



HAL
open science

**Réactivation des herpesviridae chez le patient brûlé grave : incidence, facteurs de risques et complications.
Etude prospective observationnelle**

Nicolas Dessalles

► **To cite this version:**

Nicolas Dessalles. Réactivation des herpesviridae chez le patient brûlé grave : incidence, facteurs de risques et complications. Etude prospective observationnelle. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01731858

HAL Id: hal-01731858

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731858v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée en anesthésie
réanimation

par

Nicolas DESSALLES

le 8 octobre 2014

REACTIVATION DES HERPESVIRIDAE CHEZ LE PATIENT BRULE GRAVE :

INCIDENCE, FACTEURS DE RISQUE ET COMPLICATIONS

ETUDE PROSPECTIVE OBSERVATIONNELLE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER

Présidente

M. le Professeur Claude MEISTELMAN

Juge

Mme le Professeur Annick BARBAUD

Juge

M. le Docteur Hervé CARSIN

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{eme} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{eme} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
• « <i>Gestion DU – DIU</i> »	Professeur Bruno LEHEUP
- Plan campus :	Professeur Laurent BRESLER
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Didier MAINARD
- Recherche :	Professeur Jacques HUBERT
- Relations Internationales :	Docteur Christophe NEMOS
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Professeure Annick BARBAUD
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
 LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
 GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
 Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre
 MATHIEU - Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
 Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON -
 Jean-Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis
 REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
 SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ -
 Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE PRÉSIDENTE DE THÈSE,

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Vous m'avez fait l'honneur et le plaisir d'accepter de présider le jury de ma thèse.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer toute ma gratitude et mon plus profond respect.

Je vous suis extrêmement reconnaissant pour votre soutien et la confiance que vous m'avez spontanément portée lors de l'initiation de ce travail.

Je tiens à vous témoigner par l'intermédiaire de ce travail l'expression de notre intérêt commun dans la prise en charge des grands brûlés et l'honneur que j'ai de continuer à travailler prochainement à vos côtés.

À NOTRE JUGE,

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

J'ai eu la chance de vous avoir pour Maître au cours de mon internat. J'ai été touché par votre disponibilité, votre soutien indéfectible envers les internes mais aussi votre intransigeance lorsqu'il s'agissait de nous recadrer.

Lors de mes gardes, vous m'avez observé, corrigé et transmis la pratique de l'anesthésie toujours avec pédagogie et bienveillance.

Vous m'avez donné la possibilité de travailler dans le Centre de Traitement des Brûlés de Metz et êtes à l'origine de la création de mon futur poste, je vous en remercie.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

À NOTRE JUGE,

Madame le Professeur Annick BARBAUD

Professeur de Dermato-vénéréologie
Chevalier des Palmes Académiques

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail.

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté de mettre vos compétences au service de ce travail.

J'ai été touché par votre disponibilité et votre amabilité lors de mon semestre en réanimation médicale.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression d'un lien fort entre dermatologie et réanimation.

Je tiens à vous faire part ici de mes sincères respects et de toute ma gratitude.

À NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Hervé CARSIN

Praticien Hospitalier en Anesthésie Réanimation
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur de l'Ordre du Mérite
Médecin Général Inspecteur (2^{ème} section)

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de me diriger dans ce travail.

Vous m'avez fait découvrir le domaine de la brûlure et transmis votre passion pour cette spécialité et je vous en suis profondément reconnaissant.

Vous m'avez aussi guidé lors de mes premiers pas en anesthésie réanimation et montré un visage différent notre spécialité.

J'ai été touché par votre ouverture d'esprit, votre curiosité et votre capacité d'écoute.

Je souhaite être digne de la confiance que vous m'avez faite en me confiant ce travail et me réjouis de pouvoir continuer à exercer prochainement à vos côtés.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez suivi et la qualité de la formation que vous m'avez procurée.

Je tiens à remercier les médecins auprès desquels je me suis formé pendant mon externat et mon internat :

A Monsieur le Docteur **Bruno FRANÇOIS**, qui m'a fait découvrir la réanimation et donné envie de choisir cette spécialité.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs **Nathalie ANCEL, Rachel DUPAYS, Lucie RUBIN, Etienne JUNKE, Jean-Pierre FOSSARD, Alain COISSARD, Roland KIPPER, Patrice VIVIN, Jean-Paul DIDELOT, Mickaël LECLERCQ, Arnaud GRANDJEAN et Leny RACIOPPI** pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas au bloc opératoire.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs **Odile CLOEZ-LANTERNIER, Martine HASSENFORDER, Emmanuelle TRESSE, Alain PIERRON, Serge CAREMELLE, Olivier RIT, Daniel GRAFF, Denis HAESSLER, Valérie ROBERT** qui m'ont transmis leur expérience précieuse de l'anesthésie et accueilli les bras grands ouverts. Merci pour votre bienveillance.

A Madame le Docteur **Anny BRABIS-HENNER**, la routarde de l'anesthésie obstétricale à laquelle aucun espace péridural ne résiste, un exemple de tranquillité et de bonne humeur. Merci Anny, ce fut un plaisir de travailler ensemble.

A Madame le Docteur **Françoise AUBERT**, pour votre bon sens, votre gentillesse et votre soutien presque maternel.

A Madame le Docteur **Sophie DRAUX**, merci pour ta sympathie et ton humanité, ainsi que de m'avoir fait partager ton expérience.

A Monsieur le Docteur **Gilbert WILHELM**, pour votre gentillesse infinie et votre écoute.

A Monsieur le Docteur **Gaëtan GENCO**, mon « père adoptif » tu m'a fait découvrir la réanimation du brûlé et m'as toujours défendu bec et ongles. Merci de m'avoir donné confiance en moi et de m'avoir parlé avec sincérité en toute circonstance. Je me réjouis de poursuivre à tes côtés.

A Monsieur le Docteur **Lucien MALEMBETI**, j'ai eu le plaisir de te côtoyer trop peu de temps, tu as été appelé à d'autres projets et je te souhaite bonne route.

A Monsieur le Docteur **Hassan HEYOUF**, pour ta discrétion, ta gentillesse et ta participation à la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur **Bruno LEVY**, vous m'avez fait l'honneur de me diriger lors de mon année recherche et m'avez ouvert les yeux sur les coulisses de la médecine hospitalière. Merci pour votre patience et votre soutien.

A Madame le Docteur **Carine THIVILLIER**, pour ta rigueur et tes compétences.

A Monsieur le Docteur **Pierre PEREZ**, pour ton sang froid et ta gentillesse.
A Madame le Docteur **Laura MULLER**, pour ton humanité, ton sens clinique, ton humour et pour avoir apporté une grosse bouffée d'air frais thionvillois au CHU !

A Monsieur le Docteur **Vincent BLIME**, pour ta sympathie et ton humour.

A Monsieur le Docteur **Antoine KIMMOUN**, pour tes éclairs de génie et ton aide pendant mon année recherche.

A Monsieur le Docteur **David PLANCADE**, tu m'as appris la rigueur dans la bonne humeur et transmis le goût du travail accompli. J'ai énormément appris pendant ces six mois et je te remercie de la confiance que tu m'as faite. J'ai admiré la façon avec laquelle tu diriges ton équipe et l'ambiance de travail qui règne en réanimation à l'HIA Legouest. Merci David.

A Monsieur le Docteur **Julien NADAUD**, j'ai beaucoup appris à tes côtés, dont une chose en particulier, s'évertuer à répondre à la question essentielle « et pourquoi ? », compatriote du Sud-Ouest/surfeur/perdu dans l'Est j'espère te croiser plus souvent !

A Mesdames et Messieurs les Docteurs **Dominique BURDIN, Elisabeth GEORGE, Gérard MECKLER, Patrick GERVAIS, Alain CHASTEL, Sébastien ROBAUX, Cleopatra VASILESCU**, merci de m'avoir encadré et transmis votre expérience.

A Monsieur le Professeur **Hervé BOUAZIZ**, merci pour votre disponibilité et vos conseils avisés.

A Madame le Docteur **Agnès MASSON**, pour votre dynamisme et vos compétences.

A Monsieur le Professeur **Gérard AUDIBERT**, pour votre enseignement toujours précieux, votre amabilité et votre accessibilité.

A Mesdames les Docteurs **Frédérique TARON, Marie-Lorraine BUR, Nelly MARCHAND** et Monsieur le Docteur **Rainer LUCKNER** pour votre accueil et votre gentillesse.

A Messieurs les Docteurs **Dominique SIMON, Noël BOUSSARD, Bernard FABRE, Michel THOME**, merci de m'avoir transmis un peu de votre immense expérience, ces trois mois étaient beaucoup trop courts !

A Monsieur le Docteur **Alexandre LAI**, la force tranquille, le peu que nous avons travaillé ensemble était un plaisir, tu seras un excellent médecin.

A Monsieur le Docteur **Aurélien ZANG**, tu es un OVNI atterri au milieu de la marmaille, sous tes airs de touriste tu es un médecin passionné, curieux de tout, sérieux et compétent, merci pour ces trois mois de bonne humeur.

A Monsieur le Docteur **Régis LEFEVRE**, l'anesthésiste le mieux coiffé de Lorraine

même en sortie de garde. On s'est côtoyés tout au long de mon internat depuis tes premiers remplacements à Ste Croix jusqu'à L'HRS où j'ai pu apprécier ton calme, ta gentillesse et ton sérieux. C'est toujours un bonheur de travailler avec toi.

A Monsieur le Docteur **Jean-François POUSSEL**, merci de m'avoir pris sous votre aile lors de mes premières gardes en réanimation à l'hôpital Bonsecours, votre rigueur et vos compétences sont des modèles.

A Madame le Docteur **Béatrice SCHNITZLER**, merci de m'avoir fait partager votre expérience de la réanimation, ainsi que pour votre gentillesse et votre humanité.

A Monsieur le Docteur **Sébastien GETTE**, un chef comme on en aimerait plus, tu es un réanimateur de terrain, un vrai, aussi à l'aise au lit du patient qu'auprès des familles, tu es le médecin qui rassure par ta présence et tes décisions. J'ai énormément apprécié travailler à tes côtés et aujourd'hui le « chocounet » n'a plus de secret pour moi ...

A Monsieur le Docteur **Guillaume LOUIS**, un des futurs piliers de la réanimation messine, merci pour ta complicité, ta gentillesse et de m'avoir fait passer le temps pendant la pire soirée de gala de tous les temps. Je t'attends pour aller boire une Pils devant un match du FC Saarbrücken...

A Monsieur le Docteur **Yoann PICARD**, j'ai beaucoup apprécié travailler avec toi, dans la sérénité même sous pression dans des moments difficiles. J'admire ta persévérance et ton engagement, je souhaite te croiser souvent à l'avenir.

A Madame le Docteur **Jessica PERNY**, tu es une des personnes avec laquelle j'ai le plus appris, j'envie ta vivacité, ton sens clinique et ton esprit de synthèse. Du CHU au CHR j'ai pu apprécier ton côté cowboy juste ce qu'il faut et ta grande humanité, travailler avec toi a été une chance.

A Monsieur le Docteur **Cyril CADOZ**, le pizaiolo du CHR, le Zorro de la réanimation toujours là où on ne l'attend pas. Ton sérieux et ta rigueur n'enlèvent rien à ton sens de l'humour, j'admire ta franchise et ta détermination, j'espère qu'on aura souvent l'occasion de rigoler ensemble. La voie de Cadoz n'a maintenant plus de secret pour moi ...

Je remercie aussi tout le personnel paramédical des services dans lesquels j'ai travaillé, les IADE du CHU Brabois qui m'ont materné et fait grandir, celles et ceux de l'Hôpital Belle-Isle, avec lesquels j'ai respiré mes premières effluves de Sévorane : **Nora, Julie, Caro, Fred, Jeff, Rachel, Mumu, la Martin, Yann, Olivier**, merci de m'avoir transmis votre expérience.

Les sages-femmes de la maternité Ste Croix, les infirmières et aides soignantes de réanimation et plus particulièrement celles et ceux du service des Brûlés pour m'avoir accueilli, nourri pendant les gardes, réveillé le matin et adopté, bravo pour votre solidarité et votre dynamisme : **la petite Céline, Sandrine, Nath, Ghislaine, Sylvie, Mado, Laeti, Claire L., Nadia, Yasmine, Hélène, Caro, Bonnab, Audrey « lapuce », Audrey F., Audrey M., Jeanne, Lalia, Bérénice, Benjamin, Anaël, félicitations à Marine et Fred, Laure B, Laure D, Margot, Mélanie, Dora, Virginie E., Virginie H., Fred L., Mimi, Carol-Ann, Christelle et Yannick.**

Et aux fidèles IADE des Brûlés : **Michel, Eric et Gabi.**

A **Alix, Pierre, Iseult, Ingrid, Thaïs et Maximilien Bertaux** : vous m'avez fait découvrir Nancy et m'avez accueilli à mon arrivée en Lorraine. Merci pour votre hospitalité et votre générosité, même si « je ne suis rien pour Maximilien », vous êtes une famille pour moi !

A mes co-internes :

Ma promotion Europapark : **Pauline, Valérie, Gaittha, Julie, Ingrid, Elodie, Nouria, Nico Gagnoun's, PP, Rahim, Benoît.** Merci d'avoir partagé cet internat avec moi.

Merci à ceux que j'ai croisé au fil des semestres : **Thomas Jeandel**, « mon grand frère », **Sébastien Brua** « bouge tes fesses mec ! », **Seb Mory, Leslie, Cristina, Rémi, Joffrey, Romain, Séverine, Julie, Thomas « Tazocilline » Auchet, Nico Buessler, Claire L., Elsa, Emilie, Jessica M., Hélène, Raphaël, Elodie S., Gauthier, Godelive, Rostane, Adeline, Sarah, Laura.**

A **Romain** : merci d'avoir partagé ces quelques mois avec moi, même si j'étais souvent ton colloc imaginaire, on a passé d'excellents moments.

Merci à mes collègues **Anne** et **Charlotte** qui m'ont accompagné lors de nos derniers jours de galère, allez les filles de toute façon on s'en fout on est les plus forts !

A mes amis de fac :

A **Anne, Yvan, Elise et Toto**, comment vous séparer ? Dans mon cœur vous serez toujours la colloc' et tous les magnifiques souvenirs qui vont avec.

A **Anne** : ton imitation de l'utérus est sans égale, ton humour, ton autodérision et la bonne humeur qui te caractérise m'ont accompagné pendant l'externat et jusqu'à aujourd'hui. J'ai toujours admiré ton intelligence et ta sensibilité qui font de toi un excellent médecin. Nous nous sommes trop peu vus ces derniers temps bien que tu sois la seule à être venue me voir jusqu'à Sarrebruck !!! Mais à chaque fois que l'on se retrouve c'est comme si on ne s'était pas quittés, comme des amis quoi.

A **Yvan** : tu es le clown le plus fin que je connaisse, tu m'as fait rire comme c'est pas permis. Toutes les choses que l'on partage sont le ciment de notre amitié et nous resterons toujours proches. Il me tarde de vous voir tous les trois, Sophie Anouk et toi pour nous rappeler que quand même, ça nous a fait des bonnes soirées tout ça.

A **Elise** : ta sensibilité et ta gentillesse n'ont pas de limites, tu as toujours été une amie fidèle et je t'en remercie. J'ai toujours admiré ton dévouement dans tous tes projets et je te souhaite de t'épanouir dans la médecine, que tu exerces avec brio j'en suis sûr. Tu es une amie avec laquelle on est toujours à l'aise, et dont on peut compter sur la franchise, j'espère te revoir très bientôt.

A **Thomas** : la gentillesse, l'humour, la maladresse et la brioche de campagne réunies en un seul homme. Mon Toto, on a passé tellement de bons moments que j'ai juste besoin de t'imaginer avec un mouchoir dans le nez pour me marrer. Tu as toujours été un ami fidèle et je t'en remercie. Je te souhaite d'être le plus heureux des papas et de pouvoir voir ta petite Zoé très bientôt, merci mon Toto.

A **Marc** : le calme, la sincérité et la facilité que tu dégages m'ont toujours impressionnés. Notre engagement commun en Mauritanie restera un souvenir inoubliable et fait partie du lien fort qui nous unit. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans tes montagnes où je te rendrai visite, promis.

A **Lise-Marie, Cathy, Pierre et Flavio**: vous êtes trop loin !!!

A **ma famille**, à laquelle je dois tout

A **mes parents** : vous m'avez élevé dans l'amour et le souci constant de mon bien être, vous avez été des modèles parfaits à votre insu et m'avez soutenu dans chacune de mes entreprises. Je vous aime profondément.

A mon frère **Thibaud** : si différent et si important. Rebelle-né tu as toujours pris une voie opposée à la mienne et tu m'as appris beaucoup plus de choses que tu ne le crois. Je suis si fier de toi, ta bonté profonde, ta personnalité entière, ta fidélité sont des qualités que seuls les cœurs purs possèdent. Je t'aime frerot.

A mon frère **Robin** : mon petit Robinou, j'espère t'avoir donné un modèle convenable de grand frère. Tes qualités sont précieuses, ton humour, ta sensibilité et ta discrétion font de toi un frère remarquable. Notre complicité est un privilège et un lien essentiel. Je t'aime frerot.

A ma sœur **Ilona** : t'es toujours mon bébé même si tu es devenue une jeune fille épanouie. Ta sensibilité et ta gentillesse t'aideront à trouver ta voie j'en suis sûr. Tu as tant de qualités et tu es capable de réaliser tant de choses exceptionnelles, alors crois en toi. Je t'aime petite sœur.

A mon cousin **Jean-Guillaume** : tu as été mon compagnon de route pendant toutes ces années et quoi qu'il arrive je sais que tu ne me lâcheras jamais. Ta fidélité est à l'épreuve de tout et je t'en remercie. Tu as été un pilier dans les moments difficiles et un tremplin dans les moments heureux. Tant de souvenirs nous lient... tu es comme un frère. Merci Jean-Gui.

A ma cousine **Camille** : tu es un roc qui lie la famille, toujours à l'écoute, toujours attentive, toujours discrète mais si présente, merci pour ce que tu es.

A **Matthias** et **Monika** : vous êtes des modèles de gentillesse et nous rendez heureux par votre seule existence !

A **Quentin, Amandine, Matthieu, Lisa, Eric, Maxence, Renaud, Lalou et Diane** : merci pour votre gentillesse et le bonheur que vous nous apportez tout simplement en étant là.

A **Danielle et Jean-Jacques** : votre soutien, votre présence et votre amour sont essentiels. Merci pour cela.

A **Martin, Chris, Nina, Stefan, Elina et Emil** : Danke, dass ihr mich in der Familie aufgenommen habt, und für eure Unterstützung.

A **Mamika** : ta tendresse débordante et ton dynamisme ont bercé toute mon enfance et m'ont accompagné jusqu'à aujourd'hui. Merci d'être là et de nous aimer.

A **Zizou** : tu veilles sur nous depuis toujours et nous manifestes ton amour et ton soutien dans les moments importants. Merci de l'amour que tu nous donnes.

A **Pati** : ton soutien et ta confiance sont des moteurs. On ne peut pas rêver mieux comme grand-père et je t'en remercie.

A **Leano** : si petit mais porteur de tant d'espoir, tu illumines même les moments les plus difficiles, je t'aime mon fils.

