

Revue critique  
de l'actualité scientifique internationale  
sur le VIH  
et les virus des hépatites

n°42 - janvier-février 96

## CYTOMÉGALOVIRUS

# Signification et utilisation pratique de la virémie CMV

**Emmanuel Mahé**

Hôpital de l'Institut Pasteur (Paris)

**Cytomegalovirus viraemia in HIV infection: association with intercurrent infection**  
Evans M.R.W.,  
Booth J.C.,  
Wansbrough-  
Jones M.H.  
Journal of  
Infection, 1995,  
31, 21-26

**Il est difficile d'attribuer un rôle diagnostique au test de virémie CMV. Dans le cas de la maladie à CMV, son indication est d'autant faible que des marqueurs locaux (histologie, immunofluorescence, détection d'Ag, PCR) sont validés, tant pour le diagnostic que pour la surveillance de l'atteinte. Les valeurs prédictives (positive et négative) sont à discuter.**

Touchant 20 à 30 % des patients séropositifs pour le VIH, l'infection à cytomégalovirus (CMV) marque un tournant dans la prise en charge et le pronostic du patient. La détection du CMV a démontré toute sa valeur diagnostique chez le transplanté. Chez le sujet séropositif pour le VIH, les marqueurs sanguins de l'infection restent d'indication et

d'interprétation discutées. Avec l'arrivée du ganciclovir oral, un regain d'intérêt pour la recherche de marqueurs prédictifs d'infection à CMV est apparu. Les méthodes récentes - antigénémie pp65, PCR- ne semblent pas, actuellement, apporter toutes les solutions.

→ M.R.W. Evans a cherché à déterminer la signification d'une virémie CMV lors d'une infection intercurrente chez les patients séropositifs. Dans ce travail rétrospectif sur près de 4 ans, 105 patients ont été testés: culture sur fibroblastes humains, révélation à 48 heures des antigènes précoces et recherche bi-hebdomadaire de l'effet cytopathogène pendant 3 semaines. Trente-quatre sujets ont été virémiques (30 hommes dont 26 homosexuels et 3 toxicomanes; 4 femmes); 29 appartenaient au groupe IV du CDC -taux moyen de CD4: 40/mm<sup>3</sup> (2 à 220/mm<sup>3</sup>). Parmi les 34 patients, 9 présentaient une maladie à CMV caractérisée et 23 une autre infection opportuniste; pour 2, seule la virémie CMV était pathologique. Sur les 23 patients du second groupe, 12 ont vu leur virémie se négativer après traitement de l'infection, 7 ont gardé une virémie positive, 4 n'ont pas été contrôlés. Sur les 12 premiers, 1 a secondairement développé une infection à CMV, contre 4 chez les 7 patients à virémie persistante, en moyenne 170 jours (40 à 491 jours) après la première virémie positive.

Parmi les 23 patients avec infection opportuniste, pour 6 patients, le ganciclovir a été ajouté pendant 2 à 3 semaines devant un traitement incomplètement efficace. La virémie a été négativée dans 3 observations (évolution clinique non précisée). Sur une période d'un an, dans le groupe à virémie persistante, les auteurs calculent une valeur prédictive positive à 57 % et dans le groupe se négativant, une valeur prédictive négative à 92 % quant à la survenue d'infections spécifiques. Dans le premier groupe, le chiffre de CD4 est sensiblement inférieur (45 versus 60/mm<sup>3</sup>) et tous sauf un ont un chiffre CD4 inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. Enfin, 195 virémies ont été réalisées chez les 34 virémiques, contre seulement 117 chez les 71 autres patients.

Les auteurs concluent qu'il paraît souhaitable d'attendre la guérison de l'infection intercurrente avant de tirer un bénéfice pratique d'une virémie: cette infection, par le biais hypothétique des cytokines, semblant réactiver, sans

conséquences cliniques, le CMV latent.

– Des précisions complémentaires seraient souhaitables, et particulièrement le délai après lequel se positive la virémie - 48 heures ou 3 semaines de culture-, le taux de CD4 et les infections opportunistes des patients à virémie négative, la présence ou la survenue d'infections à CMV en cas de virémie initialement négative, et enfin la présence d'un traitement anti-CMV lors du test.

Les auteurs ne font par ailleurs que mentionner dans cette étude l'intérêt prédictif d'un test restant positif. Il existe en effet un biais certain sur les chiffres proposés, ce groupe étant plus régulièrement exploré, ce qui permet de détecter d'éventuelles maladies a- ou pauci-symptomatiques: la consultation avec FO et virémie est effectuée en moyenne chaque mois, alors qu'elle est trimestrielle en cas de virémie se négativant.

L'évolution de la virémie paraît modifiée par la survenue de manifestations infectieuses aiguës, entraînant positivation puis négativation lors du traitement de l'épisode. Sur ce travail portant sur 105 patients et 312 virémies, dont 153 pour bilan d'événements aigus, un traitement a été justifié par la virémie seule dans 8 observations seulement: 2 patients où seule la virémie est un élément anormal, et 6 pour lesquels un traitement de l'infection opportuniste a été incomplètement efficace sur les symptômes. Les 9 patients ayant d'emblée une maladie à CMV sont a priori traités sur des données cliniques (FO) ou biologiques autres (histologie, IF, cultures).

