



**HAL**  
open science

# Impact pronostique d'une documentation à Herpès virus chez les patients d'hématologie admis en réanimation

Samuel Beschmout

► **To cite this version:**

Samuel Beschmout. Impact pronostique d'une documentation à Herpès virus chez les patients d'hématologie admis en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02413317

**HAL Id: dumas-02413317**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02413317>**

Submitted on 16 Dec 2019

**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.

**Impact pronostique  
d'une documentation à Herpès virus  
chez les patients d'hématologie admis en réanimation**

# **T H È S E**

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 30 Avril 2018**

**Par Samuel BESCHMOUT**

**Né le 13 Avril 1989 à Aix-en-Provence (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. d'ANESTHÉSIE – RÉANIMATION**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur GAINNIER Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur MOKART Djamel**

**Directeur**

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DE MEDECINE

**Doyen** : Georges LEONETTI

**Vice-Doyen aux Affaires Générales** : Patrick DESSI

**Assesseurs :**

- \* aux Etudes : Jean-Michel VITON
- \* à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- \* aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- \* aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- \* à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- \* pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- \* aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

**Chargés de mission :**

- \* 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- \* 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- \* 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- \* Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- \* DU-DIU : Véronique VITTON
- \* Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- \* Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- \* Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- \* Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- \* Relations Internationales : Philippe PAROLA
- \* Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : \* Déborah ROCCHICCIOLI

**Chefs de service :**

- \* Communication : Laetitia DELOUIS
- \* Examens : Caroline MOUTTET
- \* Logistique : Joëlle FRAVEGA
- \* Maintenance : Philippe KOCK
- \* Scolarité : Christine GAUTHIER

**DOYENS HONORAIRES**

M. Yvon BERLAND

M. André ALI CHERIF

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
	CHAMLIAN Albert		LUCIANI Jean-Marie
	CHARREL Michel		MAGALON Guy
	CHAUVEL Patrick		MAGNAN Jacques
	CHOUX Maurice		MALLAN- MANCINI Josette
	CIANFARANI François		MALMEJAC Claude
	CLEMENT Robert		MATTEI Jean François
	COMBALBERT André		MERCIER Claude
	CONTE-DEVOLX Bernard		METGE Paul
	CORRIOL Jacques		MICHOTÉY Georges
	COULANGE Christian		MILLET Yves
	DALMAS Henri		MIRANDA François
	DE MICO Philippe		MONFORT Gérard
	DELARQUE Alain		MONGES André
	DEVIN Robert		MONGIN Maurice
	DEVRED Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DJIANE Pierre		NAZARIAN Serge
	DONNET Vincent		NICOLI René
	DUCASSOU Jacques		NOIRCLERC Michel
	DUFOUR Michel		OLMER Michel
	DUMON Henri		OREHEK Jean
	FARNARIER Georges		PAPY Jean-Jacques
	FAVRE Roger		PAULIN Raymond
	FIECHI Marius		PELOUX Yves
			PENAUD Antony

MM

PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc

SARACCO Jacques  
SARLES Jean-Claude  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

	<b>1967</b>	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
	<b>1974</b>	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
	<b>1975</b>	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
	<b>1976</b>	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
	<b>1977</b>	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
M. le Président	<b>1978</b>	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
	<b>1980</b>	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
	<b>1981</b>	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
M. le Professeur	<b>1982</b>	W.H. HENDREN (U.S.A.)
	<b>1985</b>	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
	<b>1986</b>	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
M. le Professeur	<b>1987</b>	P.J. DYCK (U.S.A.)
	<b>1988</b>	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) I. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
M. le Professeur	<b>1989</b>	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

	<b>1990</b>	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
	<b>1991</b>	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
	<b>1992</b>	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
	<b>1994</b>	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
	<b>1995</b>	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
	<b>1997</b>	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
	<b>1998</b>	O. JARDETSKY (U.S.A.)
	<b>1999</b>	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
	<b>2000</b>	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
	<b>2001</b>	P-B. BENNET (U. S. A.)  G. HUGUES (Grande Bretagne)
	<b>2002</b>	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
	<b>2003</b>	T. MARRIE (Canada)
M. le Professeur	<b>2004</b>	M. DAKE (U.S.A.)
M. le Professeur	<b>2005</b>	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
M. le Professeur	<b>2006</b>	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
M. le Professeur	<b>2007</b>	S. KAUFMANN (Allemagne)

**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

	MAGNAN Jacques	31/12/2014
--	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016



**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert  
 ALBANESE Jacques  
 ALIMI Yves  
 AMABILE Philippe  
 AMBROSI Pierre  
 ANDRE Nicolas  
 ARGENSON Jean-Noël  
 ASTOUL Philippe  
 ATTARIAN Shahram  
 AUDOUIN Bertrand  
 AUQUIER Pascal  
 AVIERINOS Jean-François  
 AZULAY Jean-Philippe  
 BAILLY Daniel  
 BARLESI Fabrice  
 BARLIER-SETTI Anne  
 BARTHET Marc  
 BARTOLI Jean-Michel  
 BARTOLI Michel  
*BARTOLIN Robert Surnombre*  
 BARTOLOMEI Fabrice BASTIDE  
 Cyrille BENSOUSSAN Laurent BERBIS  
 Philippe

BERDAH Stéphane *BERLAND*  
*Yvon Surnombre* BERNARD Jean-  
 Paul BEROUD Christophe  
 BERTUCCI François BLAISE Didier

BLIN Olivier  
 BLONDEL Benjamin  
 BONIN/GUILLAUME Sylvie  
 BONELLO Laurent  
 BONNET Jean-Louis  
 BOTTA/FRIDLUND Danielle  
 BOUBLI Léon  
 BOYER Laurent  
 BREGEON Fabienne  
 BRETTELLE Florence  
 BROUQUI Philippe  
 BRUDER Nicolas  
 BRUE Thierry  
 BRUNET Philippe  
 BURTEY Stéphane  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier  
 CASANOVA Dominique  
 CASTINETTI Frédéric  
 CECCALDI Mathieu  
 CHABOT Jean-Michel  
 CHAGNAUD Christophe  
 CHAMBOST Hervé  
 CHAMPSAUR Pierre  
 CHANEZ Pascal  
 CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle  
 CHARREL Rémi  
*CHARPIN Denis Surnombre*  
 CHAUMOITRE Kathia CHIARONI  
 Jacques CHINOT Olivier

CHOSSEGROS Cyrille  
*CLAVERIE Jean-Michel Surnombre*

COLLART Frédéric  
 COSTELLO Régis  
 COURBIERE Blandine  
 COWEN Didier  
 CRAVELLO Ludovic  
 CUISSET Thomas  
 CURVALE Georges  
 DA FONSECA David  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia  
 DANIEL Laurent  
 DARMON Patrice  
 D'ERCOLE Claude  
 D'JOURNO Xavier  
 DEHARO Jean-Claude  
 DELPERO Jean-Robert  
 DENIS Danièle  
*DESSEIN Alain Surnombre*

DESSI Patrick  
 DISDIER Patrick  
 DODDOLI Christophe  
 DRANCOURT Michel  
 DUBUS Jean-Christophe  
 DUFFAUD Florence  
 DUFOUR Henry  
 DURAND Jean-Marc  
 DUSSOL Bertrand  
*ENJALBERT Alain Surnombre*

EUSEBIO Alexandre  
 FAKHRY Nicolas  
*FAUGERE Gérard Surnombre*

FELICIAN Olivier  
 FENOLLAR Florence  
 FIGARELLA/BRANGER Dominique  
 FUENTES Stéphane  
 GABERT Jean  
 GAINNIER Marc  
 GARCIA Stéphane  
 GARIBOLDI Vlad  
 GAUDART Jean  
 GAUDY-MARQUESTE Caroline  
 GENTILE Stéphanie  
 GERBEAUX Patrick  
 GEROLAMI/SANTANDREA René  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine  
 GIORGI Roch  
 GIOVANNI Antoine  
 GIRARD Nadine  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte  
 GONCALVES Anthony  
 GORINCOUR Guillaume  
 GRANEL/REY Brigitte  
 GRANVAL Philippe  
 GREILLIER Laurent  
*GRILLO Jean-Marie Surnombre*

GRIMAUD Jean-Charles  
 GROB Jean-Jacques  
 GUEDJ Eric  
 GUIEU Régis  
 GUIE Sandrine  
 GUYE Maxime  
 GUYOT Laurent  
 GUYS Jean-Michel  
 HABIB Gilbert  
 HARDWIGSEN Jean  
 HARLE Jean-Robert  
 HOFFART Louis  
 HOUVENAEGHEL Gilles  
 JACQUIER Alexis  
 JOURDE-CHICHE Noémie  
 JOUVE Jean-Luc  
 KAPLANSKI Gilles  
 KARSENTY Gilles  
 KERBAUL François  
 KRAHN Martin  
 LAFFORGUE Pierre  
 LAGIER Jean-Christophe  
 LAMBAUDIE Eric  
 LANCON Christophe  
 LA SCOLA Bernard  
 LAUNAY Franck  
 LAVIEILLE Jean-Pierre  
 LE CORROLLER Thomas  
*LE TREUT Yves-Patrice Surnombre*

LECHEVALLIER Eric  
 LEGRE Régis  
 LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
 LEONE Marc  
 LEONETTI Georges  
 LEPIDI Hubert  
 LEVY Nicolas  
 MACE Loïc  
 MAGNAN Pierre-Edouard *MARANINCHI*  
*Dominique Surnombre* MARTIN Claude  
*Surnombre* MATONTI Frédéric

MEGE Jean-Louis  
 MERROT Thierry  
 METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
 MEYER/DUTOUR Anne  
 MICCALEF/ROLL Joëlle  
 MICHEL Fabrice  
 MICHEL Gérard  
 MICHELET Pierre  
 MILH Mathieu  
 MOAL Valérie  
 MONCLA Anne  
 MORANGE Pierre-Emmanuel  
 MOULIN Guy  
 MOUTARDIER Vincent *MUNDLER*  
*Olivier Surnombre* NAUDIN Jean

NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
 NICOLLAS Richard  
 OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine  
PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe  
PARRATTE Sébastien  
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PETIT Philippe  
PHAM Thao  
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique  
PIQUET Philippe  
PIRRO Nicolas  
POINSO François  
RACCAH Denis  
RAOULT Didier  
REGIS Jean  
REYNAUD/GAUBERT Martine REYNAUD Rachel  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth *RIDINGS*  
*Bernard Surnombre*

ROCHE Pierre-Hugues  
ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique  
ROSSI Pascal  
ROUDIER Jean  
SALAS Sébastien  
*SAMBUC Roland Surnombre*  
SARLES Jacques SARLES/PHILIP  
Nicole SCAVARDA Didier  
SCHLEINIZ Nicolas  
  
SEBAG Frédéric  
SEITZ Jean-François  
SIELEZNEFF Igor  
SIMON Nicolas  
STEIN Andréas  
TAIEB David  
THIRION Xavier  
THOMAS Pascal

THUNY Franck  
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès  
TRIGLIA Jean-Michel  
TROPIANO Patrick  
TSIMARATOS Michel  
TURRINI Olivier  
VALERO René  
VAROQUAUX Arthur Damien  
VELLY Lionel  
VEY Norbert  
VIDAL Vincent  
VIENS Patrice  
VILLANI Patrick  
VITON Jean-Michel  
VITTON Véronique  
VIEHWEGER Heide Elke  
VIVIER Eric  
XERRI Luc

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

#### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

#### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

#### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *AMI-TEMPS*

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

#### PROFESSEUR ASSOCIE A *TEMPSPARTIEL*

BURKHART Gary

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

ACHARD Vincent (*disponibilité*)

ANGELAKIS Emmanouil  
ATLAN Catherine (*disponibilité*)

BARTHELEMY Pierre  
BARTOLI Christophe  
BÈGE Thierry  
BELIARD Sophie  
BERBIS Julie  
BERGE-LEFRANC Jean-Louis  
BEYER-BERJOT Laura  
BIRNBAUM David  
BONINI Francesca  
BOUCRAUT Joseph  
BOULAMERY Audrey  
BOULLU/CIOCCA Sandrine  
BUFFAT Christophe  
CAMILLERI Serge  
CARRON Romain  
CASSAGNE Carole  
CHAUDET Hervé  
COZE Carole  
DADOUN Frédéric (*disponibilité*)

DALES Jean-Philippe  
DAUMAS Aurélie  
DEGEORGES/VITTE Joëlle  
DEL VOLGO/GORI Marie-José  
DELLIAUX Stéphane  
DESPLAT/JEGO  
Sophie DEVEZE Arnaud *Disponibilité*  
DUBOURG Grégory

FABRE Alexandre  
FOLETTI Jean- Marc  
FOUILLOUX Virginie  
FROMNOT Julien  
GABORIT Bénédicte  
GASTALDI Marguerite  
GELSI/BOYER Véronique  
GIUSIANO Bernard  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie  
GONZALEZ Jean-Michel  
GOURIET Frédérique  
GRAILLON Thomas  
GRISOLI Dominique  
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné  
GUIDON Catherine  
HAUTIER/KRAHN Aurélie  
HRAIECH Sami  
KASPI-PEZZOLI Elise  
L'OLLIVIER Coralie  
LABIT-BOUVIER Corinne  
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina  
LAGIER Aude (*disponibilité*)  
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude  
LEVY/MOZZICONACCI Annie

LOOSVELD Marie  
MANCINI Julien  
MARY Charles  
MASCAUX Céline  
MAUES DE PAULA André  
MILLION Matthieu  
MOTTOLA GHIGO Giovanna  
NGUYEN PHONG Karine

NINOVE Laetitia  
NOUGAIREDE Antoine  
OLLIVIER Matthieu  
OUDIN Claire  
OVAERT Caroline  
PAULMYER/LACROIX Odile  
PERRIN Jeanne  
RANQUE Stéphane  
REY Marc  
ROBERT Philippe  
SABATIER Renaud  
SARI-MINODIER Irène  
SARLON-BARTOLI Gabrielle  
SAVEANU Alexandru  
SECQ Véronique  
TOGA Caroline  
TOGA Isabelle  
TROUSSE Delphine  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile  
VALLI Marc  
VELY Frédéric  
VION-DURY Jean  
ZATTARA/CANNONI Hélène

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

ABU ZAINEH Mohammad  
BARBACARU/PERLES T. A.  
BERLAND/BENHAIM Caroline  
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise  
BOYER Sylvie  
COLSON Sébastien

DEGIOANNI/SALLE Anna  
DESNUES Benoît  
MARANINCHI Marie  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky  
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte

POGGI Marjorie  
RUEL Jérôme  
STEINBERG Jean-Guillaume  
THOLLON Lionel  
THIRION Sylvie  
VERNA Emeline

**MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques  
BONNET Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS****MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)