A **Julia** : tu es mon soutien de chaque instant, ma confidente, le fil rouge de ma vie, ton amour est une force et notre lien l'essentiel. Ta présence à mes côtés est toujours un bonheur. Je t'aime.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
1. LE BRÛLÉ GRAVE	5
1.1. Scores pronostiques	5
1.2. Physiopathologie de la brûlure	7
1.1. HSV 1 et 2	24
1.2. VZV	24
1.3. EBV	25
1.4. CMV	25
1.5. Latence, réactivation et stratégies virales	26
2. Infections à herpesviridae chez le brûlé et le patient de réanimation	27
2.1. Chez le brûlé	27
2.2. Chez le patient de réanimation	32
OBJECTIFS DU TRAVAIL	36
PATIENTS ET METHODES	38
1. Type d'étude	38
2. Patients	39
3. Sérologies et PCR	40
4. Définitions	40
5. Analyse statistique	41
RESULTATS	42
DISCUSSION	48
CONCLUSION	51

INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Relations entre SIRS, infection et sepsis,	18
Figures 2 et 3 : exemples d'éruptions liées à une infection à HSV	36
Tableau 1 : caractéristiques démographiques, scores pronostiques et statut sérologique des patients inclus	45
Tableau 2 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus	46
Tableau 3 : comparaison entre les deux groupes, réactivation et pas de réactivation	47

ABBREVIATIONS

ABA : american burn association
ABSI : abbreviated burn severity injury
ADN : acide désoxyribonucléique
BOBI : belgian outcome of burn injury
CARS : compensatory anti-inflammatory response syndrome
CD : cluster of differentiation
CMV : cytomégalovirus
DAMPs : danger associated molecular pattern
EBV : Epstein-Barr virus
GM-CSF : granulocyte-monocyte-colony stimulating factor
HLA : human leucocyte antigen
HMGB-1 : high mobility group box 1
HSP : heat shock protein
HSV : herpes simplex virus
IFN : interféron
IRM : imagerie par résonance magnétique
IGS II : indice de gravité simplifié
IL : interleukine
IRF : interferon regulatory factor
LBA : lavage bronch-alvéolaire
LPC : lipid protein complex
LPS : lipopolysaccharide
MARS : mixed
NFκB : nuclear factor kappa B
PAMPs : pathogen associated molecular patterns
PICS : persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrom
PCR : polymerase chain reaction
PRRs : pattern recognition receptors
RAGE : receptors of advanced glycation end-products
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte
SIRS : systemic inflammatory response syndrome
Th : T helper
TCR : T-cell receptor
TLR : toll-like receptor
TNF : tumor necrosis factor
UBS : unit burn score
VZV : varicella zooster virus

INTRODUCTION

La brûlure est une destruction traumatique de la peau. Sa gravité dépend de la surface et de la profondeur des lésions mais aussi du terrain du patient chez lequel elle survient et des lésions associées. La brûlure grave est cause de choc dans les premières heures d'évolution, choc dont la qualité de prise en charge initiale peut majorer la situation inflammatoire. L'agression cutanée déclenche une importante réaction inflammatoire susceptible de bouleverser l'immunité du patient brûlé, la peau étant l'organe immunitaire le plus étendu. Après avoir subi une phase inflammatoire initiale extrêmement intense, appelée « orage cytokinique », les patients gravement brûlés réanimés restent dans un état d'immuno-incompétence. Cette dysfonction du système immunitaire persiste plusieurs mois après la brûlure et favorise le développement d'infections nosocomiales.

Les herpesviridae humains sont des virus anciens interagissant depuis longtemps avec notre espèce au cours de son évolution. Ils dépendent de leur hôte pour pouvoir se répliquer et dans la majorité des cas, leur infection ne déclenche aucun symptôme clinique. Ils sont capables de rester à l'état latent dans l'organisme, puis de réactiver secondairement leur réplication. Le contrôle de la réplication des herpès virus humains dépend essentiellement de l'immunité cellulaire. Si la réplication virale dépasse les capacités du système immunitaire à éliminer les particules virales, des manifestations cliniques diverses peuvent survenir.

L'incompétence immunitaire du patient gravement brûlé peut conduire à la réactivation d'herpès virus chez les sujets ayant été préalablement exposés. Chez des patients n'ayant jamais rencontré le virus, une primo-infection à herpès virus peut survenir avec des symptômes cliniques plus sévères que chez un patient immunocompétent. Les manifestations liées à une réactivation virale ou à une primo-infection virale nosocomiale peuvent aggraver le pronostic du patient brûlé grave.

1. LE BRÛLÉ GRAVE

1.1. Scores pronostiques

On peut définir une brûlure grave par son association à un risque élevé de mortalité. De nombreux scores de gravité tentent de prédire la mortalité chez les patients brûlés.

Le score de Baux décrit en 1961 est obtenu en additionnant l'âge du patient à la surface cutanée brûlée. Un score supérieur ou égal à 75 permet de prédire un mauvais pronostic. Une révision de ce score propose d'inclure la notion d'inhalation de fumées avec la formule suivante : âge + surface cutanée brûlée + 17 x (1 = inhalation, 0 = pas d'inhalation)¹. Le score de Baux révisé est le meilleur score prédictif de survie chez les patients de 60 ans et plus^{2, 3}. Le score UBS (Unit of Burned Skin) se calcule en additionnant la surface cutanée brûlée à 3 fois la surface cutanée brûlée au 3^{ème} degré. Un score UBS supérieur à 50 définit une brûlure grave. Le score ABSI (Abbreviated Burn Severity Index) décrit en 1982 par Tobiasen inclut 5 critères évalués à l'admission : âge, sexe, présence d'une inhalation de fumées, surface cutanée brûlée et présence de brûlure au 3^{ème} degré⁴. Il est considéré comme un bon score pronostique même si des modifications de ce score ont été proposées⁵. L'ABA (American Burn Association) classe les brûlures en mineures, modérées et majeures en fonction de l'âge du patient, de la profondeur et de la localisation de la brûlure ainsi que de la présence d'un traumatisme associé, d'une inhalation de fumées ou d'une brûlure électrique⁶. Dans une étude rétrospective sur 1665 patients Ryan et al. ont identifié trois critères prédictifs majeurs de mortalité: âge, surface cutanée brûlée et présence de lésions d'inhalation⁷. Le BOBI score (Belgian Outcome of Burn Injury) a été validé sur une cohorte de 5246 patients en reprenant ces mêmes variables⁸. Mc Gwin et al. ont développé et validé un modèle prédictif sur un échantillon de 68661 patients en incluant la survenue d'une pneumopathie, d'un traumatisme associé et le mécanisme de la brûlure aux variables classiques (âge, sexe, surface brûlée, lésion d'inhalation)⁹.

Tous les modèles prédictifs montrent une influence de l'âge et de la surface cutanée brûlée sur la mortalité des patients. Ceci est compréhensible sur le plan physiopathologique car les patients âgés ont moins de ressources pour guérir de leurs brûlures. Concernant la surface cutanée brûlée, une brûlure étendue entraîne diverses répercussions systémiques sur l'organisme pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient brûlé.

D'un point de vue physiopathologique, on définit la brûlure grave par sa capacité à déclencher une réponse inflammatoire disséminée à tout l'organisme¹⁰, encore appelée SIRS (syndrome inflammatoire de réponse systémique)¹¹. Toute brûlure intéressant plus de 20% de la surface cutanée totale est susceptible de déclencher un SIRS. Les brûlures intéressant plus de 60% de la surface cutanée totale entraînent une réponse inflammatoire et hypermétabolique très prononcée¹². Cependant, la réaction à l'inflammation et la survenue d'un SIRS présentent une grande variabilité interindividuelle et temporelle car la profondeur, les associations lésionnelles et les caractéristiques personnelles du patient jouent un rôle important dans ces réponses.

La lésion d'inhalation provoque à elle seule un SIRS par la libération systémique de médiateurs inflammatoires depuis les poumons et les bronches via les vaisseaux pulmonaires¹³. Les lésions d'inhalation entraînent une surmortalité^{14, 15} et sont incluses dans de nombreux modèles¹⁶.

D'autres facteurs peuvent participer à déterminer la gravité d'une brûlure comme les antécédents personnels du patient, les âges extrêmes de la vie, un traumatisme associé¹⁷, un retard de prise en charge, une infection précoce ou encore le statut socio-économique¹⁸.

1.2. Physiopathologie de la brûlure

1.2.1. Répercussions locales de la brûlure

1.2.1.1. La lésion tissulaire

Une brûlure thermique se constitue lorsque la peau est exposée de façon prolongée à des températures supérieures ou égales à 44°C. Au-dessus de cette température, les capacités de régénération cellulaire sont dépassées et la lésion se constitue. Pour une température de 44°C, une exposition de 6 heures est nécessaire pour constituer la lésion. Entre 44 et 51°C, le temps d'exposition à la chaleur nécessaire pour constituer la lésion diminue de moitié pour chaque degré supplémentaire. Au-dessus de 51°C, trois secondes suffisent pour constituer la brûlure. Une exposition d'une seconde à une température de 69°C provoque une brûlure du troisième degré¹⁹.

La brûlure est décrite comme constituée de plusieurs zones lésionnelles de profondeur variable :

- la zone de coagulation est le site ayant reçu le transfert de chaleur le plus élevé, dans lequel les lésions cellulaires seront irréversibles.
- La zone de stase, qui entoure la zone de coagulation est le siège d'une réaction inflammatoire intense. Les lésions cellulaires présentes peuvent être réversibles.
- La zone d'hyperhémie, la moins atteinte, est celle qui guérira le plus rapidement.

Au décours d'une brûlure, plusieurs phases s'enchaînent, principalement dans la zone de stase :

- Formation d'un œdème localisé dans les 3 premières heures par vasodilatation et augmentation de la perméabilité microvasculaire.
- Constitution d'une lésion ischémique locale liée à une baisse de la vascularisation dans les 12 à 24 heures.
- Migration cellulaire avec adhésion leucocytaire et agrégation plaquettaire menant à la constitution de micro thromboses locales.
- Phase de réparation tissulaire avec augmentation de la vascularisation.
- Colonisation par les germes du patient dans les 48 premières heures pouvant aboutir à une infection¹⁰.

1.2.1.2. Classification

La brûlure du premier degré correspond à une atteinte des couches superficielles de l'épiderme, elle correspond cliniquement à un érythème douloureux.

La brûlure du deuxième degré se subdivise en deux catégories :

- deuxième degré superficiel : elle touche la totalité de l'épiderme en respectant la jonction dermo-épidermique ou en l'atteignant partiellement selon les auteurs. Cliniquement se crée un exsudat avec décollement des couches superficielles de l'épiderme, créant une phlyctène sous laquelle la peau prend un aspect rosé. Cette lésion est douloureuse et guérit sans séquelle en une dizaine de jours.
- deuxième degré profond : la lésion atteint la jonction dermo-épidermique et détruit partiellement la membrane basale dermique. Cliniquement elle cause une douleur importante, prend une couleur rouge, brunâtre voire blanchâtre sur les zones plus profondes. Elle répond à la vitropression et saigne à la scarification car le réseau vasculaire superficiel persiste.

La brûlure du troisième degré détruit la totalité de l'épiderme et atteint la membrane basale. L'innervation et la vascularisation cutanées sont détruites dans le derme. Cliniquement, elle est insensible et ne saigne pas à la scarification, la lésion est cartonnée, blanche voire noire en cas de carbonisation. La régénération cellulaire spontanée est impossible en raison de la destruction de la membrane basale²⁰.

1.2.1.3. La peau, organe immunitaire

La peau est un organe à part entière représentant la première barrière entre l'organisme et l'environnement extérieur. C'est aussi le plus grand organe immunitaire du corps humain. Elle est composée de trois couches : épiderme, derme, hypoderme. L'épiderme, la couche la plus superficielle contient des kératinocytes qui représentent plus de 90% de ses cellules. Leur rôle principal est de donner sa résistance à la peau par la production de kératine. Les kératinocytes sont aussi des cellules épithéliales immunocompétentes capables de produire de nombreuses cytokines comme les interleukines, les interférons, le TNF (tumor necrosis factor), ainsi que des facteurs de croissance²¹.

Les cellules de Langerhans représentent 3 à 5% des cellules épidermiques. Elles sont une forme de cellules dendritiques immatures et ont un rôle de sentinelle protégeant la peau des

pathogènes extérieurs ou appartenant au soi. Ce sont de véritables médiateurs immunitaires²². Elles sont capables de phagocyter diverses molécules et de développer des propriétés migratoires leur permettant de traverser la peau pour se diriger vers les vaisseaux lymphatiques et rencontrer les lymphocytes T spécifiques d'antigène. L'épiderme contient de plus des lymphocytes T CD4+ et CD8+ circulants qui sont essentiels à l'initiation de la réponse immunitaire cutanée. Les mélanocytes ont aussi un rôle dans la réaction immune épidermique²³. L'épiderme interagit de façon étroite avec la couche sous-jacente, le derme. Ces deux couches sont liées par une jonction dermo-épidermique.

Le derme contient des dendrocytes spécifiques du tissu cutané possédant des fonctions de cellule présentatrice d'antigène²⁴. Les macrophages cutanés se situent principalement dans le derme mais migrent vers les nœuds lymphatiques lors d'une réaction inflammatoire²⁵. Le derme reçoit son innervation et sa vascularisation depuis l'hypoderme sous-jacent. Le derme, par sa composition et ses interactions avec l'épiderme et les plexus vasculaires provenant de l'hypoderme permet à la peau de participer à la réponse immunitaire dirigée par les lymphocytes. Les réactions inflammatoires cutanées non spécifiques sont caractérisées par une cascade inflammatoire humorale impliquant le complément et les prostaglandines pour aboutir à la migration des neutrophiles. La peau peut aussi être le siège d'une réponse immunitaire centrée sur la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes.

La brûlure détruit un organe immunitaire complexe avec des répercussions pouvant aller jusqu'à l'état de choc.

1.2.1.4. Réponse inflammatoire locale

Les lésions tissulaires provoquées lors de la brûlure impliquent deux mécanismes distincts : l'effet direct de la chaleur et les conséquences de la réaction inflammatoire secondaire à l'agression thermique²⁶.

La modification de la structure cutanée est un puissant stimulus immunologique. De nombreux métabolites toxiques sont produits au décours de la lésion tissulaire, dont le LPC « *lipid protein complex* »²⁷. Ces métabolites déclenchent une réaction inflammatoire locale non spécifique, réponse de l'immunité innée. Cette réaction inflammatoire est nécessaire à la cicatrisation, permettant la prolifération cellulaire, l'épidermisation et le remodelage tissulaire.

Dans la première heure suivant la brûlure, le système du complément est activé^{28, 29} et de nombreux médiateurs inflammatoires sont libérés : histamine^{30, 31}, bradykinine³², sérotonine, qui augmentent la perméabilité capillaire par atteinte de l'endothélium vasculaire. La paroi capillaire devient perméable et laisse passer les molécules de haut poids moléculaire³³. La dénaturation de l'interstitium lui procure une grande force d'attraction pour le sodium, le transformant en « buvard »³⁴. Ces deux phénomènes induisent une fuite liquidienne du compartiment plasmatique vers l'interstitium. Cliniquement, ces mécanismes conduisent à la constitution d'œdèmes sur le site de la brûlure mais aussi à distance, sur les zones cutanées non atteintes.

L'inflammation se poursuit dans les 4 heures suivant la brûlure par la migration des neutrophiles stimulée par les anaphylatoxines C5a et C3a du complément qui recrutent les cellules immunitaires sur le site de la lésion. La brûlure est le siège d'un afflux rapide de neutrophiles suivi plus tard par un afflux de macrophages. Les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles éliminent les débris cellulaires produits et déclenchent la cascade inflammatoire par la sécrétion de cytokines et de chémokines³⁵. Les cytokines pro-inflammatoires sécrétées activent les lymphocytes T, initiant la réponse immunitaire cellulaire. Cette réponse sera susceptible de se prolonger pour une durée variable. La réaction inflammatoire locale se généralise lorsque la quantité de tissu cutané brûlé dépasse un certain seuil.

1.2.2. Répercussions systémiques de la brûlure

Lors d'une brûlure grave, l'agression cutanée conduit à une réaction inflammatoire qui se répercute sur les organes systémiques³⁶. Les éléments déclenchant cette réaction sont la lésion cutanée et/ou les lésions d'inhalation de fumées.

Cette réaction inflammatoire généralisée, appelée *systemic inflammatory response syndrom* ou SIRS est définie chez l'homme par la présence d'au moins deux des critères clinico-biologiques suivants :

- température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- fréquence cardiaque $> 90/\text{min}$
- fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ou ventilation mécanique
- compte leucocytaire $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou $> 10 \%$ de cellules immatures^{11, 37}.

Elle peut conduire à un état de choc dans les premières heures après le traumatisme.

Passé l'état de choc, le patient brûlé restera vulnérable en raison d'une dysfonction immunitaire liée à la pérennisation de l'inflammation. Les nombreux événements secondaires qui surviendront pendant son hospitalisation (chirurgie, infections, ischémie-reperfusion) seront susceptibles de prolonger ou de réactiver le SIRS et de mener à la défaillance multiviscérale³⁸.

1.2.2.1. Réaction inflammatoire initiale

Le rôle du système immunitaire est de reconnaître un élément dangereux pour l'organisme et de déclencher des mécanismes de défense face à ce danger. Tout dommage tissulaire est interprété par l'immunité comme dangereux. L'organisme possède un système de détection, de défense et de réparation en réponse aux dommages cellulaires. Ce système de détection requiert la présence de signaux d'alarme ainsi que de cellules capables de répondre à ces signaux. Les DAMPs, « danger-associated molecular patterns », sont des agents extérieurs ou endogènes susceptibles d'activer les cellules de l'immunité.

Les récepteurs exprimés à la surface des cellules immunitaires reconnaissent des séquences moléculaires caractéristiques des DAMPs. Ces récepteurs sont appelés PRRs (pattern recognition receptors). L'activation des PRRs initie la réaction inflammatoire en

déclenchant la sécrétion de médiateurs inflammatoires qui pourront altérer les fonctions tissulaires ou organiques.

L'activation de l'immunité innée est immédiate et a pour but de contrôler le danger. Elle implique les cellules dendritiques, les macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes qui produiront des médiateurs pro- et anti-inflammatoires. Dans un second temps l'immunité adaptative sera activée. Les lymphocytes B et T déclencheront une expansion clonale de cellules capables de reconnaître tout un groupe d'antigènes spécifiques.

Les DAMPs issues de la brûlure sont des molécules endogènes appelées « alarmines ». Elles ont de nombreuses similarités de structure avec les PAMPs (pathogen-associated molecular patterns), qui sont des produits issus de la lyse bactérienne, eux aussi susceptibles de déclencher un SIRS comme dans le sepsis par exemple³⁹. Les alarmines sont libérées rapidement après la mort cellulaire non programmée. Elles sont libérées en grande quantité en cas de brûlure étendue et déclenchent une réaction inflammatoire puissante. Ces alarmines sont aussi produites et sécrétées par les cellules immunitaires en l'absence de mort cellulaire.

La réaction inflammatoire générée par la libération des alarmines a pour but de réparer les lésions cellulaires³⁹. Cette réaction de défense devient délétère lorsqu'elle prend des proportions trop importantes en lien avec la quantité élevée des dommages tissulaires.

Parmi les produits issus des dommages cellulaires et tissulaires générés par la brûlure, on compte HMGB-1 (high mobility group box 1) qui est une protéine nucléaire capable de recruter monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules dendritiques⁴⁰⁻⁴² et activer les cellules musculaires lisses⁴³, les cellules endothéliales, ainsi que stimuler l'angiogenèse⁴⁴. Elle joue un rôle dans la médiation de la dysfonction myocardique⁴⁵ mais aussi dans la régénération du tissu myocardique infarci⁴⁶. HMGB-1 est reconnue par de nombreuses cellules immunitaires par l'intermédiaire des RAGE (receptors of advanced glycation end-products)⁴⁷.

D'autres alarmines ont été identifiées comme ayant une activité immunogène : les HSPs (heat shock proteins), les protéines S100 ou encore l'acide urique. Elles sont reconnues par les TLR (toll-like receptors) situés sur les cellules immunitaires. Les TLRs font partie de la famille des PRRs.

Les protéines S100 sont produites sur les sites inflammatoires et induisent une séquence inflammatoire spécifique dans les cellules endothéliales aboutissant à une hyperperméabilité vasculaire ainsi qu'une activité prothrombotique⁴⁸.

L'ADN mitochondrial libéré lors de la destruction tissulaire active une signalisation endogène aboutissant à la synthèse de nombreux médiateurs inflammatoires⁴⁹. Par l'intermédiaire des TLR (Toll-like Receptors) notamment TLR9, les produits mitochondriaux largués dans la circulation générale conduisent à la migration et le dégranulation des polynucléaires neutrophiles.

