

Le cytomégalovirus à l'heure des antirétroviraux

Le cytomégalovirus s'installe le plus souvent sans bruit, sur le long terme.

Si les conséquences de ce virus demeurent le plus souvent bénignes, il doit en revanche être placé sous haute surveillance chez les personnes vivant avec le VIH.

Présentation de cet agent infectieux.

En France, près d'un adulte sur deux est porteur du cytomégalovirus (CMV) en population générale. Cette fréquence augmente graduellement avec l'âge jusqu'à atteindre environ 80%. Si ce virus ne pose généralement aucun problème, il doit par contre être maintenu sous surveillance en cas d'affaiblissement du système immunitaire. En effet, son rôle dans l'activation immunitaire chronique de l'organisme, présente chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH), semble central.

Un virus faussement discret. Le CMV appartient la famille des herpès virus, qui regroupe des virus dont la dissémination est endémique dans de nombreuses régions. Ces virus ont plusieurs points communs. Par exemple, leur structure est identique et une infection initiale est suivie d'une infection latente pouvant être entrecoupée d'épisodes de réactivation, dont la fréquence et l'intensité varient selon les individus. La latence facilite la persistance du virus dans l'organisme tout au long de la vie et les réactivations assurent la transmission du virus au sein de la population. Les pathologies causées par ces virus sont généralement relativement bénignes, mais il y a de nombreuses exceptions, en particulier au sein de certains groupes de personnes : nourrissons, personnes âgées ou personnes immunodéprimées (PVVIH, sujets transplantés ou maladies hématologiques). La persistance des herpès virus dans l'organisme semble alors induire un niveau d'activation immunitaire continue à bas bruit. Le CMV est généralement contracté dans l'enfance et passe le plus souvent inaperçu (occasionnant parfois des symptômes grippaux temporaires). Toutefois, il peut causer une maladie grave touchant différentes parties de l'organisme lorsque le système immunitaire est très affaibli et ne parvient plus à s'opposer efficacement à sa réactivation. Dans ce cas, la pathologie la plus fréquente est la rétinite (les autres atteintes, plus rares, peuvent être digestives ou neurologiques). Il s'agit de la mort des cellules situées à l'arrière d'un œil. Les symptômes peuvent être sévères, avec des troubles de la vision. Dans le cadre de l'infection par le VIH à un stade avancé, le CMV profite de l'affaiblissement des défenses immunitaires pour devenir pathogène. La rétinite à CMV est une maladie opportuniste, listée dans les maladies classant sida. Avant les multithérapies, il était courant de rencontrer cette pathologie chez des PVVIH. Non traitée, elle entraîne une cécité permanente en trois à six mois.

Qu'est-ce que le CMV ?

Isolé par Weller, Smith et Rowe, indépendamment, en 1956 et 1957.

Virus enveloppé à ADN du groupe des herpès virus (*Herpesviridae*), il est strictement humain.

Présent chez 30% à 100% des adultes selon les zones géographiques.

Persiste dans l'organisme de manière latente après infection.

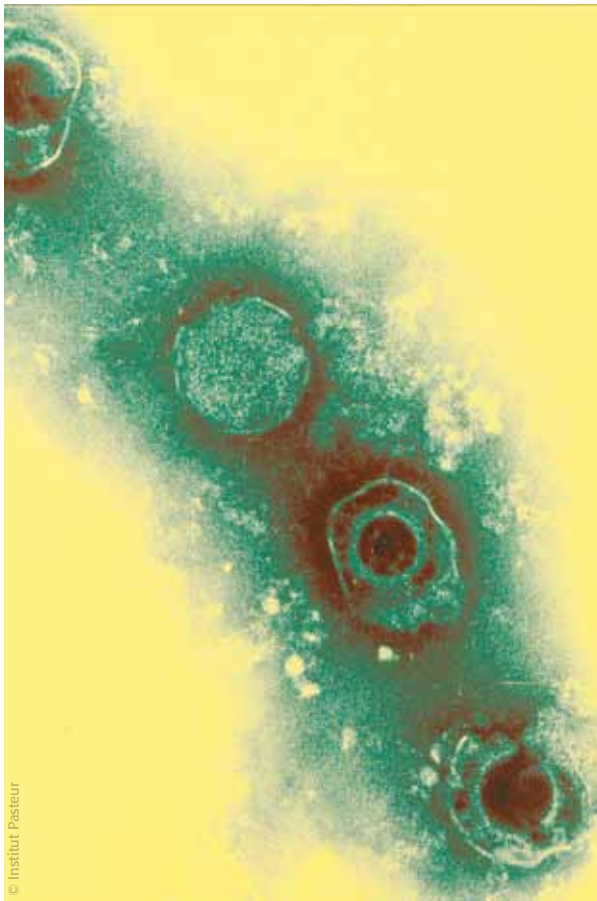
Généralement asymptomatique chez un sujet immunocompétent.