I.F. CORROILLER Thomas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH) DANIEL  
Laurent (PU-PH) FIGARELLA/BRANGER Dominique  
(PU-PH)

GARCIA Stéphane (PU-PH) XERRI

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)

GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)

LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE  
4801**ALBANESE Jacques (PU-PH) BRUDER  
Nicolas (PU-PH) KERBAUL François  
(PU-PH) LEONE Marc (PU-PH)*MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre*MICHEL Fabrice (PU-PH)  
MICHELET Pierre (PU-PH) VELLY  
Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**GUEDJ Eric (PU-PH) GUYE  
Maxime (PU-PH)*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*BELIN Pascal (PR) (69ème section) RANJEVA Jean-  
Philippe (PR) (69èmesection)CAMMILLERI Serge (MCU-PH) VION-  
DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatistiques, Informatique Médicale et Technologies  
de Communication 4604***CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)FENOLLAR Florence (PU-PH) FOURNIER  
Pierre-Edouard (PU-PH)NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH) LA SCOLA  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)

GOURIET Frédérique (MCU-PH)

NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section) LEVASSEUR Anthony  
(PR) (64ème section) DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section  
) MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)

*ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre*

GABERT Jean (PU-PH) GUIEU

BUFFAT Christophe (MCU-PH) FROMONOT  
Julien (MCU-PH) MOTTOLA GHIGO Giovanna  
(MCU-PH)**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH) KASPI-  
PEZZOLI Elise (MCU-PH)**CARDIOLOGIE 5102**AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH) BONNET Jean-  
Louis (PU-PH) CUISSET Thomas (PU-PH)DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH) PAGANELLI

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)*LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre*

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section) BOYER  
Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)

BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE  
Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU-  
PH)

PARRATTE Sébastien (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT  
Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH)

DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES  
Anthony (PU-PH) HOUVENAEGHEL Gilles (PU-  
PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH)

MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre

SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS  
SABATIER Renaud (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
D'JOURNO Xavier (PU-PH)

DODDOLI Christophe (PU-PH)  
GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc  
(PU-PH)  
FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)

GRISOLI Dominique (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)

AMABILE Philippe (PU-PH)  
BARTOLI Michel (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE  
Caroline (PU-PH)  
GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE  
MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI  
Frédéric (PU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 460**

AUQUIER Pascal (PU-PH)

BOYER Laurent (PU-PH) CHABOT  
Jean-Michel (PU-PH) GENTILE  
Stéphanie (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)  
BEGE Thierry (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUYSS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE  
Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-  
PH) MERROT Thierry (PU-PH)  
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,**

CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE  
Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD  
Jean-Paul (PU-PH)

BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) DAHAN-  
ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-  
SANTANDREA René (PU-PH)

GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
KRAHN Martin (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)  
MONCI A Anne (PU-PH)  
NGYUEN Karine (MCU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
BOUBLI Léon (PU-PH)

BRETELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-  
TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine  
(PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-  
HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)

MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCAUT Joseph (MCU-PH)

DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)

DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)

ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY

Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-  
Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe  
(PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 530**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER  
Patrick (PU-PH)

DURAND Jean-Marc (PU-PH)

FRANCES Yves (PU-PH) *Surnombre*

GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-

Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon  
(PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André  
(MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre  
(MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH) VALERO

René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) *disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL

Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)

HOFFART Louis (PU-PH)

MATONTI Frédéric (PU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO

Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques

(PU-PH)

GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)

MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-

HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER/ALICOT

Anne-Laure (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH) TUCHTAN-

TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

BERLAND Yvon (PU-PH) *Surnombre*

BRUNET Philippe (PU-PH) BURTEY

Stéphanne (PU-PH) DUSSOL Bertrand (PU-

PH) JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS

Jean (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY

Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI

Mathieu (PU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY  
 Nicolas (PU-PH) GIOVANNI  
 Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 NICOLAS Richard (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MARY Charles (MCU-PH) RANQUE  
 Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle  
 (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL  
 Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD  
 COZE Carole (MCU-PH)

FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 GUININ Claire (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIAL E 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD  
 Nadine (PU-PH)

GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy  
 (PU-PH)

PANUEL Michel (PU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM  
 Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-  
 PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE;  
ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*

BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI  
 Marc (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne  
 (DU L.D.H) TREFRICHON/DAL BONSECA Annec (DU L.D.H)  
 BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA  
 Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*) DEL  
 VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH) DELLIAUX

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018 RUEL Jérôme  
 (MCF) (69ème section)

STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section) THIRION Sylvie (MCF)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLES Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)

CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

BARTOLIN Robert (PU-PH) *Surnombre*

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY  
 Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric  
 (PU-PH)



*A la mémoire de Gilles...*

**A Monsieur le Professeur Marc GAINNIER,**

*Vous me faites l'honneur de présider mon travail de thèse,*

*J'ai eu la chance de bénéficier de vos qualités de pédagogue, de vos immenses connaissances, et de la pertinence de vos conseils. J'admire la qualité humaine dont vous faites preuve au quotidien.*

*C'est un honneur d'être votre élève et de poursuivre ma formation à vos côtés,*

*Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de mes sincères remerciements.*

***A Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER,***

*Vous me faites l'honneur d'être présent et de juger ce travail,*

*Je tiens particulièrement à vous remercier, car c'est au sein de votre service, à vos côtés, externe, que j'ai pu découvrir et admirer cette si belle spécialité.*

*Vos connaissances, votre gentillesse et votre disponibilité lors de mon passage dans votre service, interne, ont été d'une grande aide, tant sur le plan professionnel que personnel.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect le plus sincère.*

***A Monsieur le Professeur Norbert VEY,***

*Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury,*

*Merci pour l'attention donnée à mon travail et l'expertise que vous y apporterez.*

**A Monsieur le Docteur Djamel MOKART,**

*Tu m'as fait l'honneur de me proposer et de diriger ce travail de thèse,*

*J'ai eu grand plaisir à être ton interne... Ton savoir, ta disponibilité lors de cette longue thèse, ton soutien, mais aussi ton humour et ton sens aiguisé de la répartie m'ont permis de passer des semestres inoubliables au sein de ton service. Cette capacité à réussir à maintenir une telle qualité professionnelle dans une si agréable ambiance, était tout aussi admirable que bénéfique. J'ai eu la chance de partager ces moments auprès du chef présent (« je vais m'en occuper »), de l'enseignant patient, et du statisticien encore plus patient.*

*Reçois ici le témoignage de ma plus grande considération et de ma profonde reconnaissance.*

# SOMMAIRE

<b>RESUME</b> .....	7
<b>GLOSSAIRE</b> .....	8
<b>INTRODUCTION</b> .....	9
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	11
Les patients.....	11
Collecte de données.....	11
Microbiologie.....	13
Documentation bactérienne.....	13
Documentation virale.....	14
Description du processus de détermination de la charge virale.....	14
Analyses statistiques.....	16
<b>RESULTATS</b> .....	17
Caractéristiques de la population.....	17
Documentation microbiologique.....	18
Documentation virologique.....	18
Mortalité.....	19
Analyse univariée.....	22
Analyse multivariée.....	23
<b>DISCUSSION</b> .....	27
<b>CONCLUSION</b> .....	32
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	33
<b>ANNEXES</b> .....	38
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	41

## RESUME

**INTRODUCTION :** Le sepsis est un facteur de risque de mortalité connu chez les patients d'hématologie (PHM) admis en réanimation, il est fréquent et présent dès l'admission dans 80% des cas. Dans ce contexte, les infections sont principalement bactériennes et fongiques. Des infections et/ou réactivations virales ont cependant été décrites, mais leurs pathogénicités restent à démontrer. Notre objectif a été d'évaluer l'impact pronostique de la présence (réactivation et/ou maladie) des *Herpesviridae* (CMV, HHV6, HSV, VZV, EBV) chez les PHM, en réanimation à court et long terme.

**MATERIEL ET METHODES :** Etude rétrospective portant sur 364 PHM consécutifs admis en réanimation de 2009 à 2015, à l'Institut Paoli-Calmettes, centre de lutte contre le cancer, Marseille. La réactivation virale a été définie par la positivité d'une PCR dans le sang ; et la maladie virale, par l'association de symptômes clinico-radiologiques à une réplication virale au sein de l'organe cible. Le diagnostic de pneumopathie (PNP) virale était posé lorsque nous retrouvions une PCR positive sur des aspirations bronchiques ou sur LBA, mais aussi sur des prélèvements nasopharyngés chez un patient symptomatique. Analyse univariée réalisée par les tests du Chi2 et de Mann et Whitney ; l'analyse multivariée par une régression logistique. Seuil de significativité,  $p < 0,05$ .

**RESULTATS :** La mortalité hospitalière et à 1 an étaient, respectivement, de 41% et de 62 %. Nous avons retrouvé la présence d'HHV6, de CMV, d'HSV, d'EBV et de VZV dans, respectivement, 18%, 10%, 11%, 6,6% et 0,8% des cas. La PNP à HHV6 était la maladie virale la plus fréquente (35%). Une co-infection était présente dans 30% des PNP infectieuses. En analyse multivariée et à l'admission en réanimation, une réactivation virale à HHV6 (OR 2,35 [1,03-5,34]) ou à EBV (OR 3,33 [1,14-9,79]), une aspergillose pulmonaire invasive (API ; OR 4,87 [1,93-12,29]), une détresse respiratoire (OR 2,66 [1,58-4,49]), une corticothérapie (OR 2,30 [1,21-4,36]), le score IGS II (OR 1,03 [1,01-1,04]), un choc septique (OR 2,16 [1,20-3,89]), ainsi que le nombre de lignes de chimiothérapie (NLC ; OR 1,26 [1,06-1,52]) étaient indépendamment associés à une surmortalité hospitalière ; une prophylaxie anti virale (OR 0,41 [0,18-0,95]) ainsi qu'une documentation bactérienne (OR 0,50 [0,29-0,87]) étaient associées à une meilleure survie hospitalière. Et, une PNP à HHV6 (OR 6,87 [1,09-43,3]), une API (OR 7,68 [2,03-29,01]), l'utilisation d'une ventilation invasive (OR 4,50 [2,58-7,84]), ou d'une dialyse (OR 2,38 [1,19-4,78]), une documentation à bactéries non fermentant (OR 2,68 [1,07-6,72]), une réactivation du greffon contre l'hôte (OR 2,59 [1,11-6,05]), le NLC (OR 1,33 [1,09-1,61]) ; ainsi que le score Charlson (OR 1,19 [1,03-1,36]) étaient indépendamment associés à la mortalité à 1 an.

**CONCLUSION :** La présence d'HHV6 au cours d'une réactivation ou d'une maladie virale chez un PHM admis en réanimation, est un facteur de risque de mortalité à court et long terme. La pathogénicité du virus dans ces situations n'est pas démontrée, l'immunosuppression associée pourrait avoir un impact pronostique majeur. Des études à plus grand échelle semblent nécessaires pour évaluer la pathogénicité du virus dans ces situations ainsi que l'utilité d'un traitement antiviral curatif.

**Mots clefs :** Réanimation, Hémopathie Maligne, Herpès Virus, HHV6, Réactivation, Pneumopathie, Mortalité

## GLOSSAIRE

HM : Hémopathie maligne

PHM : Porteurs d'hémopathie maligne

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LAL : Leucémie aiguë lymphoïde

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

SMD : Syndrome myélodysplasique

AREB : Anémie réfractaire avec excès de blastes

GVH : Réaction du greffon contre l'hôte

GSM : Greffe de sang et de moelle osseuse

HSV : Herpès simplex virus

VZV : Varicelle zona virus

EBV: Epstein Barr virus

CMV: Cytomegalovirus

HHV6: Human herpes virus 6

VRS: Virus respiratory syncytial

IFI : Infection fongique invasive

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

DRA : Détresse respiratoire aiguë

PaO2 : Pression artérielle en oxygène

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

PAS : Pression artérielle systolique

GB : Globule blanc

CRP : Protéine C réactive

PCT : Procalcitonine

PCR : Polymerase chain reaction

LBA : Lavage broncho-alvéolaire



## INTRODUCTION

Les hémopathies malignes représentent 10% des cancers [1,2]. L'utilité de leur prise en charge précoce en réanimation n'est plus à démontrer [3-5]. En effet, les progrès diagnostiques et les améliorations thérapeutiques des dernières décennies [6] ont fait évoluer les mentalités des cliniciens initialement réfractaires à admettre les PHM en réanimation. Suite à cela, nous avons pu constater, une augmentation de l'incidence des admissions des PHM au sein de nos unités de réanimation [3,7].

Bien que le taux de mortalité ait considérablement diminué parmi les PHM admis en réanimation [8,9], il reste toujours significativement plus élevé par rapport à celui des patients ne nécessitant pas de soins intensifs [10-12]. En effet, l'apparition de nouveaux agents cytostatiques ou d'anticorps monoclonaux a impliqué des niveaux plus profonds d'immunosuppression [13], entraînant une augmentation de la prévalence des complications infectieuses [14]. Celle-ci lors d'une atteinte sévère, peut être fréquemment mortelle [14]. Des preuves de plus en plus nombreuses montrent le bénéfice d'une prise en charge et d'un diagnostic précoce de ces sepsis [5,15,16]. Chez les PHM présentant un sepsis, une documentation bactérienne a été décrite comme associée à une meilleure survie [4,15,17,18]. Mais la présence surajoutée de virus respiratoires semble être un facteur de risque de mortalité [19]. De même, la documentation fongique a été décrite comme facteur de mauvais pronostic chez les PHM [3,4]. Et, il semblerait que la présence virale surajoutée favoriserait l'apparition de ces documentations fongiques [20].

Néanmoins, le débat persiste à propos des virus. L'accès aux moyens de détections, rapide et fiable ont permis d'augmenter leurs incidences au sein de nos réanimations [21-23]. Des études ont pu prouver l'impact des virus respiratoires sur la mortalité chez des patients immunodéprimés [24-26] comme chez les immunocompétents [19,27]. La question demeure à propos des virus du groupe herpès. Des études prospectives réalisées en réanimation non hématologique, ont pu montrer que la réactivation du CMV ou de l'EBV était associée à une plus grande mortalité [20,28-32]. Une autre étude prospective a pu montrer que seule l'association CMV et HHV6 augmentait le taux de mortalité à J30 [33]. La présence uniquement d'une réactivation à HHV6 n'aurait pas d'impact [33,34]. Récemment, une étude rétrospective a pu associer la

pneumopathie à VZV à une plus grande mortalité hospitalière [35]. De plus, la pneumopathie à HSV et la réactivation à l'EBV, à CMV et à HSV augmenterait de manière significative la durée de ventilation mécanique [29,32,36–38]. L'ensemble de ces virus herpétique semble être associé à une durée de séjour prolongée en réanimation et à l'hôpital [29,31,32,36–38]. En réanimation hématologique, au sein d'études rétrospectives, seule une tendance semblait associer la réactivation herpétique à une aggravation du pronostic [7,39]. Et c'est auprès des patients porteurs de greffe de cellules hématopoïétiques seulement, que la réactivation d'herpès virus semble être associée à la mortalité [40–45]. Bien que certains cadres nosologiques (tels que la maladie à CMV ou la pneumopathie à HHV6) ont pu être définis, l'existence d'une réelle cytopathogénéicité des virus du groupe Herpès, chez PHM, reste encore à démontrer [46,47].

