



# Infection grave à cytomégalovirus (CMV): pas seulement chez les patients immunosupprimés

Rev Med Suisse 2010; 6: 1918-21

O. Giroud  
P. Meier  
D. San Millán  
G. Praz

## Severe CMV infection: not only in immunocompromised patients

In presence of immunosuppression Cytomegalovirus (CMV) infection can cause severe and potentially fatal infection involving multiple organs. In healthy immunocompetent individuals CMV usually causes an asymptomatic or mild infection with spontaneous cure. No specific therapy is needed. Rarely, however, the primary infection can be severe with multiple organs injuries and fatal cases are described. In these situations antiviral therapy is indicated and the clinical and biological response is very rapidly good. We describe a clinical case and present a review of the literature.

Chez les patients immunosupprimés l'infection à cytomégalovirus (CMV) est une complication grave, parfois fatale, pouvant atteindre de multiples organes. Par contre, chez les personnes en bonne santé et en l'absence d'immunosuppression, il s'agit le plus souvent d'une infection bénigne, peu ou pas symptomatique, d'évolution spontanément favorable et ne nécessitant pas de traitement spécifique. Rarement cependant, la primo-infection peut s'avérer grave avec des atteintes d'organes. De rares cas de décès sont décrits. Dans ces situations, une thérapie antivirale est indiquée avec une réponse habituellement très rapidement favorable. Dans cet article, nous présentons un cas clinique avec une brève revue de la littérature.

## INTRODUCTION

Les infections à cytomégalovirus (CMV) sont extrêmement fréquentes.<sup>1</sup> La présence d'anticorps anti-CMV est dépendante de l'âge et du lieu. La séoprévalence augmente avec l'âge, et un bas niveau socio-économique. Elle varie de 40 à 100% à l'âge adulte.<sup>1</sup>

L'acquisition du virus se fait par la salive, les rapports sexuels, l'allaitement, le transfert placentaire, les transfusions sanguines ou la transplantation. Notons également que le taux d'infection est plus fréquent dans les professions de la santé et celles impliquant un contact avec les enfants.<sup>2</sup>

Chez le patient immunocompétent, moins de 10% des primo-infections sont symptomatiques, principalement sous forme d'un syndrome mononucléosique. Cependant, il existe des présentations plus graves, impliquant plusieurs organes, associées à une morbidité significative.<sup>3-5</sup>

Dans cet article, nous présentons un cas d'infection grave chez une patiente immunocompétente et discutons les aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques à l'aide de la littérature consacrée à ce sujet. Seule l'infection, spontanée, survenant chez des personnes non immunosupprimées est discutée.

## PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Une patiente de 39 ans, porteuse saine d'un MELAS (*Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*), en bonne santé habituelle est hospitalisée en raison d'un état hautement fébrile associé à des myalgies, une asthénie, des vomissements et des douleurs abdominales. La palpation de l'hypochondre droit est sensible, avec un signe de Murphy positif. Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

Le laboratoire met en évidence une discrète perturbation des tests hépatiques à prédominance de cholestase, avec une bilirubine normale et un discret syndrome inflammatoire.

A l'échographie, le foie est de taille et de structure normales, sans dilatation des voies biliaires ni signe de cholécystite. Un scanner met en évidence une hépato-splénomégalie, un œdème péri-portal, des ganglions dans le hile hé-



patique et autour du tronc cœliaque. On note aussi du liquide libre dans le cul-de-sac de Douglas.

Une IRM avec séquences cholangiographiques est faite, qui confirme l'œdème périportal et met en évidence du liquide périhépatique, du lit vésiculaire et le long de la gouttière pariéto-colique droite (figures 1 et 2).