Les alarmines, véritables « ennemis endogènes » libérés suite à la destruction cellulaire et mitochondriale sont un élément essentiel faisant le lien entre traumatisme, inflammation et SIRS.

De nombreuses cytokines et chémokines sont sécrétées par les cellules immunitaires, assurant la médiation de la réponse immune innée. Le facteur de transcription NFκB (nuclear factor kappa B) est impliqué dans la transcription de nombreux gènes aboutissant à la production de ces cytokines⁵⁰. Parmi les principales cytokines pro-inflammatoires libérées on compte TNFα (tumor necrosis factor α), IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IFNγ (interféron γ), le MIF (macrophage migration inhibitory factor). Des cytokines anti-inflammatoires sont libérées parallèlement : IL-1ra, IL-4, IL-6, IL-10, IP-10, IL-13, TGFβ (tumor growth factor β), sTNFR, p55, p75, sIL-6R. Ces cytokines passent dans la circulation générale pour activer des cellules cibles et libérer de nouveaux médiateurs, déclenchant la cascade inflammatoire.

Parallèlement, différents systèmes enzymatiques participent à la réaction inflammatoire : le complément, la coagulation, la fibrinolyse et le système kallikréine-kinine.

Le système du complément dirige les événements inflammatoires principalement par l'intermédiaire des anaphylatoxines C3a et C5a. La coagulation est activée par la voie extrinsèque, principalement par l'intermédiaire du facteur tissulaire. Ces deux systèmes interagissent mutuellement et sont des acteurs majeurs de la cascade inflammatoire plasmatique⁵¹.

La réaction immunitaire adaptative survient secondairement. Ses principaux acteurs sont les lymphocytes B et T. Les lymphocytes T font le lien entre immunité innée et adaptative. Les antigènes présentés par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles sont reconnus par l'intermédiaire des récepteurs des cellules T (T-cell receptors, TCR). Les lymphocytes T ainsi activés produisent des cytokines telles IL-2, IFNγ et IL-10 permettant la différenciation T et la production d'anticorps par les lymphocytes B. En fonction de l'antigène présenté et des signaux déclenchés, les lymphocytes se différencient en T helper CD4+, T cytotoxique CD8+ ou T régulateur CD4+ CD 25+. Les lymphocytes T helper

prennent ensuite soit la voie Th1 renforçant la réponse cellulaire, soit la voie Th2 pour activer la réponse humorale.

Les lymphocytes NK (natural killer) sont aussi une source importante de cytokines. Ils sont capables de reconnaître les signaux de danger et réagissent aux cytokines produites par les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

La réaction inflammatoire initiale déclenchée par la brûlure est intense, qualifiée d' « orage cytokinique ». Son but originel est de réparer les lésions tissulaires, mais au-delà d'un certain seuil, cette réaction devient délétère.

1.2.2.2. Dysfonction immunitaire secondaire

Les patients victimes de brûlures étendues sont susceptibles de développer des infections opportunistes à distance du traumatisme initial. Le SIRS déclenché par la brûlure est un facteur de risque de développer une infection secondaire et un sepsis. La première cause de mortalité chez le brûlé grave ayant survécu au traumatisme initial est l'infection⁵². Les patients grands brûlés développent diverses infections à germes opportunistes développées en général chez les patients profondément immunodéprimés (Candida, Acinetobacter, Pseudomonas). Plusieurs semaines après la brûlure, une infection opportuniste peut se compliquer d'un choc septique et d'un syndrome de défaillance multi viscérale. Ces observations ont conduit à de nombreux travaux de recherche afin de caractériser l'état immunitaire post brûlure. Cet état d'immuno-incompétence a été initialement baptisé CARS (compensatory anti inflammatory response syndrome)⁵³, en référence au SIRS, puis plus récemment « reprogrammation cellulaire »⁵⁴.

SIRS, MARS, CARS

La réaction inflammatoire déclenchée par la brûlure grave est classiquement séparée en trois phases : une phase initiale pendant laquelle les médiateurs pro-inflammatoires sont libérés en majorité, le SIRS, puis une seconde phase intermédiaire appelée MARS (mixed anti-inflammatory response syndrome)⁵⁵, pendant laquelle médiateurs anti-inflammatoires et pro-inflammatoires sont sécrétés concomitamment, et une troisième phase (CARS), pendant laquelle s'installe un état d'immunodépression lié à la libération majoritaire de médiateurs anti-inflammatoires.

« Two hit-theory »

La brûlure initiale, première agression (« first hit »), déclenche la réaction pro-inflammatoire initiale. La dysfonction immunitaire secondaire survient tardivement après la phase pro-inflammatoire et persiste de façon prolongée. Les patients en état de SIRS, MARS ou CARS sont fragilisés face à une seconde agression (« second hit ») comme une infection, un geste chirurgical ou une ischémie tissulaire. En l'absence de réponse appropriée à cette agression, et en raison d'un état d'inflammation inapproprié, une défaillance multiviscérale surviendra.

Récemment, l'apport de la génomique a permis de redéfinir le SIRS et d'aborder la réponse inflammatoire au stress sous un nouvel angle :

Orage génomique

Une étude de l'expression génique leucocytaire chez des patients brûlés, traumatisés ou ayant reçu une faible dose d'endotoxine a mis en évidence la survenue d'un véritable « orage génomique » lors du SIRS et a décrit les principales voies de l'inflammation qui y sont activées ou inhibées⁵⁶. Cette étude souligne les similarités dans la réponse fondamentale à un stress inflammatoire sévère, que les patients soient brûlés, traumatisés ou en état de choc septique. Les familles de gènes les plus fortement activées lors du SIRS sont impliquées dans l'immunité innée, l'inflammation, la reconnaissance d'un agent microbien, l'activation B ou la production d'immunoglobulines. Les familles de gènes les plus réprimées sont impliquées dans la présentation de l'antigène et dans l'activation cellulaire T. La répression de ces voies explique la dysfonction immune décrite depuis longtemps chez le patient gravement brûlé.

Par ailleurs, le syndrome inflammatoire présent lors des premières heures chez le grand brûlé se prolonge, entraînant une pérennisation de la dysfonction immunitaire. En effet, pour plus de la moitié des gènes étudiés, la quantité d'ARN messager n'était pas revenue à son niveau normal 28 jours après le début du choc pour les patients victimes de traumatisme sévère et 90 jours pour les patients brûlés. Ceci illustre bien le statut particulier du choc du brûlé et explique la vulnérabilité du patient gravement brûlé vis-à-vis des infections opportunistes même plusieurs mois après le traumatisme initial. Ce statut immunitaire pourrait favoriser entre autres la réactivation d'herpès virus.

PICS (persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrom)

La réanimation moderne a permis de diminuer la mortalité précoce de nombreux patients en état de choc. Après avoir survécu à l'agression initiale, certains patients évoluent vers un état d'inflammation persistante. Lori et al. , en se basant sur l'analyse de l'expression génique lors de l'inflammation post-SIRS, proposent de définir un syndrome appelé PICS⁵⁷. Ce syndrome peut être dépisté selon plusieurs critères cliniques chez le patient de réanimation afin de préciser son pronostic et d'adapter sa prise en charge thérapeutique.

Nonresolving inflammation

L'inflammation est nécessaire à la défense de l'organisme et la réparation des tissus. La résolution de l'inflammation implique de nombreuses cellules comme les macrophages ainsi que de nombreux médiateurs permettant de changer l'orientation de la réponse vers une voie pro- ou anti-inflammatoire. L'absence de résolution de l'inflammation aboutit à des dommages tissulaires menant à la nécrose qui entretient l'inflammation avec la création d'un cercle vicieux⁵⁸. Ce phénomène se produit après la brûlure : la persistance de l'inflammation mène à des dysfonctions immunitaires et des complications secondaires.

Dysfonction cellulaire T

L'implication de l'immunité cellulaire T a été mise en évidence il y a plus de 30 ans⁵⁹, mais les mécanismes mis en jeu ne sont encore que partiellement connus et les applications thérapeutiques décevantes. De nombreuses études cliniques et animales mettent en évidence une baisse du nombre de lymphocytes T activés dans la période post-brûlure en rapport avec une diminution de la production d'IL-2⁶⁰⁻⁶⁴. Le rôle des lymphocytes T $\gamma\delta$ a été mis en évidence dans un modèle de souris, montrant leur rôle immunosuppresseur 7 jours après brûlure par augmentation de la production d'IL-6 et de TNF α lors d'une seconde agression⁶⁵.

La survenue d'un sepsis secondaire peut être due à une translocation bactérienne du système digestif vers le compartiment sanguin. Sur un modèle de rat, après une brûlure de 30% de la surface cutanée, une apoptose lymphocytaire dans les ganglions mésentériques a été mise en évidence dès la troisième heure post brûlure avec une diminution continue de la proportion de lymphocytes pendant 72h. Les taux de lipopolysaccharide (LPS), un composant bactérien, atteignait un pic de concentration dans le sang dès la 6^{ème} heure post-brûlure⁶⁶, révélant le passage de bactéries dans le compartiment sanguin. La baisse du nombre de lymphocytes après la brûlure s'accompagne d'une dysfonction de ces

lymphocytes, appelée paralysie immunitaire ou encore anergie, décrite aussi bien chez le brûlé que chez le patient traumatisé. Elle aurait pour but de modérer la réponse immunitaire innée initiale. Cette dysfonction lymphocytaire est caractérisée par une inhibition de la présentation antigénique⁶⁷, le déclenchement de voies de signalisation inhibitrices⁶⁸ et une inhibition Th1 sélective en faveur des lymphocytes Th2. L'origine de l'anergie lymphocytaire T pourrait être liée à la liaison de médiateurs entre eux, produits après le traumatisme comme la thrombospondine-1 avec son récepteur, CD47. Ces médiateurs déclencheraient des signaux de transduction fortement inhibiteurs, empêchant l'activation des cellules T même après une stimulation appropriée. Un ligand nommé TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand) est impliqué dans le déclenchement de l'apoptose de cellules T hyperactivées, via CD47^{69, 70}.

L'orientation des lymphocytes T vers la voie Th1 ou Th2 est modifiée pendant la phase post-traumatique. Lors d'une réaction inflammatoire, le lymphocyte Th0 (cellule CD4+ naïve) sera orienté vers la voie Th1 ou Th2 en fonction des cytokines qui le stimuleront. Le lymphocyte Th1 dirige la réponse immunitaire cellulaire, en détruisant les cellules infectées par les micro-organismes intracellulaires (bactéries et virus). La réponse Th2 est une réponse humorale, dirigée contre les agents circulants extracellulaires comme les parasites. Après une brûlure ou un traumatisme graves, la réponse de type Th1 est inhibée secondairement à la baisse de la production d'IL-2, d'IL-12 et d'IFN γ , au profit de la réponse Th2, stimulée par la libération d'IL-10 et d'IL-4 à des taux élevés⁷¹⁻⁷³. Une étude sur la souris comparant des souris brûlées et des souris saines auxquelles on faisait inhaler des levures de *Cryptococcus neoformans* montrait le développement d'une encéphalite à *Cryptocoque* chez les souris brûlées mais pas chez les saines, impliquant la réponse Th2 majoritaire⁷⁴.

Les lymphocytes T régulateurs CD4+ CD25+ jouent un rôle déterminant dans l'inhibition de la voie Th1 après brûlure^{75, 76}. Une étude réalisée sur un modèle de souris brûlée à 20% de la surface cutanée, a montré l'élévation du taux de lymphocytes T CD4+ IL17+, appelés Th17, quatorze jours après la brûlure dans les ganglions lymphatiques périphériques. Les lymphocytes Th0, stimulés par IL-6 et TGF β , empruntent la voie Th17 aux dépens des lymphocytes Th1. Le ratio Th1/Th17, en faveur de Th1 précocement après la brûlure, s'inverse 14 jours plus tard pour aboutir à une inhibition Th1⁷⁷.

HMGB-1 semble aussi impliquée dans la modulation de l'immunité cellulaire T en influençant la prolifération des cellules T effectrices, la sécrétion d'IL-2 et l'orientation vers la voie Th2⁷⁸.

La brûlure entraîne donc une réponse Th2 majoritaire avec une suppression de la réponse Th1, expliquant en partie le risque élevé de développer un SIRS secondaire ou une défaillance multi viscérale à l'occasion d'une infection nosocomiale bactérienne, fongique ou virale par inhibition de la réponse cellulaire (figure 1).

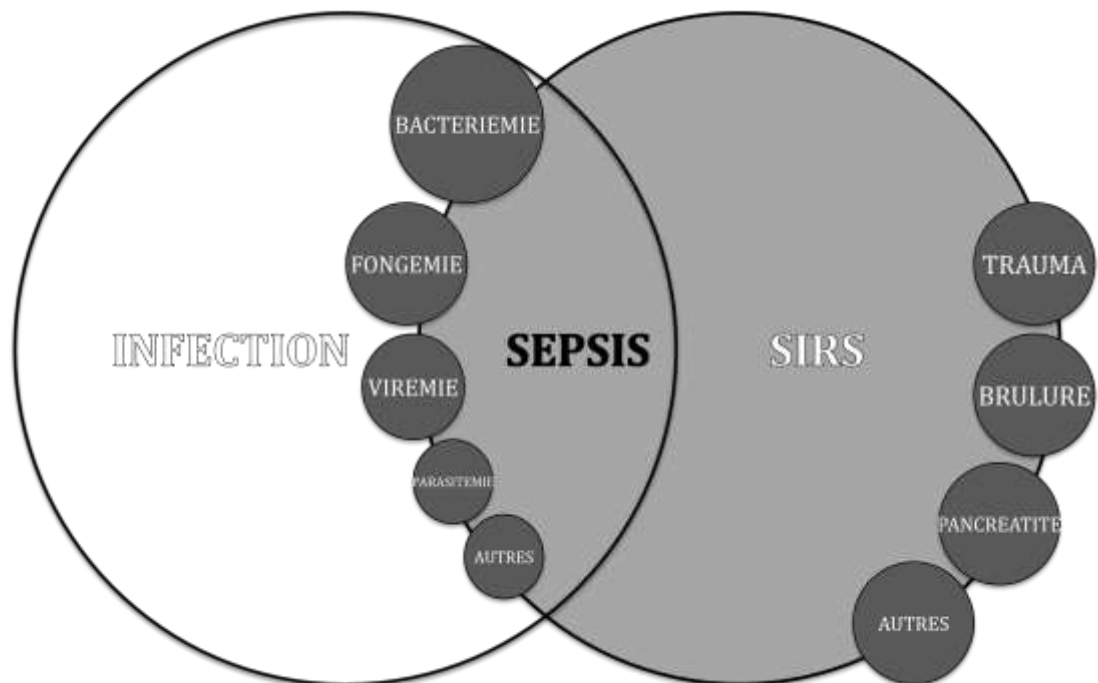


Figure 1 : Relations entre SIRS, infection et sepsis,

adapté de American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis11

Monocytes/macrophages/cellules dendritiques

Le macrophage joue un rôle déterminant dans la dysfonction immune post brûlure. L'activation des lymphocytes T $\gamma\delta$ sensibilise les macrophages lors de la brûlure. A l'occasion d'une seconde agression, le macrophage serait hyperactivé, participant à la dysfonction immune du patient brûlé⁷⁹. Chez le patient traumatisé, le monocyte se différencie préférentiellement en macrophage plutôt qu'en cellule dendritique présentatrice d'antigène⁸⁰. Les monocytes circulants perdent leur capacité de différenciation en réponse à l'IL-4 et GM-CSF. Ainsi une hyperactivation cytokinique accompagne une dysfonction dans la présentation antigénique, aboutissant à une aberration immunologique⁸¹.

Chez les patients en état de choc septique, plusieurs travaux étudiant l'expression des antigènes HLA-DR à la surface des cellules immunitaires font le lien entre une dysfonction immune et la susceptibilité aux infections nosocomiales. Les protéines HLA-DR font partie du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH) et sont exprimées à la surface des monocytes/macrophages ainsi que des cellules présentatrices d'antigène. Ces protéines effectuent un réarrangement peptidique des protéines phagocytées qui seront présentées aux cellules T. L'antigène présenté sera reconnu par le TCR spécifique et le lymphocyte T activé⁸². La baisse de l'expression d'HLA-DR reflète donc une dysfonction immunitaire. Chez les patients les plus susceptibles aux infections secondaires post-sepsis sont observées une baisse de l'expression des antigènes monocytaires HLA-DR⁸³ et une déplétion profonde et prolongée des cellules dendritiques circulantes⁸⁴. La baisse de l'expression des antigènes monocytaires HLA-DR reflète la dysfonction immune chez des patients en SIRS et en état de choc septique⁸⁵⁻⁸⁸. Chez 14 patients brûlés sur plus de 30% de la surface cutanée, la baisse des antigènes HLA-DR monocytaires était corrélée à la survenue d'infections secondaires et à la mortalité⁸⁹. L'absence de retour à la normale de ces taux signe un mauvais pronostic chez le patient traumatisé⁸⁸.

Complément

Le système du complément est un ensemble de protéines impliqué dans la défense contre les micro-organismes. Les anaphylatoxines C3a et C5a, issues de l'activation du complément sont libérées en grande quantité et sont responsables du recrutement des leucocytes. Le complément agit aussi par opsonisation des bactéries grâce au facteur C3b. L'opsonisation facilite la phagocytose des agents pathogènes. Le complément peut être activé par le biais du déclenchement de la coagulation⁵¹. Les cascades du complément et de la coagulation sont liées par la plasmine, qui est un produit de la thrombolyse. Les trois voies du complément sont activées lors du SIRS. Les lésions tissulaires et l'activation à grande échelle de la coagulation chez le traumatisé activent la cascade du complément^{90, 91}. Les tissus endommagés exposés deviennent une cible pour le complément. L'activation du complément contre l'hôte est un mécanisme conservé au cours de l'évolution car son rôle initial est d'éliminer le tissu lésé pour qu'il soit remplacé. Malheureusement, les tissus sains environnants sont aussi endommagés par la réaction inflammatoire qui devient incontrôlée⁹². Après une brûlure grave, l'activation du complément déclenche une cascade d'événements cellulaires entraînant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et une hyperperméabilité capillaire par leur action sur les cellules endothéliales. Les anaphylatoxines C3a et C5a, en plus de déclencher l'inflammation, altèrent directement les fonctions des leucocytes parenchymateux via leurs récepteurs spécifiques. Ces modifications des fonctions cellulaires participent à l'évolution vers la défaillance d'organes⁹³.

Il existerait une corrélation entre mortalité et activation du complément après un traumatisme grave⁹⁴. Chez les patients brûlés, le retour à la normale des facteurs C3, AH50, CH50 précocement après la réanimation initiale serait corrélé à la survie⁹⁵. L'inhibition de la voie alternative du complément diminuait les défaillances respiratoire et digestive dans un modèle d'ischémie-reperfusion chez la souris⁹⁶.

Production de dérivés réactifs de l'oxygène et de monoxyde d'azote (NO)

L'inflammation entraîne la production de dérivés réactifs de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS) et de NO par l'activation d'iNOS (inductible nitric oxyd synthase)⁹⁷. Chez l'animal, la libération de grandes quantités de NO issu d'iNOS aurait un effet délétère sur la dysfonction immunitaire après un traumatisme⁹⁸.

La dysfonction immunitaire grand brûlé l'expose au risque d'infection secondaire menant à la défaillance multi viscérale. La libération de cytokines pro- et anti-inflammatoires, de monoxyde d'azote, l'activation du complément, l'activation des cellules immunitaires (monocytes/macrophages, polynucléaires, lymphocytes T, cellules dendritiques, cellules endothéliales) mises en jeu pour défendre l'organisme deviennent secondairement délétères en aggravant les lésions tissulaires et concourent à la dysfonction immunitaire. La survenue d'une agression secondaire peut alors être fatale au patient brûlé en état de SIRS.