Nous avons évalué, l'impact pronostique des virus du groupe *Herpesviridae* chez les patients porteurs d'hémopathies malignes admis en réanimation à court et à long terme.

## MATERIEL ET METHODES

### Les patients

Nous avons effectué une analyse observationnelle d'une cohorte rétrospective, unicentrique incluant 402 patients. L'étude a été menée au sein de l'Institut Paoli-Calmette, de novembre 2009 à septembre 2015. Tous les patients ayant une hémopathie maligne admis en réanimation durant cette période, ont été inclus.

Les critères d'exclusions étaient : les erreurs diagnostics d'HM, une admission en unité de soins continus seule, une surveillance post-opératoire de chirurgies programmées, un second séjour, les non-HM (cancer solide...) ou encore, par manque de données suffisantes.

### Collecte de données

Nous avons colligé des données propres au patient : âge, sexe. L'indice de comorbidité de Charlson a été déterminé au vu des antécédents du patient. A noter, que le lymphome et la leucémie font partie de celui-ci, donnant un minimum de 2 sur cet item pour l'ensemble des patients. Les HM ont été différenciées en leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde, leucémie lymphoïde chronique, lymphome Hodgkinien et non Hodgkinien, myélome, amylose, en syndrome myéloprolifératif (regroupant les LMC et les Myélofibroses), et en syndrome myélodysplasique (regroupant les AREB et les Myélodysplasie). La date de découverte, et leurs statuts : au diagnostic, en rémission, en progression, ou en récurrence, ainsi que le nombre de lignes de chimiothérapie, ont été précisés. Les pathologies malignes découvertes dans le mois précédant étaient considérées comme « au diagnostic ». Associé à cela, nous avons indiqué, la présence et l'ancienneté d'un antécédent d'allogreffe et/ou d'autogreffe.

Ces critères sont utilisés au quotidien par les réanimateurs pour se faire une première idée de la gravité de la pathologie hématologique. Les décisions d'admettre les patients en réanimation, ont été prises conjointement par le réanimateur et par l'hématologue référent. Un transfert en réanimation est envisagé

lorsqu'un patient présente au moins une défaillance d'organe. Ou bien, en vue de réaliser une induction de chimiothérapie chez un patient à fort risque de décompensation d'une pathologie préexistante [48], lorsqu'un syndrome de lyse s'annonce bruyant (LA hyperleucocytaire à plus de 50G/L de GB), ou devant la présence de tumeurs volumineuses pouvant être de localisation à risque (de type lymphomes le plus souvent).

Le score SOFA et l'IGS II ont été calculés pour tous les patients sur les données des vingt-quatre premières heures de réanimation. Ces scores sont des outils pronostics basés sur les dysfonctions d'organes.

Nous avons récolté lors de son séjour en réanimation, des données cliniques, biologiques et thérapeutiques : le caractère aplasique du patient à son entrée en réanimation, la durée d'aplasie, ainsi que l'utilisation ou non, de facteurs de croissance ou de corticoïdes ; la formule leucocytaire, le taux d'albuminémie, de protéine C réactive (CRP), et de Procalcitonine (PCT) à l'admission ; le recours et la durée des supports aminergiques, ventilatoires, ou de suppléances rénales.

Ont été considérés comme aplasique, les patients ayant moins de 1G/L de leucocytes et/ou un nombre de polynucléaire neutrophile de moins de 500 / mm<sup>3</sup> ; et les patients présentant une hyperleucocytose (> 35G/L de GB) associé à un nombre de blaste supérieur à 10%.

Le motif d'hospitalisation retenu se faisait en fonction des principaux symptômes motivant sa prise en charge en réanimation. La détresse respiratoire aiguë a été définie comme une SpO<sub>2</sub> < 90% ou une PaO<sub>2</sub> < 60mmHg à l'air ambiant, combinée à une fréquence respiratoire supérieur à 30 respirations par minutes, et à des signes cliniques de mauvaise tolérance (tirage, respiration paradoxale, dyspnée au repos...). Le choc a été défini par une PAS < 90mmHg persistante malgré une expansion volumique bien conduite. Ceci associé à des signes de gravité hémodynamique, comme des signes clinique ou biologique d'hypoperfusion périphérique (oligo-anurie, élévation du lactate, marbrures...).

Les diagnostics étaient fondés sur des résultats cliniques, radiographiques, microbiologiques et cytologiques ; et ont été validés par l'équipe de réanimation.

Les chimiothérapies, les médicaments immunosuppresseurs, les facteurs de croissance, et autres traitements liés au cancer ont été prescrits par l'hématologue responsable, conformément aux directives institutionnelles.

Les corticothérapies regroupaient les traitements introduits par l'hématologue (dexaméthasone ou méthylprednisolone), mais aussi l'hémisuccinate d'hydrocortisone administré par les réanimateurs dans le cadre des chocs septiques, en vue d'opothérapie substitutive de la fonction surrénalienne.

Enfin, la mortalité, en sortie de réanimation, de l'hôpital, à 6 mois et à 1 an, a été recueillie.

## **Microbiologie**

La majorité des infections était des pneumopathies ou des bactériémies. Tous les prélèvements bactériologiques, virologiques et fongiques, ont été récupérés auprès des laboratoires rattachés à l'institut.

### **Documentation bactérienne**

La pneumonie bactérienne documentée a été diagnostiquée sur la base d'infiltrats pulmonaires radiologiques et d'une culture bactérienne quantitative sur les examens cyto bactériologiques des crachats, les aspirations bronchiques ou encore, sur les lavages broncho-alvéolaires. Ceux-ci ont été quantifiés, et les tests d'identification et de sensibilité ont été effectués selon des méthodes standard.

Les bactériémies dues à des staphylocoques à coagulase négative et à d'autres contaminants hématologiques communs connus présents que sur une seule hémoculture, ont été exclues.

La présence d'une colonisation rectale n'a pas été retenue, sauf si des symptômes de colites y étaient associés.

## Documentation virale

Les prélèvements virologiques faisaient intervenir des techniques de PCR en temps réel. Ces derniers proviennent d'échantillons sanguins, pleuraux, bronchiques, nasaux, de liquides céphalo-rachidiens, ou encore d'urines. D'autres, sont le résultat de biopsies d'organes (pulmonaire, hépatique, colique...). Les prélèvements viraux réalisés en service, durant le mois précédant l'hospitalisation en réanimation, ont été pris en compte. Sauf si un nouveau prélèvement viral a pu montrer une négativation de celui-ci.

Les **réactivations** étaient définies comme une positivité des PCR sanguines virales. Ils étaient ou pas associées à une réplication virale dans certains organes cibles.

Les **maladies virales** étaient le résultat de l'association d'une positivité d'une PCR sanguine ou sur site, avec des signes cliniques pouvant être imputés à cette réplication virale.

Une **pneumopathie virale** était l'association d'une PCR positive sur un prélèvement pulmonaire (aspiration bronchique, LBA...), ou nasopharyngée à la présence de signes clinico-radiologique de pneumopathie infectieuse.

Le diagnostic de méningo-encéphalite n'a été posé que dans le cas où il était retrouvé une réplication virale dans le liquide céphalo-rachidien. Une myocardite, une hépatite, ou une colite, était l'association d'une réplication virale sanguine à un tableau clinico-biologique en faveur d'une myocardite, d'une hépatite, ou d'une colite. Les diagnostics de gastrites et certaines colites étaient le résultat d'une réactivation virale sur des biopsies lors d'endoscopie digestive. Une atteinte cutanée (exanthème, ou éruption vésiculaire...) associée à une réplication virale sur des prélèvements cutanée ou sanguin, était considérée comme une affection topique de cause virale.

## Description du processus de détermination de la charge virale

Elle faisait intervenir : le *Light Cycler 480 II* (Roche) : système de PCR en temps réel ; et le *Magna Pure Compact* (Roche) : il s'agissait d'un extracteur permettant d'automatiser l'extraction des acides nucléiques (8 extractions en 30 minutes) en utilisant la technologie des billes magnétiques à partir de tout type de matériel

(sang, liquides biologiques divers...). Les réactifs se présentaient sous la forme de cartouches préremplies prêtes à l'emploi et le *MagNA Pure Compact* assurait une traçabilité complète des échantillons et des réactifs.

Les trousse de quantification CMV, HSV1, HSV2, HHV6, VZV (Biomerieux-Argene™) étaient des kits commerciaux contenant l'ensemble des réactifs nécessaire à l'amplification par PCR temps réel d'une région cible de ces différents virus. L'amplification était réalisée au moyen de la technique des sondes d'hydrolyse 5' nucléase TaqMan. Les mélanges d'amplification étaient prêts à l'emploi, et contenaient les amorces, les dNTPs, le tampon d'amplification, la Taq Polymérase et les sondes « cible » ainsi que les amorces spécifiques du contrôle interne (IC2) introduits dès l'extraction. La trousse permettait de quantifier le génome du CMV, HSV1, HSV2, HHV6, VZV dans le sang total, le plasma, le sérum, les LCR, les LBA, les urines...

Généralement le sang total analysé était prélevé sur tube EDTA. Une gamme composée de 4 points (QS1, QS2, QS3 et QS4) compris entre 5 000 et 5 copies/ $\mu$ l d'ADN standard permettait de tracer une courbe standard, à partir de laquelle les échantillons testés étaient quantifiés. Le point QS3 (50 copies/ $\mu$ l d'ADN standard) passé lors de chaque série permettait de réajuster la courbe standard externe réalisée au préalable à partir des 4 points de gamme fournis. Par ailleurs, un contrôle d'extraction et d'inhibition (IC2) était inclus dans la trousse. Il permettait de vérifier, dès l'étape de lyse que chaque échantillon était extrait correctement et ne contenait pas d'inhibiteur.

Pour les prélèvements tels que les aspirations bronchiques ou LBA, une fluidification préalable a été nécessaire. Lors d'un prélèvement tissulaire, une digestion préalable des tissus a été réalisée. Pour ces derniers, seule une valeur qualitative a été donnée, en raison de la difficulté de peser la biopsie analysée.

Les virémies ont été exprimées en copies par millilitre de prélèvement. Pour le CMV : la limite de détection du test est de 50 copies / ml. Pour l'HHV6, l'HSV et le VZV : la limite de détection du test était de 100 copies / ml (ce qui correspond à une charge virale  $> 2 \log_{10}$  copies / ml). Pour le EBV : un seuil était de 197 copies / ml.

## Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été rapportées en tant que nombre (pourcentage) et les variables continues en tant que médiane (intervalle interquartile, IQR). Les variables quantitatives ont été comparées entre les survivants et les personnes décédées, à l'hôpital et à un an en utilisant le test du chi 2 ou le test exact de Fisher selon le cas. Pour comparer les variables continues entre les survivants et les décédés, nous avons utilisé le test U non-paramétrique de Mann-Whitney. Les facteurs jugés significatifs dans les analyses univariées ont été sélectionnés pour une régression logistique binaire multivariée avec une sélection rétrospective progressive. Des courbes de Kaplan-Meier ont été réalisées. Les valeurs de p inférieurs à 0,05 ont été considérées comme significatives. Tous les tests étaient bilatéraux. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SSPS.



## RESULTATS

### Caractéristiques de la population

Un total de 364 patients a été inclus dans l'analyse finale. Parmi les exclus, cinq étaient des patients d'unité de soins continus, 24 étaient une seconde hospitalisation, deux étaient une surveillance post-opératoire d'une chirurgie réglée, et un patient a été exclu par manque de données. Deux patients n'étaient finalement pas porteurs de pathologies hématologiques.

Les caractéristiques de la population étudiée ont été résumées dans le Tableau 1.

L'âge médian était de 60 ans [49-67]. Soixante pourcents d'entre eux étaient du sexe masculin (n=214). Le score de Charlson était de 4 [3-6] en médiane. La majorité avait un diagnostic de LAM (33%) ou de lymphome non-hodgkinien (29%). La pathologie hématologique était au stade de rémission pour 91 patients (25%), de diagnostic et en progression pour respectivement, 116 (32%) et 131 (36%) des patients. Seul un tiers (28%) des patients ont eu une allogreffe (n=101), dans un délai de 2 mois en médiane (62 jours [13-244]) avant leur admission en réanimation. Moins de 14% d'entre eux avait un antécédent de GVH (n=49).

A leur admission en réanimation, 190 patients était aplasique (52%). Avec un score de SOFA de 8 [6-10] en médiane dont la défaillance la plus fréquente était la thrombopénie (60%), et un score d'IGSII de 48 [39-59]. Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation étaient une détresse respiratoire aiguë pour 141 patients (39%) ou un état de choc septique pour 93 patients (25,5%). La durée médiane de séjour en réanimation était de 7 jours [4-14] et de 30 jours [18-45] pour la durée à l'hôpital. Un délai de 5 jours [0-16] était retrouvé entre le début de leur hospitalisation et l'admission en réanimation. Pendant leur séjour en réanimation, 229 (63%) d'entre eux ont nécessité un support ventilatoire et 161 (44%) une ventilation mécanique invasive. Un traitement vasopresseurs a été nécessaire chez 197 patients (54%) et une suppléance rénale a été posée chez 82 patients (23%).

## Documentation microbiologique (Tableau 2 et 3)

Une étiologie infectieuse a été retrouvée pour 286 patients (80%). La cause bactérienne a été imputée dans 169 cas (59%). Une origine fongique a été mise en cause dans 23% des cas (n=67), dont la plupart (53%) était des aspergilloses invasives (n=36). Une documentation virale a été retrouvée chez 137 patients (38%). Et pour 125 d'entre eux (34,3% de la population étudiée), il s'agissait d'un *Herpesviridae*. Une réactivation herpétique était présente dans 115 cas (71%). Et un diagnostic de « maladie virale », dans 101 cas (62%).

La pneumopathie infectieuse diagnostiquée chez 176 patients, était la principale cause de leurs sepsis (62% des sepsis). D'origine bactérienne pour 85 patients (48% des pneumopathies infectieuses) et d'origine virale chez 48 patients (27%). Une cause fongique a été retrouvée chez 29% d'entre eux (aspergillose pulmonaire, pneumocystose pulmonaire, et candidose invasive pour, respectivement, 32, 17 et 1 patients). Nous avons retrouvé une toxoplasmose pulmonaire chez un seul patient. Les co-infections étaient présentes dans 52 pneumopathies infectieuses (30%) : vingt-et-un patients (12%) avaient une documentation bactérienne et virale, dix-sept (10%) une documentation bactérienne et fongique et, quatorze (8%) avaient une documentation virale et fongique. Vingt-et-un patients (5,6%) avaient uniquement une documentation virale. Deux cas de grippe sur huit ont été documentés chez des patients porteurs de l'HSV au niveau pulmonaire. A l'inverse, deux cas de VRS positif sur les six diagnostiqués, ont été retrouvés chez des patients ayant une réplication d'HHV6 au niveau pulmonaire. Un taux de surinfection bactérienne a été de 80% et de 40% pour, respectivement, le VRS et la grippe. Les pneumopathies non documentées étaient de l'ordre de 20% (n=36).

