



available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REURG/>



## MISE AU POINT

# L'infection à cytomégalovirus chez le patient immunocompétent de réanimation : fièvre banale ou maladie grave ?

## Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill patient: ordinary fever or serious disease?

G. Chanques, S. Jaber\*, P.-F. Perrigault, D. Verzilli, J.-J. Eledjam

*Unité de réanimation et transplantation hépatique, département d'anesthésie-réanimation B (DAR B), hôpital Saint-Éloi, centre hospitalier universitaire de Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche. 34295 Montpellier cedex 05, France*

Disponible sur internet le 16 mars 2007

### MOTS CLÉS

Cytomégalovirus ;  
Réanimation ;  
Immunité ;  
Inflammation ;  
Fièvre ;  
Sepsis ;  
Syndrome de détresse respiratoire aigu

**Résumé** L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une pathologie fréquente bien que complexe et encore mal connue. Elle réalise une primo-infection chez 60 à 100 % des populations de pays développés, le plus souvent dans l'enfance, qui passe souvent inaperçue chez le sujet sain car asymptomatique ou responsable tout au plus d'un syndrome pseudogrippal, en dehors de cas exceptionnels. Comme les autres herpes virus, le CMV demeure dans l'organisme et peut être responsable par réactivation d'infections graves chez les patients immunodéprimés. Il existe plusieurs études réalisées la dernière décennie et objectivant également la possibilité d'une réactivation chez les patients immunocompétents à l'admission en réanimation. Les facteurs déclenchants, fréquemment rencontrés en réanimation, seraient l'inflammation ou le sepsis, associés ou non à une diminution de l'immunité. La réactivation du CMV en constituerait l'un des marqueurs biologiques puisqu'elle serait associée à une surmortalité et une surmortalité. Son rôle pathogène propre pourrait s'ajouter également au tableau pathologique par lésion tissulaire directe ou par déséquilibre immunitaire et inflammatoire. Ainsi, une infection à CMV devrait être recherchée chez les patients hospitalisés depuis plusieurs jours en réanimation, et développant une fièvre prolongée sans autre documentation, ainsi qu'en cas de SDRA, de syndrome de défaillance multiviscérale ou de toute lésion d'organe évocatrice (pneumopathie interstitielle, inflammation du tube digestif, hépatite...). Les études ultérieures détermineront l'utilité du traitement antiviral et le seuil d'antigénémie à partir duquel les patients infectés par le CMV devraient en bénéficier.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [s-jaber@chu-montpellier.fr](mailto:s-jaber@chu-montpellier.fr) (S. Jaber).

**KEYWORDS**

Cytomegalovirus;  
Intensive Care Unit;  
Immunity;  
Inflammation;  
Fever;  
Sepsis;  
Acute respiratory  
distress syndrome

**Abstract** Cytomegalovirus (CMV) infection is a current pathology but complex and rather unknown. Primary infection occurs in 60 to 100% of the developed countries population, generally during childhood and often causes little or no symptoms, unlike exceptional cases. Like other herpesviridae, CMV remains in the organism and can be responsible for serious infections in immunocompromised patients. Several studies performed last decade have been also observed that CMV reactivation could occurred in the Intensive Care Unit (ICU) settings in patients who were immunocompetent at time of the admission. Trigger factors, currently present in ICU, would be inflammation or sepsis, associated or not to an immunity decrease. Cytomegalovirus reactivation could represent a biological marker because it could be associated with a higher morbidity and mortality. Pathogenic properties of CMV could interfere with pathological pattern of the complex ICU patient because of direct tissue injury or immunity and inflammation disequilibrium. Hence, CMV infection should be checked in ICU patients after several days of hospitalisation, developing a prolonged fever without other causes, or in the case of ARDS, MOF or every suggestive end-organ disease (interstitial pneumonia, inflammation of the digestive tract, hepatitis...). Further studies are needed to determine the utility of an antiviral treatment and the level of antigenemia necessary to treat.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Le cytomégalo­virus (CMV) est responsable d'une physiopathologie complexe, encore imparfaitement connue [1]. En dehors de la maladie congénitale à inclusions cytomégali­ques qui lui a donné son nom, il a été considéré comme faiblement pathogène pendant de nombreuses années [1]. Il est responsable d'un syndrome viral bénin chez le sujet sain [2], en dehors de cas très exceptionnels [3,4]. Inversement, certains médecins le considèrent tout à fait différemment : ce sont les cancérologues, les infectiologues spécialistes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), et l'ensemble des médecins transplantateurs [5-7]. Il s'agit pour eux d'un virus redoutable responsable de méningo­encéphalite, de pneumopathie gravissime, d'hépatite aiguë grave, de syndrome fébrile. Toutes ces atteintes peuvent provoquer le décès de ces patients dont le point commun est d'être immunodéprimé [8,9].

Quelle est alors l'importance du CMV pour les médecins réanimateurs, traitant des patients « tout venant » ? S'agit-il d'un virus banal responsable tout au plus d'un fébricule, d'un virus redoutable pouvant se « cacher » derrière un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), ou encore d'un virus jouant un rôle possible dans la physiopathologie complexe du patient de réanimation ? Telles seront les questions abordées par cette mise au point qui développera successivement la physiopathologie habituelle de l'infection à CMV en dehors du patient de réanimation, les principaux outils diagnostiques, la place de l'infection à CMV chez les patients « tout venant » hospitalisés en réanimation adulte, et enfin la problématique du traitement antiviral dans ce contexte.

