

L'infection à CMV chez le PVVIH

Ghada Mhamdi
Pr Rim Abdelmalek

Cas clinique

- ▶ Femme
- ▶ 39 ans
- ▶ Sans ATCDs
- ▶ Tabagique
- ▶ Transférée du service de Réanimation
- ▶ Pneumocystose inaugurale d'une infection VIH



Cas clinique

- ▶ Elle était à J8 de
 - ▶ Cotrimoxazole à dose optimale
 - ▶ **Dexaméthasone 40 mg/j**
 - ▶ HBPM préventif

- ▶ Évolution initiale favorable
 - ▶ diminution des besoin en O₂
 - ▶ Apyrexie
 - ▶ La patiente n'a pas été intubée



Cas clinique

- ▶ Examen à L'admission
 - ▶ T: 38°C
 - ▶ Candidose buccale
 - ▶ FC: 105 bp/min
 - ▶ FR: 25 c/min
 - ▶ AP: râles crépitants aux bases pulmonaires
 - ▶ GCS: 15/15



Cas clinique

▶ Biologie

- ▶ Lymphopénie à 330/ μ l
- ▶ Pas d'anémie
- ▶ CRP: 15 mg/l
- ▶ GDS (sous O₂: 4 l/min)
 - ▶ Alcalose respiratoire compensée
 - ▶ hypoxémie (PaO₂= 40 mmHg)
- ▶ CV: 3.600.000 copies/ml ; CD4: 9 cell/ μ l





Question 1

- ▶ Quels diagnostics évoquer?
 1. Embolie pulmonaire
 2. Kaposi pulmonaire
 3. Staphylococcie pulmonaire
 4. Pneumopathie à CMV
 5. Cryptococcose pulmonaire



Réponse

- ▶ Quels diagnostics évoquer?
 1. Embolie pulmonaire
 2. Kaposi pulmonaire
 3. Staphylococcie pulmonaire
 4. Pneumopathie à CMV
 5. Cryptococcose pulmonaire



Cas clinique

- ▶ **Angio-TDM Thoracique**
 - ▶ Pas d'embolie pulmonaire
 - ▶ Lésions de pneumopathie infiltrante diffuses
 - ▶ Plages d'hyperdensité en verre dépoli bilatérale



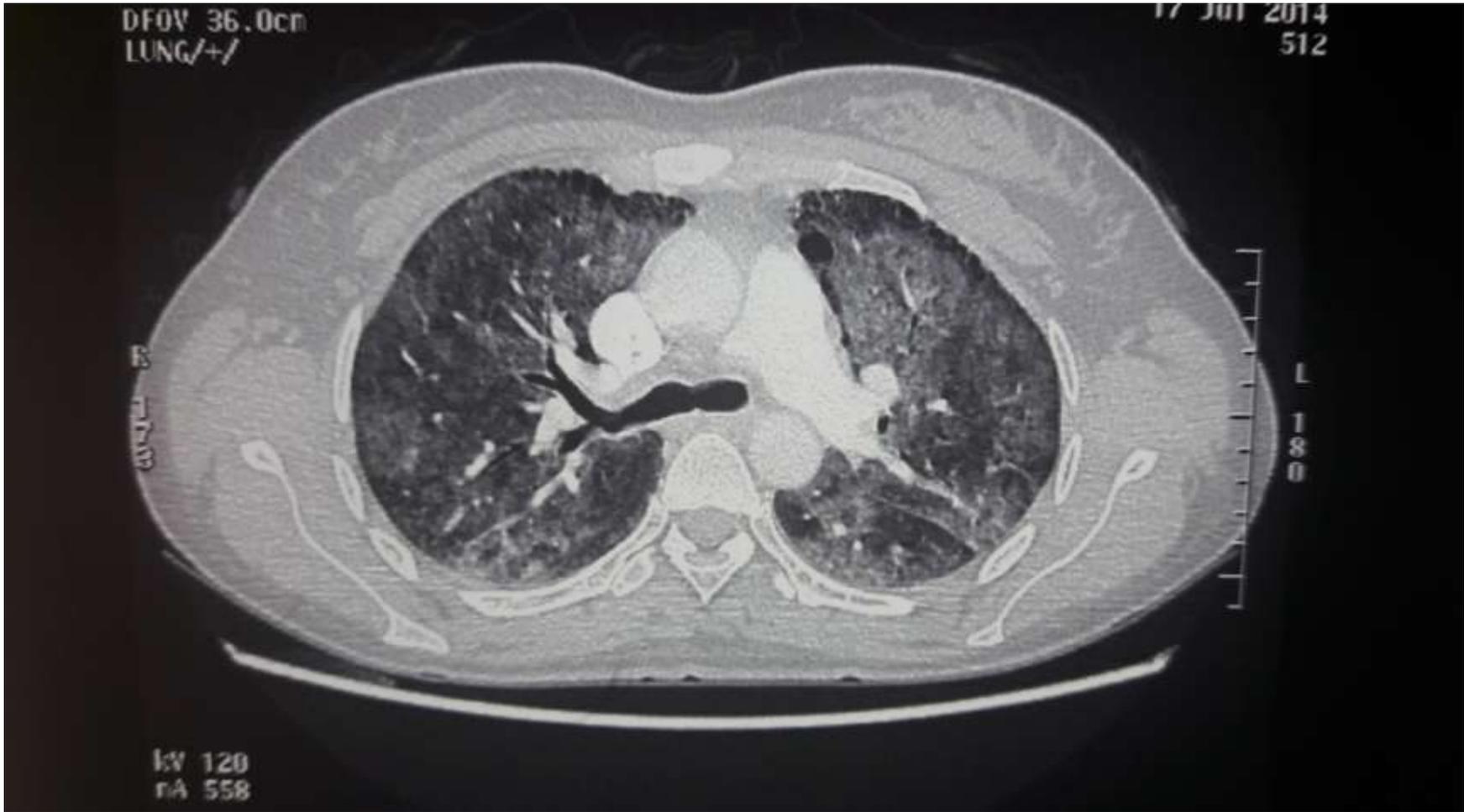
DFOV 36.0cm
LUNG/+/

17 Jul 2014
512

24 11/13/14

L
180

kV 120
mA 558





Cas clinique :

