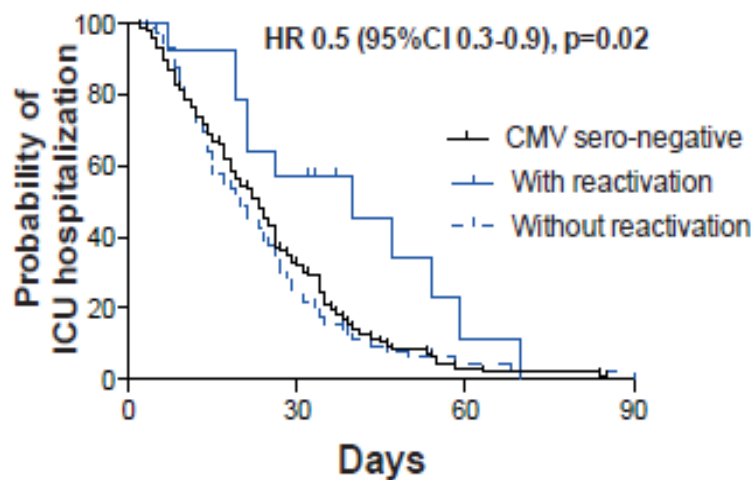


Figure 4 : Probabilité d'hospitalisation en réanimation en fonction du temps chez les patients séronégatifs et séropositifs avec et sans réactivation du Cytomégalo virus (CMV).
HR = Hazard Ratio.

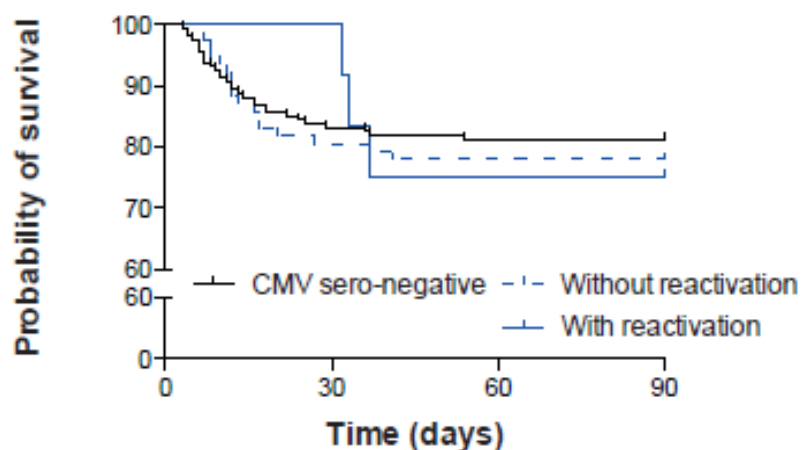


Figure 5 : Probabilité de survie chez les patients séronégatifs et séropositifs avec et sans réactivation du Cytomégalo virus (CMV).

Tableau 2 – Caractéristiques des patients cérébrolésés CMV séronégatifs ou CMV séropositifs avec ou sans réactivation.

	<i>Cytomegalovirus</i> séronegatifs	<i>Cytomegalovirus</i> séropositifs		p
		Sans réactivation	Avec réactivation	
Nombre de patients	157	77	15	
Age	48 (27-59)	50 (35-63)	50 (29-69)	0,60
Sexe masculin	115 (73)	40 (52)	9 (60)	0,57
Pathologie				0,26
Traumatisme	100 (64)	52 (68)	7 (47)	
HSA	32 (20)	15 (19)	4 (27)	
AVC	25 (16)	10 (13)	4 (27)	
Score de Glasgow	6 (3-9)	5 (3-9)	6 (3-7)	0,68
Apache II	43 (35-55)	49 (39-58)	48 (42-56)	0,71
Numération formule sanguine (G/L)				
Total leucocytes	15 (11.8-19.8)	15.1 (12.1-20.1)	16.5 (11.6-22)	0,54
Lymphocytes	1.6 (1-2.6)	1.4 (0.8-2.7)	1.7 (1.3-3.4)	0,94
Monocytes	1 (0.7-1.4)	0.9 (0.6-1.5)	1.2 (0.8-1.5)	0,69
Neutrophiles	11.5 (8.1-16.2)	12 (8.9-15.7)	12.6 (10.1-17.7)	0,21
Transfusion PSL	28 (18)	24 (31)	7 (47)	0,25
Concentré de globules rouges, <i>oui</i>	19 (12)	20 (26)	4 (27)	0,96
Plasma Frais Congelé, <i>oui</i>	17 (11)	17 (22)	6 (40)	0,14
Concentré plaquettaire, <i>oui</i>	10 (6)	12 (16)	4 (27)	0,30
Barbituriques, <i>oui</i>	43 (27)	24 (31)	3 (20)	0,38
Hypothermie thérapeutique, <i>oui</i>	40 (25)	14 (18)	2 (13)	0,65
Pneumonie bactérienne acquise à l'hôpital				
Oui	94 (60)	41 (53)	9 (60)	0,63
Délai, <i>jour</i>	4 (3-7)	5 (2-7)	5 (2-6)	0,43
Ratio PaO2/FiO2	150 (113-211)	148 (120-229)	141 (89-203)	0,54
Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	33 (21)	19 (25)	2 (13)	0,34
Multiplication / Réactivation virale	0	0	15	NA
Dans les poumons	NA	NA	11 (73)	
Dans le sang	NA	NA	7 (47)	
Durée de ventilation mécanique, <i>jours</i> *	16 (7-22)	13 (6-20)	17 (13-32)	0.12
Durée de séjour en réanimation, <i>jours</i> *	23 (10-28)	20 (10-27)	40 (21-47)	0,02
GOS-E (J90), <i>N(%)</i>				
Décédé (GOS-E 1)	30 (19)	17 (22)	3 (20)	0,35
État végétatif (GOS-E 2)	4 (3)	1 (1)	1 (7)	
Handicap sévère (GOS-E 3)	40 (25)	14 (18)	6 (40)	
Handicap sévère atténue (GOS-E 4)	13 (8)	3 (4)	1 (7)	