Nous entendons par patients « tout venant » les patients adultes classiquement non immunodéprimés à l'admission en réanimation, c'est-à-dire l'ensemble des patients à l'exclusion des patients VIH positif et ceux recevant des thérapeutiques immunosuppressives : patients transplantés, patients ayant reçu une chimiothérapie anticancéreuse récente ou patients ayant un traitement anti-inflammatoire

au long cours pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique.

## Physiopathologie (habituelle) de l'infection à CMV

### Caractéristiques du virus

Le CMV est un virus à ADN de la famille des herpesviridae, ce qui lui confère les caractéristiques communes suivantes [2] :

- être à l'origine d'une primo-infection, habituellement dans l'enfance, qui passe souvent inaperçue chez le sujet sain, car asymptomatique ou responsable tout au plus d'un syndrome pseudogrippal (comme le virus de l'herpes simplex humain, HSV), en dehors de cas exceptionnels [3,4] ;
- être présent à vie dans l'organisme infecté, dans le noyau des leucocytes pour le CMV, et plus particulièrement celui des monocytes et macrophages ;
- être responsable :
  - d'une séroprévalence très large, 60 à 100 % de la population adulte pour le CMV [10,11], avec une présence continue ou intermittente du virus dans l'ensemble des sécrétions ;
  - de syndromes récurrents (comme l'HSV, ou encore le virus VZV responsable de la varicelle ou du zona) à l'occasion d'un facteur favorisant, le plus souvent une baisse de l'immunité cellulaire (sida, transplantation, chimiothérapie anticancéreuse lourde...).

### Différents stades de l'infection à CMV

En dehors de la primo-infection, qui est définie par une infection active chez un sujet préalablement séronégatif, la classification de la pathologie à CMV correspond à des stades de gravité croissante [12] :

- infection latente : portage du génome viral (séropositive isolée) ;
- infection récurrente à CMV : présence de virus ou de protéines virales dans tout liquide ou tissu de l'organisme. On distingue la « réinfection » (nouvelle souche virale) de la « réactivation » (souche identique) ;
- maladie ou syndrome à CMV : infection à CMV accompagnée de symptômes cliniques et/ou biologiques. L'utilisation de cette entité reste controversée [12] ;
- atteinte d'un ou de plusieurs organes : il s'agit d'un diagnostic histologique mais il peut être présumé sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques, radiologiques et virologiques.

« L'infection à CMV » peut se développer plusieurs jours avant de passer ou non aux stades plus avancés et symptomatiques de la « pathologie à CMV ». C'est pourquoi il est possible d'administrer un traitement antiviral dit « préemptif » dès le stade de l'infection, avant l'apparition de symptômes [13]. L'atteinte d'organe (entérocologie, gastrite, œsophagite, hépatite, pneumopathie interstitielle, myocardite, chorioretinite, méningoencéphalite) est déterminée par l'effet cytopathogène du CMV qui demeure encore mal connu [1]. Celui-ci est objectivé par l'examen histologique qui retrouve des cellules infectées augmentées de taille avec une grosse inclusion dans le noyau en forme d'œil d'oiseau (inclusion cytomégalique) [2]. Curieusement, certains organes, siège de la réplication virale, sont peu ou pas endommagés, même chez le patient immunodéprimé (glandes salivaires) [1]. Par ailleurs, la primo-infection, en dehors du patient immunodéprimé ou du fœtus, s'accompagne rarement d'une mort cellulaire, ce qui permet probablement au virus de se répliquer [1].

Chez le patient transplanté, par ordre de fréquence dans l'origine épidémiologique de la pathologie à CMV, on observe la primo-infection chez les receveurs séronégatifs de donneurs séropositifs, la réactivation chez des patients déjà séropositifs, la transfusion sanguine, et enfin rarement la contamination communautaire ou nosocomiale par la salive [14].

### Déterminants de la réplication virale

Les déterminants de la réplication virale à l'origine de la récurrence sont imparfaitement connus [1]. On ne sait pas s'il existe une production virale permanente qui demeure très localisée du fait d'une immunité protectrice correcte, ou bien si le virus ne subsiste dans la cellule que dans un état génomique latent [1]. La production virale serait alors déclenchée par un stimulus inflammatoire par exemple. L'interaction du cycle viral avec la réponse immunitaire et inflammatoire de l'organisme est par ailleurs extrêmement complexe, faisant intervenir de nombreux médiateurs comme les prostaglandines et les cytokines [1, 15]. L'exemple du *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  est particulièrement illustratif (Fig. 1). Ainsi, un syndrome inflammatoire source de sécrétion élevée de TNF- $\alpha$  pourrait stimuler la réplication du CMV qui, à son tour, stimulerait la synthèse de ce même médiateur [1]. Celui-ci, associé à l'effet cytopathogène viral, contribuerait à aggraver les

dommages cellulaires de certains organes comme le poumon. De même, un second cercle « vicieux » serait figuré par l'élévation de la quantité de virus produit du fait de l'immunosuppression cellulaire, elle-même en partie aggravée par la réplication virale (Fig. 1). Il existerait ainsi un équilibre complexe entre réplication virale et immunité cellulaire [16], toute baisse importante de l'immunité pouvant rompre cet équilibre et déclencher une réplication virale [15]. Ce mécanisme expliquerait en partie « l'immunodépression acquise de réanimation » associée à la présence d'une antigénémie CMV positive (cause ou conséquence ? cf. infra).