## Documentation virologique (Figure 1 - Annexe Tableau 4)

Dans le cadre des Herpès virus, l'HHV6 était le virus le plus détecté. En effet, il a été retrouvé pour 65 patients (18%). Puis, l'HSV et le CMV pour 41 et 38 patients (11 et 10%) ; l'EBV chez 24 des patients (6,6%) ; et le VZV n'était retrouvé chez seulement 3 patients. Un total de 101 maladies herpétiques a été diagnostiqué chez 78 patients (21%). Et, 64 pneumopathies virales chez 48 patients (13%). Sept patients ont eu une méningo-encéphalite virale ; huit une colite virale ; sept une myocardite virale ; cinq une hépatite virale ; et une affection topique était retrouvée chez 8 patients. Deux cas de gastrites virales ont été décrits. Deux patients ayant des

symptômes d'encéphalite, n'avaient pas d'HHV6 retrouvé au niveau du LCR alors que dans le sang oui ; et un pour le CMV. La charge virale sanguine d'HHV6, retrouvé chez les patients présentant une encéphalite avec une positivité du LCR, n'était pas plus élevée que chez ceux ne l'ayant pas.

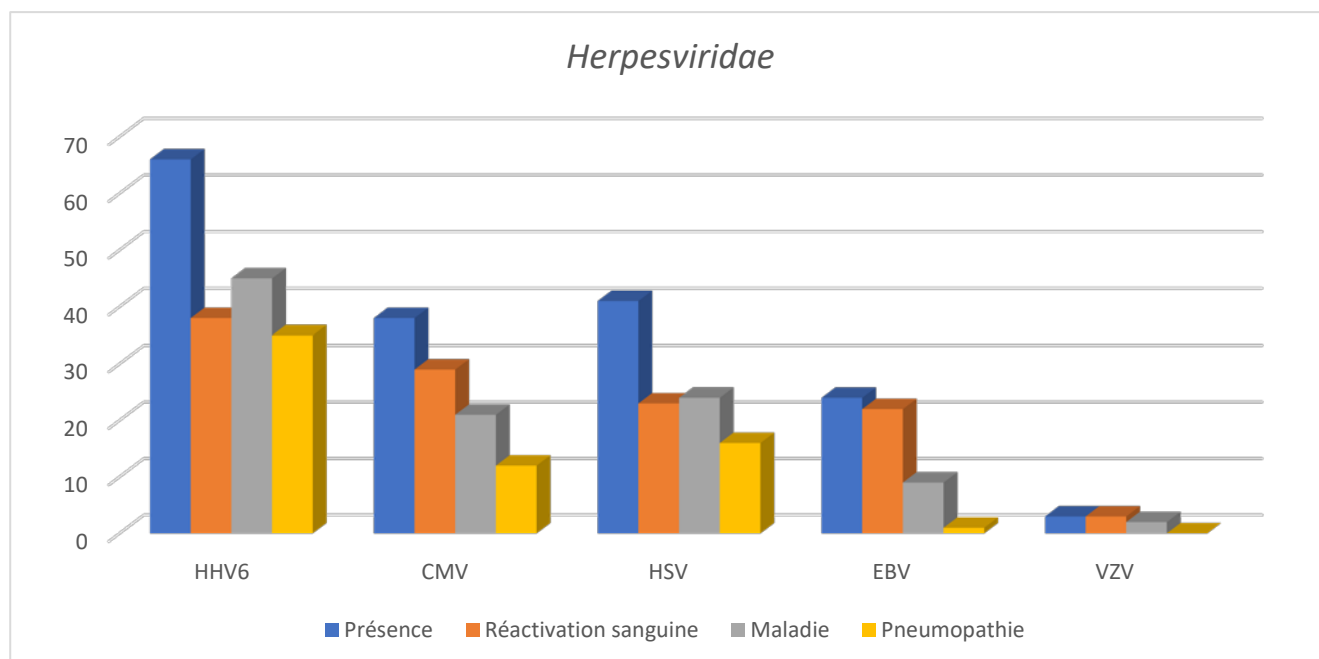
Un patient avait une réactivation dans le nasopharynx pour l'HHV6 et un pour le CMV avec une PCR dans le LBA et le sang négative, sans symptômes pulmonaires, ils ont été considérés comme une réactivation virale simple. Trois patients étaient positifs à l'HHV6 dans le LBA mais pas dans le sang, ils ont été considérés comme une pneumopathie car ils présentaient des signes cliniques de pneumopathie.

Parmi les patients revenus positifs à l'HHV6 (n = 66), la moitié était porteuse d'allogreffe (n = 33). Contre 23% d'allogreffés chez les patients sans documentation à l'HHV6.

## Mortalité

Au total, 148 patients (41%) ont décédé durant leur hospitalisation, dont 110 (74%) en réanimation. Parmi les 216 patients sortis vivant de l'hôpital, 171 étaient vivants à 6 mois, et 136 à 1 an. Ce qui correspond à une mortalité de 53% à 6 mois et de 63% à 1 an (Tableau 5).

**Figure 1 : Documentations virales**



Population	N = 364 (%)
Age	60 [49-67]
Sexe masculin	214 (59)
Charlson	4 [3-6]
<b>Maladie hématologique</b>	
Leucémie aiguë	149 (41)
Myéloïde	121 (33)
Lymphoïde	28 (7,7)
Lymphome	120 (33)
Non Hodgkinien	107 (29)
Hodgkinien	13 (3,6)
Leucémie lymphoïde chronique	12 (3,3)
Myélome	41 (11)
Syndrome myélodysplasique	21 (6)
Syndrome myéloprolifératif	18 (5)
Amylose / Aplasie médullaire idiopathique	2 (0,6)
<i>Délai entre le diagnostic et l'admission en réanimation</i>	224 [7-946]
<b>Stade de la maladie</b>	
Rémission	91 (25)
Diagnostic	116 (32)
Progression	131 (36)
Récidive	15 (4)
Non connu	11 (3)
<b>Nombre de lignes de chimiothérapie</b>	1 [1-2]
<b>Greffe moelle osseuse</b>	
Allogreffe	101 (28)
Autogreffe	64 (17,6)
<i>Délai entre l'allogreffe et l'admission en réanimation</i>	62 [13-244]
GVH	49 (13,5)
IGS II	48 [39-59]
<b>SOFA à l'admission</b>	8 [6-10]
Défaillance respiratoire	140 (39)
Défaillance hémodynamique	107 (29)
Coagulopathie	218 (60)
Défaillance rénale	33 (9)
Défaillance neurologique	24 (6,6)
Défaillance hépatique	18 (5)
<b>Principaux motifs d'admissions</b>	
Détresse respiratoire aiguë	141 (39)
Choc Septique / Sepsis sévère	93 (25,5)
Induction de chimiothérapie	38 (10,4)
Détresse neurologique	35 (9,6)
Insuffisance rénale aiguë	29 (8)
Syndrome abdominal	7 (1,9)
Arrêt cardiaque	6 (1,6)
Autres	8 (2,2)
<b>Aplasie à l'admission</b>	190 (52)
<i>Durée aplasie en réanimation</i>	4 [3 - 9]
<b>Corticothérapie en réanimation</b>	260 (71)
<i>Durée Corticothérapie</i>	4 [3 - 8]
<b>Antiviraux</b>	175 (48)
Prophylaxie	51 (14)
Curatif	125 (34)
<i>Durée Antiviraux Curatif</i>	7 [3 - 17]
<b>Dysfonctions en réanimation</b>	
Détresse respiratoire	244 (67)
Choc	199 (55)
Choc septique	179 (49)
Dysfonction rénale	192 (53)
Syndrome abdominal	48 (13)
Dysfonction cardiaque	35 (10)
Dysfonction hépatique	16 (4,4)
Syndrome de lyse tumorale	54 (15)
<b>Support en réanimation – Durée</b>	
Ventilation mécanique	229 (63) – 5 [3-11]
Non invasive	171 (47) – 3 [2-5]
Invasive	161 (44) – 5 [2-10]
Vasopresseurs	197 (54) – 3 [2-6]
Dialyse	82 (23) – 4 [3-8]
<b>Durée de séjour</b>	
En réanimation	7 [4-14]
À l'hôpital	30 [18-45]
<i>Délai entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation</i>	5 [0-16]

**Tableau 1 : Caractéristique de la population** (\*les délais ou durées sont données en nombres de *jours*)

**Tableau 2 : Descriptif infectieux de la population**

Sepsis	N = 286 / 364 (79)
Bactérien	169 (46)
Bacille gram négatif	119 (33)
Non fermentant	52 (14)
Cocci gram positif	88 (24)
Viral (dont respiratoire)	137 (38)
Herpès virus	125 (34,3)
Fongique	67 (23)
Aspergillose	36 (10)
Candidémie	18 (5)
Pneumocystose	17 (5)

**Tableau 3 : Pneumopathie infectieuse**

Pneumopathie infectieuse	N = 176 / 364 (48)
Bactérienne	85 (48)
Bacille gram négatif	63 (36)
Non fermentant	33 (19)
Cocci gram positif	34 (19)
Virale (dont respiratoire)	62 (35)
Herpès virus	48 (27)
Fongique	51 (29)
Aspergillose pulmonaire	32 (18)
Pneumocystose pulmonaire	17 (10)
Candidose pulmonaire	1 (0,6)
Toxoplasmose pulmonaire	1 (0,6)
Co-infections	52 (30)
Bactérie + Virus	21 (12)
Bacille gram négatif	19 (11)
Non fermentant	12 (7)
Cocci gram positif	13 (7)
Bactérie + Fongique	17 (10)
Virus + Virus	14 (8)
Virus + Fongique	14 (8)
Aspergillose	9 (5)
Pneumocystose	6 (3)
Non documenté	36 (20)

**Tableau 5 : Mortalité**

Mortalité	N = 364 (%)
En réanimation	110 (30,2)
A l'hôpital	148 (40,7)
A 6 mois	193 (53)
A 1 an	228 (62,6)

## Analyse univariée (Annexe Tableau 6 et 7)

En analyse univariée, l'IGS II, l'antécédent de GVH, le nombre de ligne de chimiothérapie plus élevé, l'allogreffe, la présence d'une corticothérapie, et un score SOFA élevé, étaient, significativement, associés à une mortalité plus élevée, à l'hôpital et à 1 an. Bien que ne permettant pas d'influencer la mortalité à court terme, le score Charlson était en revanche significativement plus élevé dans le groupe décès à 1 an ( $p=0,023$ ).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les différents types d'HM sur la mortalité à l'hôpital ( $p=0,25$ ) et à 1 an ( $p=0,10$ ). Le statut en progression était associé de manière significative à la mortalité au sein de l'hôpital ( $p=0,024$ ) mais ne l'était plus sur la mortalité à 1 an ( $p=0,067$ ). Un HM au diagnostic était à l'inverse un état protecteur durant ce séjour à l'hôpital.

Le statut aplasique à l'admission ainsi que sa durée n'était pas un facteur de risque de mortalité dans cette étude (respectivement  $p=0,22$  et  $p=0,054$ ).

Les patients entrant pour une DRA étaient plus à risque de décès, que ce soit à l'hôpital ( $p=0,019$ ) ou à 1 an ( $p=0,005$ ). Alors qu'une admission pour une induction de chimiothérapie était à l'inverse un facteur protecteur de la mortalité au sein de l'hôpital ( $p=0,003$ ). Mais cet effet se perdait au cours de l'année ( $p=0,30$ ).

L'ensemble des dysfonctions (hormis la dysfonction rénale) était associé à une plus grande mortalité à court terme ( $p<0,002$ ). Mais seules les DRA et les états de choc (septique et/ou cardiaque) étaient un facteur de mauvais pronostic sur le long terme ( $p<0,00001$  et  $0,041$ ). De même, la nécessité et une durée prolongée d'un support aminergique, d'une dialyse ou d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive, étaient significativement associées à la mortalité au sein de l'hôpital et à 1 an ( $p<0,0001$ ).

Bien que la présence d'un sepsis fût associée de manière significative à la mortalité à court ou à long terme ( $p<0,0001$ ), une documentation bactérienne de celui-ci, ne l'était pas ( $p=0,35$ ). Néanmoins, une documentation bactérienne retrouvant un BGN de type non fermentant (pyocyanique, acinetobacter, ou stentrophomonas) était un facteur de mortalité à l'hôpital ( $p=0,017$ ) et à un an ( $p=0,003$ ). Seule l'aspergillose, parmi les affections fongiques, était associée de manière significative à la mortalité hospitalière et à long terme

( $p < 0,0001$ ). La présence d'une candidémie, n'avait d'impact significatif que sur la mortalité à long terme ( $p = 0,046$ ).

La présence et le nombre plus élevé de virus herpétiques étaient des facteurs de mauvais pronostic à l'hôpital ( $p < 0,0001$ ) et à 1 an ( $p = 0,002$ ). En analyse univariée, nous avons retrouvé associé à la mortalité hospitalière : la documentation à HHV6 (que ce soit une simple réactivation sanguine ou une maladie ;  $p < 0,0001$ ) ; la documentation, la maladie et la réactivation à CMV ( $p = 0,023$  et  $0,041$ ) ; et enfin la présence d'EBV ou une réactivation sanguine d'EBV ( $p = 0,041$  et  $0,007$ ). La pneumopathie à CMV et les autres documentations virologiques étaient non-significative ( $p > 0,05$ ). A 1 an, en analyse univariée, la présence d'HHV6 ou de CMV étaient associés de manière significative à la mortalité (respectivement,  $p = 0,004$  et  $0,031$ ). Nous n'avons pas retrouvé d'impact sur la mortalité sur le long terme pour les autres virus du groupe herpès.

Un traitement de prophylaxie virale, ainsi qu'un taux d'albuminémie élevé, étaient, quant à eux, des facteurs associés à une meilleure survie hospitalière ( $p = 0,0001$ ), avec la persistance de l'association pour le taux d'albuminémie sur la survie à 1 an ( $p < 0,0001$ ). L'utilisation d'antiviraux à visée curative ou prophylactique n'avaient pas d'impact significatif à 1 an ( $p = 0,068$ ). Leurs durées d'utilisation n'étaient pas non plus associées à la mortalité ( $p = 0,18$ ).