➤ On a fortement évoqué :

Une Pneumopathie à CMV



CMV

- ▶ Herpesviridae
- ▶ Prévalence élevée
 - ▶ 90% des homosexuels
 - ▶ 70% des UDI
 - ▶ 100% des adultes (pays en voie de développement)
- ▶ Infection pendant la phase orale ++
- ▶ Quiescence dans les cellules macrophagiques
- ▶ Maladie: réactivation++



Infection – maladie ?

Infection

- ▶ **Infection Latente**
présence du génome du CMV dans la cellule sans réplication
- ▶ **Infection Active**
réplication dans le sang ou dans les organes cibles
 - ▶ Marqueurs biologiques de réplication : **virémie +**
 - ▶ (Antigénémie pp65 + , PCR +)

Maladie

- ▶ Marqueurs virologiques d'infection à CMV (virémie+++)
- ▶ Signes cliniques / invasion tissulaire (Fièvre / atteinte viscérale / perturbations biologiques..)



Question 2

- ▶ Quels en seraient les facteurs prédisposants
 1. CD4 < 50 cell/ μ l
 2. La pneumocystose
 3. Le sexe féminin
 4. Le tabac
 5. La corticothérapie prolongée



Réponse

- ▶ Quels en seraient les facteurs prédisposants
 1. **CD4 < 50 cell/ul**
 2. La pneumocystose
 3. Le sexe féminin
 4. Le tabac
 5. **La corticothérapie prolongée**



La pneumopathie à CMV

- ▶ A évoquer de principe devant
 - ▶ Le terrain
 - ▶ Les CD4 < 50 cell/ μ l
 - ▶ L'absence d'amélioration sous Cotrimoxazole
 - ▶ L'administration de corticoïdes
 - ▶ A forte dose
 - ▶ De durée prolongée



La pneumopathie à CMV

- ▶ Complication grave dans un contexte
 - ▶ d'allogreffe de moelle osseuse
 - ▶ de transplantation d'organe
- ▶ Initialement décrite dans le cadre du sida
- ▶ Pathogénie longtemps discutée



La pneumopathie à CMV

▶ Récemment

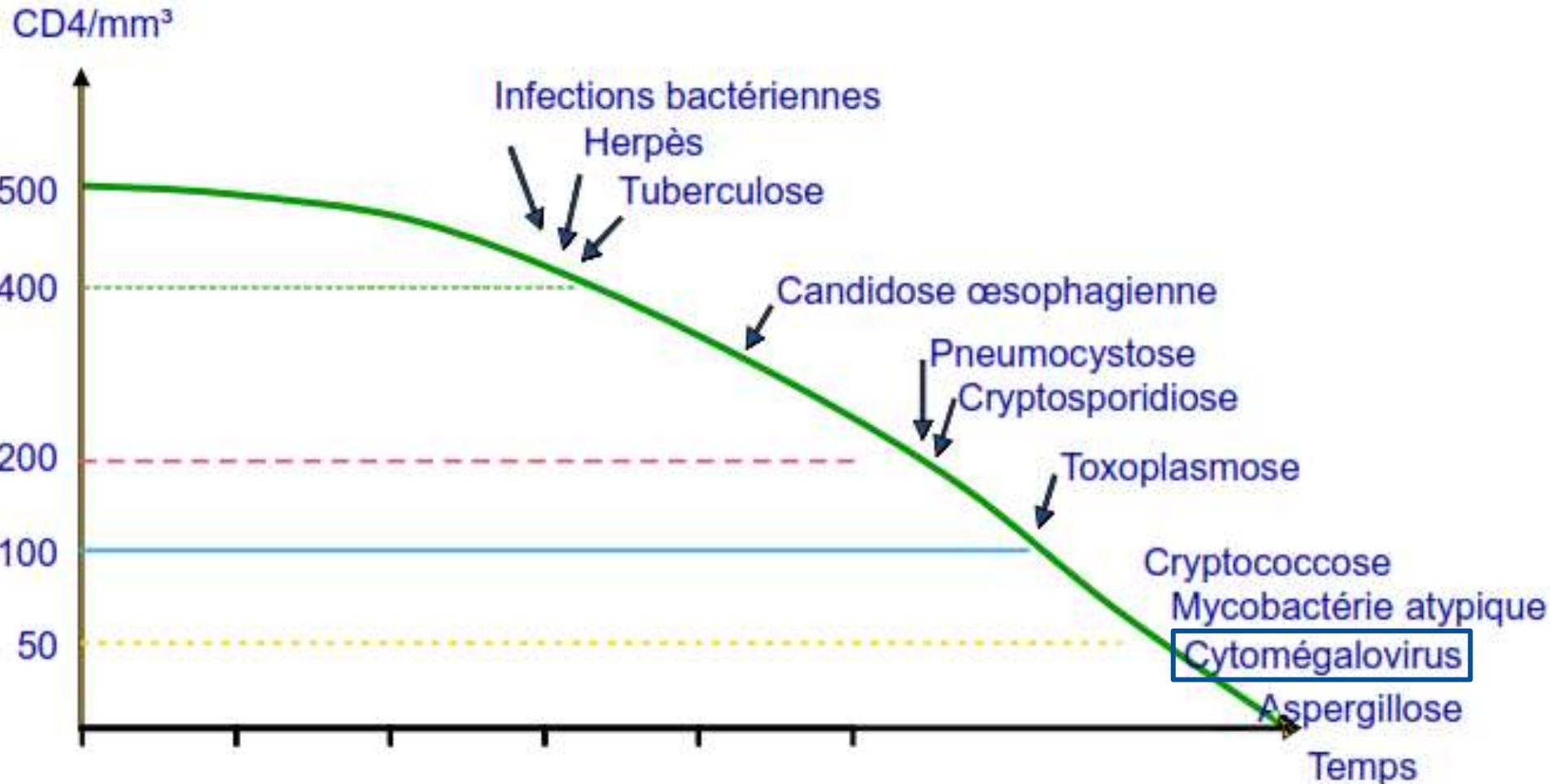
- ▶ reconsidérée comme cause possible de décès par infection opportuniste chez les PVVIH