D'après ces remarques (stimulation non spécifique, absence d'intérêt diagnostique en cas d'atteinte à CMV documentée) et malgré les limites liées au faible effectif, il est difficile d'attribuer un rôle diagnostique à ce test qui, par conséquent, serait à reléguer au second plan parmi les examens à effectuer chez les patients séropositifs hospitalisés pour des événements aigus. Dans le cas de maladies à CMV, son indication est d'autant faible que des marqueurs locaux (histologie, immunofluorescence, détection d'Ag, PCR) sont validés, tant pour le diagnostic que pour la surveillance de l'atteinte. Ceci est vrai notamment pour les infections neurologiques, où la détection locale de marqueurs par antigénorachie pp65 ou PCR a confirmé son importance dans

les diagnostics d'encéphalite, myélite ou neuropathie périphérique (1,2,3). Dans ce cas, l'utilisation de marqueurs périphériques tels que la virémie pourrait trouver sa justification dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique, associée à la clinique, en cas de positivité initiale. Même si cette indication est validée sur des observations anecdotiques, il est difficile de l'étendre à tous les patients infectés par le CMV.

→ La persistance d'une virémie paraît prédictive de la survenue d'infection à CMV. La virémie a une VPP d'environ 60 % de survenue d'infection à CMV à moyen terme. Ce chiffre, confirmé par d'autres travaux, ne fait cependant pas l'unanimité comme critère d'introduction d'une prophylaxie primaire. L'antigénémie pp65, la PCR-CMV, plus sensibles et de réalisation plus rapide, sont aussi actuellement plus accessibles aux cliniciens (4). Qualitatives, leur positivité chez le sujet asymptomatique pose les mêmes problèmes que la virémie, avec la même VPP d'environ 50 à 60 % (5); quantitatives, leur intérêt augmente: un taux d'emblée élevé, ou une ascension du titre semblent corrélés à un risque important d'infection (6). Elles pourraient donc être de meilleurs critères d'initiation de prophylaxie. Le seuil de positivité (5 à 50/10<sup>6</sup> cellules testées pour l'antigénémie), les différents tests utilisés et leur sensibilité variable (7), le peu d'études prospectives limitent l'utilisation en routine de ces examens.

Il serait souhaitable de définir des méthodes référentes, standardisées, ainsi qu'un rythme de surveillance dans une population ciblée (tous les 3 à 6 mois pour un chiffre de CD4 inférieur à 50 ou 100/mm<sup>3</sup> ?) pour pouvoir adopter un traitement aussi lourd que la prophylaxie primaire par le ganciclovir oral : un traitement qui est astreignant (12 comprimés par jour), parfois toxique (neutropénies) et onéreux (près de 300 F/jour) pour un patient asymptomatique vis-à-vis du CMV et souvent déjà polymédicamenté. Traitement dont l'efficacité en prophylaxie primaire n'est d'ailleurs pas encore démontrée: si, d'après l'étude princeps, cette prophylaxie fait chuter à 18 mois le risque de maladie à CMV de 31 % en cas de placebo à 17 % en cas de prophylaxie chez le patient séropositif de moins de 50 CD4/mm<sup>3</sup> (ou 100/mm<sup>3</sup> si sida) sans augmentation de la survie, ces chiffres ne sont pas confirmés par C.L. Brosgart

(ICAAC 95), pour qui il n'existe pas de différence significative de survenue d'événements CMV dans les deux groupes. - Emmanuel Mahé

---

1 - Revello MG, Percivalle E, Sarasini A et al.

«Diagnosis of human cytomegalovirus infection of the nervous system by pp65 detection in polymorphonuclear leukocytes of cerebrospinal fluid from AIDS patients»

J Infect Dis, 1994, 170,1275-9

2 - Cinque P, Baldanti F, Vago L et al.

«Ganciclovir therapy for cytomegalovirus ( CMV ) infection of the central nervous system in AIDS patients : monitoring by CMV DNA detection in cerebrospinal fluid»

J Infect Dis, 1995, 171, 1603-6

3 - Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ et al.

«Levels of cytomegalovirus ( CMV ) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system»

J Infect Dis, 1995, 172, 527-31

4 - Revello MG, Furione M, Zavattoni M et al.

«Human cytomegalovirus infection:diagnosis by antigen and DNA detection»

Reviews in medical microbiology, 1994, 5, 265-76

5 - Hazera P, Freymuth F, Bazin C et al.

«The pronostic value of leukoytic cytomegalovirus pp65 antigenemia on cytomegalovirus visceral disease in HIV-infected patients»

Abstract du 35e ICAAC. San Francisco 1995, n°101

Garcia R, Ferrer E, Podzamczar D et al.

«Usefulness of pp65 antigenemia in predicting CMV focal disease in HIV-infected patients» Abstract du 35e ICAAC. San Francisco 1995, n°102

Torrùs D, Portilla J, Boix V et al.

«Cytomegalovirus (CMV) antigenemia follow-up and correlation with clinical CMV disease in patients with advanced HIV infection»

Abstract du 35e ICAAC. San Francisco 1995, n°103

6 - Rasmussen L, Morris S, Zipeto D et al.

«Quantification of human cytomegalovirus DNA from peripheral blood cells of human immunodeficiency virus-infected patients could predict cytomegalovirus retinitis»

J Infect Dis, 1995, 171, 177-82

7 - Pérez JL, Niubò J, Ardanuy C et al.

«Comparison of three commercially available monoclonal antibodies directed against pp65 antigen for cytomegalovirus antigenemia assay»

Diagn Microbiol Infect Dis, 1995, 21, 21-25