## Analyse multivariée

Après régression logistique en analyse multivariée, les facteurs prédictifs indépendamment associé à la mortalité hospitalière (Tableau 8) étaient la détection d'une aspergillose invasive (OR à  $4,87$  [ $1,93-12,29$ ] ;  $p = 0,001$ ), et la réactivation sanguine d'HHV6 (Figure 5) ou d'EBV (respectivement OR à  $2,35$  [ $1,03-5,34$ ] ;  $p = 0,042$  et OR à  $3,33$  [ $1,14-9,79$ ] ;  $p = 0,028$ ). L'utilisation de corticoïdes, le score IGS II, le nombre de lignes de chimiothérapie, le choc septique et un rapport  $PaO_2/FiO_2$  inférieur à 200 à l'admission (score SOFA respiratoire  $> 2$ ), sont aussi des marqueurs indépendamment associés à la mortalité hospitalière. Nous avons noté, par ailleurs, que la présence d'un sepsis avec une documentation bactérienne, ou l'utilisation d'un traitement antiviral prophylactique étaient des facteurs associés à une survie hospitalière plus élevée (respectivement OR à  $0,50$  [ $0,29-0,87$ ] ;  $p = 0,014$  et OR à  $0,41$  [ $0,18-0,95$ ] ;  $p = 0,037$ ), mais leurs effets protecteurs n'étaient plus retrouvés à 1 an (Figure 2).

De la même manière, les facteurs les plus importants associés à une mortalité à un an (Tableau 9 – Figure 3), étaient la présence d’une aspergillose invasive (OR à 7,68 [2,03-29,01] ; p=0,003), le recours à une ventilation mécanique invasive (OR à 4,50 [2,58-7,84] (p<0,0001)), à un traitement de suppléance rénal (OR à 2,38 [1,19-4,78] (p=0,015), et la documentation d’un sepsis à BGN non fermentant (OR à 2,68 [1,07-6,72] ; p=0,036). La GVH était associée à un taux de mortalité 2,59 plus important à 1 an (IQR [1,11-6,05] ; p=0,002). Sur le versant viral, le diagnostic d’une pneumopathie à HHV6 était associé de manière majeure, à la mortalité à 1 an dans l’analyse multivariée (OR à 6,87 [1,09-43,30] ; p=0,040) (Figure 4).

**Tableau 8 : Analyse multivariée de la mortalité hospitalière**

Mortalité hospitalière	N = 364*	Odds Ratio	IC 95%	p
Nb de lignes de chimiothérapie	1 [1 - 2]	1,26	[1,06 – 1,52]	0,015
Corticoïdes	260 (71)	2,30	[1,21 – 4,36]	0,011
IGS II	48 [39 - 59]	1,03	[1,01 – 1,04]	0,008
Choc Septique	179 (49)	2,16	[1,20 – 3,89]	0,010
SOFA respiratoire ≥ 2	244 (67)	2,66	[1,58 – 4,49]	<0,0001
Sepsis avec bactérie documenté	169 (46)	0,50	[0,29 – 0,87]	0,014
Aspergillose	36 (10)	4,87	[1,93 – 12,29]	0,001
<b>Réactivation sanguine HHV6</b>	<b>38 (10)</b>	<b>2,35</b>	<b>[1,03 – 5,34]</b>	<b>0,042</b>
<b>Réactivation sanguine EBV</b>	<b>22 (6)</b>	<b>3,33</b>	<b>[1,14 – 9,79]</b>	<b>0,028</b>
Antiviraux en réanimation :				
- Absence	189 (52)	1	1	
- <b>Prophylaxie</b>	<b>51 (14)</b>	<b>0,41</b>	<b>[0,18 – 0,95]</b>	<b>0,037</b>
- Curatif	124 (34)	1,31	[0,75 – 2,28]	0,35

\*(%) ou [IQR]

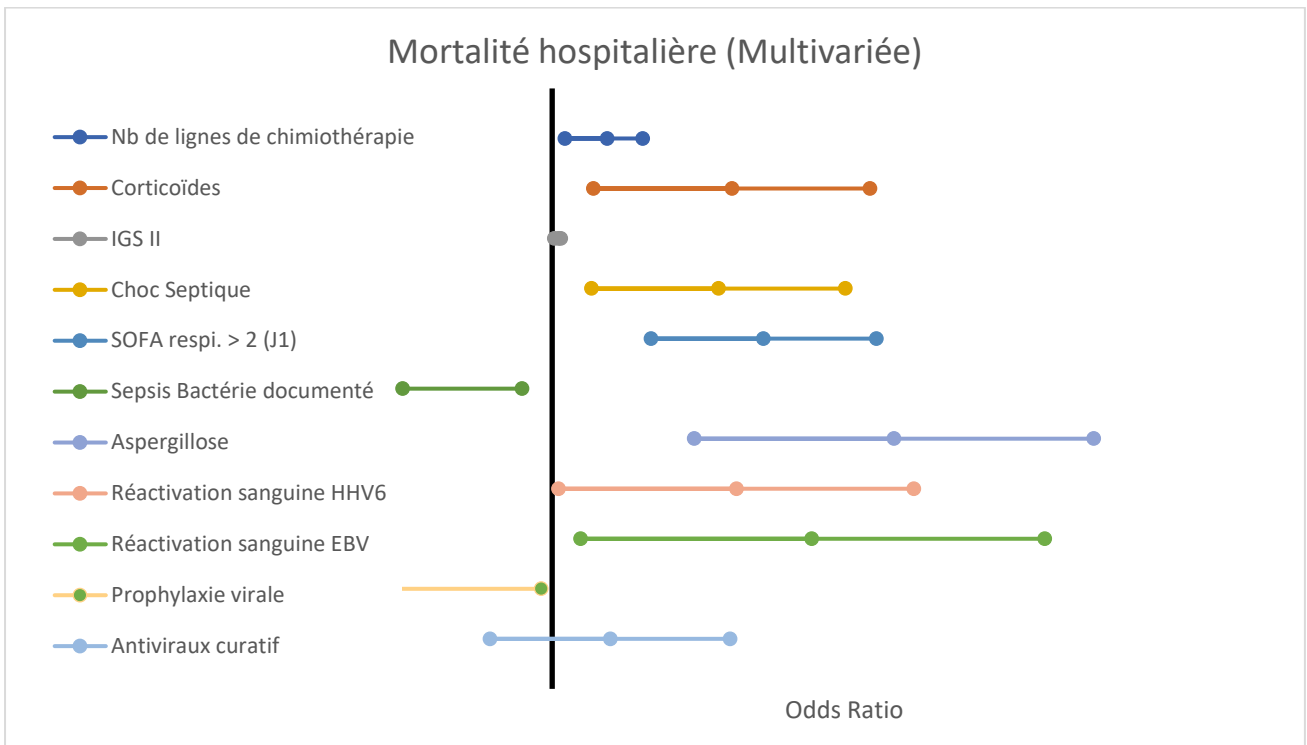
**Tableau 9 : Analyse multivariée de la mortalité à 1 an**

Mortalité à 1 an	N = 350*	Odds Ratio	IC 95%	P
Nb de lignes de chimiothérapie	1 [1 - 2]	1,33	[1,09 – 1,61]	0,005
Corticoïdes	253 (72)	1,72	[0,98 – 3,03]	0,06
GVH	49 (14)	2,59	[1,11 – 6,05]	0,002
Charlson	4 [3 - 6]	1,19	[1,03 – 1,36]	0,015
Ventilation mécanique invasive	161 (44)	4,50	[2,58 – 7,84]	<0,0001
Dialyse	82 (23)	2,38	[1,19 – 4,78]	0,015
Sepsis avec bactérie documenté	169 (46)	0,61	[0,34 – 1,10]	0,10
Sepsis à BGN non fermentant	50 (14)	2,68	[1,07 – 6,72]	0,036
Aspergillose	35 (10)	7,68	[2,03 – 29,01]	0,003
Maladie HHV6	44 (13)	0,25	[0,05 – 1,17]	0,08
<b>Pneumopathie HHV6</b>	<b>34 (10)</b>	<b>6,87</b>	<b>[1,09 – 43,3]</b>	<b>0,040</b>

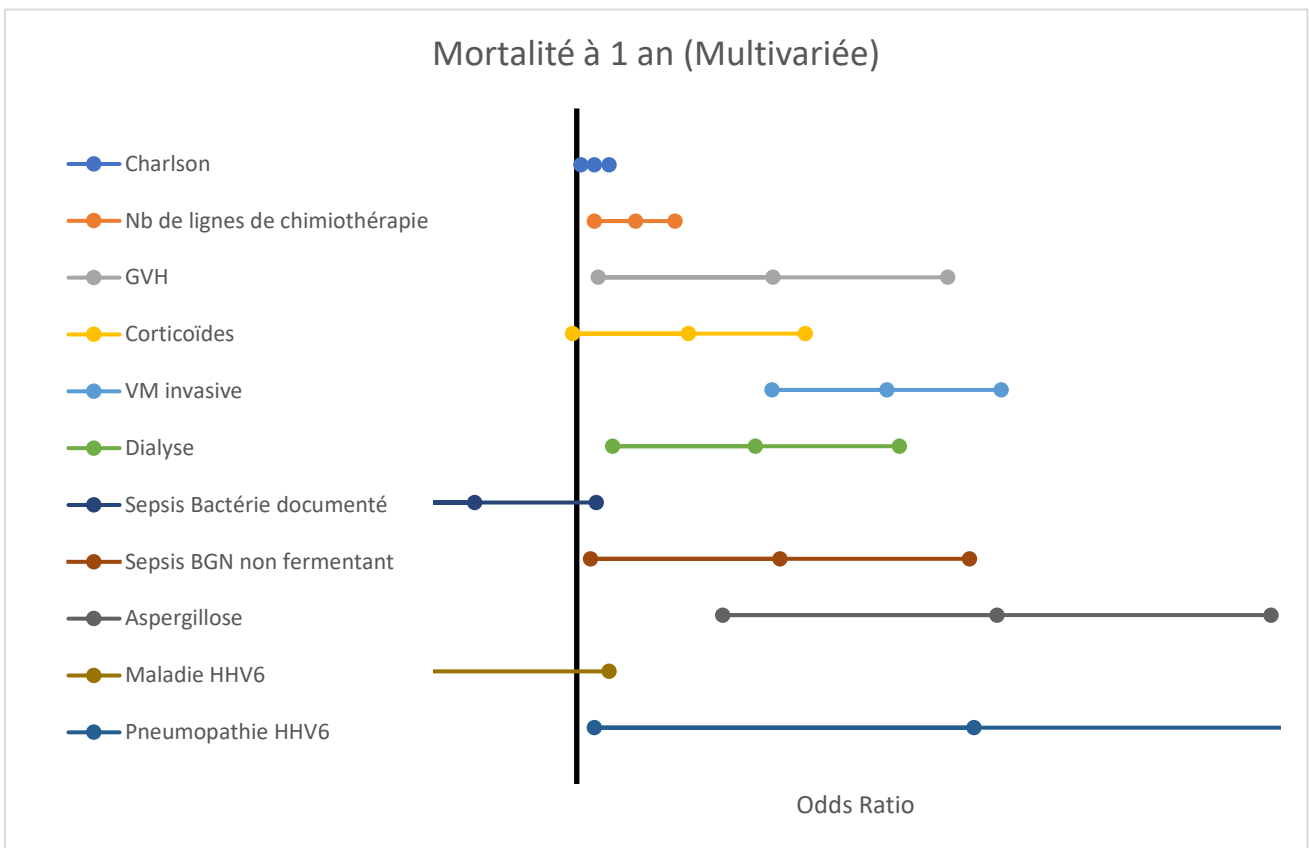
\*(%) ou [IQR]



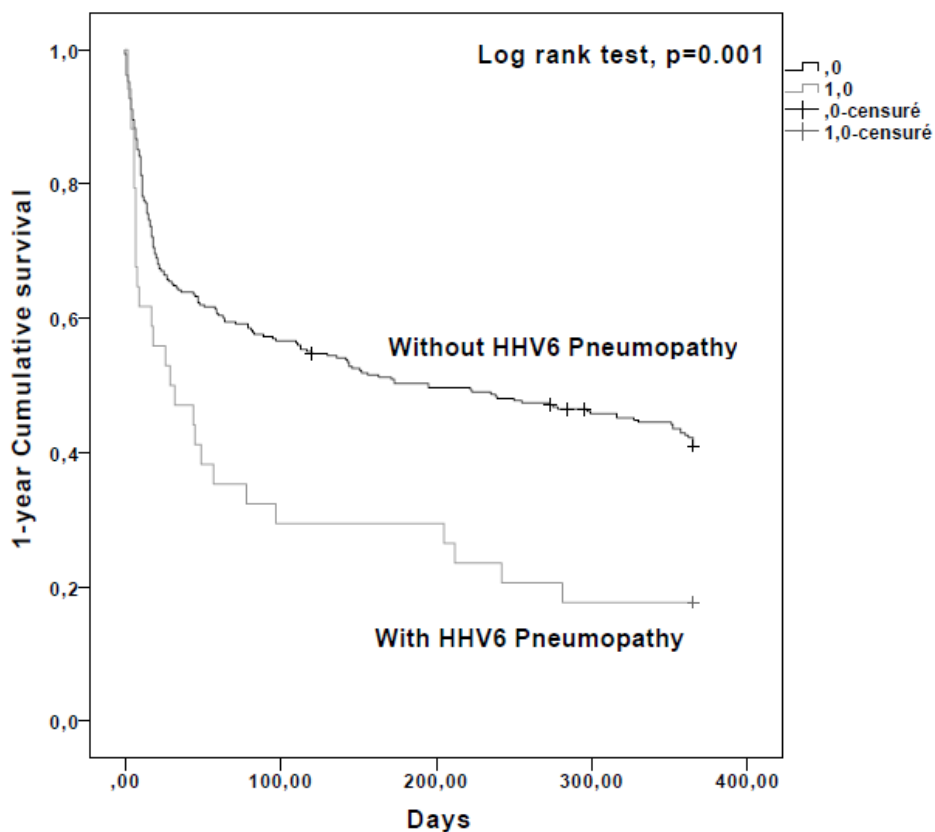
**Figure 2 : Forest-plot – Analyse multivarié de la mortalité hospitalière**