Handicap modéré (GOS-E 5)	18 (11)	10 (13)	2 (13)	
Handicap modéré atténué (GOS-E 6)	12 (8)	6 (8)	1 (7)	
Bonne récupération (GOS-E 7)	32 (20)	24 (31)	1 (7)	
Activité normale (GOS-E 8)	8 (5)	2 (3)	0 (0)	
Bon devenir neurologique (GOS-E 6-8)	52 (33)	32 (42)	2 (13)	0,04
Décès en réanimation	28 (18)	14 (18)	3 (20)	0,86
Décès à 6 mois	30 (19)	17 (22)	4 (27)	0,70

Légende : Résultats exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile) ou N (%). * Log-rank test
HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne. AVC : Accident vasculaire cérébral. GOS-E : Glasgow Outcome Scale Extended.

3. Devenir neurologique

Un bon devenir neurologique était défini par un GOS-E de 6 à 8, un mauvais devenir neurologique par un GOS-E de 1 à 5 (Annexe 1). Le tableau 3 résume les données concernant le devenir des patients.

Cent soixante-trois (65%) patients avaient un mauvais devenir neurologique à J180. Ces patients étaient plus âgés que ceux avec un bon devenir neurologique, avec un âge médian respectif de 53 (34-64) ans versus 42 (27-56) ans ($p = 0,002$). Il s'agissait majoritairement d'hommes (125 [77%], $p = 0,02$). Leur score de Glasgow avant l'admission en réanimation était plus péjoratif [5 (3-8) versus 8 (5-10), $p = 0,0004$] et leur score APACHE II était plus élevé [49 (40-58) versus 40 (33-49), $p = 0,0001$]. Avant leur admission en réanimation, les patients avec un mauvais devenir neurologique avaient présenté plus fréquemment une anisocorie (41 [28%] versus 12 [16%], $p = 0,03$) et une hypotension artérielle (49 [34%] versus 16 [21%], $p = 0,03$) que les patients avec un bon devenir.

Les patients avec un mauvais devenir neurologique présentaient plus fréquemment une réactivation virale, HSV et CMV confondus, [61 (37%) versus 15 (17%), $p = 0,01$]. Le plus souvent, il s'agissait d'une réactivation de l'HSV [57 (35%) versus 13 (15%) pour ceux avec un bon devenir neurologique, $p = 0,0009$], au niveau pulmonaire [55 (34%) versus 13 (15%), $p = 0,002$].

Pour limiter les risques de biais liés à ces déséquilibres démographiques entre les patients avec et ceux sans réactivation, l'association entre le devenir neurologique et le statut viral a été estimé par une analyse multivariée. Les facteurs de risque de mauvais devenir neurologique significatifs en analyse univariée ($p < 0,20$) ont ainsi été étudiés en analyse multivariée. Les facteurs

de mauvais pronostic neurologique retrouvés de manière significative en analyse multivariée étaient les suivants : l'âge avec un Hazard ratio à 1,04 (1,02-1,06), $p = 0,001$; le score de Glasgow à l'admission (HR 0,8 [0,7-0,9], $p = 0,01$) ; la présence d'une hypotension artérielle avant l'admission en réanimation (HR 2,4 [1,1-5,3], $p = 0,02$) ; la survenue d'une HTIC au cours du séjour en réanimation (HR 2,5 [1,03-6,6], $p = 0,04$) et la réactivation virale à HSV1 (HR 3,5 [1,48-9,13], $p = 0,05$).

Tableau 3 – Comparaison du devenir neurologique des patients cérébrolésés.

	Mauvais devenir neurologique (GOS-E 1-5)	Bon devenir neurologique (GOS-E 6-8)	p	Multivariée HR	p
Nombre de patients	163	86			
Age, <i>années</i>	53 (34-64)	42 (27-56)	0,002	1,04 (1,02-1,06)	0,001
Sexe masculin, <i>oui</i>	125 (77)	54 (63)	0,02	1,09 (0,9-4,1)	0,08
Pathologie			0,61		
Traumatisme	101 (62)	58 (67)			
HSA	34 (21)	17 (20)			
AVC	28 (17)	11 (13)			
Score de Glasgow	5 (3-8)	8 (5-10)	0,0004	0,8 (0,7-0,9)	0,01
Apache II	49 (40-58)	40 (33-49)	0,0001		
Anisocorie, <i>oui</i>	41 (28)	12 (16)	0,03	1,8 (0,8-4,4)	0,1
Hémoglobininémie à l'admission en réanimation, <i>oui</i>	11,5 (2,3)	11,5 (2,1)	0,9	1 (0,9-1,02)	0,84
Hypotension artérielle à l'admission en réanimation, <i>oui</i>	49 (34)	16 (21)	0,03	2,4 (1,1-5,3)	0,02
HTIC, <i>oui</i>	66 (47)	21 (29)	0,01	2,5 (1,03-6,6)	0,04
Pneumonie bactérienne acquise à l'hôpital, <i>oui</i>	107 (66)	37 (43)	0,0007	2,03 (1,05-3,9)	0,03
Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, <i>oui</i>	38 (23)	13 (15)	0,28		
<i>Herpes simplex virus, oui</i>					
Séropositivité	115 (71)	57 (66)	0,49		
Réactivation (PCR+)	57 (35)	13 (15)	0,0009	3,5 (1,48-9,13)	0,05
Réactivation pulmonaire	55 (34)	13 (15)	0,002		
Réactivation sanguine	12 (7)	2 (2)	0,10		
<i>Cytomegalovirus, oui</i>					
Séropositivité	58 (36)	34 (40)	0,54		
Réactivation (PCR+)	13 (8)	2 (2)	0,07		
Réactivation pulmonaire	6 (4)	2 (2)	0,56		
Réactivation sanguine	9 (6)	1 (1)	0,10		
Réactivation virale (<i>Herpes simplex virus</i> ou <i>Cytomegalovirus</i>), <i>oui</i>	61 (37)	15 (17)	0,01		

Légende : Résultats exprimés en médiane (25^{ème}-75^{ème} percentile) ou N (%).