### Outils diagnostiques de l'infection à CMV

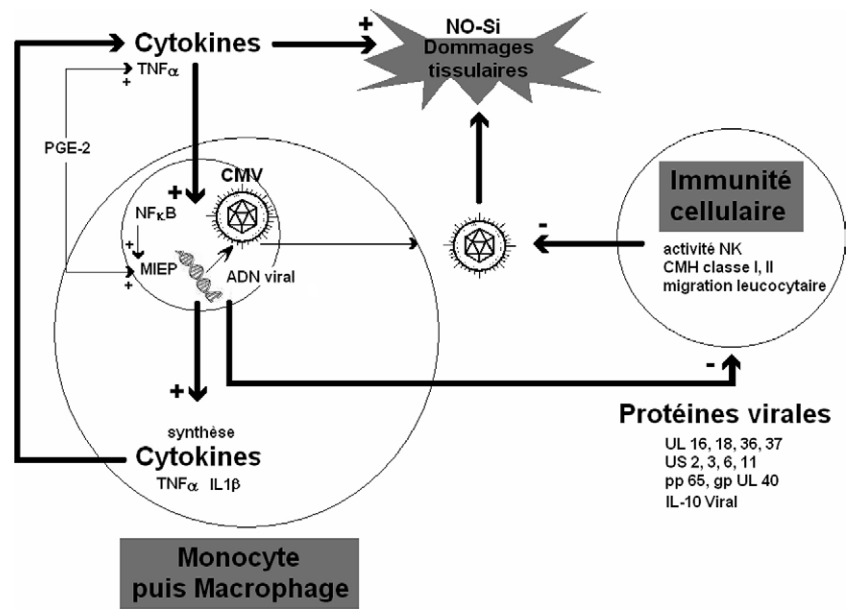
Si la clinique et les examens complémentaires sont indispensables pour évoquer le diagnostic d'une maladie à CMV (Tableau 1), le diagnostic de l'activation virale est réalisé par des techniques spécifiques : culture virale et *polymerase chain reaction* (PCR) sur tout type de prélèvement (sang, liquide bronchoalvéolaire (LBA), liquide céphalo-rachidien (LCR), lésion buccale ou digestive, tissu...), et par l'antigénémie pp65 [9]. Il s'agit d'un examen réalisé au laboratoire de virologie à partir d'un échantillon de sang périphérique ou de LCR [17]. En cas de réplication virale intraleucocytaire, un automate met en évidence, par immunofluorescence, la phosphoprotéine pp65. Une quantification des leucocytes infectés est ensuite effectuée sous microscope. Une antigénémie positive définie par la présence d'au moins une cellule infectée pour 2  $10^5$  leucocytes [17] permet de poser le diagnostic d'infection à CMV sans différencier une primo-infection d'une réinfection (ou réactivation) virale. La sensibilité est de 89 %, la spécificité de 100 % [18,19] et le délai d'attente du résultat est inférieur à six heures [17]. L'antigénémie est validée dans l'indication du traitement préemptif du CMV au cours du sida et chez le patient transplanté [20,21]. Réalisées en 6 à 48 heures, les techniques de PCR détectant l'ADN viral dans tout type de tissu ont une sensibilité élevée (95-100 %) mais une spécificité plutôt basse. Malgré une valeur prédictive négative élevée (100 %), l'utilité clinique pourrait être limitée par une valeur prédictive positive basse (54 %) [18,19,22]. Les résultats de PCR varient en outre beaucoup selon le laboratoire nécessitant une standardisation avant une utilisation plus générale [9].

Enfin, le diagnostic de primo-infection à CMV est déterminé par la mise en évidence de particules virales chez un patient séronégatif, associée à une séroconversion (IgM puis IgG) [12]. Chez un patient CMV séropositif, l'élévation significative du taux des IgG anti-CMV (> 4 fois le taux initial) est évocateur d'une réactivation virale mais est un indicateur trop tardif [9].

### L'infection à CMV chez les patients « tout venant » hospitalisés en réanimation

#### Populations à risque et incidence

Lorsque le Pape Jean Paul II a perdu près de 3 l de sang, grièvement blessé par balles, celui-ci a été polytransfusé



**Figure 1** Interaction du cycle viral avec la réponse immunitaire et inflammatoire. Le TNF- $\alpha$  stimulerait le MIEP situé sur l'ADN viral par l'intermédiaire du NF $\kappa$ B. La réplication virale stimulerait à son tour la synthèse de cytokines entretenant un premier cercle d'activation. Cela contribuerait également aux dommages cellulaires par l'activation de la NO-Si et par l'effet cytopathogène viral propre. La PGE-2 stimulerait à la fois la production de TNF- $\alpha$  et le MIEP. Enfin, il existerait un équilibre complexe entre l'immunité cellulaire et la réplication du virus qui développerait dans le temps une adaptation pour y échapper (évasion immunologique). En cas d'une diminution de l'immunité cellulaire, la réplication virale augmenterait, ce qui pourrait aggraver l'immunosuppression cellulaire par synthèse de protéines virales. Les protéines virales inhiberaient l'activité des cellules NK, la fonction protéique des complexes majeurs d'histocompatibilité, la migration leucocytaire, l'activation des cytokines et leur réponse. Le CMV augmenterait également la susceptibilité des cellules hôtes à l'apoptose. CMV : cytomégalo virus ; MIEP : Major Immediate Early Promoter ; TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$  ; NF $\kappa$ B : nuclear factor  $\kappa$ B ; IL : interleukine ; NO - Si : monoxide d'azote-synthétase inductible ; NK : natural killer ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité ; UL, US : protéines transcrites à partir des régions UL ou US de l'ADN viral ; pp, gp : phospho- et glycoprotéines virales.