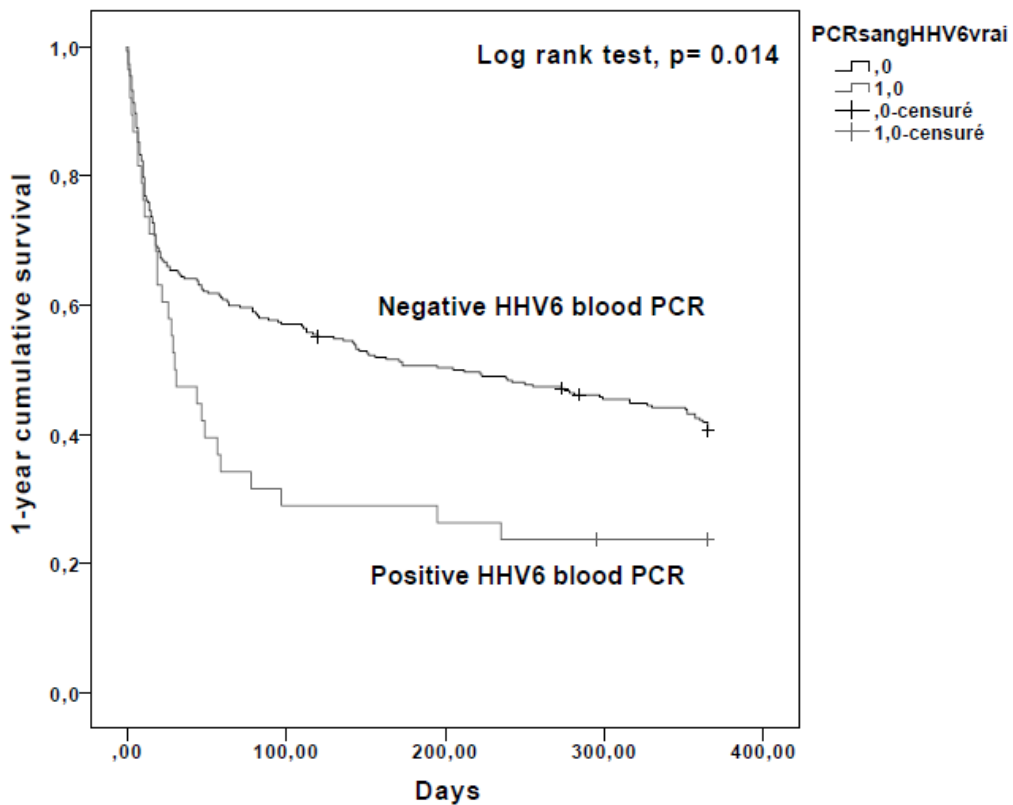
**Figure 3 : Forest-plot – Analyse multivarié de la mortalité à 1 an**



**Figure 4 : Courbe Kaplan-Meyer Pneumopathie HHV6**



**Figure 5 : Courbe Kaplan-Meyer PCR sanguine HHV6**



## DISCUSSION

Nous avons évalué, dans cette étude rétrospective portant sur 364 patients, l'impact d'une documentation à herpès virus (réactivation ou maladie virale) sur le pronostic des PHM admis en réanimation. Il apparaît qu'une réactivation à HHV6 ou à EBV semble avoir un impact pronostique comparable à la présence de défaillances d'organes ou d'un choc septique [49,50] pour la mortalité hospitalière. De la même manière, la présence d'une pneumopathie à HHV6 semble être associée à un impact pronostique comparable à l'existence d'une API, ou du recours à un support d'organes tel que la ventilation mécanique invasive ou une épuration extra-rénale pour la mortalité à 1 an. Il est important de noter dans ces conditions l'impact pronostique d'une documentation à HHV6.

Nous avons retrouvé un taux de pneumopathie à HHV6 de 10% (n=35), ce qui était comparable à celui retrouvé sur le reste des études antérieures (7,5%) [46,51]. Dans notre étude, nous avons posé le diagnostic de pneumopathie virale à HHV6 devant l'association d'une pneumopathie infectieuse à la documentation virale à HHV6 dans le LBA ou les aspirations bronchiques comme retrouvé dans la littérature [46], mais aussi dans le nasopharynx. En effet, chez le patient immunodéprimé, les prélèvements non-invasifs ont leur place dans la démarche diagnostic [52,53].

Un travail rétrospectif, sur des PHM, avait observé que la présence d'une PCR positive à HHV6 dans le LBA, était associée dans 86% des cas à une co-infection. Ainsi, l'HHV6 a été décrit comme co-pathogène dont la réalité de son impact clinique restait indéterminée [46]. Dans la présente étude, parmi les pneumopathies infectieuses, nous avons, en effet, pu constater un nombre important de co-infections (30%). Nous remarquons que les associations virus-bactérie et virus-fongique étaient présentes dans respectivement 11% et 8% des pneumopathies infectieuses. Cela pourrait être, en partie, expliqué par l'effet immunodulateur de l'HHV6 (ou autres herpès virus) sur l'immunité cellulaire (lymphocytes T, phagocytes), favorisant le développement microbien [46,54,55]. Walton, au sein d'une étude prospective, a pu montrer une susceptibilité aux infections fongiques dans un contexte de réactivation virale [20]. En effet, nous avons pu constater dans notre travail, une occurrence d'IFI plus élevée chez les patients porteurs d'une réactivation virale (21,6%) par rapport aux patients sans réactivation virale (16,7 %). De plus, la fréquence des co-infection virus-virus (8% des pneumopathies),

pourrait être expliquée par le fait que chaque virus herpétique a le potentiel de réactiver un autre virus du groupe herpès [56,57]. Ainsi, la fréquence élevée d'une réactivation conjointe de l'HHV6 et du CMV [40], utilisant la même ADN polymérase virale, serait en partie expliquée [33].

Dans notre cohorte, soixante-six pourcents de nos patients positifs à HHV6 étaient porteurs de GSM allogénique (50%) et/ou autologue (21%) ; et seulement cinq (15%) d'entre eux (HHV6 et allogreffe) étaient encore vivants à 1 an. En effet, due à la profondeur de l'immunosuppression induite, la fréquence des documentations virales est plus élevée chez les patients porteurs de GSM [43]. Et malgré un taux de mortalité tendant à diminuer chez ces patients allogreffés [6], des études chez l'adulte [40,42,43,51,58] comme chez l'enfant [41] ont pu montrer la persistance de l'impact pronostique d'une réactivation à HHV6. De plus, l'HHV6 retarderait la prise de greffe, augmenterait la fréquence de GVH, et de réactivation de CMV [40,43,59].

Nous avons montré dans le présent travail qu'une réactivation à HHV6, ou à EBV, a été un facteur pronostic de mortalité hospitalière. A l'inverse, les autres herpès virus ne l'étaient pas. Il se pourrait que l'explication la plus simple soit que nous manquions d'effectif suffisant pour avoir une significativité statistique.

Par ailleurs, nous avons montré que l'utilisation d'une prophylactique antivirale était associée de manière indépendante à une meilleure survie hospitalière. Il est à noter que seul le valaciclovir ou l'aciclovir étaient utilisés, dans notre service, comme prophylaxie antivirale. Dans ce contexte, le lien entre l'absence d'impact pronostique d'une documentation à *alpha-Herpesviridae* (HSV et VZV) et ce type de prophylaxie reste posé. Au sujet des *bêta-Herpesviridae* (CMV et HHV6), certaines études ont pu montrer que l'utilisation d'un traitement antiviral à visée préventive ou préemptive, permettait de réduire le risque de complications secondaires à une réactivation virale : réduction de 20% à 2% l'incidence de la pneumopathie à CMV lors de la positivité d'une PCR sanguine sans symptômes pulmonaires [44,60,61] ou encore une prévention du risque d'encéphalite à HHV6 dès lors que l'on retrouve de l'HHV6 dans le sang [62,63]. La pratique de notre équipe était de réaliser un traitement curatif lorsqu'une décision était prise de traiter une réactivation sanguine.

Dans notre étude l'existence d'un traitement antiviral curatif n'était pas associée à la mortalité. Cela ne nous permet pas de conclure sur le réel bénéfice de sa mise en place. Les indications de traitements antiviraux

à visée curative dans ce contexte ne sont pas clairement définies dans la littérature [64–66]. Même s’il est vrai que le doute demeure sur la réelle virulence de ces réactivations, certains démarrent un traitement antiviral à dose curative en cas d’absence d’alternative thérapeutique ou de traitements anti-infectieux maximaliste [46]. Au lit du patient dans notre pratique, une documentation virale associée à des symptômes respiratoires pousse le clinicien à traiter. Ceci, après une évaluation pour chacun des patients de la balance bénéfice/risque compte tenue la toxicité induite par ces traitements (médullotoxique, néphrotoxique...). Il semble obvie de réaliser de nouvelles études prospectives à ce sujet.

Il est intéressant de se pencher sur les différents niveaux d’immunosuppressions de nos patients au court de leurs séjours en réanimation et sur le plus long terme. En effet, différents marqueurs présents peuvent expliquer une corrélation entre l’immunosuppression et la mortalité [67]. Notre étude révèle l’impact sur la mortalité hospitalière, de l’utilisation de corticoïdes ou de nombreuses lignes de chimiothérapie, qui sont tous deux des éléments altérant fortement l’immunité. L’immunosuppression, aggravée au sein de nos réanimations par le choc septique [68] ou par l’utilisation de corticoïdes, de chimiothérapies, de ventilation mécanique, de dialyse, impacterait le pronostic à court terme des PHM admis en réanimation. A l’inverse, sur le long terme, il s’agirait de la restauration de l’immunité qui impacterait la mortalité, favorisant l’apparition de GVH chez ces PHM. En effet, la GVH a été identifié comme facteur pronostic à 1 an dans notre étude, ce qui renforce les données de la littérature à ce sujet [69,70]. Nous voyons donc que l’immunité, ou ses principaux déterminants, joue un rôle important sur la survie de nos PHM.

Par ailleurs, nous constatons qu’une réactivation virale, lors d’un séjour en réanimation, se produit chez une partie seulement de nos patients (ayant déjà le statut d’immunodéprimés chroniques). Nos PHM atteindraient un nadir lors d’une agression aiguë surajoutée comme un sepsis (notion d’immunosuppression aiguë sur une immunosuppression chronique). Et cet état d’altération sévère de l’immunité pourrait favoriser la réactivation virale. Cela nous porte à croire qu’il doit exister, chez les PHM, différentes profondeurs d’immunosuppression. La part de pathogénicité ou d’immuno-modulation liées à la présence des virus herpès chez les PHM admis en réanimation sur le pronostic, reste à démontrer. Mais l’hypothèse d’utiliser la réplication des différents types d’*herpesviridae* comme outils de monitoring du niveau d’immunodépression est à approfondir [67].

L'interrogation demeure sur le lien entre la réactivation sanguine ou la pneumopathie à *Herpesviridae* et la mortalité. En effet, il peut s'agir d'un effet direct, cytotoxique, du virus herpétique sur l'organe cible ; ou indirect, par l'effet immuno-modulateur propre des *Herpesviridae* qui prédisposeraient les POH à des infections secondaires [45]. Ou bien, comme expliqué précédemment, leurs réactivations joueraient le rôle de marqueurs indépendants reflétant un niveau d'immunosuppression plus élevé qui serait elle-même la cause d'une mortalité accrue. Mais ces situations pourraient coexister, à des temps différents.

Concernant l'immuno-modulation ou l'immunosuppression, nous constatons que la réactivation virale sanguine impacte indépendamment la mortalité hospitalière, au même titre que le choc septique ou que l'utilisation d'immunosuppresseurs (corticoïdes, chimiothérapie). Ainsi, il s'agirait de cette plus grande fragilité, induite ou révélée par la réactivation virale, qui serait à l'origine d'une mortalité hospitalière plus élevée. Etat qui disparaîtrait, passé cet épisode aigu, avec la restauration de l'immunité du PHM ; comme nous le montre l'apparition de la GVH comme facteur de risque, et la perte d'impact pronostique des réactivations virales sanguines sur la mortalité à 1 an.

Concernant la pathogénicité, les pneumopathies virales sont associées, tout comme une défaillance d'organe ou un support d'organe tel qu'une ventilation mécanique invasive ou une suppléance rénale, à un risque de mortalité à 1 an plus élevé. Cette augmentation de la morbidité sur le long terme, serait secondaire à leurs potentielles actions directes, cytotoxiques, sur les cellules pulmonaires.

Ainsi, nous pouvons émettre l'idée lors d'une réactivation virale sanguine, d'essayer de restaurer une immunité, ou du moins d'éviter de l'aggraver par l'ajout de traitements immunosuppresseurs ; et de la même manière, lors d'une pneumopathie à HHV6, d'instaurer un traitement antiviral curatif, associé à des méthodes de ventilation les plus protectrices pour les cellules pulmonaires.

Concernant les autres causes de sepsis, de manière prévisible, les types de germes particulièrement difficiles à traiter comme les BGN non fermentant (pyocyanique, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*), ou comme l'aspergillose, étaient associés de manière significative à une mortalité plus élevée. Cela concorde avec de nombreuses études antérieures [4,71]. D'ailleurs, notre étude renforce l'utilité d'un diagnostic et d'une identification microbiologique précoce en cas de sepsis [4,7,17,18]. En effet, nous constatons qu'une

documentation bactérienne était un facteur protecteur significatif sur la survie hospitalière. La mise en place d'un traitement antibiotique ciblé sur le germe causant le sepsis permettrait de sortir de l'épisode aigu de manière suffisamment efficace [72]. Néanmoins, sur le long terme cet effet protecteur se perdrait, probablement dû au fait que l'identification du germe d'un sepsis particulier, aiderait à la prise en charge du patient durant ce séjour de réanimation mais ne protégerait pas des sepsis potentiels ultérieurs.

Le taux de mortalité dans notre cohorte correspond aux taux retrouvés dans les autres réanimations hématologiques [3,7,73], que ce soit la mortalité hospitalière ( $\approx 40\%$ ) comme la mortalité à 1 an ( $\approx 60\%$ ). Ceci prouve d'une part une certaine uniformité des pratiques, et de la possibilité, malgré le caractère unicentrique de notre étude, d'extrapoler nos autres résultats à une plus grande échelle.

Les limites de notre étude sont liées en grande partie à la difficulté de définir un cadre nosologique pour les documentations virales : leurs présences à l'état latent, la réactivation asymptomatique... Comment définir de manière certaine, en pratique courante, l'imputabilité d'une maladie au virus détecté. Un faisceau d'arguments cliniques est la manière la plus simple et la plus utilisée pour les définir. Le diagnostic de certitude peu accessible, n'étant pas réalisé en pratique clinique. Ceci dû à la difficulté de réaliser, au quotidien, un prélèvement tissulaire montrant une lyse cellulaire associée à la présence de l'ADN viral dans le cytoplasme de celle-ci.

La difficulté à poser des diagnostics cliniques sur une base de données rétrospectives est aussi à prendre en compte. Malgré la présence d'un nombre important de patients dans notre étude, permettant de conforter des notions déjà présentes dans la littérature, le nombre de réactivation virale reste faible. Ceci expliquant la faible puissance sur les différents paramètres viraux retrouvés. La pneumopathie à HHV6 était la maladie virale la plus fréquemment retrouvée. Les maladies dues aux autres herpes virus ne ressortent pas probablement du fait de leurs faibles effectifs. D'ailleurs, la recherche virale n'était pas réalisée de manière systématique, sous-estimant ainsi le nombre de réactivation virale. Néanmoins, aidés de leurs sens cliniques, nos praticiens guidaient de manière orientée les prélèvements microbiologiques. Ainsi, les résultats retrouvés dans notre étude, étaient le réel reflet de notre quotidien auprès des patients.