HSA : Hémorragie sous-arachnoïdienne. AVC : Accident vasculaire cérébral. HR : Hazard Ratio.

HTIC : Hypertension intracrânienne. PCR : Polymerase Chain Reaction.

Discussion

Cette étude prospective monocentrique a inclus 249 patients cérébrolésés admis en réanimation, entre avril 2013 et novembre 2016. Les réactivations virales à HSV et CMV étaient fréquentes chez les patients cérébrolésés hospitalisés en réanimation, et plus particulièrement la réactivation de l'HSV, au niveau pulmonaire. En analyse multivariée, la réactivation à HSV était associée à un mauvais devenir neurologique à J90.

Notre étude retrouve un taux de séropositivité pour l'HSV de 69%. Ce résultat est en accord avec l'étude de Malkin et al (18) sur la séoprévalence de l'HSV-1 et de l'HSV-2 dans la population générale française, qui retrouvait 67% de séropositifs pour l'HSV-1. La primo-infection herpétique survient le plus souvent dans la petite enfance; le virus pénètre dans l'organisme par voie cutanéo-muqueuse et se multiplie dans les cellules épithéliales en entraînant des ulcérations. Il rejoint ensuite le ganglion nerveux correspondant à la zone infectée et persiste sous forme latente dans le SNC de manière définitive. Une réactivation peut survenir en cas de stimuli systémique comme une situation de stress, de fièvre, un traumatisme... Le virus regagne alors l'épithélium et s'y multiplie. Cette réactivation peut être symptomatique ou non. Des formes graves de réactivation sont décrites chez les sujets immunodéprimés, particulièrement chez les patients transplantés, les nouveaux-nés infectés au cours de la grossesse ou de la période périnatale. Aucun cas de primo-infection n'a été observé dans notre étude, ce qui est en faveur de la théorie d'une perte de contrôle d'un virus quiescent chez un patient développant une immunodépression post-critique.

Dans notre étude, 40% des patients séropositifs pour le HSV ont présenté une réactivation de ce virus, diagnostiquée par PCR entre leur admission en réanimation et J15. La majorité des réactivations était détectée au niveau pulmonaire (87%). Bruynseels et al (16) retrouvaient l'HSV par culture virale, dans les prélèvements de gorge de 22% des patients de réanimation sous ventilation mécanique à J5 et dans les sécrétions respiratoires basses de 16% de ces patients. Dans cette étude, la présence de l'HSV dans les prélèvements de gorge a été reconnu comme facteur de risque indépendant de développement d'une infection du tractus respiratoire bas à HSV. La présence de l'HSV dans les voies aériennes inférieures peut être liée à une réactivation virale locale, ou à l'inhalation de sécrétions provenant des voies aériennes supérieures. Dans une cohorte de 201 patients non immunodéprimés sous ventilation mécanique depuis plus de 5 jours, Luyt et al (15), ont détecté l'HSV par culture virale dans les prélèvements de gorge de 109 (54%) patients et par culture virale et PCR dans les lavages broncho-alvéolaires de 98 (64%) patients. La réactivation était asymptomatique dans plus de la moitié des cas. La méthode diagnostique de la réactivation de

l'HSV diffère entre ces études et la notre. La technique de PCR s'est développée et étendue en routine assez récemment, alors que ces études ont été réalisées il y a un peu plus d'une dizaine d'années. Ces différences de stratégies diagnostiques peuvent donc en partie expliquer les écarts entre les taux de réactivations virales. De plus, la recherche de réactivation de l'HSV au niveau sanguin n'était pas effectuée dans ces études. Néanmoins, nous avons mis en évidence peu de réactivations sanguines de l'HSV, 14 patients au total. Parmi ces 14 patients avec une PCR positive au niveau des prélèvements sanguins, 12 avaient également une PCR positive sur les prélèvements des sécrétions respiratoires. Avec seulement 2 réactivations sanguines isolées, on peut donc se demander s'il est véritablement utile ou intéressant de rechercher ces réactivations au niveau sanguin.

Les études sur la réactivation de l'HSV sont contradictoires en ce qui concerne le devenir des patients. Cook et al.(9) ne retrouvaient pas d'association entre la réactivation de l'HSV et la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, ni avec la durée de ventilation mécanique ou encore avec la mortalité. Contrairement à Luyt et al (15), qui retrouvaient une association entre la survenue d'une bronchopneumopathie à HSV et un allongement de la durée de ventilation mécanique, de la durée de séjour, ainsi qu'une augmentation des PAVM d'origine bactérienne. Bruynseels et al (16) retrouvaient également une durée de séjour en réanimation et à l'hôpital significativement allongées en cas de présence de l'HSV dans les prélèvements de gorge. Notre étude retrouve une augmentation significative de la durée de séjour en réanimation ainsi qu'une augmentation de la durée de ventilation mécanique en cas de réactivation à HSV.