Examen	Résultat
Clinique	Fièvre prolongée Adénopathies, hépatosplénomégalie, arthromyalgies Diarrhée, érosions et ulcères labiobuccaux... [2]
Biochimie	Cytolyse hépatique, cytolysé myocardique (rare) [2]
Hématologie	Leucopénie, thrombopénie [2]
Radiographie et scanner thoraciques	Pneumopathie interstitielle, SDRA [33,49-51]
Scanner, IRM cérébraux, électroencéphalogramme, ponction lombaire	Encéphalite, syndrome de Guillain-Barré [52]
Endoscopie digestive	Œsophagite, gastrite, entérocolite [53,54]
Fond d'œil	Choriorétinite [55]
Microbiologie	Absence de documentation bactériologique, mycologique ou parasitologique [33,38]

durant une intervention de six heures. Les suites ont été favorables avec une sortie à j22. Mais 17 jours plus tard, le souverain pontife a été réhospitalisé pour un syndrome fébrile inexpliqué. Le diagnostic révéla au grand public une maladie à... CMV. L'histoire de l'infection à CMV chez les patients « tout venant » hospitalisés en réanimation adulte est indissociable de la pratique transfusionnelle périopératoire. Ainsi, à la fin des années 1980, Domart et al. [23] avaient fait le diagnostic d'infection à CMV chez 23 patients parmi 115 non immunodéprimés (20 %) présentant une médiastinite à la suite d'une chirurgie cardiaque. Seuls

8 des 23 patients étaient CMV séropositifs. Le mécanisme avancé était donc essentiellement la primo-infection liée à la transfusion périopératoire [23]. Le risque transfusionnel est actuellement très limité depuis la transfusion de produits déleucocytés [24,25]. La transfusion reste cependant l'un des vecteurs théoriques par la présence toujours possible de quelques leucocytes infectés. Si les patients immunodéprimés séronégatifs pour le CMV demeurent une indication de transfusion sanguine issue de donneurs CMV négatifs [5], cette pratique est cependant débattue dans certaines situations depuis la déleucocytation [7,24].



En dehors de la transfusion, plusieurs études évaluant l'infection à CMV chez les patients de réanimation ont été menées la dernière décennie (Tableau 2). En effet, les patients « tout venant » de réanimation, non immunodéprimés à l'admission, présentent fréquemment des anomalies profondes de leur immunité, déterminées par leur pathologie ou leur traitement [26,27]. Une proportion élevée de patients développe un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) accompagné pour certains d'un état de choc [28]. Celui-ci est associé à une libération de catécholamines et de glucocorticoïdes dans la circulation systémique [29]. Au cours du SIRS et du syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatrice (CARS), la fonction immunitaire peut être sévèrement altérée [28,30,31]. La réactivation du CMV pourrait être un indicateur de l'« immunosuppression acquise en réanimation » [28], voire interférer de manière importante avec la physiopathologie complexe du patient de réanimation (voir chapitre précédent et Fig. 1). Ainsi, certains auteurs ont montré que le TNF- $\alpha$ , qui est l'un des médiateurs centraux les plus importants dans la physiopathologie du sepsis, pouvait induire une réactivation du CMV [32]. Il paraît alors raisonnable de considérer l'infection à CMV chez les patients de réanimation comme un diagnostic possible en cas de fièvre inexplicée, de diarrhée, de SDRA ou de syndrome de défaillance multiviscérale. Toutefois, les études cliniques ayant évalué la fréquence et le pronostic associé de l'infection à CMV chez les patients de réanimation montrent des résultats conflictuels (Tableau 2).

Certaines études rapportent une incidence allant de 17 à 35 % [23,33-36], alors que d'autres montrent une incidence très basse, voire l'absence d'infection à CMV [37-41]. Ces résultats contraires peuvent être expliqués par des différences dans la méthodologie, la population de patients étudiés, ainsi que les techniques et le moment du diagnostic d'infection à CMV par rapport à l'admission. Les études qui n'ont pas rapporté d'infection à CMV (Tableau 1) n'utilisaient pas de critères spécifiques d'inclusion le plus souvent [37,39-41], et/ou un petit nombre de patients [37]. De plus, ces études avaient davantage recherché le CMV les premiers jours de l'hospitalisation en réanimation (deux à cinq jours après l'admission en moyenne) [37,39,40], contrairement aux études qui rapportaient un taux significatif d'infections à CMV. Ces dernières avaient en effet recherché l'infection virale plus tardivement au cours du séjour (> 15 jours en moyenne) [23,33,36,38]. Seuls Cook et al. [38,41] ont rapporté une incidence plutôt basse de l'infection à CMV (< 10%) bien qu'ils aient inclus dans leurs deux études un nombre important de patients et recherché le CMV tardivement au cours du séjour en réanimation (Tableau 1). Cela pourrait être expliqué en partie par la méthode diagnostique utilisée, la culture virale, moins sensible que les autres techniques (PCR et/ou antigénémie) (Tableau 1).

Dans l'étude prospective de Heininger et al., une infection à CMV a été diagnostiquée chez 20 patients, soit 36 % de la population étudiée [35]. Cette étude évaluait l'incidence et les facteurs de risque de l'infection à CMV chez des patients « immunocompétents » de réanimation, séropositifs pour le CMV, après traumatisme ou chirurgie majeure, en réalisant systématiquement de façon hebdo-

madaire une recherche virale par PCR. Récemment, nous avons mené une étude rétrospective sur six années et demi, avec cas témoins appariés sur le sexe, l'âge, l'IGS II, le motif d'admission et l'année d'admission, chez 237 patients « immunocompétents » à l'admission en réanimation et dont l'antigénémie CMV avait été recherchée pour un syndrome fébrile prolongé (> 72 heures) sans documentation bactériologique, mycologique ou parasitologique [36]. Dans cette population qui était large mais ciblée, l'infection à CMV était diagnostiquée dans les  $20 \pm 12$  jours suivant l'admission chez 40 patients (17 %) (Fig. 2), ce qui confirme le caractère plutôt tardif de l'infection à CMV.