## CONCLUSION

Chez les PHM admis en réanimation, la présence d'HHV6 impacterait le pronostic à court et à long terme.

La réactivation virale à HHV6, facteur de risque de mortalité hospitalière, serait le potentiel témoin de l'immunosuppression, au même titre que la corticothérapie, le choc septique ou la détresse d'organes. Passé l'évènement aigu, la restauration de l'immunité favoriserait l'apparition de GVH, elle-même impactant la mortalité à 1 an. Cette levée de l'immunosuppression expliquerait l'absence d'impact significatif des réactivations virales à 1 an.

La pneumopathie virale à HHV6 a un impact pronostique sur la mortalité à 1 an. Elle serait le reflet d'une atteinte d'organes augmentant la morbidité au long cours, au même titre que les séquelles de défaillances d'organes, du recours à des supports ventilatoires ou de suppléance rénale. La pneumopathie à HHV6 serait un facteur de risque de mortalité aussi robuste qu'une infection à pyocyanique ou qu'une API.

Un traitement antiviral à visée prophylactique serait associé à une meilleure survie hospitalière. Ceci pose la question de l'utilité de la mise en place d'un traitement prophylactique comme curatif.

Ainsi, le doute demeure sur l'existence d'une réelle cytopathogénicité des *Herpesviridae*, et de futures études prospectives à plus grande échelle, prenant en compte ces notions, seront nécessaires.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386. doi:10.1002/ijc.29210.
- [2] Monnereau, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 2013.
- [3] Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31:2810-8. doi:10.1200/JCO.2012.47.2365.
- [4] Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM, Hoste EA, Colardyn FA. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit Care Med* 2003;31:104-12. doi:10.1097/01.CCM.0000038213.27741.30.
- [5] Mokart D, Lambert J, Schnell D, Fouché L, Rabbat A, Kouatchet A, et al. Delayed intensive care unit admission is associated with increased mortality in patients with cancer with acute respiratory failure. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1724-9. doi:10.3109/10428194.2012.753446.
- [6] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2010;363:2091-101. doi:10.1056/NEJMoa1004383.
- [7] Mokart D, Etienne A, Esterni B, Brun J-P, Chow-Chine L, Sannini A, et al. Critically ill cancer patients in the intensive care unit: short-term outcome and 1-year mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:178-89. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02579.x.
- [8] Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens Y-E, Marqué S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008;36:690-6. doi:10.1097/CCM.0B013E318165314B.
- [9] Peigne V, Rusinová K, Karlin L, Darmon M, Femand J-P, Schlemmer B, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med* 2009;35:512-8. doi:10.1007/s00134-008-1320-4.
- [10] Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica* 2011;96:231-7. doi:10.3324/haematol.2010.031583.
- [11] Halpern AB, Culakova E, Walter RB, Lyman GH. Association of Risk Factors, Mortality, and Care Costs of Adults With Acute Myeloid Leukemia With Admission to the Intensive Care Unit. *JAMA Oncol* 2017;3:374-81. doi:10.1001/jamaoncol.2016.4858.
- [12] Keenan T, LeBlanc TW, Traeger L, Vandusen H, Abel GA, Steensma DP, et al. Outcomes for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to the Intensive Care Unit. *Blood* 2015;126:2104-2104.
- [13] Melchardt T, Weiss L, Greil R, Egle A. Viral infections and their management in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1602-13. doi:10.3109/10428194.2012.755178.
- [14] Vento S, Cainelli F, Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2008;9:982-92. doi:10.1016/S1470-2045(08)70255-9.
- [15] Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:360-70.
- [16] Contejean A, Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, et al. Increased mortality in hematological malignancy patients with acute respiratory failure from undetermined etiology: a Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire en Onco-Hématologique (Grrr-OH) study. *Ann Intensive Care* 2016;6:102. doi:10.1186/s13613-016-0202-0.

- [17] van Beers EJ, Müller MCA, Vlaar APJ, Spanjaard L, van den Bergh WM, HEMA-ICU Study Group. Haematological malignancy in the intensive care unit: microbiology results and mortality. *Eur J Haematol* 2016;97:271–7. doi:10.1111/ejh.12721.
- [18] Azoulay E, Pickkers P, Soares M, Perner A, Rello J, Bauer PR, et al. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2017;43:1808–19. doi:10.1007/s00134-017-4947-1.
- [19] Loubet P, Voiriot G, Houhou-Fidouh N, Neuville M, Bouadma L, Lescure F-X, et al. Impact of respiratory viruses in hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit: A single-center retrospective study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2017;91:52–7. doi:10.1016/j.jcv.2017.04.001.
- [20] Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One* 2014;9:e98819. doi:10.1371/journal.pone.0098819.
- [21] Nolte FS, Marshall DJ, Rasberry C, Schievelbein S, Banks GG, Storch GA, et al. MultiCode-PLx system for multiplexed detection of seventeen respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2007;45:2779–86. doi:10.1128/JCM.00669-07.
- [22] Kim H-K, Oh S-H, Yun KA, Sung H, Kim M-N. Comparison of Anyplex II RV16 with the xTAG respiratory viral panel and Seeplex RV15 for detection of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2013;51:1137–41. doi:10.1128/JCM.02958-12.
- [23] Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016;62:817–23. doi:10.1093/cid/civ1214.
- [24] Couch RB, Englund JA, Whimbey E. Respiratory viral infections in immunocompetent and immunocompromised persons. *Am J Med* 1997;102:2–9; discussion 25-26.
- [25] Chatzis O, Darbre S, Pasquier J, Meylan P, Manuel O, Aubert JD, et al. Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study. *BMC Infect Dis* 2018;18:111. doi:10.1186/s12879-018-3002-3.
- [26] Martino R, Rámila E, Rabella N, Muñoz JM, Peyret M, Portos JM, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2003;36:1–8. doi:10.1086/344899.
- [27] Beigel JH. Influenza. *Crit Care Med* 2008;36:2660–6. doi:10.1097/CCM.0b013e318180b039.
- [28] Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008;300:413–22. doi:10.1001/jama.300.4.413.
- [29] Libert N, Bigaillon C, Chargari C, Bensalah M, Muller V, Merat S, et al. Epstein-Barr virus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *Biomed J* 2015;38:70–6. doi:10.4103/2319-4170.132905.
- [30] Ong DSY, Bonten MJM, Spitoni C, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Horn J, et al. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2017;64:1204–10. doi:10.1093/cid/cix120.
- [31] Lopez Roa P, Perez-Granda MJ, Munoz P, Catalan P, Alonso R, Sanchez-Perez E, et al. A Prospective Monitoring Study of Cytomegalovirus Infection in Non-Immunosuppressed Critical Heart Surgery Patients. *PLoS One* 2015;10:e0129447. doi:10.1371/journal.pone.0129447.
- [32] Ong DSY, Spitoni C, Klein Klouwenberg PMC, Verduyn Lunel FM, Frencken JF, Schultz MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2016;42:333–41. doi:10.1007/s00134-015-4071-z.
- [33] Lopez Roa P, Hill JA, Kirby KA, Leisenring WM, Huang M-L, Santo TK, et al. Coreactivation of Human Herpesvirus 6 and Cytomegalovirus Is Associated With Worse Clinical Outcome in Critically Ill Adults. *Crit Care Med* 2015;43:1415–22. doi:10.1097/CCM.0000000000000969.
- [34] Razonable RR, Fanning C, Brown RA, Espy MJ, Rivero A, Wilson J, et al. Selective reactivation of human herpesvirus 6 variant a occurs in critically ill immunocompetent hosts. *J Infect Dis* 2002;185:110–3. doi:10.1086/324772.

- [35] Mirouse A, Vignon P, Piron P, Robert R, Papazian L, Géri G, et al. Severe varicella-zoster virus pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl* 2017;21:137. doi:10.1186/s13054-017-1731-0.
- [36] Luyt C-E, Combes A, Deback C, Aubriot-Lorton M-H, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Herpes simplex virus lung infection in patients undergoing prolonged mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:935–42. doi:10.1164/rccm.200609-1322OC.
- [37] Cook CH, Martin LC, Yenchar JK, Lahm MC, McGuinness B, Davies EA, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2003;31:1923–9. doi:10.1097/01.CCM.0000070222.11325.C4.
- [38] Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in nonimmunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541–7.
- [39] Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for adult T cell leukemia. *J Med Virol* 2011;83:702–9. doi:10.1002/jmv.22013.
- [40] Zerr DM, Boeckh M, Delaney C, Martin PJ, Xie H, Adler AL, et al. HHV-6 reactivation and associated sequelae after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2012;18:1700–8. doi:10.1016/j.bbmt.2012.05.012.
- [41] de Pagter PJA, Schuurman R, Visscher H, de Vos M, Bierings M, van Loon AM, et al. Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk factor for clinical outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2008;14:831–9. doi:10.1016/j.bbmt.2008.04.016.
- [42] Zerr DM, Corey L, Kim HW, Huang M-L, Nguy L, Boeckh M. Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;40:932–40. doi:10.1086/428060.
- [43] Aoki J, Numata A, Yamamoto E, Fujii E, Tanaka M, Kanamori H. Impact of Human Herpesvirus-6 Reactivation on Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2015;21:2017–22. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.022.
- [44] Green ML. Viral Pneumonia in Patients with Hematopoietic Cell Transplantation and Hematologic Malignancies. *Clin Chest Med* 2017;38:295–305. doi:10.1016/j.ccm.2016.12.009.
- [45] Florescu DF, Kalil AC. Cytomegalovirus infections in non-immunocompromised and immunocompromised patients in the intensive care unit. *Infect Disord Drug Targets* 2011;11:354–64.
- [46] Mariotte E, Schnell D, Scieux C, Agbalika F, Legoff J, Ribaud P, et al. Significance of herpesvirus 6 in BAL fluid of hematology patients with acute respiratory failure. *Infection* 2011;39:225–30. doi:10.1007/s15010-011-0114-8.
- [47] Busca A. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Leuk Suppl* 2012;1:S24–5. doi:10.1038/leusup.2012.15.
- [48] Saillard C, Elkaim E, Rey J, d’Incan E, Charbonnier A, Etienne A, et al. Early preemptive ICU admission for newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res* 2018;68:29–31. doi:10.1016/j.leukres.2018.02.015.
- [49] Quenot J-P, Biquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R65. doi:10.1186/cc12598.
- [50] Mokart D. Insuffisance respiratoire aiguë et syndrome de détresse respiratoire aiguë chez les patients d’onco-hématologie – Acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in onco-hematology immunocompromised patients. *Mise Au Point* 2007:6.
- [51] Greco R, Crucitti L, Noviello M, Racca S, Mannina D, Forcina A, et al. Human Herpesvirus 6 Infection Following Haploidentical Transplantation: Immune Recovery and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2016;22:2250–5. doi:10.1016/j.bbmt.2016.09.018.
- [52] Lachant DJ, Croft DP, McGrane Minton H, Prasad P, Kottmann RM. Nasopharyngeal viral PCR in immunosuppressed patients and its association with virus detection in bronchoalveolar lavage by PCR. *Respirol Carlton Vic* 2017;22:1205–11. doi:10.1111/resp.13049.

- [53] Yoshimi M, Satou Y, Mori M. A case of herpes simplex virus pneumonia detected by sputum cytodiagnosis. *Clin Case Rep* 2018;6:165–9. doi:10.1002/ccr3.1309.
- [54] Brüning T, Daiminger A, Enders G. Diagnostic value of CD45RO expression on circulating T lymphocytes of fetuses and newborn infants with pre-, peri- or early post-natal infections. *Clin Exp Immunol* 1997;107:306–11.
- [55] Rogers J, Rohal S, Carrigan DR, Kusne S, Knox KK, Gayowski T, et al. Human herpesvirus-6 in liver transplant recipients: role in pathogenesis of fungal infections, neurologic complications, and outcome. *Transplantation* 2000;69:2566–73.
- [56] Di Luca D, Katsafanas G, Schirmer EC, Balachandran N, Frenkel N. The replication of viral and cellular DNA in human herpesvirus 6-infected cells. *Virology* 1990;175:199–210.
- [57] Lemon SM, Hutt LM, Huang YT, Blum J, Pagano JS. Simultaneous infection with multiple herpesviruses. *Am J Med* 1979;66:270–6.
- [58] Hill JA, Mayer BT, Xie H, Leisenring WM, Huang M-L, Stevens-Ayers T, et al. The cumulative burden of double-stranded DNA virus detection after allogeneic HCT is associated with increased mortality. *Blood* 2017;129:2316–25. doi:10.1182/blood-2016-10-748426.
- [59] Ogata M, Kikuchi H, Satou T, Kawano R, Ikewaki J, Kohno K, et al. Human herpesvirus 6 DNA in plasma after allogeneic stem cell transplantation: incidence and clinical significance. *J Infect Dis* 2006;193:68–79. doi:10.1086/498531.
- [60] Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, et al. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2012;18:1687–99. doi:10.1016/j.bbmt.2012.05.015.
- [61] Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J, Avetisyan G, Sparrelid E, Aschan J, et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91:78–83.
- [62] Ogata M, Satou T, Kawano R, Goto K, Ikewaki J, Kohno K, et al. Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:279–85. doi:10.1038/sj.bmt.1705907.
- [63] Ogata M, Fukuda T, Teshima T. Human herpesvirus-6 encephalitis after allogeneic hematopoietic cell transplantation: what we do and do not know. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:1030–6. doi:10.1038/bmt.2015.76.
- [64] Betts BC, Young J-AH, Ustun C, Cao Q, Weisdorf DJ. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2011;17:1562–8. doi:10.1016/j.bbmt.2011.04.004.
- [65] Agut H. [Acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections: when and how to treat?]. *Pathol Biol (Paris)* 2011;59:108–12. doi:10.1016/j.patbio.2010.07.015.
- [66] Sellar RS, Peggs KS. Therapeutic strategies for cytomegalovirus infection in haematopoietic transplant recipients: a focused update. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1121–6. doi:10.1517/14712598.2014.908847.
- [67] Textoris J, Mallet F. Immunosuppression and herpes viral reactivation in intensive care unit patients: one size does not fit all. *Crit Care Lond Engl* 2017;21:230. doi:10.1186/s13054-017-1803-1.
- [68] Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013;13:260–8. doi:10.1016/S1473-3099(13)70001-X.
- [69] Saillard C, Blaise D, Mokart D. Critically ill allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients in the intensive care unit: reappraisal of actual prognosis. *Bone Marrow Transplant* 2016;51:1050–61. doi:10.1038/bmt.2016.72.
- [70] Orvain C, Beloncle F, Hamel J-F, Thépot S, Mercier M, Kouatchet A, et al. Different Impact of the Number of Organ Failures and Graft-Versus-Host Disease on the Outcome of Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients Requiring Intensive Care. *Transplantation* 2017;101:437–44. doi:10.1097/TP.0000000000001143.