▶ Fréquemment

- ▶ Association à une pathologie préexistante
 - ▶ Infection bactérienne
 - ▶ Pneumocystose
 - ▶ Maladie de Kaposi
 - ▶ Rejet du greffon



Infection tardive



La pneumopathie à CMV

- ▶ À l'atteinte pulmonaire peut s'associer des troubles
 - ▶ Hématologiques
 - ▶ Oculaires
 - ▶ Hépatiques
 - ▶ Digestifs
 - ▶ Neurologique



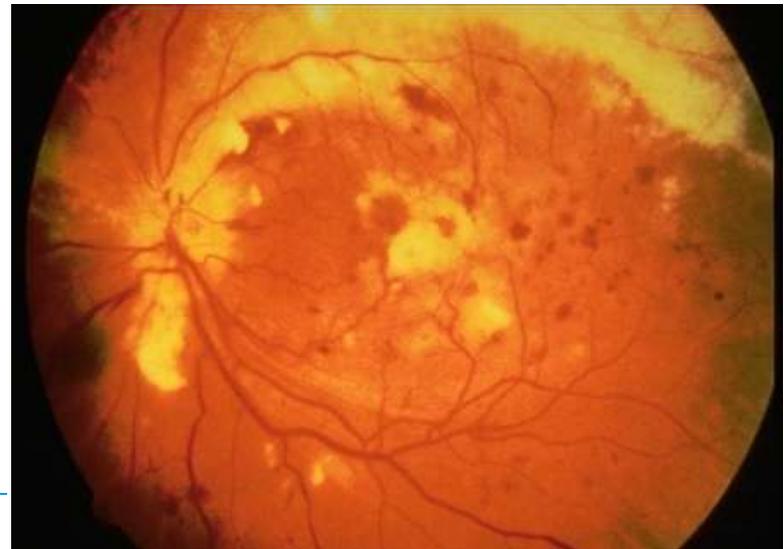
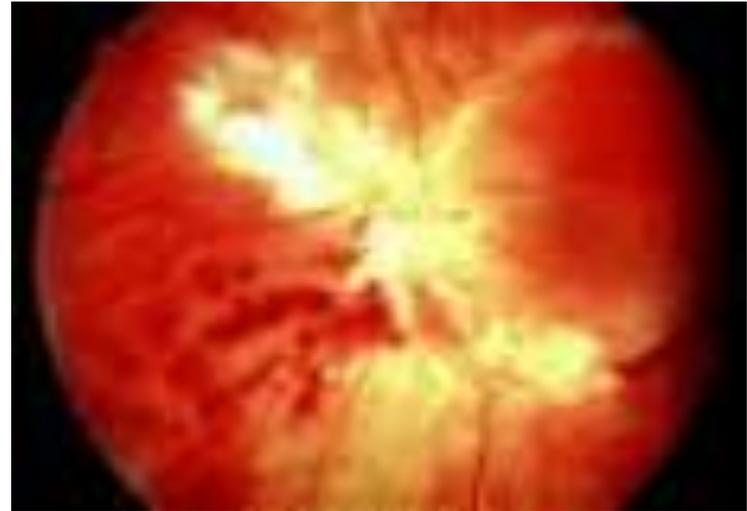
CMV et VIH