Nous retrouvons 37% de patients avec une sérologie positive pour le CMV, ce qui semble relativement faible par rapport aux données de la littérature. Dans l'étude de Chiche et al (11), 80% des patients hospitalisés en réanimation médicale au CHU de Marseille étaient séropositifs pour le CMV (âge moyen supérieur à 62 ans). La séroprévalence du CMV croît avec l'âge (65% de séropositifs chez les 40-49 ans, jusqu'à plus de 90% chez les 80 ans et plus) et varie en fonction de facteurs socio-économiques et géographiques (8). Les patients cérébrolésés de réanimation de notre étude étaient jeunes, notamment les traumatisés crâniens, il n'est donc pas étonnant que la séroprévalence du CMV soit faible dans cette population. Le CMV est sécrété dans de nombreux liquides biologiques, et sa transmission est possible par voie salivaire, sexuelle, sanguine, materno-foetale, néonatale, au cours de l'allaitement, ou par le biais de greffe d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques. La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, ou responsable d'un syndrome mononucléosique. Le virus persiste ensuite sous forme latente dans certaines cellules hématopoïétiques (monocytes, progéniteurs hématopoïétiques) tout au long de la vie du sujet

infecté. Les réactivations virales surviennent dans des contextes d'immunodépression cellulaire, notamment chez les patients transplantés, ceux ayant bénéficié d'une greffe de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques, les patients en stade SIDA et ceux atteints de pathologies hématologiques malignes. Le poumon est considéré comme le site principal de latence et de réactivation du CMV (8). La sérologie CMV est systématique chez les patients transplantés d'organe, dans le cadre d'un bilan pré-greffe. Les receveurs à haut risque de maladie à CMV comme les greffés pulmonaires, les patients séronégatifs avec donneurs séropositifs, les patients recevant des immunoglobulines anti-lymphocytaires ou un traitement fortement immunosuppresseur bénéficient d'une prophylaxie antivirale. Pour ce qui est de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, le traitement est préemptif, par le suivi régulier de la charge virale par PCR, en raison de la toxicité des antiviraux (19).

Notre étude retrouve un taux de 16% de réactivation du CMV détecté par PCR entre l'admission en réanimation et J15, majoritairement au niveau pulmonaire (12%). La plupart des réactivations étaient diagnostiquées lors des prélèvements de J15 (Figure 1). Chiche et al (11), retrouvaient 16,1% d'infections à CMV (diagnostiquées par antigénémie) après 48 heures de ventilation mécanique; avec un délai médian de survenue de 17 (6-29) jours. Ce résultat est également en accord avec l'étude de Jaber et al (13), sur des patients médico-chirurgicaux et transplantés d'une réanimation française, où 17% des patients présentaient une réactivation du CMV (diagnostiquée par antigénémie), avec un délai moyen de diagnostic de 20 ± 12 jours. Mais d'autres études ont des taux nettement supérieurs, de l'ordre de 25 à 40% (17). Dans l'étude de Heininger et al (20), sur 86 patients de réanimation chirurgicale en sepsis sévère, 40.7% des patients réactivaient le CMV (diagnostic par culture virale et PCR), avec un délai médian de 21 jours. La réactivation était plus précoce dans les sécrétions respiratoires avec une médiane de 14 jours, que dans le sang avec une médiane de 24,5 jours. Caston et al (21) retrouvaient dans leur cohorte de 53 patients, 24,5% de réactivation du CMV au niveau sanguin (détectée par PCR en temps réel) avec un début médian de la virémie de 14 jours.

Dans notre étude la réactivation virale à HSV prédominait nettement sur la réactivation du CMV (40% versus 16%). Ce résultat est en accord avec l'étude de Heininger et al (20), qui retrouvait une réactivation de l'HSV dans les sécrétions respiratoires plus fréquente et plus précoce que celle du CMV; ainsi qu'avec l'étude de Cook et al (9).

Les disparités dans les fréquences de réactivation selon les études peuvent être expliquées par les différences dans les méthodes diagnostiques, la fréquence des prélèvements, le type d'échantillon utilisé ou encore les caractéristiques des populations. Selon les études, les outils

microbiologiques utilisés pour le diagnostic différent. Il existe trois principales techniques, à savoir la culture virale, la recherche d'antigénémie pp65 et la PCR quantitative (22). La culture virale permet de mettre en évidence sur tout type de prélèvement l'effet cytopathogène typique du virus recherché, elle est très chronophage et a une faible sensibilité. L'antigénémie pp65 est une technique diagnostique validée notamment dans le traitement préemptif du CMV au cours du SIDA ou chez les patients transplantés. C'est une technique sensible (89%), rapide et quantitative, qui permet de poser le diagnostic d'infection à CMV sans pouvoir différencier réactivation de primo-infection. Enfin la PCR est considérée comme le gold standard car elle possède une sensibilité et une valeur prédictive négative élevée (respectivement 95-100% et 100%), et une rapidité d'obtention des résultats. Elle permet la détection et la quantification des génomes viraux dans le sang, les sécrétions respiratoires et tout autre type de tissu. Elle ne permet pas non plus d'affirmer le caractère pathogène de la réplication virale.

Dans la littérature sur les patients immunocompétents de réanimation, la réactivation du CMV est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité. L'étude de Jaber et al (13) rapportait une augmentation significative de la durée de séjour en réanimation, de la durée de ventilation mécanique, du nombre d'infections nosocomiales et de la mortalité en réanimation. Caston et al (21) montraient également une mortalité hospitalière significativement plus élevée chez les patients qui réactivaient le CMV. Heininger et al (20), retrouvaient une augmentation de la durée de séjour en réanimation et de la ventilation mécanique, mais ne montraient pas de différence sur la mortalité des patients en sepsis sévère en cas de réactivation du CMV. Dans une population de patients non immunodéprimés de réanimation générale, Frantzeskaki et al (23) n'ont pas montré de différence sur la mortalité hospitalière. Ces 4 études ont été réalisées sur de faibles effectifs. Notre étude a retrouvé une nette augmentation de la durée de séjour en réanimation; mais elle n'a pas mis en évidence d'allongement de la durée de ventilation mécanique ou d'effet sur la mortalité. Mais comme décrit précédemment, peu de nos patients présentaient une sérologie CMV positive, ce qui peut entraîner un biais. Nous avons également retrouvé une association entre la réactivation du CMV, ainsi que la réactivation virale HSV et CMV confondus, et un mauvais devenir neurologique à J90, ce qui n'a jamais été démontré précédemment à notre connaissance.