## Facteurs de risque

Heininger et al. qui ont comparé 20 patients développant une infection à CMV à 36 patients dont la recherche virale était restée négative, ont trouvé une association significative entre la positivité de la PCR CMV et le sepsis à l'admission d'une part, et la présence d'une néoplasie (40 % des patients CMV positif) d'autre part [35]. Il s'agissait d'une étude menée chez des patients strictement chirurgicaux. Dans l'étude de Jaber et al., qui portait sur une population mixte, médicochirurgicale, il n'a pas été retrouvé d'association entre le sepsis à l'admission, la néoplasie et l'infection à CMV, mais il s'agissait d'une étude cas témoin avec appariement sur le score de gravité et sur le motif d'admission [36]. Quoi qu'il en soit, les patients infectés par le CMV étaient « sévères » à l'admission comme l'indiquent un score de gravité IGS II à  $51 \pm 16$ , un taux de sepsis à 63 %, et un pourcentage de néoplasie à 25 %. Concernant la fréquence des néoplasies dans le groupe CMV, Papazian et al. retrouvaient également un taux de 25 % [33]. Toutes ces études complémentaires illustrent la relation entre l'infection à CMV et la sévérité de la pathologie à l'admission. Jaber et al. ont observé que l'infection à CMV était associée à un taux plus élevé d'insuffisance rénale (58 vs 33 % ;  $p = 0,02$ ) et de prescription de corticoïdes à posologie anti-inflammatoire (55 vs 33 % ;  $p = 0,04$ ) [36]. L'utilisation de corticoïdes a également été retrouvée comme facteur de risque indépendant d'infection à CMV dans l'étude prospective de Cook et al., ainsi que le sexe féminin, et la présence d'une pneumopathie [41].

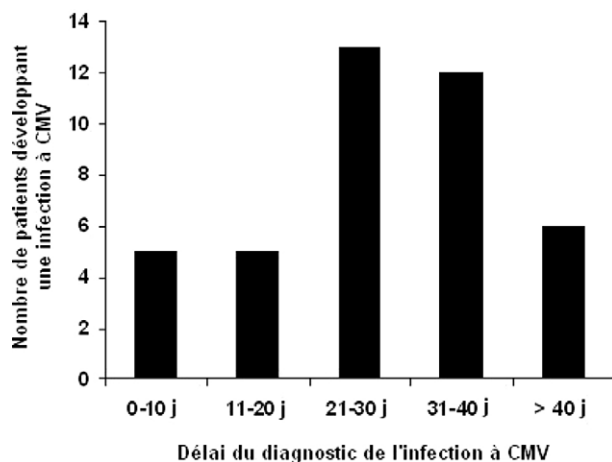
## Pronostic et infection à CMV

Si le CMV est connu pour être une cause importante de morbidité et de mortalité chez les patients VIH ou immunodéprimés dans le cadre d'une transplantation d'organe, la pathogénicité du CMV chez les patients septiques [34] ou porteurs d'une néoplasie demeure encore peu claire [7]. Des données récentes suggèrent cependant un lien entre le CMV et le développement de l'inflammation ou encore la diminution de l'immunité [15,16]. Dans l'étude de Jaber et al. [36], les patients qui développaient une infection à CMV avaient une durée de ventilation mécanique plus élevée ( $35 \pm 27$  jours vs  $24 \pm 20$  jours ;  $p = 0,03$ ), une durée de séjour en réanimation plus élevée ( $41 \pm 28$  jours vs  $31 \pm 22$  jours ;  $p = 0,04$ ), un taux d'infections nosocomiales plus élevé (75 vs 50 % ;  $p = 0,04$ ) et un taux de mortalité plus élevé (50 vs 28 %,  $p = 0,02$ ). Heininger et al. [35] rap-

**Tableau 2** Études évaluant l'infection à CMV chez les patients de réanimation adulte non immunodéprimés à l'admission (adapté de [36])

Auteur, année, référence	Réanimation	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nombre de patients étudiés (n)	Prévalence de l'infection à CMV n (%)	Méthode de recherche	Délai de l'infection à CMV ou de recherche du CMV moyenne (jours) ± SD, médiane (jours)*, intervalle**	Mortalité (%)
Domart et al., 1990 [23]	M-C	Rétrospective	Médiastinite après chirurgie cardiaque	115	29 (25)	Culture du sang et des urines	37 ± 22 [9-98]**	55
Papazian et al., 1996 [33]	M-C	Prospective	PAV sans documentation bactériologique	86	25 (29)	Biopsie pulmonaire ou autopsie ± culture	22 ± 9 18* [10-40]**	NA
Stéphan et al., 1996 [37]	M-C	Prospective	Ventilation mécanique	23	0 (0)	Culture et PCR du sang ± LBA	5 [1-41]** (blood) 10 [1-41]** (BAL)	NA
Kutza et al., 1998 [34]	C	Prospective	Sepsis	34	11 (32)	PCR du sang et pp65 Ag	4* [1-23]** (PCR) 11* [1-23]** (pp65 Ag)	64
Cook et al., 1998 [38]	C	Rétrospective	Sepsis sans documentation bactériologique	142	12 (8)	Culture du sang ± des sécrétions bronchiques ± LBA	30 ± 5	66
Heininger et al., 2001 [35]	C	Prospective	Séropositivité CMV avec un score IGS II > 40	56	20 (35)	Culture et PCR du sang ± sécrétions bronchiques	11	55
Desachy et al., 2001 [39]	M-C	Prospective	Patients avec et sans SDM	96	1 (1)	PCR du sang et pp65 Ag	2 ± 2 [0-11]**	NA
Razonable et al., 2002 [40]	M-C	Prospective	Pas de critère spécifique	120	1 (1)	PCR du sang	4	NA
Cook et al., 2003 [41]	C	Prospective	Pas de critère spécifique	104	10 (9)	Culture du sang et des sécrétions bronchiques	28 ± 4	50
Jaber et al., 2005 [36]	M-C	Rétrospective Cas-contrôle	Fièvre prolongée sans documentation bactériologique	237	40 (17)	pp65 Ag	20 ± 12 20* [1-44]**	50