1.2.2.3. Lésions d'inhalation de fumées

Les lésions respiratoires observées chez le brûlé grave sont dominées par l'inhalation de fumées d'incendie. Les lésions d'inhalation de fumées sont présentes chez 5 à 35% des patients brûlés^{99, 100}. Leur diagnostic n'est pas aisé puisqu'une brûlure cutanée étendue sans inhalation peut entraîner des lésions pulmonaires. Une lésion d'inhalation augmente les besoins en remplissage vasculaire du patient d'environ 50%¹⁰¹. L'inhalation de fumées aggrave le pronostic lorsqu'elle est associée à une brûlure cutanée^{14, 15}.

La lésion d'inhalation est une combinaison entre une lésion thermique directe des voies aériennes supérieures, des dommages cellulaires créés par le monoxyde de carbone et le cyanure, et une lésion chimique par les toxiques issus de la combustion incomplète de divers matériaux^{102, 103}. Les lésions liées à l'inhalation de fumées d'incendie dépendent du degré d'exposition aux toxiques, de la solubilité des gaz inhalés, de la taille des particules inhalées, ainsi que de la température de la substance inhalée. Par ailleurs, le poumon peut subir les répercussions des lésions des autres organes. En effet la circulation splanchnique est filtrée par le poumon qui reçoit également le produit de la circulation lymphatique. Le poumon répercute donc sur le plan inflammatoire le résultat de toute souffrance intestinale¹⁰⁴.

Les dommages cellulaires lors de l'inhalation sont liés au dépôt de substances acides, alcalines ou la libération de radicaux libres. Un afflux de médiateurs et de cellules inflammatoires se crée dans l'arbre bronchique, conduisant à la rétention de liquide interstitiel dans la paroi bronchique. En fonction des caractéristiques des particules inhalées, les lésions sont localisées à différents niveaux de l'arbre bronchique¹⁰⁵.

La lésion initiale est localisée à la trachée et aux bronches, caractérisée par une congestion des muqueuses et une augmentation de la perméabilité vasculaire. La destruction de la couche épithéliale bronchique aboutit à une réaction inflammatoire et stimule la sécrétion de mucus, conduisant à la formation de moules bronchiques obstructifs¹⁰⁶. Sur un modèle animal de brûlure et d'inhalation de fumées, une obstruction bronchique et bronchiolaire multifocale et extensive au cours du temps était observée. Histologiquement, ces moules bronchiques étaient composés de neutrophiles et de matrice extracellulaire¹⁰⁷.

Les lésions du parenchyme pulmonaire liées à l'inhalation de fumées sont retardées par rapport aux lésions bronchiques. Elles sont caractérisées par des atélectasies, un manque de surfactant, une perte de la vasoconstriction à l'hypoxie entraînant une baisse du rapport PaO₂/FiO₂. Une augmentation de l'activité procoagulante et une baisse de la fibrinolyse aboutissent à des dépôts massifs de fibrine dans les alvéoles conduisant à des anomalies dans les rapports ventilation/perfusion. Il se produit aussi un afflux de neutrophiles dans le parenchyme pulmonaire, entretenant la réaction inflammatoire et les dommages tissulaires^{13, 108}. Les macrophages participant à la réaction inflammatoire sont de plus rendus hypersensibles à l'endotoxine, les lésions d'inhalation faisant le lit du syndrome de défaillance respiratoire de l'adulte (SDRA) et du choc septique secondaires¹⁰⁹.

LES HERPESVIRIDAE

A ce jour, 8 herpes virus humains (Human Herpes Virus, HHV) ont été décrits :

- HHV-1 et 2 : HSV-1 et 2 (Herpes Simplex Virus), famille des herpès virus α
- HHV-3 : VZV (Varicella Zooster Virus), famille des herpès virus α
- HHV-4 : EBV (Epstein Barr Virus), famille des herpès virus γ
- HHV-5 : CMV (Cytomégalovirus), famille des herpès virus β
- HHV-6,7 et 8, respectivement β , β et γ

Près de la totalité de la population adulte est infectée à au moins l'un de ces virus. Le mode de transmission de ces virus peut se faire par contact physique, passage transplacentaire, transfusion, greffe de tissus et d'organes.

Ils entraînent une infection en trois phases distinctes : infection aiguë, phase de latence, réactivation. Le contrôle de la réplication des HHV dépend essentiellement de l'immunité cellulaire. Les facteurs déterminant la latence ou la réactivation de la réplication virale sont aujourd'hui encore partiellement connus. Le nombre de particules virales présentes dans l'organisme dépend de la balance entre la réplication virale et la capacité du système immunitaire à éliminer ces particules. Si cette balance penche vers la réplication virale, des manifestations cliniques sont susceptibles de survenir¹¹⁰.

Les herpesviridae interagissent avec différentes cellules immunitaires pour pouvoir se répliquer et développent des stratégies pour échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte.

Les composants viraux sont reconnus par les PRRs (Pathogen Recognition Receptors) de l'hôte qui déclenchent l'activation de voies de signalisation aboutissant à la production d'interféron β (IFN β) responsable de l'induction de différents gènes codant pour des effecteurs antiviraux. Par des mécanismes moléculaires, les herpes virus ciblent ces voies de signalisation et sont capables de diminuer l'expression de ces gènes pour échapper à la réponse antivirale déclenchée par l'hôte¹¹¹. Par ces mécanismes, l'infection à herpes virus altère aussi la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis d'autres antigènes que ceux des herpès virus.

1.1. HSV 1 et 2

L'infection à HSV-1 s'exprime le plus souvent par des ulcérations buccales ou labiales, « *herpes labialis* », alors qu'HSV-2 concerne le plus souvent la sphère génitale. Cependant les deux virus peuvent chacun infecter les deux sites. Les ulcérations apparaissent quelques jours après la primo-infection puis réapparaissent secondairement à l'occasion d'une réactivation. Les lésions herpétiques contiennent un nombre élevé de particules virales permettant la transmission par contact direct. HSV-1 et 2 résident dans les cellules nerveuses des nerfs crâniens sensitifs et des ganglions nerveux pendant la phase de latence. Lors d'une réactivation, les particules virales migrent le long des axones pour atteindre de nouveau les muqueuses. HSV peut être responsable d'ulcérations muqueuses mais aussi de lésions digitales péri-unguéales¹¹², d'une kératite¹¹³ voire d'une méningite ou d'une encéphalite herpétique¹¹⁴.

1.2. VZV

La primo-infection par le VZV est responsable de la varicelle qui survient chez le jeune enfant dans la très grande majorité des cas. Chez l'adulte elle peut être sévère par la survenue d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Elle se transmet par contact direct avec les lésions ou par les sécrétions respiratoires. Elle s'accompagne d'une éruption prurigineuse maculo-papuleuse devenant vésiculeuse durant 10 à 12 jours. Elle peut se compliquer d'une méningo-encéphalite. Comme HSV, le VZV réside de façon latente dans les cellules nerveuses. La réactivation de VZV, le zona, est responsable d'une éruption semblable mais localisée à un dermatome correspondant aux axones le long desquels les particules virales ont migré^{115, 116}. Le zona peut se compliquer de douleurs post-zostériennes survenant des mois voire des années après la guérison du rash.

1.3. EBV

La primo-infection à EBV est responsable de la mononucléose infectieuse, s'exprimant cliniquement par une fièvre accompagnée d'une angine, d'une polyadénopathie cervicale et parfois d'un exanthème maculopapuleux. Elle concerne surtout l'adolescent et se transmet par la salive. L'EBV infecte les cellules B et les cellules épithéliales. La réactivation est inapparente cliniquement chez le sujet immunocompétent. Les manifestations cliniques comme la leucoplasie orale chevelue, concernent principalement les patients immunodéprimés (SIDA, transplantés). L'EBV reste latent dans les cellules B et peut favoriser la survenue de lymphomes ou de carcinomes naso-pharyngés.

1.4. CMV

Le cytomégalovirus se transmet par la salive, les relations sexuelles, par passage transplacentaire, transfusion sanguine, transplantation d'organes, greffe de cellules souches. Sa séroprévalence moyenne varie entre 30 et 70% dans la population générale. La primo-infection chez le sujet immunocompétent s'exprime rarement cliniquement. Elle peut reproduire un tableau similaire à celui la mononucléose infectieuse avec une fièvre persistante, des adénopathies, une asthénie, la survenue d'une angine étant plus rare. Des complications à type d'arthrite, de colite ulcéreuse, de pneumonie, d'hépatite, de rétinite, de méningite ou de myocardite sont peu fréquentes¹¹⁷. Les cellules cibles du CMV lors de la primo-infection sont les macrophages, les lymphocytes et les cellules T épithéliales. Pendant la phase de latence, le virus réside dans les cellules souches progénitrices myéloïdes dans la moelle osseuse¹¹⁸. La réactivation du CMV se fait par l'intermédiaire de cellules « permissives », comme les macrophages et les cellules dendritiques qui autorisent la réplication virale¹¹⁹.

1.5. Latence, réactivation et stratégies virales

Lors de la primo-infection, les herpès virus activent fortement l'immunité innée. Secondairement, pour pouvoir persister dans l'organisme et se répliquer, ils élaborent des stratégies pour échapper à la réponse de l'hôte, permettant d'entrer en phase de latence. Ces stratégies consistent en la transcription de diverses protéines depuis l'ADN viral.

HSV-1 infecte les cellules épithéliales muqueuses lors de la primo-infection et déclenche une réponse de l'immunité innée. Pendant la phase de latence, HSV-1 code pour des protéines interférant avec des facteurs de transcription intracellulaires comme IRF3 (interferon regulatory factor 3) et la production d'interféron¹¹¹. Cette inhibition des voies de signalisation lui permet de se répliquer et de persister dans les cellules cibles.

Les protéines codées par le VZV sont capables d'inhiber la voie de signalisation de NF- κ B et de diminuer l'expression des cytokines pro-inflammatoires ainsi que la production d'interféron α ^{120, 121}.

Le cytomégalovirus cible lui aussi la voie de NF- κ B, IRF3 et la production d'IFN β .

Après avoir infecté les lymphocytes B, EBV code pour des protéines inhibant les facteurs de transcription IRF3 et IRF7 permettant une baisse d'expression d'IFN β .

Après une primo-infection à herpès virus, une partie des cellules T circulantes devient spécifique des antigènes viraux. Pendant la phase de latence, la réponse cellulaire T est importante. Il a été observé que 10 à 20% des cellules T circulantes sont spécifiques du CMV chez les porteurs sains¹²². Ces cellules T sont régulièrement exposées aux particules virales persistantes et limitent la réplication de ces dernières en apportant une réponse immune effectrice adaptée. La balance entre l'activité virale et son contrôle immunitaire peut être compromise si la surveillance immunitaire est réduite, plus particulièrement en cas de dysfonction cellulaire T¹²³. Ceci concerne particulièrement les patients brûlés, qui présentent une déficience de l'immunité innée et acquise.

2. INFECTIONS A HERPESVIRIDAE CHEZ LE BRULE ET LE PATIENT DE REANIMATION

De nombreuses études rapportent la survenue de réactivations virales chez les patients de réanimation et les patients brûlés. Plusieurs auteurs ont tenté de mettre en évidence une corrélation entre la survenue de réactivations virales et le pronostic de ces patients.

2.1. Chez le brûlé

2.1.1. Modèles animaux

La transmission du CMV par les allogreffes cutanées est mise en évidence dans plusieurs études sur des modèles de souris. Shelby et al. ont montré la capacité des allogreffes provenant de souris infectées à CMV à transmettre une infection à CMV à des souris saines dans 60% des cas^{124, 125}. Dans une étude menée par Koabayashi et al., des prélèvements cutanés provenant de souris infectées à CMV étaient greffés chez des souris brûlées et non brûlées. Un nombre élevé de particules virales de CMV dans les glandes salivaires de souris brûlées était détecté, mais pas chez les souris non brûlées¹²⁶. La présence de CMV était non détectable sur la peau greffée, soulignant le fait qu'un faible nombre de particules virales suffisait à infecter les souris brûlées. La même équipe a montré une susceptibilité élevée des souris brûlées à développer une infection à CMV influencée par le déséquilibre de la réponse immune innée en faveur de la voie Th2, caractéristique de la brûlure¹²⁷. L'administration d'IL-12 et du récepteur soluble à l'IL-4 (sIL-4R) permet de rééquilibrer la balance Th1/Th2 en faveur de Th1 et de protéger contre l'infection à HSV-1 dans un modèle de souris brûlée¹²⁸. L'administration de sIL-4R, antagoniste d'IL-4, permet par ailleurs de diminuer la transmission du CMV à des souris brûlées recevant des allogreffes cutanées provenant de souris infectées à CMV, en diminuant la réponse Th2¹²⁹. Deux études montrent un taux élevé de translocation bactérienne dans les ganglions lymphatiques mésentériques de souris brûlées infectées par le CMV en comparaison à des souris brûlées non infectées et des souris non brûlées^{130, 131}.

2.1.2. Etudes et cas cliniques

L'infection d'une brûlure par HSV a été rapportée dans de nombreux travaux. Un des premiers cas cliniques décrits concernait une enfant de deux ans brûlée au doigt par une cigarette et dont la mère avait embrassé la brûlure alors qu'elle présentait un herpès labial. Alors que la brûlure semblait guérir, elle fut deux jours plus tard le siège d'une éruption vésiculeuse de laquelle HSV fut isolé¹³².

Dans une série d'autopsies réalisées chez 97 patients gravement brûlés, des lésions herpétiques nécrosantes du larynx et de l'arbre trachéo-bronchique, non diagnostiquées pre-mortem, étaient observées chez 10% des victimes¹³³. Les mêmes auteurs ont décrit 7 cas d'infections herpétiques chez des patients brûlés à plus de 44% de la surface cutanée, à type de lésions érosives développées sur les brûlures en voie de cicatrisation¹³⁴. Trois de ces patients succombèrent à une infection herpétique disséminée. Dans les années 80, plusieurs études observent une séroconversion concernant HSV et CMV chez des patients brûlés¹³⁵. Les facteurs de risque de développer une séroconversion étaient la présence de brûlure du visage, la présence de brûlure du troisième degré, une hospitalisation supérieure à trois semaines, la présence de lésions d'inhalation de fumées, la ventilation mécanique et l'âge supérieur à 50 ans¹³⁶. Une étude relate une infection étendue à HSV-2 localisée à des autogreffes chez un enfant de 2 ans brûlé sur 27% de la surface cutanée¹³⁷. Dans une étude réalisée sur 11 patients brûlés présentant des lésions vésiculeuses, HSV-1 était mis en évidence par culture virale sur les lésions chez tous les patients¹³⁸. Les lésions se localisaient principalement sur le visage et le cou (figures 2 et 3). Une série d'autopsies sur 54 patients ayant succombé à des brûlures graves a mis en évidence la présence d'HSV dans le parenchyme pulmonaire chez 27 de ces patients par immunohistochimie et PCR¹³⁹. Une forte association existait entre survenue d'un SDRA et détection d'HSV dans le parenchyme pulmonaire. Un cas d'infection à HSV-1 a été rapporté chez une fillette de 10 mois victime d'une brûlure par eau chaude sur 12% de la surface cutanée. Les auteurs décrivent la présence d'une fièvre en plateau, un retard à la cicatrisation, une lyse de toutes les greffes réalisées ainsi qu'une éruption vésiculeuse intéressant le pourtour des zones greffées mais aussi la peau saine. La culture du contenu vésiculaire mettait en évidence HSV-1¹⁴⁰. Sur une série de 6 patients brûlés ayant pour antécédent un herpès labial, une réactivation herpétique était diagnostiquée cliniquement par la survenue d'une éruption vésiculeuse, et par culture virales des lésions. Chez 5 des 6 patients, l'éruption était localisée au visage même en l'absence de brûlure à cet endroit. L'éruption était localisée

sur le torse, siège de la brûlure chez le dernier patient¹⁴¹. Une étude rétrospective sur 95 patients brûlés nécessitant une ventilation mécanique a rapporté 14 cas d'éruption vésiculeuse faciale liée à HSV-1 pendant la deuxième semaine d'hospitalisation. La survenue de ces lésions n'avait pas d'influence ni sur la durée de séjour ni sur la mortalité dans ce groupe de patients. La présence d'une fièvre élevée était rapportée en rapport avec la survenue des lésions¹⁴². Un cas de récurrence herpétique localisé sur le site d'une autogreffe après cicatrisation a été rapporté chez une patiente de 15 ans brûlée sur une surface de 10% sur le torse. La patiente présentait des récurrences herpétiques 14 ans après la guérison de la brûlure ainsi qu'un herpès labial¹⁴³. Un cas rapportant une infection à HSV-1 sur le siège d'une brûlure de 4% chez un enfant de 21 mois mettait en évidence des lésions ulcéreuses et un retard à la cicatrisation¹⁴⁴. Un cas d'encéphalite à HSV-1 d'issue fatale a été rapporté chez un homme de 43 ans brûlé sur 65% de la surface cutanée après immolation. Face à l'apparition d'un coma 90 jours après la brûlure initiale, le diagnostic était porté sur les données de l'IRM cérébrale et d'une PCR positive à HSV-1 sur le liquide cérébro-spinal¹⁴⁵. Une infection disséminée à HSV-2 d'issue fatale chez un patient de 58 ans victime d'une brûlure de 68% de la surface cutanée a été rapportée. Le patient présentait un érythème accompagné d'ulcérations sur une cuisse à l'endroit d'une greffe cutanée 43 jours après la brûlure, contemporains d'une fièvre persistant sous traitement antibiotique et antifongique probabiliste. Une culture virale des lésions cutanées avait mis en évidence HSV-2 et l'autopsie montrait une infection disséminée à ce même virus¹⁴⁶. Sur une étude rétrospective menée sur 5 ans concernant des patients brûlés sur plus de 30% de la surface cutanée, la réactivation à HSV était corrélée au risque de survenue d'une infection opportuniste, et allongeait la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour. Des lésions herpétiques étaient rapportées chez 21 des 71 patients. Le diagnostic était porté sur la culture des lésions. Sur les 21 patients, 20 étaient infectés à HSV-1 et un à HSV-2¹⁴⁷. En 1970, Nash et al. décrivent un cas de primo-infection à CMV chez un patient brûlé transfusé de 72 culots globulaires pendant son hospitalisation¹⁴⁸. Toujours dans les années 70, une équipe tchécoslovaque mettait en évidence la survenue d'une infection à CMV chez 30% des patients brûlés sur plus de 20% de la surface cutanée et décrivent un cas fatal d'infection disséminée à CMV^{149, 150}.