Depuis de nombreuses années, les virus de la famille des Herpesviridae sont reconnus comme pathogènes chez les patients immunodéprimés (greffés d'organes, patients en stade SIDA) (10). Chez les patients immunocompétents, la pathogénicité de la réactivation de ces virus reste controversée. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer comment la réactivation virale, en particulier celle du CMV peut être responsable de la morbidité décrite dans la littérature (9) (17). La

première hypothèse est que le CMV posséderait un effet cytopathogène direct, qui entraînerait des lésions dans les organes où il se réplique (exemple de la pneumonie à CMV). La seconde hypothèse est que le CMV aurait un effet immunopathogène, entraînant des lésions tissulaires liées à la réponse immunitaire excessive contre la réactivation du virus (exemple du SDRA). La dernière hypothèse serait liée à l'altération des défenses immunitaires de l'hôte qui le rendrait plus sensible aux infections bactériennes et fongiques. Mais la réactivation du CMV pourrait être également un simple indicateur de la sévérité de la pathologie et de la dysfonction du système immunitaire. La nécessité de rechercher une réactivation virale et de la traiter reste donc une question en suspens. Des études sur l'intérêt d'une prophylaxie antivirale chez les patients non immunodéprimés de réanimation sont nécessaires pour déterminer le caractère pathogène ou non de ces réactivations.

Dans cette étude, nous avons décidé de ne pas traiter les réactivations virales, les cliniciens étaient en aveugle des résultats des prélèvements. Les antiviraux utilisés pour le traitement ou la prophylaxie des infections à Herpèsvirus, notamment le ganciclovir et le valganciclovir, ne sont pas dénués d'effets secondaires. En effet, ces traitements ont une potentielle toxicité rénale, hématologique (jusqu'à 60% d'aplasie médullaire en cas de greffe de moelle après un traitement par ganciclovir intraveineux), neurologique ou encore hépatique (22) (24). Ceci explique pourquoi ces antiviraux ne sont pas utilisés en routine, en prophylaxie chez les patients dits immunocompétents hospitalisés en réanimation. Une étude récente sur des patients de réanimation séropositifs pour le CMV, considérés comme immunocompétents, admis pour une détresse respiratoire requérant la ventilation mécanique et un sepsis ou un traumatisme sévère, a montré qu'un traitement prophylactique par ganciclovir était associé à une diminution des réactivations du CMV et à une diminution de la durée de ventilation mécanique par rapport au placebo (25). Cette étude ne retrouvait pas de différence sur la mortalité, ni sur la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital. Elle ne retrouvait pas non plus de différence en ce qui concerne les effets secondaires graves des traitements comme la neutropénie ou le recours à la transfusion.

Des études sur les patients sévèrement immunodéprimés (greffés de cellules souches hématopoïétiques) suggèrent que l'immunité cellulaire, et principalement les lymphocytes T joueraient un rôle crucial dans le contrôle de la réplication du CMV (26). Une diminution de la sécrétion d'interféron- γ (INF- γ) par les lymphocytes T-CD8⁺ spécifiques du CMV a été associée à une augmentation du risque de réactivation du CMV chez les patients transplantés d'organes (27) (28). Caston et al. ont montré que la détermination de la production d'interféron- γ par les lymphocytes T-CD8 spécifiques du CMV (notamment par le test QuantiFERON-CMV) à l'admission en réanimation était un bon marqueur d'identification du risque de réactivation virale

chez les patients non immunodéprimés de réanimation (21). L'utilisation de ces biomarqueurs pourrait permettre de réserver les traitements antiviraux aux seuls patients à risque de réactivation, ce qui améliorerait la balance bénéfice / risque de ce traitement.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude observationnelle, elle permet donc seulement de montrer une association entre la réactivation virale et la morbi-mortalité, sans pouvoir mettre en évidence de lien de causalité. Elle ne peut donc pas être considérée comme suffisante pour recommander de traiter par anti-viraux les patients avec réactivations virales. C'est également une étude monocentrique, les données sur la séroprévalence du CMV et de l'HSV ne sont pas généralisables à d'autres régions françaises ou à d'autres pays puisqu'il existe de fortes variations géographiques principalement pour le CMV. La population que nous avons étudiée, les cérébrolésés, possède des caractéristiques particulières notamment sur le plan immunologique, avec comme décrit précédemment une immunodépression postcritique de survenue précoce qui favorise la survenue d'infections (3) (1). Les résultats ne peuvent donc pas forcément être extrapolés à une autre population de patients de réanimation. Nous n'avons pas réalisé d'analyses en sous-groupes, on ne sait donc pas s'il existe des différences concernant le devenir ou la fréquence de ces réactivations virales entre les différents types de lésions cérébrales aiguës. Dans notre étude, les prélèvements sanguins et des sécrétions respiratoires étaient réalisés de manière hebdomadaire jusqu'à J15. Plusieurs études ont montré que la réactivation du CMV était retardée (notamment par rapport à l'HSV), au-delà de 14 à plus de 26 jours selon les études (11) (12). La durée de notre suivi par PCR, limitée à quinze jours n'était donc peut-être pas suffisante pour mettre en évidence la majorité des réactivations. De plus il y avait relativement peu de patients avec une sérologie CMV positive, notre étude manque sans doute de puissance pour associer le devenir des patients à ces réactivations.