PAV : pneumopathie acquise sous ventilateur ; SDM : syndrome de défaillance multiviscérale ; IGS II : index de gravité simplifié II ; M-C : médicocirurgicale ; C : chirurgicale, PCR : *polymerase chain reaction* ; LBA : lavage bronchoalvéolaire ; NA : non applicable ; pp65 Ag : antigénémie pp65.



**Figure 2** Délai du diagnostic de l'infection à CMV depuis l'admission à l'hôpital exprimé par intervalles de dix jours, obtenu chez 40 patients [36].

portaient des résultats similaires, avec une durée de séjour (23 vs 30 jours,  $p = 0,03$ ) et un taux de mortalité (36 vs 55 %, *ns*) plus élevés chez les patients infectés par le CMV.

### L'infection à CMV est-elle une cause ou une conséquence ?

Toutes les études qui retrouvent une incidence significative d'infection à CMV en réanimation [23,33,35,36], ont porté sur des populations de patients « fragiles » avec une immunité probablement diminuée [26]. De même, l'incidence élevée de sepsis doit être rapprochée des études récentes sur l'interaction complexe entre le CMV et les médiateurs de l'inflammation [1,15,16]. Kutza et al. [34] ont observé dans une étude prospective longitudinale menée chez 34 patients septiques un taux élevé d'infection à CMV (32,4 %) et ont montré que les patients CMV positifs avaient des taux plus élevés de TNF- $\alpha$  et d'interleukine-1 $\beta$  que les patients sans infection à CMV [34].

On peut alors s'interroger si le fait d'observer un taux plus élevé d'infections nosocomiales, comme dans notre étude, signifie que l'infection constitue l'un des stimuli de l'activation virale, ou si l'activation virale témoigne d'un statut immunitaire diminué, qui rend le patient davantage susceptible à la survenue d'infections nosocomiales.

L'étude de Papazian et al. [33] relève d'une problématique similaire. Ces auteurs avaient démontré la possibilité de lésions tissulaires déterminées par le CMV chez 86 patients immunocompétents de réanimation ventilés pour un SDRA et sans documentation infectieuse bactérienne. Vingt-cinq patients (29 %) avaient des signes histologiques spécifiques de pneumopathie à CMV sur la biopsie pulmonaire ou l'autopsie. Le délai moyen entre l'admission et le diagnostic était de  $22 \pm 9$  jours [33]. Il est ainsi difficile de savoir si l'infection à CMV survient dans un contexte d'inflammation et/ou d'immunodépression qui stimule sa réactivation (épiphénomène), ou si le CMV détermine réellement une pathologie propre, compliquant le pronostic du patient hospitalisé en réanimation [42].

Au minimum, la réactivation du CMV pourrait être un marqueur de gravité (inflammation, immunosuppression)

expliquant la surmorbidity et la surmortalité associées. Néanmoins, Cook et al. [41] montraient par analyse multivariée dans une étude prospective que la durée de séjour en réanimation n'était pas un facteur indépendant associé à l'infection à CMV, alors que l'infection à CMV était un facteur indépendant d'augmentation de la durée de séjour. De plus, ces auteurs [43] ont récemment montré que, trois semaines après ligature et ponction caecales expérimentales, des souris séropositives pour le CMV murin développaient toutes une réactivation à CMV et avaient à l'autopsie un taux de fibrose pulmonaire et des concentrations de médiateurs pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , d'interleukine-1 $\beta$ ...) plus élevés que les souris séronégatives pour le CMV. Un traitement préventif par ganciclovir permettait de bloquer l'expression de TNF- $\alpha$  et le développement de la fibrose pulmonaire. Ces résultats pourraient ouvrir une voie de recherche intéressante chez les patients de réanimation.

### Principes du traitement antiviral

Compte tenu des incertitudes concernant le rôle pathogène propre du CMV chez les patients « immunocompétents » hospitalisés en réanimation, il est difficile de proposer un traitement antiviral systématique quelle que soit la situation clinique et le résultat virologique. Ainsi, pour un patient asymptomatique ou fébrile de manière isolée et qui développe une infection (réactivation) à CMV avec quelques cellules positives pour l'antigénémie, il est probablement souhaitable dans un premier temps de surveiller le patient en attendant le reste du bilan microbiologique et d'éliminer toutes les autres causes de fièvre (toxicité des antibiotiques, syndrome thrombotique, syndrome malin des neuroleptiques, hyperthyroïdie...) [44]. Dans l'expérience des auteurs, certains patients fébriles, qui conservaient une antigénémie positive inférieure à 10 cellules sur une semaine et qui n'avaient pas d'autre cause de fièvre retrouvée, sont devenus aapyrétique dans les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement antiviral. Cependant, ce traitement devrait être réservé en priorité aux patients avec une antigénémie élevée (> 10-15 cellules infectées [11]) associé à des signes lésionnels (biologie perturbée, SDRA, colite avec diarrhée). Dans tous les cas, le traitement antiviral doit être discuté en termes de bénéfices/risques car il comporte une toxicité [14], un coût [20] et un risque d'émergence de virus résistants [45].