Peut provoquer des maladies, telles que la rétinite, en cas d'immunodéficience.

Les liquides contaminants sont le sperme, le liquide vaginal, le sang, la salive et le lait maternel.

Les portes d'entrée dans l'organisme sont les muqueuses génitales, buccales, l'appareil digestif, les yeux et les voies respiratoires.

C'est un virus sexuellement transmissible.



La prise en charge. Lorsque les médicaments anti-CMV sont disponibles – principalement dans les pays industrialisés –, ils peuvent être pris par voie orale (valganciclovir) ou par injection intraveineuse (ganciclovir ou foscarnet)¹. Recommandés lorsqu'une pathologie liée au CMV est présente, ils permettent de traiter la maladie, mais pas d'éliminer le virus de l'organisme. Les traitements contre le VIH jouent un rôle clé dans la prévention ou le traitement des maladies liées au CMV, indépendamment de l'utilisation d'un traitement anti-CMV. Ainsi, l'incidence de la rétinite à CMV a chuté de 73 % à 83 % entre 1995 et fin 1996 suite à l'introduction des multithérapies². Mais le CMV est toujours l'objet d'une attention particulière dans le cadre du suivi de l'infection par le VIH. En France, une sérologie CMV initiale doit être faite lors de la découverte de la séropositivité au VIH, puis répétée annuellement si elle est négative. En cas de sérologie positive et de CD4 inférieure à 100/mm³, la présence du virus est recherchée directement dans le sang par PCR [technique d'amplification enzymatique avec obtention de millions de copies d'un fragment d'ADN ou d'ARN permettant la mesure de la quantité initiale de ce matériel génétique].

Recherches en cours. Le nom cytomégalovirus est composé des éléments cyto (du grec *kutos*, cellule) et mégalos (du grec *mega*, grand), qui font référence à l'augmentation de la taille des cellules infectées par le CMV. Celles-ci

grossissent, deviennent rondes et ballonnées avant d'être détruites. Le CMV est en effet particulièrement pathogène au niveau cellulaire, car il tue les cellules dans lesquelles il se réplique, ce qui n'est pas systématique dans les infections virales. « *Le CMV est latent dans quasiment toutes les cellules de l'organisme et ne cible pas qu'un seul type cellulaire comme le VIH qui a pour réservoir principal les lymphocytes T CD4. Cela contribue certainement à une activation perpétuelle des cellules immunitaires qui sont exposées au CMV en permanence, possiblement avec une réplication à bas bruit* », explique Delphine Sauce, chercheuse au centre d'immunologie et des maladies infectieuses de l'université Pierre-et-Marie-Curie (Paris). « *Un récent essai clinique américain montre que des patients vivant avec le VIH traités par anti-CMV présentent un niveau d'activation immunitaire diminué par rapport à un groupe de patients non traités par anti-CMV*^{3,4}, poursuit-elle. *Les complications liées au CMV dans le contexte de l'infection concernent aujourd'hui principalement l'étude de l'athérosclérose, avec des résultats débattus.* » La présence du CMV dans l'organisme favoriserait l'établissement d'un réservoir latent du VIH⁵ plus important, ce qui pourrait participer à l'activation immunitaire. « *Cette activation épuise le système immunitaire, exposant au risque d'apparition prématurée de comorbidités rencontrées habituellement chez les personnes âgées* », précise Delphine Sauce. Le rôle du CMV dans le vieillissement immunitaire et les maladies cardio-vasculaires est de plus en plus décrit⁶, toutefois la compréhension de ce virus reste ténue. D'autres recherches sur l'immunologie et l'épidémiologie du CMV dans les populations infectées et non infectées par le VIH seront nécessaires afin d'aller plus loin. ●

¹ Rapport Morlat, 2013.

² Baril L et al., "Impact of highly active antiretroviral therapy on onset of *Mycobacterium avium* complex infection and cytomegalovirus disease in patients with AIDS", *AIDS*, 2000.

Jalali S et al., "Effect of highly active antiretroviral therapy on the incidence of HIV-related cytomegalovirus retinitis and retinal detachment", *AIDS Patient Care STDs*, 2000.

³ Hunt PW1 et al., "Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy", *J Infect Dis.*, 2011.

⁴ Shin LY1 et al., "Impact of CMV therapy with valganciclovir on immune activation and the HIV viral load in semen and blood: an observational clinical study", *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2014.

⁵ Gianella S et al., "CMV DNA in semen and blood is associated with higher levels of proviral HIV DNA", *J Infect Dis.*, 2013.