En 1982, une équipe américaine soulignait la fréquence de survenue d'une fièvre élevée chez les patients grands brûlés, à distance de la brûlure, malgré une antibiothérapie à large spectre. Elle rapporte un cas d'infection à CMV chez un patient de 17 ans brûlé sur 57% de la surface cutanée, diagnostiqué sur des urocultures¹⁵¹. L'équipe de Kagan rapportait en

1985 plusieurs cas de séroconversion concernant CMV chez des patient grands brûlés¹³⁶. Dans une étude portant sur 59 patients grands brûlés, sur 31 patients séronégatifs pour CMV à l'entrée, 7 (22,5%) présentaient une séroconversion signant une primo-infection. Chez 18 patients séropositifs, 10 (56%) d'entre eux présentaient une réactivation diagnostiquée sur une élévation des anticorps anti-CMV¹⁵². Une étude prospective sur 120 patients brûlés rapportait une réactivation à CMV chez 52% des patients séropositifs et une primo-infection à CMV chez 18,6% des patients séronégatifs¹⁵³. Une étude rétrospective sur 22 patients brûlés séronégatifs pour CMV ayant bénéficié d'allogreffes cutanées CMV positives montrait une primo-infection à CMV chez 5 des patients étudiés, soulignant le risque de transmission de CMV par les allogreffes cutanées CMV-positives provenant de cadavres¹⁵⁴. Une infection disséminée à CMV a été rapportée chez une patiente de 40 ans brûlée sur 65% de la surface cutanée. Tout au long de son séjour en réanimation, le CMV était recherché par PCR sur des prélèvements sanguins, des lavages broncho-alvéolaires (LBA) et des biopsies cutanées, montrant une réplication virale plasmatique de J21 à J45 après brûlure et dans les LBA jusqu'à J71. Le statut sérologique initial était inconnu. La réplication du CMV était contemporaine d'une fièvre élevée et de la survenue d'un SIRS avec hémocultures négatives¹⁵⁵. Les auteurs concluaient à une probable sous-estimation de la survenue d'infections à CMV chez le patient brûlé¹⁵⁶ et proposaient un algorithme diagnostique permettant de détecter plus précocement les infections à herperviridae¹⁵⁷. En 2007, deux cas d'infection sévère à CMV étaient rapportés par Augris et al.¹⁵⁸. Le premier était un patient de 32 ans brûlé sur 28% de la surface cutanée ayant présenté une fièvre élevée à J54 malgré l'administration d'une antibiothérapie probabiliste. Une PCR sanguine réalisée à J96 mettait en évidence la présence d'une réplication de CMV à 500.000 copies/ml. Malgré l'administration de Ganciclovir, le patient décédait à J104. Le deuxième concernait une femme de 52 ans brûlée sur 80% de la surface cutanée dont 37% de brûlures au troisième degré. Une fièvre élevée survenait à J62 sans documentation bactériologique et une PCR sanguine confirmait le diagnostic d'infection à CMV avec une réplication virale à 1.000.000 de copies/ml. Une étude prospective sur 29 patients brûlés sur plus de 15% de la surface cutanée montrait une réactivation à CMV chez 71% des patients séropositifs et une primo-infection chez 12,5% des patients séronégatifs, le diagnostic étant réalisé par PCR sanguines qualitative et quantitative. La réplication de CMV était détectée en moyenne 13+/-9 jours après l'admission. La réplication de CMV était 5 fois plus élevée chez les patients présentant un sepsis¹⁵⁹. La même équipe décrit la cinétique de la réplication de CMV chez 4 patients gravement brûlés chez lesquels des

PCR sanguines étaient réalisées une à deux fois par semaine, montrant des variations importantes dans la charge virale de CMV sur de courtes périodes, mettant l'accent sur la nécessité de réaliser des prélèvements répétés pour faire le diagnostic d'infection à CMV¹⁶⁰.

Peu d'études rapportent l'implication du VZV dans l'infection de greffes cutanées^{161, 162}. Un cas de rejet de greffe cutanée associé au développement d'un zona deux ans et demi après guérison a été décrit¹⁶³. Un cas de varicelle disséminée chez un patient adulte brûlé sur 50% de la surface cutanée a été rapporté, la transfusion sanguine la source de l'infection incriminée par les auteurs¹⁶⁴.

2.2. Chez le patient de réanimation

2.2.1. HSV

De plus en plus d'études s'intéressent à la survenue d'infections virales chez le patient de réanimation. Une étude rétrospective sur 142 patients hospitalisés en réanimation chirurgicale et présentant un sepsis persistant sans documentation bactérienne ou fongique, mettait en évidence des cultures virales positives à CMV et HSV dans des prélèvements sanguins et des LBA. Les patients infectés présentaient un taux de mortalité plus élevé que les patients non infectés par ces virus¹⁶⁵. Une étude rétrospective sur 764 patients de réanimation observait un taux élevé de cultures positives à HSV sur des écouvillons pharyngés et des LBA. Un LBA positif à HSV était mis en évidence chez 16% des patients prélevés¹⁶⁶. Une étude prospective concernant 104 patients de réanimation chirurgicale montrait une prévalence de 15% de cultures positives à CMV et de 23% de cultures positives à HSV sur des prélèvements respiratoires¹⁶⁷. Une étude néerlandaise portant sur 22 patients de réanimation dont le LBA était positif à HSV-1, montrait une mortalité de 40% dans ce groupe de patients. Ce taux de mortalité élevé était attribué à l'état de gravité sous-jacent des patients, responsable de la réactivation virale¹⁶⁸. Une seconde étude menée par la même équipe montrait l'absence d'influence sur la mortalité de la présence d'HSV-1 dans les sécrétions respiratoires de patients de réanimation¹⁶⁹. Une étude prospective monocentrique menée sur 201 patients de réanimation non immunodéprimés en état de détresse respiratoire observait une bronchopneumopathie à HSV chez 42 patients, diagnostiquée sur des PCR HSV et un examen cytopathologique réalisées sur LBA. La durée de séjour était plus élevée chez les patients infectés¹⁷⁰. La même équipe démontrait dans une seconde étude que l'infection respiratoire basse à HSV-1 correspondait à une réactivation des virus présents dans l'oropharynx des patients infectés¹⁷¹. Une étude prospective observationnelle portant sur 105 patients de réanimation mettait en évidence une infection respiratoire à HSV-1 chez 65 patients, diagnostiquée par PCR sur des aspirations bronchiques. La survenue d'une infection respiratoire à HSV-1 était associée à de plus longues durées de séjour et de ventilation mécanique¹⁷². Dans une étude sur 177 patients de réanimation victimes d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM), des cultures virales sur prélèvements bronchiques étaient réalisées à la recherche d'HSV. La présence d'HSV dans sécrétions bronchiques était associée à un mauvais pronostic¹⁷³.

2.2.2. CMV

Une série autoptique sur 86 patients hospitalisés en réanimation mettait en évidence une pneumopathie à CMV chez 25 patients, accompagnée dans tous les cas d'une pneumopathie interstitielle diffuse¹⁷⁴. Dans une étude prospective incluant 23 patients de réanimation avec une sérologie CMV positive à l'entrée, la détection de CMV dans le sang et dans le LBA par PCR s'avérait négative chez tous les patients¹⁷⁵. Une étude prospective sur 34 patients en état de sepsis sévère mettait en évidence une infection active à CMV chez 11 d'entre eux détectée par PCR sanguine et/ou détection d'antigène leucocytaire pp65 du CMV¹⁷⁶. Une étude prospective sur 56 patients de réanimation séropositifs pour CMV à l'admission montrait la survenue d'une infection active à CMV chez 20 patients (35,6%) diagnostiquée par PCR et cultures virales dans le sang et le LBA. L'infection à CMV était deux fois plus fréquente chez les patients en état de sepsis¹⁷⁷. Une étude prospective sur 25 patients en état de choc septique montrait une infection active à CMV diagnostiquée par détection d'antigène leucocytaire pp65 chez 8 patients¹⁷⁸. Dans une seconde étude incluant 23 patients en état de choc septique, les mêmes auteurs mettaient en évidence une réactivation à CMV chez 7 de ces patients. Une analyse des lymphocytes Th1 de ces patients montrait l'implication de l'immunité adaptative dans le contrôle de la réactivation à CMV¹⁷⁹. Une équipe israélienne a rapporté deux cas d'infection active à CMV diagnostiqués par antigénémie pp65 chez des patients séropositifs pour CMV. Le premier cas concerne un patient de 73 ans hospitalisé en réanimation pour choc cardiogénique secondaire à un syndrome coronarien aigu. Le patient présentait une fièvre élevée pendant 3 semaines, un syndrome de détresse respiratoire aigu et une thrombopénie, sans documentation bactériologique ou fongique. Le deuxième cas concernait un patient de 74 hospitalisé en réanimation après pontage aorto-coronarien et remplacement valvulaire aortique. Une fièvre persistante était là aussi observée malgré l'administration d'une antibiothérapie à large spectre. Les deux patients sont sortis de réanimation après administration d'antiviraux¹⁸⁰. Une étude prospective sur 120 patients de réanimation séropositifs pour CMV montrait la présence de CMV par PCR sanguine chez 39 patients, dont 20 présentaient un nombre de copies supérieur à 1000/ml. La survenue d'une réactivation à CMV était corrélée à un prolongement de la durée d'hospitalisation et à la mortalité¹⁸¹. En 2008, une revue de la littérature concernant les infections graves à CMV chez le patient non immunodéprimé concluait à une probable sous-estimation de la survenue de ces événements. Les infections les plus fréquentes rapportées étaient des

colites, des atteintes du système nerveux central : encéphalites, méningites, des pneumopathies ainsi que des uvéites¹⁸². Une étude rétrospective sur 99 patients hospitalisés en réanimation chez lesquels des PCR CMV sur prélèvements plasmatiques étaient réalisés mettait en évidence une infection active à CMV chez 35 patients. Il s'agissait dans tous les cas de réactivations car les patients infectés étaient tous séropositifs pour CMV. La survenue d'une infection augmentait la mortalité et la durée de séjour¹⁸³. Sur 242 patients de réanimation chez lesquels une antigénémie pp65 était réalisée de façon hebdomadaire, et des cultures virales sur LBA en cas de suspicion de pneumopathie, une infection active à CMV était diagnostiquée chez 39 patients (16,1%)¹⁸⁴. En 2009, une méta analyse sur 13 études tentait de déterminer l'incidence et les facteurs de risque de développer une infection à CMV chez les patients de réanimation non immunodéprimés. L'incidence moyenne calculée d'infection active à CMV était de 17% et de 21% si les tests diagnostiques étaient réalisés sur une durée supérieure à 5 jours. L'incidence des infections à CMV était de 20% dans les études utilisant les tests diagnostiques de biologie moléculaire, et de 12% dans celles utilisant les cultures virales¹⁸⁵. Une deuxième méta analyse portant sur 9 études prospectives montrait une incidence de survenue d'une infection active à CMV de 25% (0-36%) chez des patients de réanimation. La survenue d'une infection active à CMV était 5 fois plus fréquente chez les patients en état de sepsis. Les infections survenaient en moyenne 4 à 12 jours après l'admission¹⁸⁶. Une étude espagnole réalisée sur 53 patients de réanimation mettait en évidence une infection active à CMV chez 21 patients (39,7%), diagnostiquée par PCR sanguines et dans les aspirations bronchiques réalisées de façon hebdomadaire¹⁸⁷. Une étude prospective en double aveugle réalisée sur 86 patients en état de sepsis sévère diagnostiquait une réactivation à CMV chez 35 patients par PCR leucocytaire, sanguine et sur sécrétions trachéo-bronchiques. Une infection active à HSV était diagnostiquée chez 23 des 35 patients chez lesquels une réactivation à CMV était survenue. La durée de séjour en réanimation, la durée d'hospitalisation et la durée de ventilation mécanique étaient prolongées chez les patients ayant présenté une infection active à CMV¹⁸⁸. Une étude rétrospective réalisée sur 1504 patients de réanimation ne mettait pas en évidence de corrélation entre le statut sérologique des patients vis-à-vis de CMV et leur pronostic. Sur les 1504 patients étudiés, 64% étaient séropositifs pour CMV¹⁸⁹. Dans une étude prospective sur 78 patients de réanimation, des auteurs espagnols cherchaient à observer une association entre la survenue d'une réactivation à CMV et le polymorphisme génétique des patients concernant les gènes de CCR5, IL-10 et MCP-1. Sur 78 patients, 36 présentaient une réactivation à CMV, mais

aucun profil génétique n'était associé à une fréquence plus élevée de réactivation¹⁹⁰. Une équipe brésilienne rapporte une série de 14 patients de réanimation non immunodéprimés présentant une colite à CMV sur une durée de 13 ans. Le diagnostic était confirmé par immunohistochimie sur des biopsies coliques. Treize des 14 patients avaient présenté un ou plusieurs épisodes de choc septique. Le statut sérologique des patients n'était pas précisé par les auteurs¹⁹¹. Un travail récent mené par Walton et al. étudiait la survenue d'infections virales chez des patients de réanimation en état de sepsis sévère comparés à des patients de réanimation non septiques. Sur les 721 patients de réanimation inclus, 560 présentaient un état de sepsis sévère ou de choc septique et 161 étaient admis pour un autre motif. Un groupe contrôle était composé de 164 patients sains. Les charges virales de CMV, EBV, HSV, HHV-6 et TTV étaient mesurées par PCR sanguines chez tous les patients quotidiennement 24 à 72h après l'admission. 70,2% des patients de réanimation étaient séropositifs pour CMV. L'incidence des infections virales était plus élevée chez les patients septiques. Les taux d'infections virales étaient de 24,2% pour CMV, 53,2% pour EBV, 14,1% pour HSV, 10,4% pour HHV-6 et 77,5% pour TTV. Ni HSV ni CMV n'étaient détectés chez les patients contrôle, en revanche EBV était détecté chez 3,6% d'entre eux. 42,7% des patients septiques présentaient une infection à 2 ou plus de deux virus¹⁹².

2.2.3. VZV

Une étude prospective sur 40 enfants immunocompétents hospitalisés en réanimation met en évidence l'existence de réactivations à VZV s'exprimant cliniquement par une fièvre prolongée¹⁹³.



Figures 2 et 3 : exemples d'éruptions liées à une infection à HSV

OBJECTIFS DU TRAVAIL

- Mesurer l'incidence de survenue des infections à herpès virus dans un centre de traitement des brûlés,
- Mesurer les conséquences de ces infections sur la durée de séjour et de ventilation des patients,
- Rechercher des facteurs de risque de développer des infections à herpès virus chez le patient brûlé grave.

PATIENTS ET METHODES

1. TYPE D'ETUDE

Cette étude prospective observationnelle monocentrique concerne les patients gravement brûlés admis entre avril 2013 et mars 2014 dans le centre de traitement des grands brûlés du CHR Metz-Thionville. L'étude a été déclarée au CNIL et approuvée. Le recueil de données était effectué par le personnel médical et paramédical du centre de traitement des grands brûlés. Chez les patients inclus, les sérologies HSV-1 et 2, CMV, EBV, VZV étaient réalisées à l'admission du patient dans le service par détection des anticorps IgG antiviraux afin de déterminer une exposition préalable des patients aux virus étudiés. Un prélèvement sanguin hebdomadaire était réalisé pour détection du génome viral d'HSV, CMV, EBV et VZV par technique de PCR jusqu'à la sortie du patient de réanimation. Les paramètres suivants étaient recueillis à l'admission :

- sexe, âge, poids, taille, IMC
- pourcentage de surface cutanée brûlée (SCB)
- pourcentage de surface cutanée brûlée au troisième degré
- présence de lésions d'inhalation de fumées diagnostiquées par fibroscopie bronchique
- score de Baux
- score ABSI
- score UBS
- score IGS II

Au cours du séjour dans le centre de réanimation des brûlés les données suivantes étaient recueillies :

- nombre d'épisodes de bactériémie, diagnostiquées sur hémocultures
- nombre d'épisodes de fongémie
- survenue d'infections cutanées évocatrices d'herpesviridae
- survenue d'une lyse de greffe cutanée
- nombre de culots érythrocytaires transfusés en réanimation
- traitement par allogreffes cutanées

- nombre de jours de prescription de catécholamines
- nombre de jours d'hémofiltration
- durée de ventilation mécanique
- durée de séjour en réanimation

2. PATIENTS

Les critères d'inclusion étaient une surface cutanée brûlée supérieure à 20% de la surface cutanée totale ou une surface cutanée brûlée supérieure à 10% de la surface cutanée totale associée à des lésions d'inhalation de fumées et un âge supérieur à 18 ans. Ces critères de gravité ont été choisis compte tenu de leur forte propension à aboutir à un SIRS, puis une dysfonction immunitaire et une réactivation ou une primo-infection à herpès virus. Les patients nécessitaient tous une hospitalisation dans le service de réanimation du centre de brûlés. La prise en charge initiale consistait en une réanimation hydro-électrolytique selon la formule du Parkland Hospital¹⁹⁴, adaptée en fonction du débit urinaire et des paramètres PICCO. La prise en charge était réalisée par des médecins qualifiés affectés au service des brûlés. La présence de lésions d'inhalation de fumées était diagnostiquée par fibroscopie bronchique réalisée systématiquement chez tout patient ayant nécessité une intubation oro-trachéale. Une réanimation respiratoire par ventilation mécanique, la prescription de catécholamines en cas d'état de choc persistant et le recours à l'hémofiltration étaient réalisés conformément aux recommandations actuelles. Les pansements et les excisions-greffes cutanées étaient réalisés sous anesthésie générale dans la chambre du patient. La prescription d'autogreffes ou d'allogreffes était décidée après concertation entre chirurgiens et réanimateurs. La survenue d'infections secondaires était dépistée par la réalisation de prélèvements bactériologiques réguliers. Une antibiothérapie était prescrite en cas d'infection prouvée, et adaptée secondairement aux antibiogrammes réalisés.

3. SEROLOGIES ET PCR

Les sérologies virales ont été réalisées dans les deux premiers jours suivant l'admission du patient dans le service. Elles consistent en un dosage des IgG et IgM dirigés contre les virus testés. Les IgM sont les anticorps dirigés contre les virus produits initialement lors d'une infection virale. Le taux d'IgM diminue avec le temps pour laisser place à la production d'IgG, anticorps produits à un taux restant détectable en permanence, traduisant que le virus reste à l'état latent dans l'organisme. Un taux élevé d'IgG accompagné d'un faible taux d'IgM contre un virus donné traduisent une infection ancienne à ce virus et classaient le patient comme séropositif pour le virus donné. Un taux bas d'IgM et d'IgG traduisaient l'absence d'exposition du patient au virus testé et le classaient dans le groupe séronégatif.

L'amplification en chaîne par polymérase, en anglais « polymerase chain reaction » (PCR) est une technique de biologie moléculaire permettant l'amplification d'une séquence d'ADN détectée dans le sang à partir d'une très faible quantité d'acide nucléique. C'est une méthode très sensible pour détecter la présence de l'ADN de nombreux virus dans les liquides biologiques. Une PCR qualitative pour HSV, CMV, EBV et VZV a été réalisée une fois par semaine sur les prélèvements sanguins de tous les patients inclus.

4. DEFINITIONS

Un patient était désigné comme séropositif pour un virus donné quand la sérologie virale réalisée à l'admission était positive, c'est-à-dire avec un taux élevé d'IgG et un taux bas d'IgM.

Un patient était considéré séronégatif si la sérologie à l'admission était négative, c'est-à-dire avec des taux bas d'IgG et d'IgM.

Une primo-infection virale était définie par la détection d'ADN viral dans le sang d'un patient séronégatif pour le même virus à l'admission.

Une réactivation virale était définie par la détection d'ADN viral dans le sang d'un patient séropositif pour le même virus à l'admission.

5. ANALYSE STATISTIQUE

Les patients ont été séparés en deux groupes : un groupe « réactivation virale » et un groupe « pas de réactivation virale ». Les caractéristiques des patients sont exprimées en moyenne +/- écart-type ou en pourcentage.

Les caractéristiques de chaque groupe ont été comparées en utilisant le test exact de Fisher pour les variables qualitatives et le test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

RESULTATS

Patients étudiés (tableau 1)

Vingt patients ont été inclus entre avril 2013 et mai 2014 et pris en charge dans le service de réanimation du centre de traitement des brûlés du CHR Mercy. Sur les 20 patients admis, 17 étaient des hommes et 3 des femmes. La moyenne d'âge des patients était de 46,8 ans (20-74), la surface cutanée brûlée totale moyenne était de 34% (11-72) et la surface cutanée brûlée au troisième degré était de 23% (0-60) en moyenne. Quatorze des 20 patients (70%) présentaient des lésions d'inhalation de fumées. Le score de Baux moyen était de 80,8 (48-123), le score ABSI moyen de 8 (6-12) le score UBS moyen de 103 (12-252) et le score IGS II moyen de 27,6 (15-68). Dans le tableau 2 sont rapportées les caractéristiques cliniques et démographiques de chaque patient.

Statuts sérologiques

Pour HSV-1 et HSV-2, le nombre de patients présentant une sérologie positive était de 14 (77,7%), 4 étaient séronégatifs (22,2%) et le statut de deux des patients était inconnu.

Pour CMV, cinq patients (27,7%) présentaient une sérologie positive, 13 (72,2%) une sérologie négative et 2 un statut sérologique inconnu.

Pour EBV, 15 patients (83,3%) présentaient une sérologie positive à l'entrée, 3 (16,6%) une sérologie négative et 2 un statut sérologique inconnu.