Conclusion

Les réactivations des herpersvirus (HSV et CMV) sont fréquentes chez les patients présentant une lésion cérébrale aiguë admis en réanimation. La réactivation de l'HSV est plus fréquente que la réactivation du CMV, et ce principalement au niveau pulmonaire. Les réactivations à HSV sont associées de manière indépendante à un moins bon devenir neurologique. Le caractère pathogène de ces virus reste néanmoins débattu en réanimation, et à l'heure actuelle le traitement ne doit donc être envisagé que chez des patients symptomatiques présentant des défaillances d'organes inexpliquées autrement. Des études sur l'intérêt d'une prophylaxie ou d'un traitement antiviral chez les patients immunocompétents de réanimation sont nécessaires pour déterminer la balance bénéfices - risques du traitement de ces réactivations.

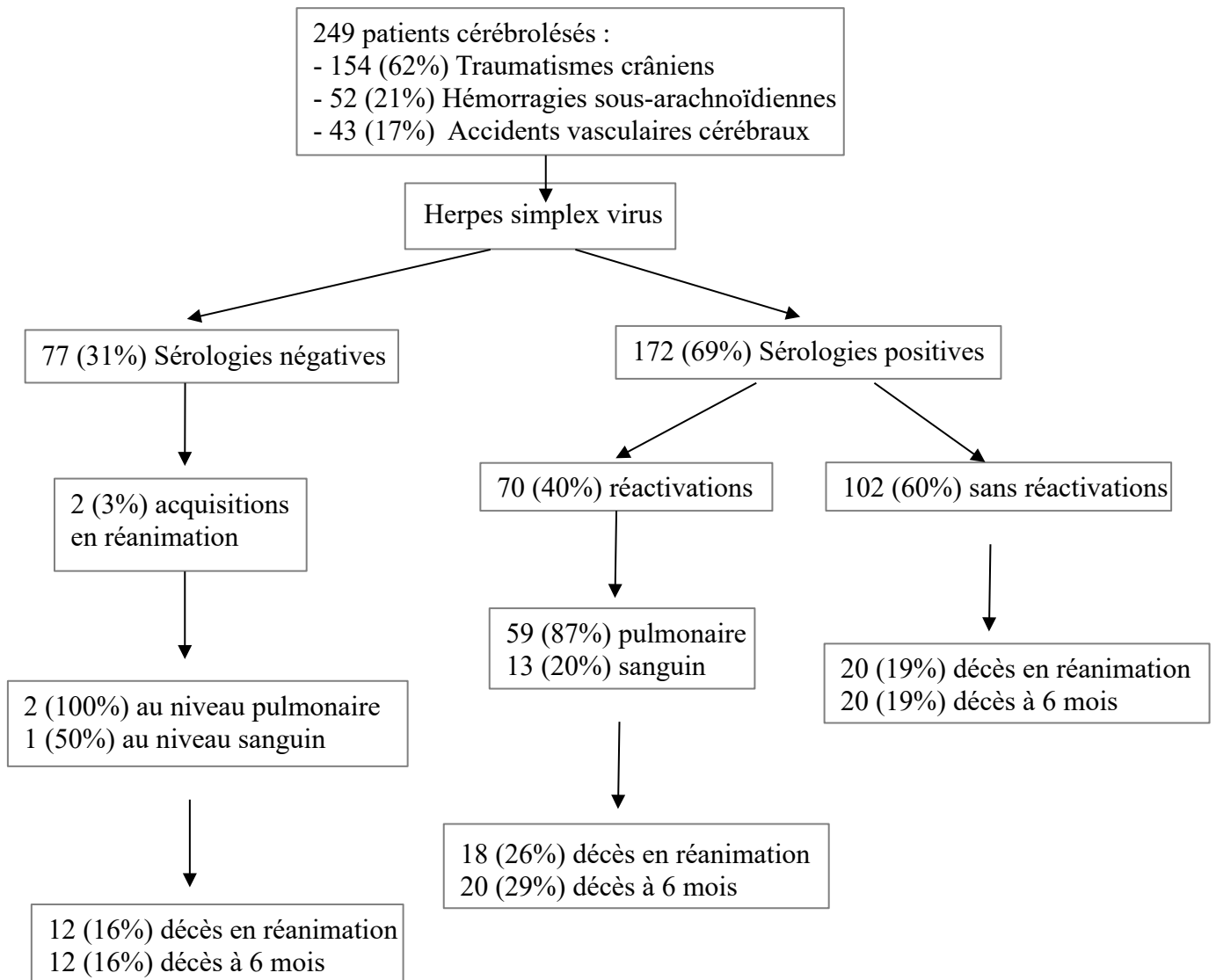
Annexes

Annexe 1 : Extended Glasgow Outcome Scale

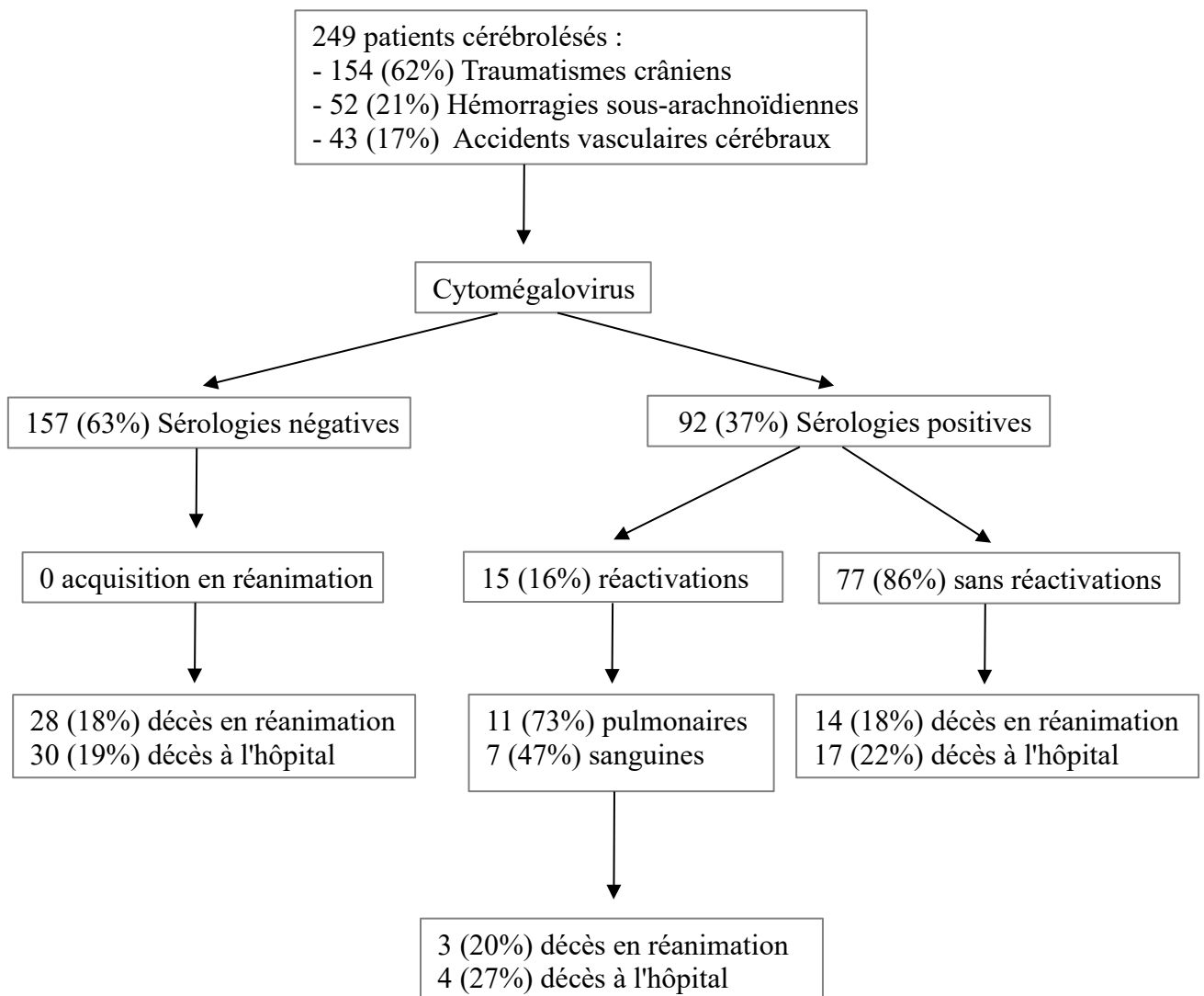
Il s'agit d'une échelle de gravité séquellaire, de handicap et de devenir fonctionnel développée par Jennett en 1981 (29). Il s'agit d'une version étendue du GOS (Glasgow Outcome Scale).

1	Décès
2	État végétatif (État d'inconscience avec seulement des réponses réflexes, mais avec des périodes d'ouverture spontanée des yeux)
3	Incapacité sévère – niveau inférieur (Patient complètement dépendant pour toutes les activités de la vie quotidienne. Requier une assistance constante. Incapable de rester seul la nuit)
4	Incapacité sévère – niveau supérieur (Peut être laissé seul au domicile jusqu'à 8 heures, mais reste dépendant. Incapable d'utiliser les transports publics ou de faire les courses seul)
5	Incapacité modérée – niveau inférieur (Capable de retourner au travail dans un environnement protégé. Rares participations aux activités sociales et de loisirs. Problèmes psychologiques quotidiens (tempérament vif, anxiété, sautes d'humeur, dépression)
6	Incapacité modérée – niveau supérieur (Capable de retourner au travail mais avec des capacités réduites. Participation moitié moindre aux activités sociales et de loisirs. Problèmes psychologiques hebdomadaires)
7	Bonne récupération – niveau inférieur (Retour au travail. Participation aux activités sociales et de loisirs un peu moindre. Problèmes psychologiques occasionnels)
8	Bonne récupération – niveau supérieur (Rétablissement complet sans aucune séquelle en lien avec la lésion)

Annexe 2 : Diagramme de flux pour l'HSV.