⁶ Aiello AE et al., "CMV and immunological aging: the real driver of HIV and heart disease?", *J Infect Dis.*, 2012.

3 questions à Édouard Tuillon

Le Dr Édouard Tuillon est virologue, maître de conférences et praticien hospitalier au CHU de Montpellier dans le département de bactériologie-virologie. Son travail de recherche s'articule autour des synergies et des antagonismes entre virus.

Pourquoi s'intéresse-t-on particulièrement aux herpès virus dans le cadre de l'infection par le VIH ?

Parce que certains des herpès virus, tels que le CMV ou l'Epstein-Barr (EBV), partagent avec le VIH la particularité d'activer fortement les lymphocytes T. Cette activation dérégulée des lymphocytes est à l'origine de phénomènes de synergies entre ces virus qui facilitent mutuellement leurs réplifications. Dans le cas de l'EBV et du VIH, qui ont respectivement pour réservoir principal les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4 – ces cellules ne sont productrices de virus que si elles sont activées –, il y a un phénomène d'autoactivation (le VIH alimentant par lui-même l'activation des cellules infectées). On observe aussi un phénomène de coactivation par des virus comme l'EBV ou le CMV. Au final, la répllication du VIH induit l'immuno-dépression favorisant la réaction des herpès virus qui en retour favorise la répllication du VIH. Le point commun entre le CMV et le VIH est qu'ils sont tous deux retrouvés dans le lait maternel. L'allaitement constitue une des voies principales de la transmission à la fois du VIH et du CMV.

La transmission du CMV par l'allaitement est-elle un problème pour le nourrisson ?

Ce n'est généralement pas un problème. Une partie des nourrissons allaités s'infectent durant la première année sans conséquence observable. Néanmoins, en cas de prématurité la transmission du CMV par l'allaitement occasionne fréquemment une infection sévère, ce qui peut avoir une répercussion sur le développement de l'enfant. En cas d'infection maternelle par le VIH, la diminution des CD4 chez la mère favorise la transmission précoce du CMV à l'enfant¹. L'allaitement est la voie de transmission naturelle du CMV, même si le virus peut s'acquérir autrement et en particulier par contact salivaire. La charge virale CMV dans le lait des mères infectées par le VIH est souvent très élevée. Il semble que ces enfants exposés à une forte charge virale CMV *via* l'allaitement présentent plus fréquemment des retards de développement, des pneumopathies et d'autres problèmes de santé. Aujourd'hui, la plupart des



enfants exposés aux deux virus VIH et CMV ne seront pas infectés par le VIH grâce aux ARV. Mais les ARV semblent avoir un impact modeste sur la limitation de la répllication du CMV dans le lait maternel, et l'exposition à de fortes charges virales CMV dans le couple mère-enfant mérite d'être investiguée. Dans une étude réalisée en Afrique du Sud, nous avons montré quelle charge virale CMV dans le lait constituait un facteur important de risque de transmis-

sion du VIH au nourrisson². Il est vraisemblable que dans le lait maternel le CMV contribue à réactiver les lymphocytes CD4 infectés de manière latente par le VIH. Enfin, lorsqu'il y a transmission du VIH et du CMV à l'enfant, le CMV est très répllicatif chez l'enfant et corrélé à une mortalité plus importante qu'en l'absence de CMV.

Le CMV serait associé à la sénescence, le vieillissement du système immunitaire, et à la naissance, avec de possibles complications : ce virus concerne-t-il principalement les âges extrêmes de la vie ?

Oui, ce sont deux moments critiques où les défenses sont faibles. Les conséquences de l'acquisition du CMV très tôt par l'allaitement maternel pourraient se voir à long terme. La durée de l'infection à CMV compte probablement, car l'activation chronique induite par le CMV dure tout au long de la vie à partir de l'acquisition du virus. Jusqu'à récemment, le CMV était considéré comme un virus par lequel il était finalement préférable d'être contaminé précocement pour s'en débarrasser et ne pas présenter de risque de primo-infection pendant la grossesse. Mais c'est malgré tout un virus pathogène au niveau cellulaire. Sur le plan fondamental, il reste beaucoup de questions sur l'allaitement maternel, qui présente des bénéfices importants, mais également des risques en termes de transmissions virales. ●

¹ Slyker JA et al., "Acute cytomegalovirus infection in Kenyan HIV-infected infants", *AIDS*, 2009.

² Viljoen J et al., "Cytomegalovirus, and Possibly Epstein-Barr Virus, Shedding in Breast-milk is Associated with HIV-1 Transmission by Breastfeeding", ANRS 12270 study. P881, CROI 2013.