Pour VZV, 16 patients (88,8%) présentaient une sérologie positive, 2 patients (11,1%) une sérologie négative et 2 patients un statut sérologique inconnu.

Résultats de la détection d'ADN viral dans les échantillons sanguins

Sur les 20 patients, 11 (55%) ont présenté une réactivation à un ou plusieurs virus. Un patient (5%) a présenté une infection active à HSV, il s'agissait d'une réactivation, le patient étant séropositif vis-à-vis d'HSV. La présence de l'ADN de CMV a été détectée chez 4 patients (20%), dont 3 réactivations et une primo-infection. Dix patients (50%) ont présenté une réactivation à EBV. L'ADN de VZV n'a été détecté chez aucun des 20 patients inclus. Au total, 10 patients (50%) ont présenté une réactivation à un ou deux virus, 3 patients (15%) une réactivation à deux virus différents et une patiente (5%) une primo-infection à CMV et une réactivation à EBV. Chez tous les patients présentant une réactivation à deux virus différents, un des deux virus était EBV. Au total, 14 réactivations

virales sont survenues chez 11 patients. Sur les 14 réactivations virales, 3 (21,4%) sont survenues dans la première semaine après l'admission (S1), une (7,1%) dans la deuxième semaine après l'admission (S2) et 10 (71,4%) dans la troisième semaine après l'admission (S3). Toutes les réactivations à HSV et CMV sont survenues pendant la 3^{ème} semaine d'hospitalisation. Parmi les réactivations à EBV, trois sont survenues à S1, une à S2 et 6 à S3. La seule primo-infection à CMV est apparue dans la 8^{ème} semaine après l'admission. Le tableau clinique associait une fièvre élevée, une élévation des enzymes hépatiques la PCR CMV sanguine positive montrait un taux de particules virales s'élevant à 147000 copies/ml. La réalisation d'un fond d'œil diagnostiquait une rétinite. L'administration de Ganciclovir permettait l'amélioration clinique et la sortie de la patiente de réanimation.

Facteurs de risque de développer une infection virale

La moyenne d'âge dans le groupe réactivation était de 51 ± 17 ans contre 42 ± 17 ans pour le groupe sans réactivation, avec une différence de 9 ans de plus dans le groupe réactivation. La surface cutanée brûlée était de 33 ± 18 % dans le groupe réactivation contre 36 ± 19 % dans le groupe sans réactivation. La surface cutanée brûlée au 3^{ème} degré était de 26 ± 18 % dans le groupe réactivation contre 19 ± 17 % dans le groupe sans réactivation. Dans le groupe réactivation, 8 patients (73%) présentaient des lésions d'inhalation de fumées contre 6 patients (67%) dans le groupe sans réactivation. Le score de Baux était de 83 ± 21 dans le groupe réactivation contre 78 ± 19 dans le groupe sans réactivation. Le score ABSI s'élevait à 8 ± 2 dans les deux groupes. Le score UBS était en moyenne de 111 ± 72 dans le groupe réactivation contre 93 ± 68 dans le groupe sans réactivation. Le score IGS2 était de 30 ± 15 dans le groupe réactivation contre 25 ± 10 dans le groupe sans réactivation. Le nombre d'hémocultures positives dans le groupe réactivation s'élevait à 11 ± 8 contre 12 ± 15 dans le groupe sans réactivation. La survenue d'une infection virale clinique ou d'une lyse de greffe survenait chez 4 patients (36%) du groupe réactivation et 4 patients (44%) du groupe sans réactivation. Dans le groupe réactivation virale, 3 patients (27%) présentaient une candidémie ce qui n'était le cas d'aucun patient dans le groupe sans réactivation. Un patient (9%) du groupe réactivation nécessitait un traitement par épuration extra-rénale contre 2 patients (20%) dans le groupe sans réactivation. Le nombre de jours d'épuration extra-rénale dans le groupe réactivation était de $0,6 \pm 1,2$ contre $1,0 \pm 2,1$ dans le groupe sans réactivation. Le nombre de jours moyen de prescription de catécholamines s'élevait à 9 ± 11 jours dans le groupe réactivation contre 8 ± 11 jours dans le groupe sans réactivation. Le nombre moyen de

culots érythrocytaires transfusés s'élevait à 23 ± 15 dans le groupe réactivation contre 16 ± 14 dans le groupe sans réactivation. Chez les patients du groupe réactivation, 5 (45%) ont été traités par allogreffes cutanées contre un patient (11%) dans le groupe sans réactivation avec 4 fois plus d'allogreffes dans le groupe réactivation et deux fois plus de réactivations virales en cas de traitement par allogreffe cutanée.

Infections virales cliniques

Les lésions cutanées évocatrices d'infection à herpesviridae ont été répertoriées ainsi que la survenue d'une lyse des greffes cutanées. Une éruption péribucale a été observée chez quatre patients. Un seul d'entre eux présentait une réactivation à HSV, contemporaine de la survenue des lésions. Un dosage d'HSV par PCR sur les lésions a mis en évidence la présence d'HSV-1 chez deux patients, dont celui ayant réactivé HSV. Deux patients ont présenté une lyse des greffes cutanées appliquées sur le visage. Chez le premier, une réactivation à CMV a été observée de façon contemporaine à la lyse de greffe et chez le deuxième, une réactivation à EBV avant la lyse de greffe. La patiente ayant présenté la primo-infection à CMV a développé une hépatite et une rétinite à CMV. Un patient a présenté une dermo-hypodermite. Une infection clinique a été diagnostiquée chez 8 patients. Trois d'entre eux avaient présenté une réactivation virale et la quatrième une primo-infection à CMV.

Influence sur la durée de ventilation et la durée de séjour

La durée de ventilation mécanique s'élevait en moyenne à 38 ± 25 jours dans les deux groupes.

La durée de séjour en réanimation s'élevait à 52 ± 25 jours dans le groupe réactivation contre 48 ± 26 jours dans le groupe sans réactivation.

Nombre de patients	20
Sexe	3 femmes, 17 hommes
Age	46,8 (20-74)
Surface cutanée brûlée	34% (11-72)
Surface cutanée brûlée au troisième degré	23% (0-60)
Lésions d'inhalation de fumées	14 (70%)
Score de Baux	80,8 (48-123)
ABSI	8 (6-12)
UBS	103 (12-252)
IGS II	27,6 (15-68)
sérologie positive HSV	14 (77,7%)
sérologie positive CMV	5 (27,7%)
sérologie positive EBV	15 (83,3%)
sérologie positive VZV	16 (88,8%)

Tableau 1 : caractéristiques démographiques, scores pronostiques et statut sérologique des patients inclus

	Sexe	Age	Mécanisme	Localisation	SCB %	3 ^{ème} %
Patient 1	M	50	Incendie appartement	Thorax, abdomen, 4 membres	27	27
Patient 2	M	50	Explosion immeuble	Face, tronc, 4 membres	12	0
Patient 3	F	70	Incendie appartement	Face 1 mb sup, 1 mb inf, 2 mains	25	20
Patient 4	M	50	Explosion four industriel	Face, cou, thorax, 4 membres	20	0
Patient 5	M	34	Cocktail Molotov	Face, 2 mains, 2 membres inf	21	6
Patient 6	M	25	Barbecue	Visage, thorax, 2 mb sup, OGE, 2 cuisses	40,5	35
Patient 7	M	23	Immolation	Visage, cou, 2 mains, 2 mb sup, tronc, fesses, 2 mb inf	57	40
Patient 8	M	32	Feu de broussailles	Visage, cou, épaules, 2 mb sup, 2 mb inf	45	0
Patient 9	M	74	Barbecue	Visage, thorax, 1 mb sup, 1 mb inf	20	12
Patient 10	M	41	Immolation	Visage, tête, cou, tronc circulaire, 2 mb sup, 2 mb inf, cuisses circulaire, 2 fesses, OGE	72	60
Patient 11	M	58	Explosion bouteille de gaz	Visage, tronc, membres supérieurs	50	30
Patient 12	M	20	Incendie	Visage, cou, thorax, 2 mb sup, 2 mb inf	67	47,5
Patient 13	M	37	Inflammation White spirit	Tête, cou, nuque, 2 mains	11	8
Patient 14	M	54	Essence feu de broussailles	Abdomen, 2 cuisses, 2 fesses, OGE, 1 mb inf	25	20
Patient 15	M	24	Immolation	Tête, cou, épaules, 2 flancs, 2 mb sup, 2 cuisses	31	20
Patient 16	M	56	Explosion, incendie véhicule léger	Visage, cou, thorax, dos	22	15
Patient 17	M	74	Explosion de réfrigérateur à pétrole	Tête, cou, 2 mb sup, 2 mains	18	15
Patient 18	M	52	Inflammation d'un poêle à pétrole	Face, nuque, ceinture scapulaire postérieure, 2 mains, 2 cuisses	21	15
Patient 19	F	68	Immolation	Cou, thorax, abdomen, 2 cuisses, 2 mb sup circulaire	55	50
Patient 20	F	45	Immolation	Visage, cou, 2 mb sup, 2 mb inf	40	40

Tableau 2 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus

	réactivation n=11	pas de réactivation n=9	p
Age	51 ± 17	42 ± 17	0,3
Sexe féminin	2 (18)	1 (11)	1
SCB (%)	33 ± 18	36 ± 19	0,76
3ème degré (%)	26 ± 18	19 ± 17	0,43
Inhalation	8 (73)	6 (67)	1
Baux	83 ± 21	78 ± 19	0,76
ABSI	8 ± 2	8 ± 2	0,59
UBS	111 ± 72	93 ± 68	0,5
IGS2	30 ± 15	25 ± 10	0,55
Nombre d'hémocultures positives	11 ± 8	12 ± 15	0,16
Infection cutanée / lyse de greffe	4 (36)	4 (44)	1
Nombre de fongémies	3 (27)	0	0,25
Durée de ventilation (j)	38 ± 25	38 ± 25	0,71
Durée de séjour (j)	52 ± 25	48 ± 26	0,58
Nombre de jours d'EER	0,6 ± 2,1	1,0 ± 2,1	0,55
Durée d'administration des amines (j)	9 ± 11	8 ± 11	0,75
Nombre de transfusions	23 ± 15	16 ± 14	0,32
Allogreffe (nombre de patients)	5 (45)	1 (11)	0,16

Tableau 3 : comparaison entre les deux groupes, réactivation et pas de réactivation

DISCUSSION

Un des points les plus importants de ce travail est de montrer la fréquence élevée de survenue des réactivations virales chez des patients gravement brûlés. La plupart des études réalisées se sont focalisées sur un ou deux virus, le plus souvent CMV et HSV. A notre connaissance, aucune étude prospective publiée n'a recherché la présence de réactivation à EBV ou HSV chez le patient brûlé grave. Une seule étude a montré la réactivation à de multiples virus chez le patient en état de sepsis sévère¹⁹². Dans notre étude, la réactivation à au moins un virus de la famille herpès parmi HSV, CMV et EBV était rencontrée chez 11 des 20 patients inclus (55%). Sur ces 11 patients, 3 ont présenté une réactivation à deux virus et une patiente une réactivation à EBV et une primo-infection à CMV. La fréquence des réactivations à EBV était la plus élevée (50%), ce chiffre étant superposable aux résultats de Walton et al. chez le patient septique (53,7%). Trois patients ont présenté une réactivation à CMV (15%) dans notre étude. Ce chiffre est plus bas que ce qui est rapporté dans la littérature : deux études prospectives observent respectivement un taux de 52 et 71% de réactivations à CMV chez le patient brûlé. Les réactivations étaient diagnostiquées sur l'évolution des sérologies dans la première étude, et diagnostiquées par PCR sanguine dans la seconde^{153, 159}. Chez le patient de réanimation non immunodéprimé, les taux de réactivation à CMV varient de 0 à 39,4% selon les études¹⁸⁵⁻¹⁸⁷. Il semble plus élevé chez les patients en état de choc septique, par rapport aux patients hospitalisés en réanimation pour un autre motif. Un seul patient dans notre étude présentait une réactivation à HSV, contemporaine de la survenue d'une éruption herpétique sur le visage confirmée par PCR réalisée sur un écouvillon cutané. Ce patient présentait aussi une réactivation à EBV. Dans notre étude, qui portait sur des patients adultes exclusivement, nous n'avons pas mis en évidence de réactivation à VZV. La réactivation à VZV est plus fréquente chez l'enfant en état critique¹⁹³.

De façon intéressante, sur les cinq patients ayant présenté une infection active à HSV ou CMV, la réactivation d'EBV survenait chez 4 d'entre eux. Ceci montrerait que la réactivation à EBV pourrait être soit un préalable à la réactivation d'autres virus, soit qu'EBV réussit plus facilement son évasion immunitaire par rapport aux autres virus.

La comparaison des deux groupes de notre étude montre un âge moyen plus élevé dans le groupe réactivation. Les patients du groupe réactivation virale avaient 9 ans de plus que les patients de l'autre groupe (tableau 3). Plusieurs études mettent en évidence une sénescence

immunitaire chez les patients âgés séropositifs pour CMV, entraînant une dysfonction des lymphocytes CD8+ CMV spécifiques¹⁹⁵. Chez les patients âgés, cette dysfonction des cellules T se répercute sur la réponse immune à d'autres virus, comme EBV¹⁹⁶. Ainsi, chez les patients plus âgés, la réactivation virale pourrait survenir plus facilement. En cas de brûlure, le bouleversement inflammatoire lié au SIRS s'ajoute à une sénescence immunitaire chez le patient âgé aboutissant à une réactivation virale plus fréquente, ceci pouvant expliquer notre résultat.

Un autre résultat remarquable de notre étude est la survenue 4 fois plus fréquente d'une réactivation virale chez les patients qui ont bénéficié d'un traitement par allogreffes cutanées (tableau 3). La transmission de CMV à des patients brûlés par des allogreffes cutanées provenant de cadavres est fréquente chez les patients séronégatifs pour CMV, provoquant une primo-infection¹⁵⁴. Une patiente ayant bénéficié d'allogreffes a développé une primo-infection à CMV avec un retentissement important, augmentant la durée de séjour, puisque cette patiente, sevrée de la ventilation mécanique a du de nouveau bénéficier d'une ventilation mécanique à l'issue de cette infection. Chez les patients séropositifs, il est peu probable que la réalisation d'allogreffes soit à l'origine d'une réactivation virale. Les allogreffes cutanées sont réalisées chez les patients présentant une surface brûlée étendue et profonde. On y recourt lorsque la surface disponible de peau saine chez le patient est insuffisante. Dans notre étude les 6 patients ayant bénéficié d'allogreffes cutanées présentaient une surface brûlée au 3^{ème} degré moyenne de $38,6 \pm 16$ %. Chez les patients non allogreffés, la surface moyenne brûlée au troisième degré s'élevait à $16,3 \pm 14$ %. La réalisation d'allogreffes chez un patient est donc un marqueur de gravité, lié à la surface et la profondeur de la brûlure. La réactivation plus fréquente à herpesviridae chez le patient allogreffé semble plutôt liée à la gravité de ces patients qui développent un SIRS plus important plutôt qu'à la conséquence directe de la transmission de virus par l'allogreffe.

Dans notre étude, la période pendant laquelle survenaient les réactivations se situait entre la première et la troisième semaine après l'admission du patient. D'un point de vue physiopathologique, cette période correspond à la phase de dysfonction immunitaire qui suit la brûlure lié à une inflammation persistante et une aberration dans la transcription leucocytaire^{56, 89}. Comme l'ont évoqué plusieurs auteurs, la réactivation virale est le témoin de cette dysfonction immunitaire. Notre travail confirme que le patient brûlé, victime d'une dysfonction immunitaire profonde, peut se trouver incapable de maintenir le virus dans son état latent, menant à la réactivation. Cette dysfonction immune serait maximale

pendant la période de réactivation virale. C'est aussi pendant cette période que commencent à survenir les infections bactériennes à germes opportunistes. Un point n'est pas encore éclairci à l'heure actuelle : la présence d'une réactivation virale est-elle seulement le marqueur d'une dysfonction immunitaire ou joue-t-elle un rôle dans la survenue des complications infectieuses bactériennes et fongiques secondaires et le passage vers la défaillance multi-viscérale? Deux études animales ont montré une synergie entre l'infection à CMV et la survenue d'infections bactériennes et fongiques. Des souris infectées par le CMV murin étaient plus susceptibles à une infection à *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Candida albicans*^{197, 198}. Sur un modèle de souris brûlée sur 15% de la surface cutanée, il a été montré que l'infection par le CMV murin favorisait et prolongeait la translocation bactérienne dans les ganglions lymphatiques mésentériques^{130, 131}. L'étude de Walton et al. sur le patient en état de sepsis sévère montre que les patients septiques présentant une infection à CMV ou EBV développent plus d'infections fongiques et les patients septiques présentant une infection à HSV développent plus d'infections bactériennes opportunistes¹⁹². On sait qu'une infection à CMV entraîne une dysfonction immunitaire¹⁹⁹. Chez le patient transplanté, la prévention anti-CMV protège des infections bactériennes et fongiques²⁰⁰. Dans notre étude, le nombre d'épisodes bactériémiques recensés n'était pas significativement différent entre le groupe réactivation et le groupe sans réactivation. En revanche, les trois patients chez lesquels une candidémie a été diagnostiquée avaient tous présenté une réactivation virale à un ou deux virus, traduisant l'implication de la réactivation virale dans la survenue des candidémies. La prévention anti-CMV pourrait donc avoir un intérêt chez le grand brûlé pour diminuer l'incidence des infections nosocomiales bactériennes et fongiques, qui représentent la première cause de mortalité secondaire chez ces patients. Les herpesviridae réactivent leur réplication chez les patients brûlés graves, profitant d'une incompétence immunitaire de leur hôte mais participent aussi à aggraver cette dysfonction immune.

CONCLUSION

Cette étude prospective réalisée sur une durée d'un an a permis d'inclure 20 patients gravement brûlés. Plus de la moitié (55%) des patients ont présenté une ou plusieurs réactivations virales concernant CMV, HSV et EBV. Une patiente a été victime d'une primo-infection virale nosocomiale à CMV compliquée d'une hépatite et d'une rétinite.

Ce travail montre la fréquence élevée de la réactivation à herpesviridae chez le patient brûlé grave. Quatorze réactivations virales sont survenues chez 11 patients. EBV était le virus se réactivant le plus souvent, chez la moitié des patients inclus.

Concernant les facteurs de risque, la réactivation à herpesviridae était associée à un âge plus élevé. Les patients du groupe réactivation virale présentaient une moyenne d'âge supérieure de 9 ans par rapport au groupe sans réactivation. Une réactivation virale survenait 4 fois plus fréquemment chez les patients ayant reçu des allogreffes cutanées.

Quatre patients ont présenté une infection clinique contemporaine d'une réactivation ou d'une primo-infection virale. Le faible nombre de patients inclus n'a pas permis de mesurer une influence de la réactivation à herpesviridae sur la durée de ventilation mécanique ou la durée de séjour.

La réactivation des herpesviridae révèle l'état d'immunodépression du patient brûlé grave. La détection d'ADN viral sanguin est un moyen indirect d'évaluer la profondeur de la dysfonction immune et doit alerter le clinicien sur le risque élevé de survenue d'infections liées aux soins. Dans notre étude, 3 des 11 patients avec une réactivation virale ont présenté une candidémie, contre aucun dans le groupe sans réactivation.

La réactivation virale n'est pas seulement un témoin mais aussi un acteur de l'immunodépression du patient brûlé puisque les virus altèrent la réponse immune de l'hôte pour pouvoir se répliquer.

Ce travail montre l'importance du rôle que jouent herpesviridae chez le patient brûlé et soulève plusieurs questions.