▶ Rétinite

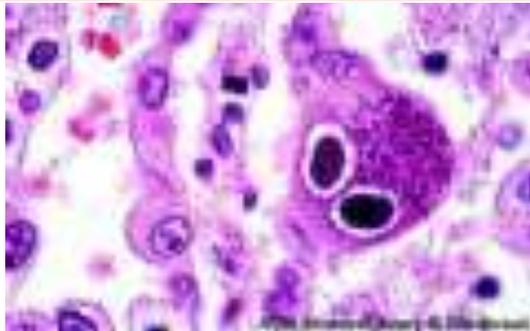
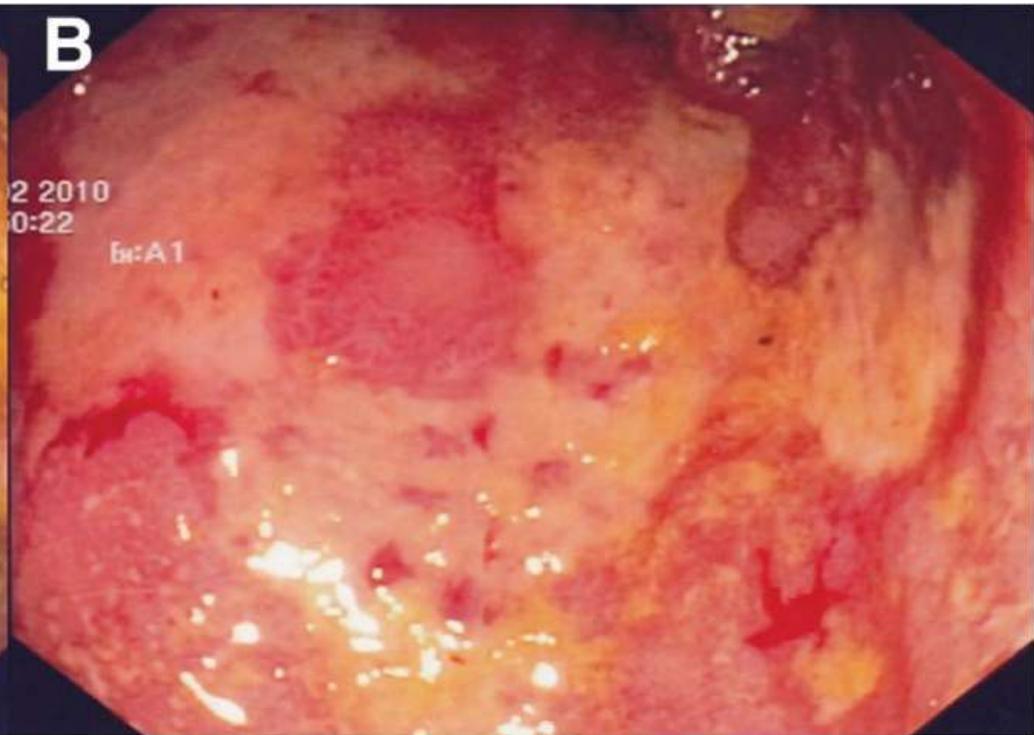
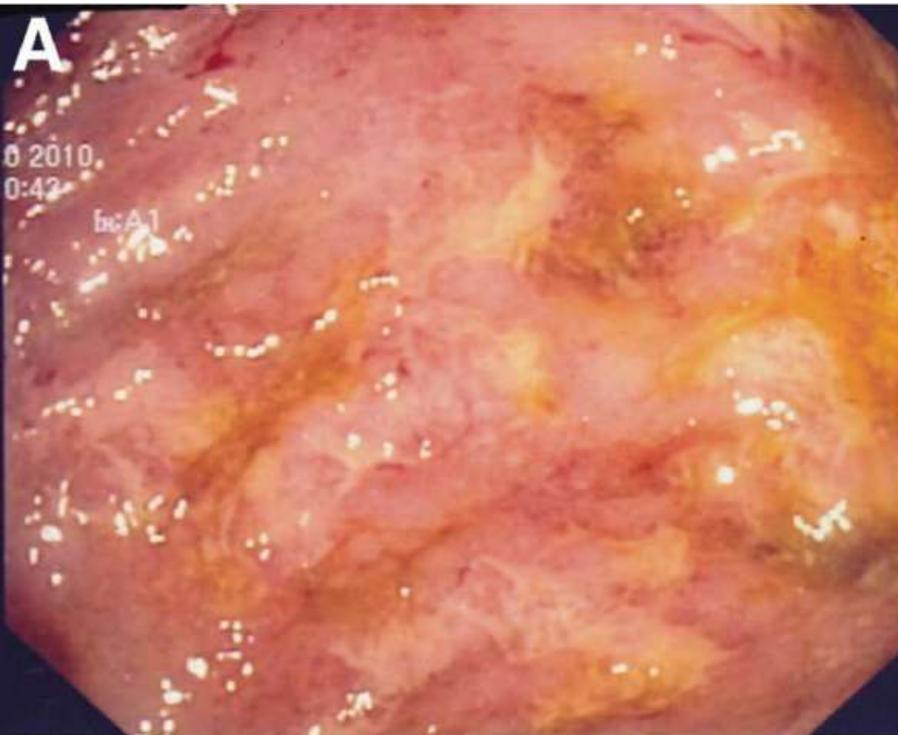
- ▶ 30% des PVVIH dont $CD4 < 50 \text{ c}/\mu\text{l}$
- ▶ Formes asymptomatiques entre 31 - 44%
- ▶ Dépistage systématique par FO ++
- ▶ Diagnostic facile
- ▶ Traitement accessible
- ▶ Prévention primaire: ARV pour garder $CD4 > 100 \mu\text{l}$
- ▶ Unilatérale 2/3, bilatérale 1/3