- [71] Burghi G, Lemiale V, Seguin A, Lambert J, Lacroix C, Canet E, et al. Outcomes of mechanically ventilated hematology patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Med* 2011;37:1605–12. doi:10.1007/s00134-011-2344-8.
- [72] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009;136:1237–48. doi:10.1378/chest.09-0087.
- [73] Tavares M, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lengliné E, Kouatchet A, et al. Determinants of 1-year survival in critically ill acute leukemia patients: a GRRR-OH study. *Leuk Lymphoma* 2017:1–9. doi:10.1080/10428194.2017.1375106.

## ANNEXES

Virus	Présence	Réactivation Sanguine	Maladie	Pneumopathie	Encéphalite	Colite	Hépatite	Myocardite	Affection Topique	Gastrite
HHV6	65 (18)	38	45	35	2	2	2	1	1	2
CMV	38 (10)	29	21	12	2	2	0	4	1	0
HSV	41 (11)	23	24	16	1	4	0	1	2	0
EBV	24 (6,6)	22	9	1	1	0	3	1***	3	0
VZV	3 (0,8)	3	2	0	1	0	0	0	1	0
<b>Total</b>	<b>162/364 (45)</b>	<b>115/162 (71)</b>	<b>101/162 (62) *</b>	64**	7	8	5	7	8	2

**Tableau 4 : Documentation virale des *Herpesviridae***

\*101 maladies chez 78 patients

\*\*64 pneumopathies chez 48 patients

\*\*\*péricardite

Analyse Univariée	Vivant Hôpital N = 216		Décès Hôpital N = 148		p	Vivant à 1 an N = 136		Décès à 1 an N = 228		p
	N	% ou ICQ	N	% ou ICQ		N	% ou ICQ	N	% ou ICQ	
Age	59,5	[49 – 66]	60	[51 – 68]	0,34	57	[48 – 65]	60	[49 – 68]	0,062
Charlson	4	[3 – 5]	4	[3 – 6]	0,33	4	[3 – 5]	4	[3 – 6]	<b>0,023</b>
Maladie hématologique					0,25					0,10
Stade de la maladie					<b>0,024</b>					0,067
Rémission	50	23	41	28		32	24	57	27	
Diagnostic	77	36	39	26		51	38	60	28	
Progression	72	33	59	40		42	31	82	38	
Récidive	13	6	2	1,4		9	7	6	3	
Non connu	4	2	7	5		2	1,5	9	4	
Nombre de ligne de chimiothérapie	1	[1 – 2]	2	[1 – 3]	<b>0,006</b>	1	[1 – 2]	1	[1 – 3]	<b>0,01</b>
Greffe moelle osseuse										
Allogreffe	46	21	55	37	<b>0,001</b>	29	21	71	33	<b>0,017</b>
Autogreffe	38	18	26	18	1	25	18	35	16	0,62
GVH	15	7	34	23	<b>&lt;0,0001</b>	10	7	38	18	<b>0,006</b>
Aplasie à l'admission	112	52	78	53	0,82	65	48	116	55	0,22
Durée aplasie en réanimation	4	[3 – 8]	4	[2 – 8]	0,054					0,95
IGS II	45	[36 – 55]	53	[43 – 65]	<b>&lt;0,0001</b>	45	[38 – 55]	51	[40 – 61]	<b>0,001</b>
SOFA à J1	7	[5 – 9]	9	[7 – 11]	<b>&lt;0,0001</b>	7	[5 – 9]	8	[6 – 11]	<b>&lt;0,0001</b>
Hépatique > 2	10	5	8	5	0,8	6	4	11	5	0,81
Créatininémie > 2	20	9	13	9	1	15	11	18	8	0,46
Hémodynamique > 2	63	29	44	30	1	42	31	61	29	0,63
Glasgow > 2	14	6	10	7	0,9	9	6,6	14	6,5	1,00
Plaquette > 2	120	56	98	66	0,4	70	51	140	61	0,48
PaFi >2	61	28	79	53	<b>&lt;0,0001</b>	30	22	103	48	<b>&lt;0,0001</b>
Marqueurs biologiques										
CRP à J1	128	[48 – 242]	226	[113 – 336]	<b>0,001</b>	132	[44 – 237]	171	[83 – 318]	<b>0,032</b>
PCT à J1	1,6	[0,4 – 20]	5	[1 – 21]	<b>0,009</b>	1,6	[0,4 – 19]	4,3	[0,7 – 21]	<b>0,03</b>
Albuminémie à J1	25	[21 – 30]	21	[19 – 26]	<b>&lt;0,0001</b>	25	[21 – 31]	22	[19 – 27]	<b>&lt;0,0001</b>
Corticothérapie en réanimation	138	64	122	82	<b>&lt;0,0001</b>	86	63	167	78	<b>0,003</b>
Durée Corticothérapie	2	[0 – 5]	4	[2 – 9]	<b>&lt;0,0001</b>	3,5	[2 – 5]	5	[3 – 9]	<b>&lt;0,0001</b>
Antiviraux					<b>&lt;0,0001</b>					0,068
Prophylaxie	39	18	12	8		20	15	30	14	
Curatif	58	27	66	45		38	28	80	37	
Durée Antiviraux	4	[3 – 8]	4	[2 – 15]	0,22	4	[3 – 10]	5	[3 – 12]	0,18
Principal motif d'admission										
Détrese respiratoire aigue	73	34	68	46	<b>0,019</b>	40	29	95	44	<b>0,005</b>
Choc	45	21	35	24	0,52	30	22	48	22	0,94
Choc Septique	40	19	33	22	0,38	27	20	44	21	0,87
Induction de chimiothérapie	31	14	7	5	<b>0,003</b>	16	12	18	8	0,30
Durée de séjour										
En réanimation	7	[5 – 13]	8	[4 – 15]	0,73	6	[4 – 10]	8	[5 – 15]	<b>0,01</b>
À l'hôpital	32	[22 – 43]	25	[14 – 47]	0,056	29	[18 – 40]	33	[18 – 48]	0,13
Dysfonctions en réanimation										
Détrese respiratoire	113	52	131	89	<b>&lt;0,0001</b>	64	47	170	79	<b>&lt;0,0001</b>
Choc	87	40	112	76	<b>&lt;0,0001</b>	53	39	142	66	<b>&lt;0,0001</b>
Choc septique	77	36	102	69	<b>&lt;0,0001</b>	47	35	128	60	<b>&lt;0,0001</b>
Dysfonction rénale	104	48	88	60	0,056	65	48	121	57	0,14
Syndrome abdominal	35	16	13	9	<b>0,04</b>	26	19	22	10	<b>0,019</b>
Dysfonction cardiaque	12	5,6	23	16	<b>0,002</b>	8	6	27	13	<b>0,041</b>
Dysfonction hépatique	3	1,4	13	9	<b>0,001</b>	3	2,2	13	6,1	0,12
Syndrome de lyse tumorale	41	19	13	9	<b>0,007</b>	24	18	27	13	0,19
Support en réanimation										
Ventilation mécanique	103	48	126	85	<b>0,004</b>	60	44	214	94	<b>&lt;0,0001</b>
Non invasive	89	41	80	54	<b>0,008</b>	50	37	113	50	<b>0,002</b>
Invasive	50	23	109	74	<b>&lt;0,0001</b>	29	21	127	56	<b>&lt;0,0001</b>
Vasopresseurs	85	39	112	76	<b>&lt;0,0001</b>	52	38	141	62	<b>&lt;0,0001</b>
Dialyse	30	14	52	35	<b>&lt;0,0001</b>	19	14	63	28	<b>0,001</b>
Sepsis	155	72	131	89	<b>&lt;0,0001</b>	94	69	181	85	<b>0,001</b>
Documentation bactérienne	96	44	73	49	0,35	55	40	106	50	0,096
BGN	64	30	55	37	0,13	35	26	80	37	<b>0,024</b>
Non fermentant	23	11	29	20	<b>0,017</b>	10	7	40	19	<b>0,003</b>
CGP	49	23	39	26	0,42	31	23	52	24	0,75
Viral de type herpès	56	26	69	47	<b>&lt;0,0001</b>	34	25	88	41	<b>0,002</b>
Fongique	27	13	40	27	<b>&lt;0,0001</b>	9	6,6	55	26	<b>&lt;0,0001</b>
Aspergillose	10	5	26	18	<b>&lt;0,0001</b>	3	2,2	32	15	<b>&lt;0,0001</b>
Candidémie	7	3	11	7,5	0,08	3	2,2	15	7	<b>0,046</b>
Pneumocystose	9	4	8	5	0,62	2	1,5	13	6	0,055
Pneumopathie infectieuse	84	39	92	42	<b>0,001</b>	42	31	125	55	<b>0,001</b>

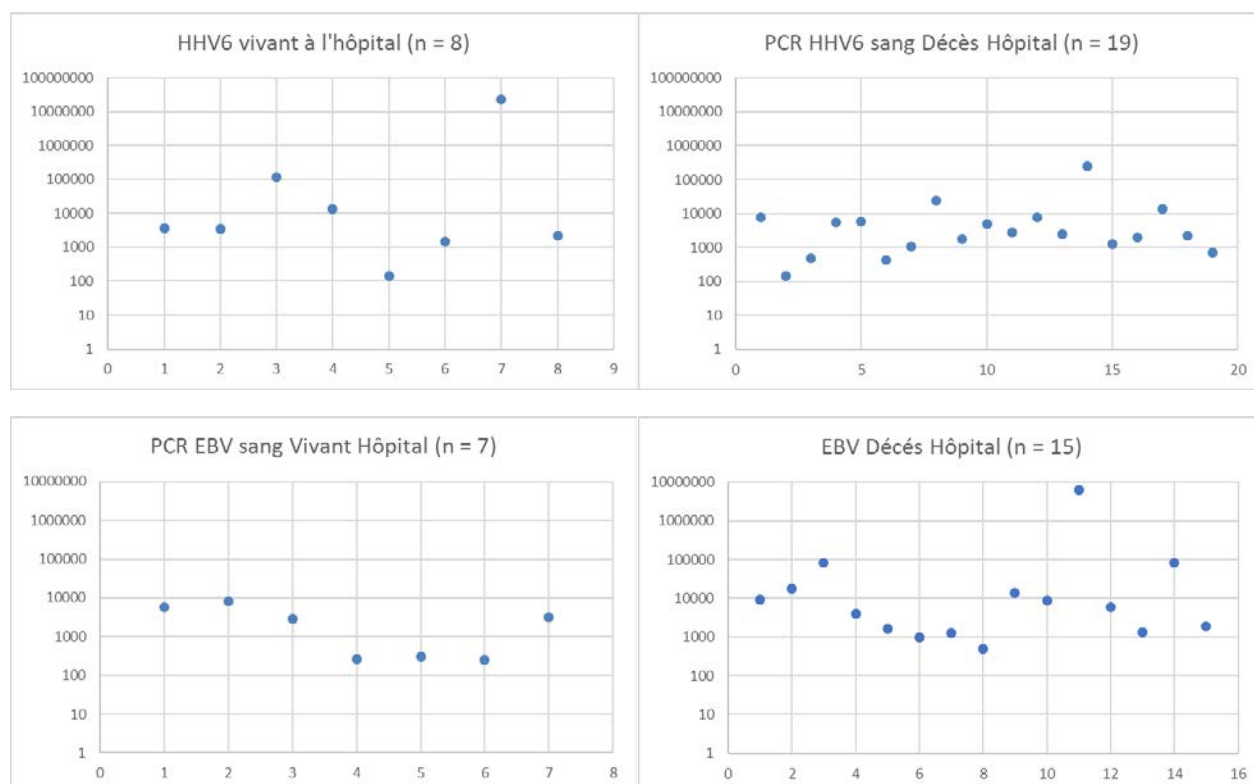
**Tableau 6 : Analyse univariée à l'hôpital et à 1 an**

\* N : Nombre de patient ou médiane – Pourcentage (%) ou Interquartile [IQR]

Herpès virus	Vivant Hôpital N = 216		Décès Hôpital N = 148		p	Vivant à 1 an N = 136		Décès à 1 an N = 228		p
	N	% ou ICQ	N	% ou ICQ		N	% ou ICQ	N	% ou ICQ	
<b>Nombre virus Herpes</b>	1	[1 – 2]	1	[1 – 2]	<b>&lt;0,0001</b>	1	[1 – 2]	1	[1 – 2]	<b>0,002</b>
<b>Présence HHV6</b>	24	11	42	28	<b>&lt;0,0001</b>	15	11	50	23	<b>0,004</b>
Maladie HHV6	18	8	27	18	<b>0,005</b>	11	8	33	15	<b>0,044</b>
Pneumopathie HHV6	12	5,5	23	16	<b>0,002</b>	6	4,4	28	13	<b>0,008</b>
Réactivation sanguine HHV6	12	5,5	26	18	<b>&lt;0,0001</b>	9	7	29	14	<b>0,042</b>
<b>Présence CMV</b>	15	7	23	16	<b>0,023</b>	8	6	29	14	<b>0,031</b>
Maladie CMV	7	3	13	9	<b>0,023</b>	2	1,5	17	8	<b>0,008</b>
Pneumopathie CMV	4	1,8	8	5	0,06	1	0,7	10	5	0,056
Réactivation sanguine CMV	11	5	16	11	<b>0,041</b>	7	5	20	9	0,15
<b>Présence EBV</b>	9	4	15	10	<b>0,041</b>	8	6	16	7,5	0,67
Maladie EBV	3	1,4	6	4	0,17	3	2,2	6	2,8	1,00
Pneumopathie EBV	1	< 1	0	0	0,41	1	0,7	0	0	0,39
Réactivation sanguine EBV	7	3	15	10	<b>0,007</b>	6	4	16	8	0,25
<b>Présence HSV</b>	25	11	16	11	0,80	13	10	25	12	0,53
Maladie HSV	13	6	10	7	0,78	8	6	13	6	1,00
Pneumopathie HSV	8	4	8	5	0,44	4	3	10	5	0,58
Réactivation sanguine HSV	11	5	12	8	0,25	5	4	17	8	0,12
<b>Présence VZV</b>	1	< 1	2	1,4	0,36	0	0	3	1,4	0,29
Maladie VZV	0	0	2	1,4	0,16	0	0	2	1	0,52
Réactivation sanguine VZV	1	< 1	2	1,4	0,36	0	0	3	1,4	0,29

**Tableau 7 : Analyse univariée des *Herpesviridae* à l'hôpital et à 1 an**

\* N : Nombre de patient ou médiane – Pourcentage (%) ou Interquartile [IQR]



**Figure 6 : Charges virales des réactivations sanguines d'HHV6 et d'EBV – à l'hôpital \*(p>0,05)**



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au 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 seront 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.