La première question concerne la nécessité de détecter systématiquement la réactivation des herpesviridae chez les patients brûlés graves. Nous sommes partisans de déterminer le statut sérologique de tout patient brûlé grave à son admission. La réalisation de sérologies virales est le seul moyen de différencier une primo-infection virale d'une réactivation. Une sérologie négative pour le CMV à l'admission doit inciter à la prudence concernant

l'application d'allogreffes cutanées qui peuvent être à l'origine d'une infection virale nosocomiale à CMV. La détection d'une réactivation virale par PCR permet de déterminer indirectement le statut immunitaire du patient et d'appréhender l'importance de la réaction inflammatoire. Elle permet de faire le diagnostic d'infection virale en cas de fièvre sans infection bactérienne ni fongique. Il semble donc licite de proposer une détection de l'ADN viral d'HSV, CMV et EBV chez tous les patients brûlés graves de façon systématique pendant les trois premières semaines suivant la brûlure et de façon ponctuelle après ce délai en cas de fièvre non expliquée par une infection bactérienne ou fongique. Il est à noter que la réalisation de PCR régulières dans le cadre de ce travail a permis de diagnostiquer précocement une rétinite et une hépatite liées à une primo-infection nosocomiale à CMV chez une patiente, et de la traiter efficacement. La réalisation de PCR VZV ne doit pas être proposée chez le patient adulte, aucun de nos patients n'ayant réactivé ce virus.

La deuxième question est la suivante : faut-il traiter les infections virales ? Le traitement d'une primo-infection nosocomiale virale à CMV est indispensable car elle peut avoir une issue fatale chez le patient brûlé grave qui est immunodéprimé. Une infection clinique accompagnée d'une réactivation virale doit être traitée de façon efficace pour éviter les complications à type de lyse de greffe ou de retard à la cicatrisation. Le diagnostic doit être précisé par des prélèvements locaux des lésions constatées. On pourrait proposer une prophylaxie antivirale chez les patients présentant une réactivation virale à HSV ou CMV et devant bénéficier d'une greffe afin de diminuer le taux de complications mais des études plus larges sont nécessaires pour en évaluer le bénéfice. Les différents herpesviridae ne semblent pas avoir le même pouvoir pathogène et certains comme EBV réactivent plus facilement mais entraînent-ils une morbidité plus élevée ? Une réactivation virale et une infection nosocomiale fongique présentes de façon concomitante sont-elles les témoins communs d'une dysfonction immune ou l'infection virale a-t-elle un rôle direct sur la survenue de l'infection fongique ? Même si la présence d'une réactivation virale pourrait favoriser la survenue d'infections nosocomiales bactériennes ou fongiques, aucune donnée ne permet de proposer le traitement d'une réactivation isolée d'un herpesvirus.

Témoin d'une dysfonction immune profonde, la réactivation à herpesviridae chez le patient brûlé grave pourrait avoir une action pathogène responsable d'une augmentation de morbidité. Sa détection semble être aujourd'hui indispensable dans la prise en charge diagnostique du patient brûlé grave. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de

déterminer l'intérêt d'une prévention et d'un traitement anti-viral en cas de réactivation chez le patient brûlé. Nous poursuivons ainsi les inclusions de patients brûlés graves dans le service afin d'obtenir un échantillon plus large et des résultats plus significatifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Osler T, Gance LG, Hosmer DW. Simplified estimates of the probability of death after burn injuries: extending and updating the baux score. *J Trauma*. Mar 2010;68(3):690-697.
2. Wibbenmeyer LA, Amelon MJ, Morgan LJ, et al. Predicting survival in an elderly burn patient population. *Burns*. Sep 2001;27(6):583-590.
3. Lumenta DB, Hautier A, Desouches C, et al. Mortality and morbidity among elderly people with burns--evaluation of data on admission. *Burns*. Nov 2008;34(7):965-974.
4. Tobiasen J, Hiebert JM, Edlich RF. The abbreviated burn severity index. *Ann Emerg Med*. May 1982;11(5):260-262.
5. Forster NA, Zingg M, Haile SR, Kunzi W, Giovanoli P, Guggenheim M. 30 years later--does the ABSI need revision? *Burns*. Sep 2011;37(6):958-963.
6. Greenhalgh DG, Saffle JR, Holmes JH, et al. American Burn Association consensus conference to define sepsis and infection in burns. *J Burn Care Res*. Nov-Dec 2007;28(6):776-790.
7. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med*. Feb 5 1998;338(6):362-366.
8. Development and validation of a model for prediction of mortality in patients with acute burn injury. *Br J Surg*. Jan 2009;96(1):111-117.
9. McGwin G, Jr., George RL, Cross JM, Rue LW. Improving the ability to predict mortality among burn patients. *Burns*. May 2008;34(3):320-327.
10. Arturson G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans Lecture, 1995. *Burns*. Jun 1996;22(4):255-274.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. Jun 1992;20(6):864-874.
12. Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response. *Crit Care*. 2007;11(4):R90.
13. Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Respir Med*. Jun 1 2009;3(3):283-297.
14. Smith DL, Cairns BA, Ramadan F, et al. Effect of inhalation injury, burn size, and age on mortality: a study of 1447 consecutive burn patients. *J Trauma*. Oct 1994;37(4):655-659.
15. Thompson PB, Herndon DN, Traber DL, Abston S. Effect on mortality of inhalation injury. *J Trauma*. Feb 1986;26(2):163-165.
16. Tredget EE, Shankowsky HA, Taerum TV, Moysa GL, Alton JD. The role of inhalation injury in burn trauma. A Canadian experience. *Ann Surg*. Dec 1990;212(6):720-727.
17. Hawkins A, MacLennan PA, McGwin G, Jr., Cross JM, Rue LW, 3rd. The impact of combined trauma and burns on patient mortality. *J Trauma*. Feb 2005;58(2):284-288.
18. Park JO, Shin SD, Kim J, Song KJ, Peck MD. Association between socioeconomic status and burn injury severity. *Burns*. Jun 2009;35(4):482-490.
19. Moritz AR, Henriques FC. Studies of Thermal Injury: II. The Relative Importance of Time and Surface Temperature in the Causation of Cutaneous Burns. *Am J Pathol*. Sep 1947;23(5):695-720.
20. Echinard C, Latarjet J. *Les brûlures*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010.
21. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: progress in cutaneous biology. *Immunol Today*. Feb 1993;14(2):75-78.
22. Berger CL, Vasquez JG, Shofner J, Mariwalla K, Edelson RL. Langerhans cells: mediators of immunity and tolerance. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006;38(10):1632-1636.
23. Salmon JK, Armstrong CA, Ansel JC. The skin as an immune organ. *West J Med*. Feb 1994;160(2):146-152.
24. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*. Mar 19 1998;392(6673):245-252.
25. van Furth R, Nibbering PH, van Dissel JT, Diesselhoff-den Dulk MM. The characterization, origin, and kinetics of skin macrophages during inflammation. *J Invest Dermatol*. Nov 1985;85(5):398-402.
26. Ravage ZB, Gomez HF, Czermak BJ, Watkins SA, Till GO. Mediators of microvascular injury in dermal burn wounds. *Inflammation*. Dec 1998;22(6):619-629.
27. Allgower M, Schoenenberger GA, Sparkes BG. Pernicious effectors in burns. *Burns*. Jun 2008;34 Suppl 1:S1-55.
28. Heideman M. The role of complement in trauma. *Acta Chir Scand Suppl*. 1985;522:233-244.
29. Schlag G, Redl H. Mediators of injury and inflammation. *World J Surg*. May 1996;20(4):406-410.

30. Tanaka H, Wada T, Simazaki S, Hanumadass M, Reyes HM, Matsuda T. Effects of cimetidine on fluid requirement during resuscitation of third-degree burns. *J Burn Care Rehabil.* Sep-Oct 1991;12(5):425-429.
31. Boykin JV, Jr., Crute SL, Haynes BW, Jr. Cimetidine therapy for burn shock: a quantitative assessment. *J Trauma.* Sep 1985;25(9):864-870.
32. Mullins RJ, Malias MA, Hudgens RW. Isoproterenol inhibits the increase in microvascular membrane permeability produced by bradykinin. *J Trauma.* Aug 1989;29(8):1053-1063; discussion 1063-1054.
33. Arturson G. Microvascular permeability to macromolecules in thermal injury. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1979;463:111-122.
34. Lund T, Onarheim H, Reed RK. Pathogenesis of edema formation in burn injuries. *World J Surg.* Jan-Feb 1992;16(1):2-9.
35. Faunce DE, Llanas JN, Patel PJ, Gregory MS, Duffner LA, Kovacs EJ. Neutrophil chemokine production in the skin following scald injury. *Burns.* Aug 1999;25(5):403-410.
36. Carsin H, Bargues L, Stephanazzi J, Paris A, Aubert P, Le Bever H. [Inflammatory reaction and infection in severe burns]. *Pathol Biol (Paris).* Mar 2002;50(2):93-101.
37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* Feb 2013;41(2):580-637.
38. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* Dec 2007;38(12):1336-1345.
39. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol.* Jan 2007;81(1):1-5.
40. Dumitriu IE, Baruah P, Manfredi AA, Bianchi ME, Rovere-Querini P. HMGB1: guiding immunity from within. *Trends Immunol.* Jul 2005;26(7):381-387.
41. Yang D, Chen Q, Yang H, Tracey KJ, Bustin M, Oppenheim JJ. High mobility group box-1 protein induces the migration and activation of human dendritic cells and acts as an alarmin. *J Leukoc Biol.* Jan 2007;81(1):59-66.
42. Dumitriu IE, Bianchi ME, Bacci M, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The secretion of HMGB1 is required for the migration of maturing dendritic cells. *J Leukoc Biol.* Jan 2007;81(1):84-91.
43. Degryse B, Bonaldi T, Scaffidi P, et al. The high mobility group (HMG) boxes of the nuclear protein HMG1 induce chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *J Cell Biol.* Mar 19 2001;152(6):1197-1206.
44. Mitola S, Belleri M, Urbinati C, et al. Cutting edge: extracellular high mobility group box-1 protein is a proangiogenic cytokine. *J Immunol.* Jan 1 2006;176(1):12-15.
45. Xu H, Su Z, Wu J, et al. The alarmin cytokine, high mobility group box 1, is produced by viable cardiomyocytes and mediates the lipopolysaccharide-induced myocardial dysfunction via a TLR4/phosphatidylinositol 3-kinase gamma pathway. *J Immunol.* Feb 1 2010;184(3):1492-1498.
46. Germani A, Limana F, Capogrossi MC. Pivotal advances: high-mobility group box 1 protein--a cytokine with a role in cardiac repair. *J Leukoc Biol.* Jan 2007;81(1):41-45.
47. Dumitriu IE, Baruah P, Bianchi ME, Manfredi AA, Rovere-Querini P. Requirement of HMGB1 and RAGE for the maturation of human plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol.* Jul 2005;35(7):2184-2190.
48. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol.* Jan 2007;81(1):28-37.
49. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature.* Mar 4 2010;464(7285):104-107.
50. Gosain A, Gamelli RL. A primer in cytokines. *J Burn Care Rehabil.* Jan-Feb 2005;26(1):7-12.
51. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol.* 2008;632:71-79.
52. Krishnan P, Frew Q, Green A, Martin R, Dziewulski P. Cause of death and correlation with autopsy findings in burns patients. *Burns.* Jun 2013;39(4):583-588.
53. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* Jul 1996;24(7):1125-1128.
54. Cavillon JM, Adrie C, Fitting C, Adib-Conquy M. Reprogramming of circulatory cells in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res.* 2005;11(5):311-320.
55. Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, Remick DG. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality. *J Immunol.* Aug 1 2006;177(3):1967-1974.
56. Xiao W, Mindrinos MN, Seok J, et al. A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med.* Dec 19 2011;208(13):2581-2590.

57. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* Jun 2012;72(6):1491-1501.
58. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* Mar 19 2010;140(6):871-882.
59. Munster AM. Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor T cells. *Lancet.* Jun 19 1976;1(7973):1329-1330.
60. Teodorczyk-Injeyan JA, Sparkes BG, Mills GB, Peters WJ, Falk RE. Impairment of T cell activation in burn patients: a possible mechanism of thermal injury-induced immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* Sep 1986;65(3):570-581.
61. Wood JJ, Rodrick ML, O'Mahony JB, et al. Inadequate interleukin 2 production. A fundamental immunological deficiency in patients with major burns. *Ann Surg.* Sep 1984;200(3):311-320.
62. O'Riordain DS, Mendez MV, O'Riordain MG, et al. Molecular mechanisms of decreased interleukin-2 production after thermal injury. *Surgery.* Aug 1993;114(2):407-414; discussion 414-405.
63. Xiao GX, Chopra RK, Adler WH, Munster A, Winchurch RA. Altered expression of lymphocyte IL-2 receptors in burned patients. *J Trauma.* Dec 1988;28(12):1669-1672.
64. Horgan AF, Mendez MV, O'Riordain DS, Holzheimer RG, Mannick JA, Rodrick ML. Altered gene transcription after burn injury results in depressed T-lymphocyte activation. *Ann Surg.* Sep 1994;220(3):342-351; discussion 351-342.
65. Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Insights into the role of gammadelta T lymphocytes in the immunopathogenic response to thermal injury. *J Leukoc Biol.* May 2000;67(5):644-650.
66. Xia PY, Zheng J, Zhou H, Pan WD, Qin XJ, Xiao GX. Relationship between lymphocyte apoptosis and endotoxin translocation after thermal injury in rats. *World J Gastroenterol.* Jun 2002;8(3):546-550.
67. De AK, Kodys KM, Pellegrini J, et al. Induction of global anergy rather than inhibitory Th2 lymphokines mediates posttrauma T cell immunodepression. *Clin Immunol.* Jul 2000;96(1):52-66.
68. Bandyopadhyay G, De A, Laudanski K, et al. Negative signaling contributes to T-cell anergy in trauma patients. *Crit Care Med.* Mar 2007;35(3):794-801.
69. Unsinger J, Kazama H, McDonough JS, Griffith TS, Hotchkiss RS, Ferguson TA. Sepsis-induced apoptosis leads to active suppression of delayed-type hypersensitivity by CD8+ regulatory T cells through a TRAIL-dependent mechanism. *J Immunol.* Jun 15 2010;184(12):6766-6772.
70. Bandyopadhyay G, Bankey PE, Miller-Graziano CL. Trauma patients' elevated tumor necrosis related apoptosis inducing ligand (TRAIL) contributes to increased T cell apoptosis. *Clin Immunol.* Oct 2012;145(1):44-54.
71. O'Sullivan ST, Lederer JA, Horgan AF, Chin DH, Mannick JA, Rodrick ML. Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection. *Ann Surg.* Oct 1995;222(4):482-490; discussion 490-482.
72. Miller AC, Rashid RM, Elamin EM. The "T" in trauma: the helper T-cell response and the role of immunomodulation in trauma and burn patients. *J Trauma.* Dec 2007;63(6):1407-1417.
73. Spolarics Z, Siddiqi M, Siegel JH, et al. Depressed interleukin-12-producing activity by monocytes correlates with adverse clinical course and a shift toward Th2-type lymphocyte pattern in severely injured male trauma patients. *Crit Care Med.* Jun 2003;31(6):1722-1729.
74. Furukawa K, Kobayashi M, Sasaki H, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Cryptococcal encephalitis in thermally injured mice is accelerated by type 2 T-cell responses. *Crit Care Med.* Jul 2002;30(7):1419-1424.
75. Murphy TJ, Ni Choileain N, Zang Y, Mannick JA, Lederer JA. CD4+CD25+ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury. *J Immunol.* Mar 1 2005;174(5):2957-2963.
76. Ni Choileain N, MacConmara M, Zang Y, Murphy TJ, Mannick JA, Lederer JA. Enhanced regulatory T cell activity is an element of the host response to injury. *J Immunol.* Jan 1 2006;176(1):225-236.
77. Neely CJ, Maile R, Wang MJ, Vadlamudi S, Meyer AA, Cairns BA. Th17 (IFN γ - IL17+) CD4+ T cells generated after burn injury may be a novel cellular mechanism for postburn immunosuppression. *J Trauma.* Mar 2011;70(3):681-690.
78. Zhang Y, Yao YM, Huang LF, Dong N, Yu Y, Sheng ZY. The potential effect and mechanism of high-mobility group box 1 protein on regulatory T cell-mediated immunosuppression. *J Interferon Cytokine Res.* Feb 2011;31(2):249-257.
79. Schwacha MG. Macrophages and post-burn immune dysfunction. *Burns.* Feb 2003;29(1):1-14.

80. Muthu K, He LK, Melstrom K, Szilagyi A, Gamelli RL, Shankar R. Perturbed bone marrow monocyte development following burn injury and sepsis promote hyporesponsive monocytes. *J Burn Care Res.* Jan-Feb 2008;29(1):12-21.
81. De AK, Laudanski K, Miller-Graziano CL. Failure of monocytes of trauma patients to convert to immature dendritic cells is related to preferential macrophage-colony-stimulating factor-driven macrophage differentiation. *J Immunol.* Jun 15 2003;170(12):6355-6362.
82. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Jan-Feb 2013;50(1):23-36.
83. Landelle C, Lepape A, Voirin N, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* Nov 2010;36(11):1859-1866.
84. Grimaldi D, Louis S, Pene F, et al. Profound and persistent decrease of circulating dendritic cells is associated with ICU-acquired infection in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* Sep 2011;37(9):1438-1446.
85. Payen D, Faivre V, Lukaszewicz AC, Lossier MR. Assessment of immunological status in the critically ill. *Minerva Anesthesiol.* Oct 2000;66(10):757-763.
86. Venet F, Lepape A, Monneret G. Clinical review: flow cytometry perspectives in the ICU - from diagnosis of infection to monitoring of injury-induced immune dysfunctions. *Crit Care.* 2011;15(5):231.
87. Venet F, Lukaszewicz AC, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol.* Aug 2013;25(4):477-483.
88. Monneret G, Lepape A, Voirin N, et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* Aug 2006;32(8):1175-1183.
89. Venet F, Tissot S, Debarb AL, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* Aug 2007;35(8):1910-1917.
90. Roumen RM, Redl H, Schlag G, et al. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma. *Crit Care Med.* Mar 1995;23(3):474-480.
91. Ganter MT, Brohi K, Cohen MJ, et al. Role of the alternative pathway in the early complement activation following major trauma. *Shock.* Jul 2007;28(1):29-34.
92. Pangburn MK, Ferreira VP, Cortes C. Discrimination between host and pathogens by the complement system. *Vaccine.* Dec 30 2008;26 Suppl 8:115-21.
93. Rittirsch D, Redl H, Huber-Lang M. Role of complement in multiorgan failure. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:962927.
94. Nuytinck JK, Goris JA, Redl H, Schlag G, van Munster PJ. Posttraumatic complications and inflammatory mediators. *Arch Surg.* Aug 1986;121(8):886-890.
95. Kang HJ, Kim JH, Lee EH, Lee YK, Hur M, Lee KM. Change of complement system predicts the outcome of patients with severe thermal injury. *J Burn Care Rehabil.* May-Jun 2003;24(3):148-153.
96. Stahl GL, Xu Y, Hao L, et al. Role for the alternative complement pathway in ischemia/reperfusion injury. *Am J Pathol.* Feb 2003;162(2):449-455.
97. Laroux FS, Pavlick KP, Hines IN, et al. Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand.* Sep 2001;173(1):113-118.
98. Darwiche SS, Pfeifer R, Menzel C, et al. Inducible nitric oxide synthase contributes to immune dysfunction following trauma. *Shock.* Nov 2012;38(5):499-507.
99. Clark WR, Bonaventura M, Myers W, Kellman R. Smoke inhalation and airway management at a regional burn unit: 1974 to 1983. II. Airway management. *J Burn Care Rehabil.* Mar-Apr 1990;11(2):121-134.
100. Saffle JR, Davis B, Williams P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association Patient Registry. *J Burn Care Rehabil.* May-Jun 1995;16(3 Pt 1):219-232; discussion 288-219.
101. Navar PD, Saffle JR, Warden GD. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg.* Dec 1985;150(6):716-720.
102. McCall JE, Cahill TJ. Respiratory care of the burn patient. *J Burn Care Rehabil.* May-Jun 2005;26(3):200-206.
103. Woodson LC. Diagnosis and grading of inhalation injury. *J Burn Care Res.* Jan-Feb 2009;30(1):143-145.
104. Herndon DN, Traber DL. Pulmonary circulation and burns and trauma. *J Trauma.* Dec 1990;30(12 Suppl):S41-44.
105. Rabinowitz PM, Siegel MD. Acute inhalation injury. *Clin Chest Med.* Dec 2002;23(4):707-715.