Rétinite à CMV



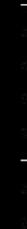
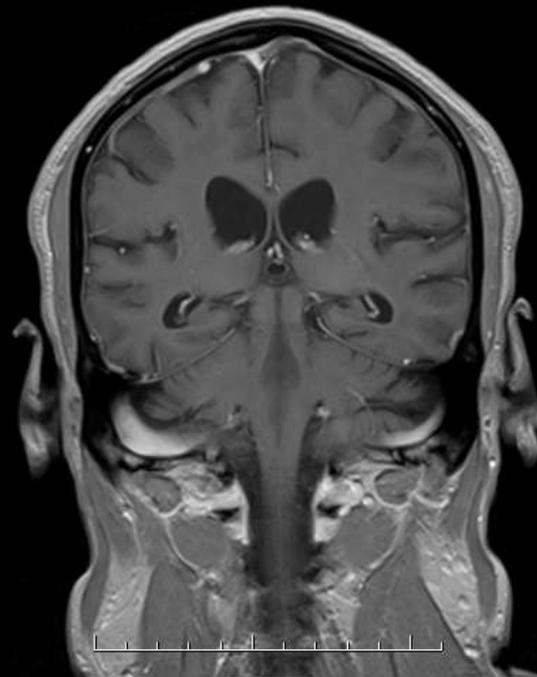
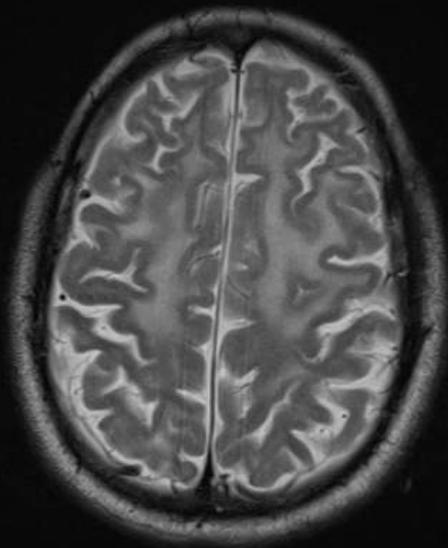
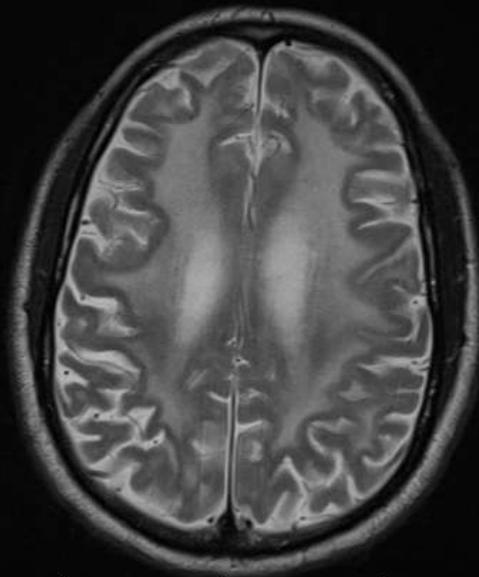
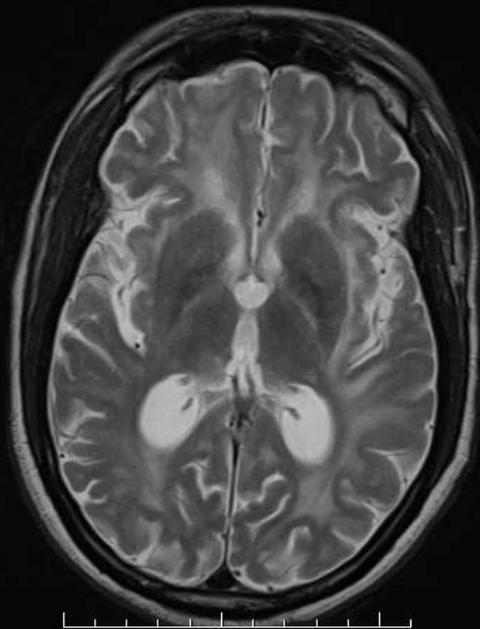
CMV et VIH



CMV et VIH

- ▶ Encéphalite et autres atteintes SNC
 - ▶ Polyradiculopathie ascendante
 - ▶ Encéphalite (confusion, léthargie)
 - ▶ Ventriculite





Question 3

▶ Comment confirmer le diagnostic?

1. Sérologie CMV
2. Biopsie bronchique
3. PCR CMV sur sang périphérique
4. PCR CMV sur LBA
5. Virurie



Réponse

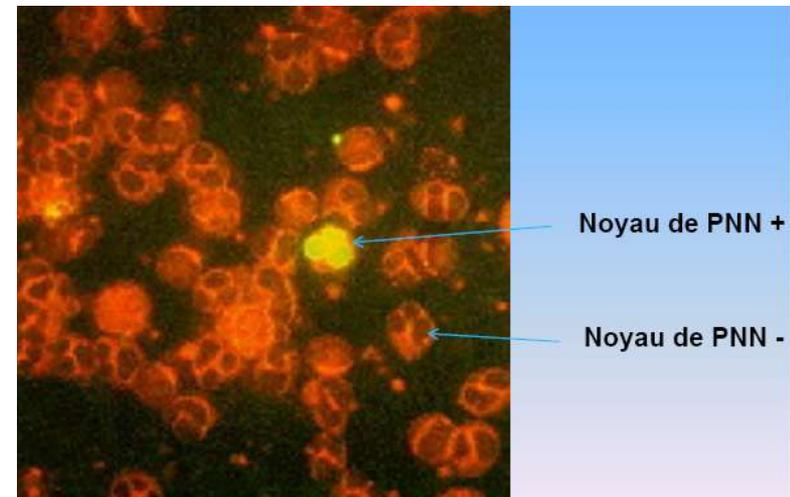
▶ Comment confirmer le diagnostic?

1. Sérologie CMV
2. Biopsie bronchique
3. PCR CMV sur sang périphérique
4. PCR CMV sur LBA
5. Virurie



La pneumopathie à CMV

- ▶ Le diagnostic de pneumopathie à CMV est confirmé
 - ▶ Culture
 - ▶ Uniquement sur fibroblastes humains embryonnaires
 - ▶ Sous 5% de CO₂
 - ▶ Peu pratiqué en routine
 - ▶ Antigénémie pp65
 - ▶ Sur leucocytes
 - ▶ De moins en moins utilisée
 - ▶ Sensibilité < PCR



*Hardie DR, Korsman SN, Hsiao NY. J Virol Methods. 2013



Diagnostic

- ▶ Une PCR (CMV) positive : **Le Gold standard**
 - ▶ dans le sang (Seuil : 1 000-10 000 copies/ml)
et/ou
 - ▶ Dans le lavage broncho-alvéolaire :
 - ▶ Intérêt discutable de la charge virale locale sauf si très élevée
 - ▶ Prudence en cas de charge virale faible
- ▶ dans la PCA / rétinite



Diagnostic

- ▶ La valeur prédictive positive reste faible pour la PCR et l'antigénémie pp65 sanguines *

*Hardie DR et al. J Virol Methods. 2013

- ▶ La PCR sur PCA est par contre fortement corrélée à l'existence d'une infection active
 - ▶ Sensibilité 91%
 - ▶ Spécificité 99%

Scheepers MA et al. ScientificWorldJournal. 2013



Charge virale

- ▶ Nécessité d'une **interprétation clinique** des données de la biologie moléculaire => Deux paramètres essentiels à interpréter
 - ▶ La charge virale initiale
 - ▶ La vitesse de changement de la CVP



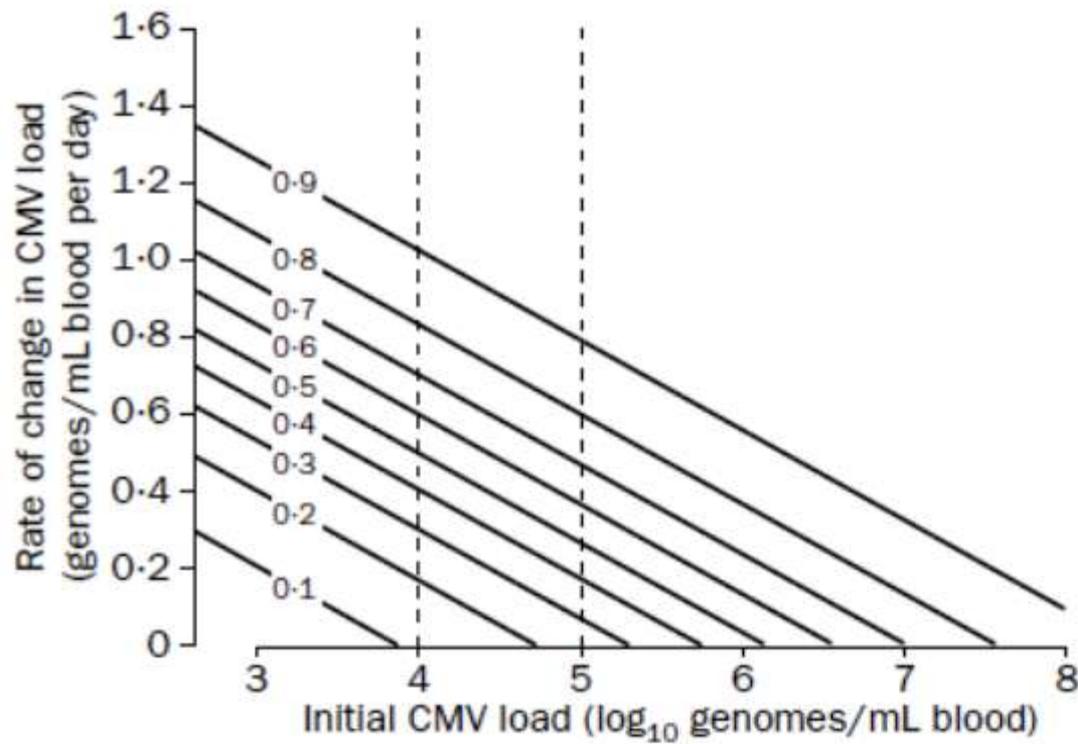
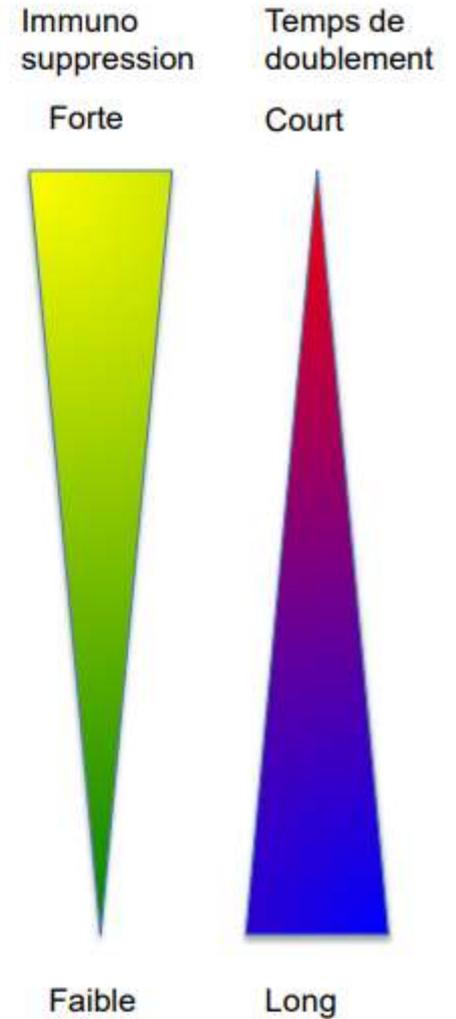


Figure 3: Contour plot relating the probability of CMV disease to Initial CMV load and rate of Increase in CMV load



Emery et al (2000) Lancet 355:2032-36 Boeckh et al., (2010)

Charge virale

▶ Charge virale

- ▶ 100-500 copies/ml: signification clinique ?? → pas de corrélation avec le développement de la maladie
- ▶ Charges virale faible : situation fréquente et difficile à interpréter
- ▶ Rarement : charge virale élevée (> 10000):
 - ▶ forte corrélation avec une infection active
 - ▶ Patients profondément immunodéprimés
 - ▶ Infection sévère



Charge virale

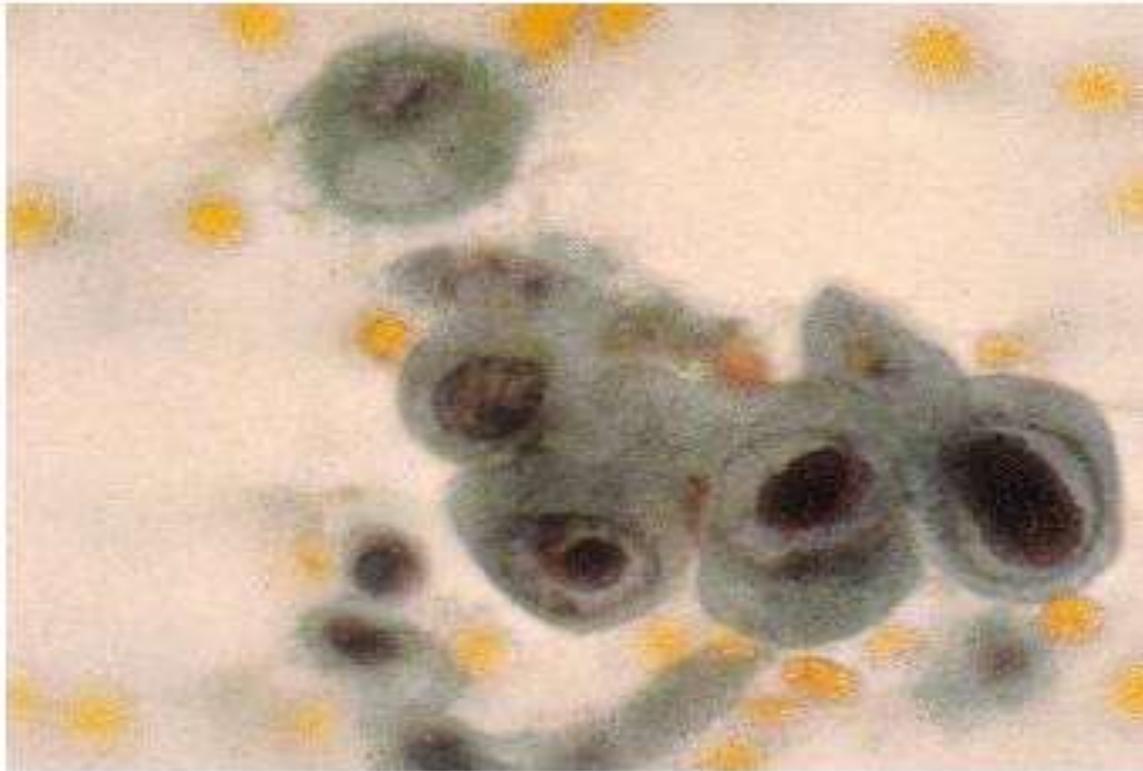
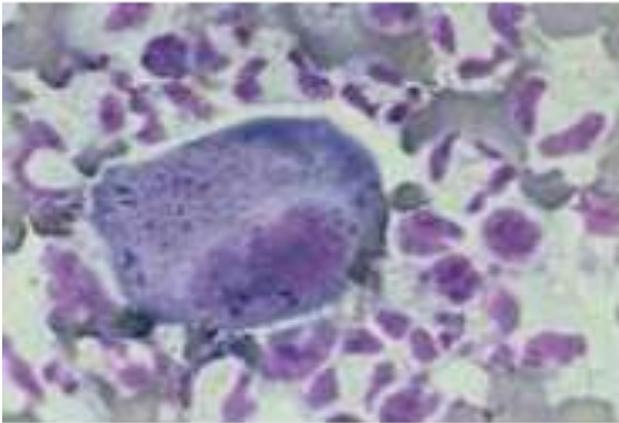
- ▶ La vitesse de changement de la CVP
 - ▶ CV < 1000 copies/ml, changement < 5 fois (0,7 log)
 - ▶ reflètent rarement changements cliniques importants
 - ▶ CV > 1000 copies/ml, changement 3 fois (0,5 log)
 - ▶ peut être significatif
 - ▶ Contrôles virologique / 5-7 jours (T_{1/2} ADN: 3-8 jours)

▶ Colleen S. Kraft et al. Medical Microbiology.2012



Histologie

- Une preuve histologique : pneumopathie / colite ..



Et la sérologie?

- ▶ Le diagnostic sérologique a peu de valeur chez les patients immunodéprimés tels que les PVVIH et les greffés
- ▶ L'évolution favorable sous traitement adapté constitue la seule preuve dans un grand nombre de cas
 - ▶ Pays à faible revenus
 - ▶ Plateforme technique limitée



Cas clinique

- ▶ Pour notre patiente
 - ▶ Sérologie CMV : positive à IgM
 - ▶ PCR CMV : positive à 7142 UI/ml (3,85 log)
 - ▶ Le LBA n'a pas été réalisé devant l'hypoxie



Question 4

- ▶ Quelle est votre Conduite à tenir?

Molécule/Posologie/Durée

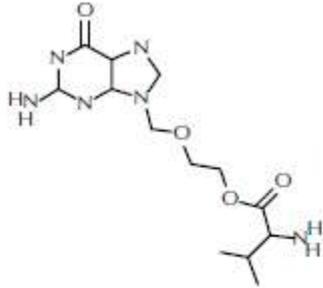


Protocole d'attaque

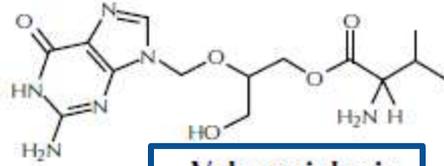
- ▶ Ganciclovir
- ▶ 5 mg/kg/12 heures
- ▶ Voie IV
- ▶ Sur une heure
- ▶ 14-21 jours