Le traitement préventif de la réactivation à CMV chez les patients les plus « fragiles » ne peut pas être conseillé à la lecture des données actuelles, mais pourrait être une voie de recherche intéressante.

Le traitement antiviral d'attaque de l'infection à CMV du patient « non immunodéprimé » hospitalisé en réanimation est, en l'absence de données spécifiques, calqué sur le traitement d'attaque de l'infection chez le patient immunodéprimé. Il fait appel en première intention au ganciclovir (Cymévan<sup>®</sup>) [13]. Cet antiviral virostatique, analogue assez toxique de la déoxyguanine, agit en bloquant la synthèse de l'ADN viral [14]. Il est indiqué en traitement d'attaque uniquement par voie intraveineuse stricte (irritation locale importante en cas d'extravasation). La posologie est adaptée selon les recommandations des patients immunodéprimés

(5 mg/kg par 12 heures pendant 14 à 21 jours). Le principal effet secondaire est une pancytopenie (neutropénie surtout) qui est dose dépendante et survient habituellement après plusieurs jours de traitement [14]. Bien que réversible, elle nécessite de surveiller quotidiennement la numération formule sanguine. La forme orale du ganciclovir n'est plus commercialisée depuis peu. Elle a été remplacée par sa prodrogue, le valganciclovir (Rovalyte®), qui offre l'avantage d'une meilleure biodisponibilité [46]. La posologie des traitements antiviraux et la possibilité de débiter le traitement d'attaque par voie orale chez les patients de réanimation nécessitent des études spécifiques. En réanimation, l'adaptation posologique se heurte au problème fréquent que constituent une dysfonction rénale sévère et l'utilisation de techniques d'épuration extrarénale. Le ganciclovir est davantage épuré par l'hémodiafiltration continue que par la dialyse intermittente [47] mais la variabilité nécessiterait dans l'idéal de surveiller les taux plasmatiques [48]. La durée d'administration du traitement d'attaque et le relais éventuel à visée prophylactique devraient être adaptés au cas par cas chez ce type de patient. Les auteurs préconisent un traitement d'attaque par voie intraveineuse pendant 10 à 14 jours, sans traitement de relais si l'antigénémie se négative.

## Conclusion

L'infection à CMV est une pathologie complexe et encore mal connue. Elle est susceptible de se développer, essentiellement par réactivation, chez de nombreux patients immunocompétents de réanimation, eu égard à la grande fréquence de séroprévalence dans la population adulte. Les facteurs déclenchants, fréquemment rencontrés en réanimation, seraient l'inflammation ou le sepsis, associés ou non à une diminution de l'immunité. La réactivation du CMV pourrait en constituer l'un des marqueurs biologiques. Son rôle pathogène propre s'ajouterait au tableau pathologique par lésion tissulaire directe ou par déséquilibre immunitaire et inflammatoire. Ainsi, une infection à CMV devrait être recherchée chez les patients hospitalisés depuis plusieurs jours en réanimation, et développant une fièvre prolongée sans autre documentation, ainsi qu'en cas de SDRA, de syndrome de défaillance multiviscérale ou de toute lésion d'organe évocatrice. Les études ultérieures détermineront l'utilité du traitement antiviral et le seuil des outils diagnostiques à partir duquel les patients infectés par le CMV devraient en bénéficier.

## Références

- [1] Sweet C. The pathogenicity of cytomegalovirus. *FEMS Microbiol Rev* 1999;23:457-82.
- [2] Crumpacker CS, Wdha S. Cytomegalovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1786-801.
- [3] Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell D. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6.
- [4] Prösch S, Schielke E, Reip A, Meisel H, Volk H, Einhäupl K, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) encephalitis in an immunocompetent young person and diagnostic reliability of HCMV DNA PCR using cerebrospinal fluid of nonimmunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* 1998;36:3636-40.
- [5] Masur H, Kaplan J, Holmes K, Service USPH, America IDSA. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002;137:435-78.
- [6] Razonable R, Emery V. Management of CMV infection and disease in transplant patients. 27-29 February 2004. *Herpes* 2004;11:77-86.
- [7] Sandherr M, Einsele H, Hebart H, Kahl C, Kern W, Kiehl M, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051-9.
- [8] Jacobson M, Mills J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;108:585-94.
- [9] Rowshani A, Bemelman F, van Leeuwen E, van Lier R, ten Berge I. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381-6.
- [10] Pass R. Epidemiology and transmission of cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1985;152:243-8.
- [11] Sepkowitz K. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002;34:1098-107.
- [12] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:1094-7.
- [13] Fishman J, Rubin R. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
- [14] Slifkin M, Doron S, Snyderman D. Viral prophylaxis in organ transplant patients. *Drugs* 2004;64:2763-92.
- [15] Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *J Intern Med* 2006;259:219-46.
- [16] Mocarski E. Immunomodulation by cytomegaloviruses: manipulative strategies beyond evasion. *Trends Microbiol* 2002;10:332-9.
- [17] Bein G, Bitsch A, Hoyer J, Kirchner H. The detection of human cytomegalovirus immediate early antigen in peripheral blood leucocytes. *J Immunol Methods* 1991;137:175-80.
- [18] Tanabe K, Tokumoto T, Ishikawa N, Koyama I, Takahashi K, Fuchinoue S, et al. Comparative study of cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay, polymerase chain reaction, serology, and shell vial assay in the early diagnosis and monitoring of CMV infection after renal transplantation. *Transplantation* 1997;64:1721-5.
- [19] Murray B, Amsterdam D, Gray V, Myers J, Gerbasi J, Venuto R. Monitoring and diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1448-57.
- [20] Kusne S, Grossi P, Irish W, St\_George K, Rinaldo C, Rakela J, et al. Cytomegalovirus PP65 antigenemia monitoring as a guide for preemptive therapy: a cost effective strategy for prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1125-31.
- [21] Carton JA, Rodriguez-Guardado A, Melon S, Maradona JA, De-Ona M, Asensi V. Cytomegalovirus antigenemia surveillance in the treatment of cytomegalovirus disease in AIDS patients. *J Chemother* 1999;11:195-202.
- [22] Storch G, Buller R, Bailey T, Ettinger N, Langlois T, Gaudreault-Keener M, et al. Comparison of PCR and pp65 antigenemia assay with quantitative shell vial culture for detection of cytomegalovirus in blood leukocytes from solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 1994;32:997-1003.