106. Pietak SP, Delahaye DJ. Airway obstruction following smoke inhalation. *Can Med Assoc J.* Aug 21 1976;115(4):329-331.
107. Cox RA, Burke AS, Soejima K, et al. Airway obstruction in sheep with burn and smoke inhalation injuries. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Sep 2003;29(3 Pt 1):295-302.
108. Basadre JO, Sugi K, Traber DL, Traber LD, Niehaus GD, Herndon DN. The effect of leukocyte depletion on smoke inhalation injury in sheep. *Surgery.* Aug 1988;104(2):208-215.
109. Wright MJ, Murphy JT. Smoke inhalation enhances early alveolar leukocyte responsiveness to endotoxin. *J Trauma.* Jul 2005;59(1):64-70.
110. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation - viral strategies and host response. *J Oral Microbiol.* 2013;5.
111. Vandevienne P, Sadzot-Delvaux C, Piette J. Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses. *Biochem Pharmacol.* Dec 15 2010;80(12):1955-1972.
112. Lewis MA. Herpes simplex virus: an occupational hazard in dentistry. *Int Dent J.* Apr 2004;54(2):103-111.
113. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol.* Sep 2012;57(5):448-462.
114. Rozenberg F, Deback C, Agut H. Herpes simplex encephalitis : from virus to therapy. *Infect Disord Drug Targets.* Jun 2011;11(3):235-250.
115. Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R. Clinical and molecular pathogenesis of varicella virus infection. *Viral Immunol.* 2003;16(3):243-258.
116. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* Aug 2008;26(3):675-697, viii.
117. Sissons JG, Carmichael AJ. Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *J Infect.* Feb 2002;44(2):78-83.
118. Mendelson M, Monard S, Sissons P, Sinclair J. Detection of endogenous human cytomegalovirus in CD34+ bone marrow progenitors. *J Gen Virol.* Dec 1996;77 (Pt 12):3099-3102.
119. Soderberg-Naucler C, Streblow DN, Fish KN, Allan-Yorke J, Smith PP, Nelson JA. Reactivation of latent human cytomegalovirus in CD14(+) monocytes is differentiation dependent. *J Virol.* Aug 2001;75(16):7543-7554.
120. Jones JO, Arvin AM. Inhibition of the NF-kappaB pathway by varicella-zoster virus in vitro and in human epidermal cells in vivo. *J Virol.* Jun 2006;80(11):5113-5124.
121. El Mjiyad N, Bontems S, Gloire G, et al. Varicella-zoster virus modulates NF-kappaB recruitment on selected cellular promoters. *J Virol.* Dec 2007;81(23):13092-13104.
122. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* Sep 5 2005;202(5):673-685.
123. White DW, Suzanne Beard R, Barton ES. Immune modulation during latent herpesvirus infection. *Immunol Rev.* Jan 2012;245(1):189-208.
124. Shelby J, Shanley J. Transfer of murine cytomegalovirus by syngeneic skin grafts. *Transplantation.* Aug 1987;44(2):318-320.
125. Shelby J, Saffle JR, Kern ER. Transmission of cytomegalovirus infection in mice by skin graft. *J Trauma.* Feb 1988;28(2):203-206.
126. Kobayashi H, Kobayashi M, McCauley RL, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Cadaveric skin allograft-associated cytomegalovirus transmission in a mouse model of thermal injury. *Clin Immunol.* Aug 1999;92(2):181-187.
127. Kobayashi H, Kobayashi M, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Susceptibility of thermally injured mice to cytomegalovirus infection. *Burns.* Nov 2001;27(7):675-680.
128. Kobayashi H, Kobayashi M, Utsunomiya T, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Therapeutic protective effects of IL-12 combined with soluble IL-4 receptor against established infections of herpes simplex virus type 1 in thermally injured mice. *J Immunol.* Jun 15 1999;162(12):7148-7154.
129. Kobayashi H, Kobayashi M, Takahashi H, Herndon DN, Pollard RB, Suzuki F. Soluble IL-4 receptor improves the skin-graft-associated cytomegalovirus infection in thermally injured mice. *Burns.* Jun 2003;29(4):315-321.
130. Erickson EJ, Saffle JR, Morris SE, Sullivan JJ, Eichwald EJ, Shelby J. Cytomegalovirus infection promotes bacterial translocation in thermally injured mice. *J Burn Care Rehabil.* Sep-Oct 1990;11(5):428-435.
131. Erickson EJ, Saffle JR, Morris SE, Eichwald EJ, Sullivan JJ, Shelby J. Bacterial translocation is prolonged in burned mice infected with cytomegalovirus. *J Burn Care Rehabil.* Sep-Oct 1991;12(5):454-457.

132. Scott TF, Coriell L, Blank H, Burgoon CF. Some comments on herpetic infection in children with special emphasis on unusual clinical manifestations. *J Pediatr.* Dec 1952;41(6):835-843.
133. Nash G, Foley FD. Herpetic infection of the middle and lower respiratory tract. *Am J Clin Pathol.* Dec 1970;54(6):857-863.
134. Foley FD, Greenawald KA, Nash G, Pruitt BA, Jr. Herpesvirus infection in burned patients. *N Engl J Med.* Mar 19 1970;282(12):652-656.
135. Hayden FG, Himel HN, Hegggers JP. Herpesvirus infections in burn patients. *Chest.* Jul 1994;106(1 Suppl):15S-21S; discussion 34S-35S.
136. Kagan RJ, Naraqi S, Matsuda T, Jonasson OM. Herpes simplex virus and cytomegalovirus infections in burned patients. *J Trauma.* Jan 1985;25(1):40-45.
137. Manders SM, Chetty BV. Eczema herpeticum occurring in autografted skin. *J Am Acad Dermatol.* Mar 1991;24(3):509-510.
138. Bourdarias B, Perro G, Cutillas M, Castede JC, Lafon ME, Sanchez R. Herpes simplex virus infection in burned patients: epidemiology of 11 cases. *Burns.* Jun 1996;22(4):287-290.
139. Byers RJ, Hasleton PS, Quigley A, et al. Pulmonary herpes simplex in burns patients. *Eur Respir J.* Nov 1996;9(11):2313-2317.
140. McGill SN, Cartotto RC. Herpes simplex virus infection in a paediatric burn patient: case report and review. *Burns.* Mar 2000;26(2):194-199.
141. Sheridan RL, Schulz JT, Weber JM, Ryan CM, Pasternack MS, Tompkins RG. Cutaneous herpetic infections complicating burns. *Burns.* Nov 2000;26(7):621-624.
142. Fidler PE, Mackool BT, Schoenfeld DA, et al. Incidence, outcome, and long-term consequences of herpes simplex virus type 1 reactivation presenting as a facial rash in intubated adult burn patients treated with acyclovir. *J Trauma.* Jul 2002;53(1):86-89.
143. George EN, Schur K, Baird E, Mills S, Brown TL, Muller M. Recurrent herpes simplex virus within autologous graft and healed burn scar--a case report. *Burns.* Dec 2004;30(8):861-863.
144. Chen CC, Chen CL, Chiang CH, Pan SC. Herpes simplex infection in a minor burn wound: a case report. *J Burn Care Rehabil.* Sep-Oct 2005;26(5):453-455.
145. Bordes J, Kenane N, Meaudre E, et al. A case of atypical and fatal herpes simplex encephalitis in a severe burn patient. *Burns.* Jun 2009;35(4):590-593.
146. Peppercorn A, Veit L, Sigel C, Weber DJ, Jones S, Cairns BA. Overwhelming disseminated herpes simplex virus type 2 infection in a patient with severe burn injury: case report and literature review. *J Burn Care Res.* May-Jun 2010;31(3):492-498.
147. Sen S, Szoka N, Phan H, Palmieri T, Greenhalgh D. Herpes simplex activation prolongs recovery from severe burn injury and increases bacterial infection risk. *J Burn Care Res.* May-Jun 2012;33(3):393-397.
148. Nash G, Asch MJ, Foley FD, Pruitt BA, Jr. Disseminated cytomegalic inclusion disease in a burned adult. *JAMA.* Oct 19 1970;214(3):587-588.
149. Seeman J, Konigova R. Cytomegalovirus infection in severely burned patients. *Acta Chir Plast.* 1976;18(3):142-151.
150. Seeman J, Konigova R. [Hazards of cytomegalovirus infection in patients with severe burns]. *Rozhl Chir.* Jun 1978;57(6):429-432.
151. Deepe GS, Jr., MacMillan BG, Linnemann CC, Jr. Unexplained fever in burn patients due to cytomegalovirus infection. *JAMA.* Nov 12 1982;248(18):2299-2301.
152. Kealey GP, Bale JF, Strauss RG, Massanari RM. Cytomegalovirus infection in burn patients. *J Burn Care Rehabil.* Nov-Dec 1987;8(6):543-545.
153. Bale JF, Jr., Kealey GP, Massanari RM, Strauss RG. The epidemiology of cytomegalovirus infection among patients with burns. *Infect Control Hosp Epidemiol.* Jan 1990;11(1):17-22.
154. Kealey GP, Aguiar J, Lewis RW, 2nd, Rosenquist MD, Strauss RG, Bale JF, Jr. Cadaver skin allografts and transmission of human cytomegalovirus to burn patients. *J Am Coll Surg.* Mar 1996;182(3):201-205.
155. Hamprecht K, Pfau M, Schaller HE, Jahn G, Middeldorp JM, Rennekampff HO. Human cytomegalovirus infection of a severe-burn patient: evidence for productive self-limited viral replication in blood and lung. *J Clin Microbiol.* May 2005;43(5):2534-2536.
156. Tenenhaus M, Rennekampff HO, Pfau M, Hamprecht K. Cytomegalovirus and burns: current perceptions, awareness, diagnosis, and management strategies in the United States and Germany. *J Burn Care Res.* May-Jun 2006;27(3):281-288.
157. Rennekampff HO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in burns: a review. *J Med Microbiol.* May 2006;55(Pt 5):483-487.

158. Augris C, Benyamina M, Rozenberg F, Gaucher S, Wassermann D, Vinsonneau C. Case report: cytomegalovirus primoinfection may be associated with severe outcome in burns. *Ann Burns Fire Disasters*. Dec 31 2007;20(4):216-218.
159. Bordes J, Maslin J, Prunet B, et al. Cytomegalovirus infection in severe burn patients monitoring by real-time polymerase chain reaction: A prospective study. *Burns*. May 2011;37(3):434-439.
160. Bordes J, Gaillard T, Maslin J, Esnault P, Goutorbe P, Brisou P. Cytomegalovirus infection monitored by quantitative real-time PCR in critically ill patients. *Crit Care*. 2011;15(2):412.
161. Kikuchi I, Isa F. Herpes zoster involving a skin graft. *Br J Plast Surg*. Jul 1976;29(3):245-246.
162. Ramos-Caro FA, Jackson DB. A case of herpes zoster involving a skin graft. *Arch Dermatol*. May 1985;121(5):588-589.
163. Lin P, Cinat M. Herpes zoster involving a skin graft. *J Burn Care Res*. Sep-Oct 2010;31(5):813-815.
164. Schroeder JE, Tessone A, Angel M, Barda Y, Haik J. Disseminated Varicella infection in an adult burn victim--a transfused disease? *Burns*. Mar 2009;35(2):297-299.
165. Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, Davies EA, Ferguson RM. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg*. Oct 1998;176(4):357-360.
166. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet*. Nov 8 2003;362(9395):1536-1541.
167. Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*. Jul 2003;31(7):1923-1929.
168. van den Brink JW, Simoons-Smit AM, Beishuizen A, Girbes AR, Strack van Schijndel RJ, Groeneveld AB. Respiratory herpes simplex virus type 1 infection/colonisation in the critically ill: marker or mediator? *J Clin Virol*. May 2004;30(1):68-72.
169. Assink-de Jong E, Groeneveld AB, Pettersson AM, et al. Clinical correlates of herpes simplex virus type 1 loads in the lower respiratory tract of critically ill patients. *J Clin Virol*. Sep 2013;58(1):79-83.
170. Luyt CE, Combes A, Deback C, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. May 1 2007;175(9):935-942.
171. Deback C, Luyt CE, Lespinats S, et al. Microsatellite analysis of HSV-1 isolates: from oropharynx reactivation toward lung infection in patients undergoing mechanical ventilation. *J Clin Virol*. Apr 2010;47(4):313-320.
172. De Vos N, Van Hoovels L, Vankeerberghen A, et al. Monitoring of herpes simplex virus in the lower respiratory tract of critically ill patients using real-time PCR: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. Apr 2009;15(4):358-363.
173. Bouza E, Giannella M, Torres MV, et al. Herpes simplex virus: a marker of severity in bacterial ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. Aug 2011;26(4):432 e431-436.
174. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology*. Feb 1996;84(2):280-287.
175. Stephan F, Meharzi D, Ricci S, Fajac A, Clergue F, Bernaudin JF. Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. Nov 1996;22(11):1244-1249.
176. Kutza AS, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis*. May 1998;26(5):1076-1082.
177. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med*. Mar 2001;29(3):541-547.
178. von Muller L, Klemm A, Weiss M, et al. Active cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *Emerg Infect Dis*. Oct 2006;12(10):1517-1522.
179. von Muller L, Klemm A, Durmus N, et al. Cellular immunity and active human cytomegalovirus infection in patients with septic shock. *J Infect Dis*. Nov 1 2007;196(9):1288-1295.
180. Wiener-Well Y, Yinnon AM, Singer P, Hersch M. Reactivation of cytomegalovirus in critically sick patients. *Isr Med Assoc J*. Aug 2006;8(8):583-584.
181. Limaye AP, Kirby KA, Rubinfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA*. Jul 23 2008;300(4):413-422.
182. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Virol J*. 2008;5:47.
183. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, Schmucker P, Hennig H. Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med*. Dec 2008;36(12):3145-3150.
184. Chiche L, Forel JM, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. Jun 2009;37(6):1850-1857.

185. Kalil AC, Florescu DF. Prevalence and mortality associated with cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* Aug 2009;37(8):2350-2358.
186. Osawa R, Singh N. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care.* 2009;13(3):R68.
187. Chilet M, Aguilar G, Benet I, et al. Virological and immunological features of active cytomegalovirus infection in nonimmunosuppressed patients in a surgical and trauma intensive care unit. *J Med Virol.* Aug 2010;82(8):1384-1391.
188. Heininger A, Haeberle H, Fischer I, et al. Cytomegalovirus reactivation and associated outcome of critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care.* 2011;15(2):R77.
189. De Vlieger G, Meersseman W, Lagrou K, et al. Cytomegalovirus serostatus and outcome in nonimmunocompromised critically ill patients. *Crit Care Med.* Jan 2012;40(1):36-42.
190. Bravo D, Clari MA, Aguilar G, et al. Looking for biological factors to predict the risk of active cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients. *J Med Virol.* Nov 5 2013.
191. Siciliano RF, Castelli JB, Randi BA, Vieira RD, Strabelli TM. Cytomegalovirus colitis in immunocompetent critically ill patients. *Int J Infect Dis.* Jan 6 2014.
192. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014;9(2):e98819.
193. Papaevangelou V, Quinlivan M, Lockwood J, et al. Subclinical VZV reactivation in immunocompetent children hospitalized in the ICU associated with prolonged fever duration. *Clin Microbiol Infect.* May 2013;19(5):E245-251.
194. Baxter CR. Problems and complications of burn shock resuscitation. *Surg Clin North Am.* Dec 1978;58(6):1313-1322.
195. Ouyang Q, Wagner WM, Zheng W, Wikby A, Remarque EJ, Pawelec G. Dysfunctional CMV-specific CD8(+) T cells accumulate in the elderly. *Exp Gerontol.* Apr 2004;39(4):607-613.
196. Khan N, Hislop A, Gudgeon N, et al. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. *J Immunol.* Dec 15 2004;173(12):7481-7489.
197. Hamilton JR, Overall JC, Glasgow LA. Synergistic effect on mortality in mice with murine cytomegalovirus and *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, or *Candida albicans* infections. *Infect Immun.* Oct 1976;14(4):982-989.
198. Hamilton JR, Overall JC, Jr. Synergistic infection with murine cytomegalovirus and *Pseudomonas aeruginosa* in mice. *J Infect Dis.* Jun 1978;137(6):775-782.
199. Boeckh M, Nichols WG. Immunosuppressive effects of beta-herpesviruses. *Herpes.* May 2003;10(1):12-16.
200. Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analysis: the efficacy of strategies to prevent organ disease by cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Ann Intern Med.* Dec 20 2005;143(12):870-880.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

RESUME :

Objectif : Décrire l'incidence de survenue, les facteurs de risque et les complications de la réactivation de 4 herpesviridae (CMV, EBV, HSV et VZV) chez le patient brûlé grave.

Méthodes : Etude prospective observationnelle incluant les patients brûlés sur plus de 20% de la surface cutanée totale (SCT) ou plus de 10% de la SCT en association avec des lésions d'inhalation de fumées, admis dans le Centre de Traitement des grands Brûlés du CHR Metz-Thionville entre avril 2013 et mai 2014. Les patients étaient répartis en 2 groupes : « réactivation virale » et « pas de réactivation virale » puis comparés.

Résultats : Vingt patients ont été inclus (17 hommes / 3 femmes). L'âge moyen était de 47 ans (20-74), la surface cutanée brûlée totale moyenne était de 34% (11-72) et la surface cutanée brûlée au troisième degré était de 23% (0-60). Quatorze des 20 patients (70%) présentaient des lésions d'inhalation de fumées. Sur les 20 patients, 11 (55%) ont présenté une réactivation à un ou plusieurs virus. Un patient (5%) a présenté une réactivation d'HSV. La présence de l'ADN de CMV a été détectée chez 4 patients (20%), dont 3 réactivations et une primo-infection. Dix patients (50%) ont présenté une réactivation d'EBV. L'ADN de VZV n'a été détecté chez aucun patient. Au total, 14 réactivations virales sont survenues chez 11 patients. Les réactivations d'EBV sont survenues dans les trois premières semaines d'hospitalisation. Toutes les réactivations d'HSV et CMV sont survenues pendant la 3^{ème} semaine d'hospitalisation. La seule primo-infection à CMV est apparue dans la 8^{ème} semaine après l'admission. La moyenne d'âge dans le groupe réactivation était de 51 ± 17 ans contre 42 ± 17 ans pour le groupe sans réactivation, avec une différence de 9 ans de plus dans le groupe réactivation. Dans le groupe réactivation virale, 3 patients (27%) présentaient une candidémie ce qui n'était le cas d'aucun patient dans le groupe sans réactivation. Il y avait 4 fois plus d'allogreffes dans le groupe réactivation et deux fois plus de réactivations virales en cas de traitement par greffe cutanée. Une éruption péri-buccale a été observée chez quatre patients. Un seul d'entre eux présentait une réactivation à HSV, contemporaine de la survenue des lésions. Deux patients ont présenté une lyse des greffes cutanées appliquées sur le visage. Chez le premier, une réactivation à CMV a été observée de façon contemporaine à la lyse de greffe et chez le deuxième, une réactivation à EBV avant la lyse de greffe. Une patiente a développé une hépatite et une rétinite à CMV. La réactivation d'herpesviridae n'avait pas d'influence sur la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation.

Conclusions : La réactivation d'herpesviridae est fréquente chez le patient brûlé grave. Elle touche des patients plus âgés, concerne plus souvent les patients ayant bénéficié d'allogreffes cutanées et pourrait favoriser les infections nosocomiales fongiques. Elle doit être recherchée de façon systématique afin d'éviter la survenue de complications pouvant mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital des patients infectés.

Titre en Anglais : Herpesviridae reactivation in severe burn patients : incidence, risk factors and complications

Thèse : Médecine spécialisée en anesthésie-réanimation 2014

Mots-clés : herpès virus, brûlure

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex