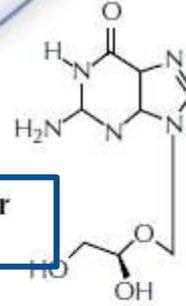
Prodrugs



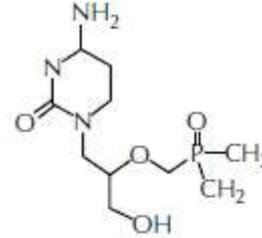
Valaciclovir (VCV)



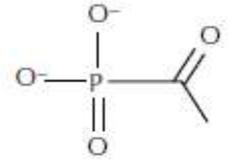
Valganciclovir (Val-GCV)



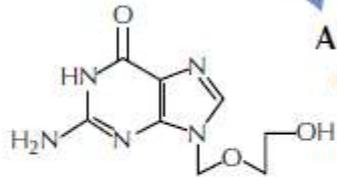
Ganciclovir (GCV)



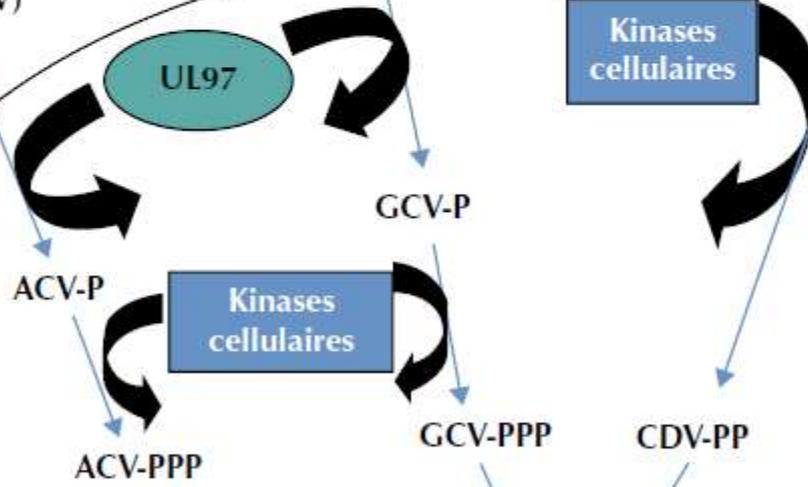
Cidofovir (CDV)



Foscarnet (PFA)



Aciclovir (ACV)



ADN polymérase UL54

Traitement

- ▶ **Attaque: 2-3 semaines**
 - ▶ Ganciclovir : 5 mg/kg/12 heures
 - ▶ Foscarnet : 90 mg/kg/12 heures
 - ▶ Cidofovir : 5 mg/kg/semaine

- ▶ **Entretien**
 - ▶ Ganciclovir : 5 mg/kg/j
 - ▶ Foscarnet : 90-120 mg/kg/j
 - ▶ Cidofovir : 5 mg/kg/2 semaines



Cas clinique

- ▶ On a mis la patiente sous Ganciclovir
 - ▶ à J12 de Cotrimoxazole
 - ▶ à raison de 10 mg/kg/j en 2 prises
- ▶ Evolution
 - ▶ Apyrexie à 72h de traitement
 - ▶ Sevrage en O2 à J4
 - ▶ Bicytopenie (améliorée à l'arrêt du Cotrimoxazole)



Traitement

- ▶ Le Ganciclovir et le Valganciclovir :
 - ▶ Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale
 - ▶ Elimination rénale
- ▶ Principal effet indésirable : la toxicité hématologique
- ▶ Plus rarement
 - ▶ des troubles neurologiques
 - ▶ ataxie/coma/crises convulsives...
 - ▶ des troubles rénaux
 - ▶ hématurie/hypercréatiniémie..



Question 5 :

- ▶ Faut il prescrire une prophylaxie? Si oui, quelle molécule et à quelle dose?



Prophylaxie

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH
Infections chez l'adulte : prophylaxies et traitements curatifs (juillet 2018)

**Groupe des experts « Prise en charge médicale
des personnes infectées par le VIH »**

*Sous la direction du Professeur Philippe MORLAT, CHU
Bordeaux*



Prophylaxie

- ▶ Prophylaxie secondaire

- ▶ doit être envisagée chez les patients / $CD4 < 50 \text{ cell} / \mu\text{L}$

- ▶ La rétinite à CMV

- ▶ Bien codifiée
 - ▶ Traitement d'entretien par Valganciclovir (900mg/j en 1 prise) → $CD4 > 100 \text{ cell}/\mu\text{l}$ (BII)

- ▶ Autres localisations

- ▶ **au cas par cas / selon sévérité**
-



Prophylaxie

- ▶ Cette prophylaxie n'est pas systématique
 - ▶ Localisation, sévérité
 - ▶ coût élevé
 - ▶ observance??
 - ▶ toxicité potentielle
 - ▶ émergence d'une résistance au Ganciclovir ??



Prophylaxie

- ▶ Il faut souligner l'importance de l'initiation (rapide++) de traitement ARV afin de restituer dans les plus brefs délais l'immunité cellulaire (CD4 > 100)



Take home messages

- ▶ Un aspect de verre dépoli diffus bilatéral
- ▶ Sans prédominance topographique
- ▶ Dans un tableau de détresse respiratoire aiguë fébrile
- ▶ Chez un patient infecté par le VIH



pneumocystose pulmonaire

Et/ou pneumopathie à CMV

- ▶ Hémorragie intra-alvéolaire au lavage broncho-alvéolaire
 - ▶ un bon élément en faveur du CMV



Take home messages

- ▶ Diagnostic : PCR +++ → **GOLD STANDARD**
- ▶ Grande valeur de la vitesse de variation de la CV
- ▶ La sérologie : **Pas d'intérêt sur ce terrain**
- ▶ Traitement antiviral précoce, adapté et de durée suffisante (Ganciclovir ++)
- ▶ Prophylaxie ??
- ▶ **Traitement antirétroviral ++++**