- [23] Domart Y, Trouillet JL, Fagon J, Chastre J, Brun-Vézinet F, Gibert C. Incidence and morbidity of cytomegalovirus infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery. *Chest* 1990;97:18-22.
- [24] Bowden R, Slichter S, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G, et al. A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995;86:3598-603.
- [25] Py J. Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2003;12:564-74.
- [26] Moine P, Asehnoune K, Edouard A, Payen D. Immunomodulation et sepsis – impact de l'agent pathogène. *Réanimation* 2003;12:182-91.
- [27] Edouard A, Tadié J, Asehnoune K, Moine P. Particularités des polytraumatisés à l'égard des infections nosocomiales. *Réanimation* 2003;12:227-34.
- [28] Bone R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125:680-7.
- [29] Tamion F, Richard V, Lyoumi S. Gut ischemia and mesenteric synthesis of inflammatory cytokines after hemorrhagic or endotoxic shock. *Am J Physiol* 1997;273:314-21.
- [30] Bone R. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991;115:457-69.
- [31] Bone R. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
- [32] Prösch S, Staak K, Stein J, Liebenthal C, Stamminger T, Volk H, et al. Stimulation of the human cytomegalovirus IE enhancer/promoter in HL-60 cells by TNF $\alpha$  is mediated via induction of NF-kappaB. *Virology* 1995;208:197-206.
- [33] Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:280-7.
- [34] Kutza A, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1076-82.
- [35] Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in non-immunosuppressed critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:541-7.
- [36] Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. *Chest* 2005;127:233-41.
- [37] Stéphane F, Méharzi D, Ricci S, Fajac A, Clergue F, Bernaudin JF. Evaluation by polymerase chain reaction of cytomegalovirus reactivation in intensive care patients under mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1996;22:1244-9.
- [38] Cook CH, Yenchar JK, Kraner TO, Davies EA, Ferguson RM. Occult herpes family viruses may increase mortality in critically ill surgical patients. *Am J Surg* 1998;176(4):357-60.
- [39] Desachy A, Ranger\_Rogez S, François B, Venot C, Traccard I, Gastinne H, et al. Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin Infect Dis* 2001;32:197-203.
- [40] 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.
- [41] Cook C, Martin L, Yenchar J, Lahm M, McGuinness B, Davies E, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2003;31:1923-9.
- [42] Guery B, d'Escrivan T, Georges H, Legout L, Leroy O, Viéet N, et al. Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent. *Réanimation* 2004;13:226-37.
- [43] Cook C, Zhang Y, Sedmak D, Martin L, Jewell S, Ferguson R. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med* 2006;34:842-9.
- [44] Hanna J, Danel V, Saviuc P. Hyperthermie du syndrome malin des neuroleptiques, du syndrome sérotoninergique, ou liée à l'ecstasy: approche thérapeutique. *Réanimation* 2001;10:412-7.
- [45] Baldanti F, Lurain N, Gerna G. Clinical and biologic aspects of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs. *Hum Immunol* 2004;65:403-9.
- [46] Cvetkovic R, Wellington K. Valganciclovir: a review of its use in the management of CMV infection and disease in immunocompromised patients. *Drugs* 2005;65:859-78.
- [47] Bouliou R, Bastien O, Bleyzac N. Pharmacokinetics of ganciclovir in heart transplant patients undergoing continuous venovenous hemodialysis. *Ther Drug Monit* 1993;15:105-7.
- [48] Kishino S, Takekuma Y, Sugawara M, Shimamura T, Furukawa H, Todo S, et al. Liquid chromatographic method for the determination of ganciclovir and/or acyclovir in human plasma using pulsed amperometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;780:289-94.
- [49] de Maar E, Verschuuren E, Harmsen M, The T, van Son W. Pulmonary involvement during cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients. *Transpl Infect Dis* 2003;5:112-20.
- [50] Franquet T, Lee K, Müller N. Thin-section CT findings in 32 immunocompromised patients with cytomegalovirus pneumonia who do not have AIDS. *Am J Roentgenol* 2003;181:1059-63.
- [51] Jones A, du Bois R, Wells A. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 2: interstitial lung disease. *Thorax* 2003;58:361-4.
- [52] Griffiths P. Cytomegalovirus infection of the central nervous system. *Herpes* 2004;11(Suppl 2):95A-104A.
- [53] Goodgame R. Viral infections of the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:292-300.
- [54] Torres H, Kontoyannis D, Bodey G, Adachi J, Luna M, Tarrand J, et al. Gastrointestinal cytomegalovirus disease in patients with cancer: a two decade experience in a tertiary care cancer center. *Eur J Cancer* 2005;41:2268-79.
- [55] Wiegand T, Young L. Cytomegalovirus retinitis. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:91-110.