Annexe 3 : Diagramme de flux pour le CMV.



Références bibliographiques

1. Santos Samary C, Pelosi P, Leme Silva P, Rieken Macedo Rocco P. Immunomodulation after ischemic stroke: potential mechanisms and implications for therapy. *Crit Care*. 2016 Dec 7;20:391.
2. Faul M, Wald MM, Rutland-Brown W, Sullivent EE, Sattin RW. Using a cost-benefit analysis to estimate outcomes of a clinical treatment guideline: testing the Brain Trauma Foundation guidelines for the treatment of severe traumatic brain injury. *J Trauma*. 2007 Dec;63(6):1271–8.
3. Roquilly A, Vourc'h M, Asehnoune K. L'immunodépression post-traumatique : de la physiopathologie au traitement. *Réanimation*. 2015 Jan 1;24(2):285–90.
4. Adib-Conquy M, Cavaillon J-M. Compensatory anti-inflammatory response syndrome. *Thromb Haemost*. 2009 Jan;101(1):36–47.
5. Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet*. 2003 Jun 14;361(9374):2068–77.
6. Chevret S, Hemmer M, Carlet J, Langer M. Incidence and risk factors of pneumonia acquired in intensive care units. Results from a multicenter prospective study on 996 patients. European Cooperative Group on Nosocomial Pneumonia. *Intensive Care Med*. 1993;19(5):256–64.
7. Fàbregas N, Torres A. Pulmonary infection in the brain injured patient. *Minerva Anesthesiol*. 2002 Apr;68(4):285–90.
8. Chiche L, Forel J, Papazian L. The role of viruses in nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Apr 1;24(2):152–6.
9. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. 2003 Jul 1;31(7):1923–9.
10. Rubin RH. Impact of cytomegalovirus infection on organ transplant recipients. *Rev Infect Dis*. 1990 Oct;12 Suppl 7:S754-766.
11. Chiche L, Forel J, Roch A, Guervilly C, Pauly V, Allardet-servent J, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients*. *Crit Care Med*. 2009 Jun 1;37(6):1850–7.
12. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus Reactivation in Critically Ill Immunocompetent Patients. *JAMA*. 2008 Jul 23;300(4):413–22.
13. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault P-F, et al. Cytomegalovirus Infection in Critically Ill Patients. *CHEST*. 2005 Jan 1;127(1):233–41.
14. Tuxen DV, Cade JF, McDonald MI, Buchanan MR, Clark RJ, Pain MC. Herpes simplex virus from the lower respiratory tract in adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Sep;126(3):416–9.
15. Luyt C-E, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M-H, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al.

Herpes Simplex Virus Lung Infection in Patients Undergoing Prolonged Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 1;175(9):935–42.

16. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *The Lancet*. 2003 Nov 8;362(9395):1536–41.
17. Papazian L, Hraiech S, Lehingue S, Roch A, Chiche L, Wiramus S, et al. Cytomegalovirus reactivation in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2016 Jan 1;42(1):28–37.
18. Malkin J-E, Morand P, Malvy D, Ly TD, Chanzy B, Labareyre C de, et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect*. 2002 Jun 1;78(3):201–3.
19. Haute Autorité de Santé - Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalo­virus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes [Internet]. [cited 2017 Sep 26]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027970/fr/evaluation-de-la-mesure-de-la-charge-virale-du-cytomegalovirus-par-amplification-genique-chez-les-receveurs-d-allogreffes
20. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, Beck R, Riessen R, Rohde F, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care*. 2011 Mar 1;15:R77.
21. Castón JJ, Cantisán S, González-Gasca F, Páez-Vega A, Abdel-Hadi H, Illescas S, et al. Interferon- γ production by CMV-specific CD8⁺ T lymphocytes provides protection against cytomegalovirus reactivation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2016 Jan;42(1):46–53.
22. Chanques G, Jaber S, Perrigault P-F, Verzilli D, Eledjam J-J. L'infection à cytomégalo­virus chez le patient immunocompétent de réanimation : fièvre banale ou maladie grave ? /data/revues/16240693/00160003/0700031X/ [Internet]. 2007 Nov 6 [cited 2017 Sep 26]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/62698>
23. Frantzeskaki FG, Karampi E-S, Kottaridi C, Alepaki M, Routsis C, Tzanela M, et al. Cytomegalovirus reactivation in a general, nonimmunosuppressed intensive care unit population: Incidence, risk factors, associations with organ dysfunction, and inflammatory biomarkers. *J Crit Care*. 2015 Apr 1;30(2):276–81.
24. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(6):399–418.
25. Limaye AP, Stapleton RD, Peng L, Gunn SR, Kimball LE, Hyzy R, et al. Effect of Ganciclovir on IL-6 Levels Among Cytomegalovirus-Seropositive Adults With Critical Illness: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 22;318(8):731–40.
26. Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Recent Advances in Cytomegalovirus: An Update on Pharmacologic and Cellular Therapies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jan 1;21(1):24–9.
27. Mattes FM, Vargas A, Kopycinski J, Hainsworth EG, Sweny P, Nebbia G, et al. Functional impairment of cytomegalovirus specific CD8 T cells predicts high-level replication after renal transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008

May;8(5):990–9.

28. Nebbia G, Mattes FM, Smith C, Hainsworth E, Kopycinski J, Burroughs A, et al. Polyfunctional cytomegalovirus-specific CD4+ and pp65 CD8+ T cells protect against high-level replication after liver transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Dec;8(12):2590–9.
29. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Apr;44(4):285–93.

Vu, le Président du Jury,

(tampon et signature)

Professeur Karim ASEHNOUNE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Antoine ROQUILLY

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

NOM : GUEGUEN

PRENOM : Anaïs

Titre de Thèse : IMPACT DES REACTIVATIONS VIRALES A HERPES SIMPLEX VIRUS ET CYTOMEGALOVIRUS SUR LE DEVENIR DES PATIENTS DE REANIMATION CEREBROLESES - ETUDE IBIS-VIRUS

RESUME

Introduction : Les réactivations des Herpesvirus sont fréquentes en réanimation, principalement celles du Cytomégalovirus et de l'Herpes simplex virus. La fréquence et l'impact de ces réactivations sur le devenir des patients cérébrolésés de réanimation n'est pas connu.

Matériel et méthode : Cette étude observationnelle, monocentrique, prospective a inclus 249 patients admis en réanimation pour une lésion cérébrale aiguë (traumatisme crânien, hémorragie sous-arachnoïdienne, accident vasculaire cérébral) entre avril 2013 et novembre 2016.

Résultats : Cent soixante-douze (69%) patients étaient séropositifs pour l'HSV, 92 (37%) étaient séropositifs pour le CMV. Soixante-dix (40%) patients ont présenté une réactivation de l'HSV, 15 (16%) une réactivation du CMV. Soixante et un (37%) patients avec une réactivation virale avaient un mauvais devenir neurologique à J180 exprimé par GOS-E de 1 à 5, contre 15 (17%) patients avec un bon devenir neurologique.

Conclusion : Les réactivations virales du CMV et de l'HSV sont fréquentes chez les patients cérébrolésés admis en réanimation. Elles sont associées à un mauvais devenir neurologique.

MOTS-CLES

Cérébrolésés
Réactivation virale
Herpes simplex virus
Cytomégalovirus
Devenir neurologique