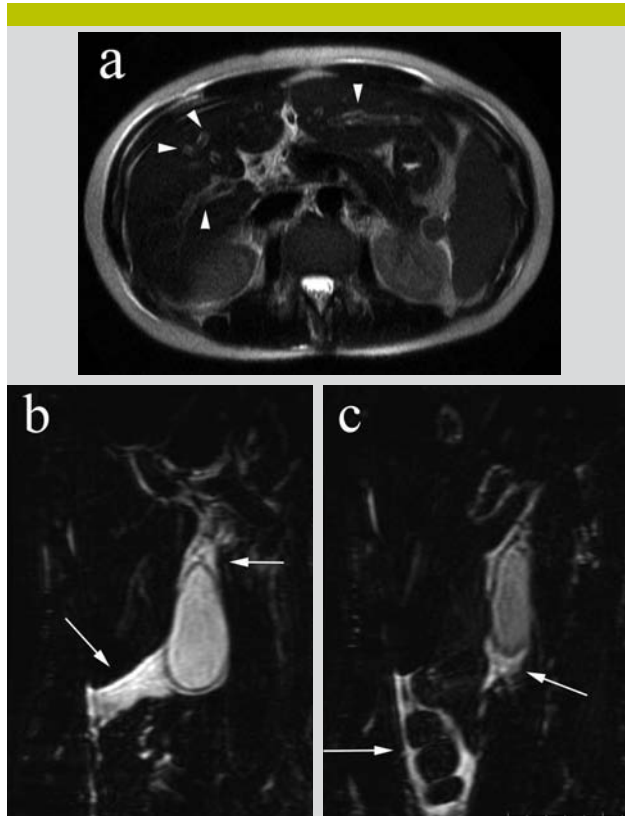
L'évolution clinique est défavorable avec péjoration des douleurs abdominales et surtout l'apparition d'une toux sèche importante et d'une dyspnée au moindre effort. Le syndrome inflammatoire et la perturbation des tests hépatiques s'aggravent. Au CT-thoracique, on objective un syndrome interstitiel prédominant aux lobes inférieurs, associé à des plages en verre dépoli (figure 3).

Tous les examens microbiologiques et immunologiques se révèlent négatifs à l'exception de la sérologie pour le CMV qui montre des IgM fortement positifs et des IgG initialement faiblement positifs (1/20). La PCR (*polymerase chain reaction*) dans le sang est également positive (13000 copies/ml).

Sur la base de la clinique et des examens microbiologiques, nous retenons le diagnostic d'infection à CMV avec atteinte hépatique, périhépatique ganglionnaire et pulmonaire. Nous renonçons à des investigations plus invasives (bronchoscopie et ponction de la coulée périhépatique) et instaurons un traitement de ganciclovir, d'abord par voie intraveineuse puis orale.

L'évolution clinique est très rapidement favorable, avec disparition de l'état fébrile, des douleurs abdominales et de la dyspnée en trois jours. Après trois semaines, il persiste cependant une très importante asthénie. Les anomalies de laboratoire se sont progressivement résolues. La charge virale à sept jours de traitement était de 120 copies/ml et indétectable au douzième jour. Après quatorze jours, le traitement a été interrompu après que l'IRM de contrôle ait montré une régression de l'œdème périportal et du liquide libre intrapéritonéal (figure 4).

En 2006, la patiente avait une sérologie négative. Elle a donc présenté une primo-infection à CMV grave avec atteintes d'organes. Le diagnostic a été posé sur la base



**Figure 2. IRM initiale avec séquences cholangiographiques confirmant l'œdème périportal et l'apparition d'un épanchement intrapéritonéal**

a) T2 axial, hyperintensité de signal périportal compatible avec l'œdème (têtes de flèches); b et c) 3D MRCP coronale montrant l'épanchement périhépatique, du lit vésiculaire et le long de la gouttière pariéto-colique droite (flèches).

des critères sérologiques et virologiques. La gravité de cette infection, notamment la péjoration rapide de la dyspnée, nous a incités à introduire un traitement antiviral.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LA PERSONNE IMMUNOCOMPÉTENTE

La mononucléose à CMV touche des patients jeunes avec un âge moyen de 28 ans.<sup>6</sup>

L'infection asymptomatique est certainement la forme la plus fréquente. Dans les infections symptomatiques, la fièvre est la manifestation la plus constante. Elle atteint plus de 90% des patients. Sa durée varie de quelques jours à plusieurs semaines.<sup>6,7</sup> Elle est souvent accompagnée de sensation de malaise et de myalgie. Des symptômes d'angine ou de pharyngite se retrouvent chez 30% des patients. La même proportion de patients présente un rash cutané qui, comme pour la mononucléose à EBV (Ebstein Barr virus), est exacerbé par l'ampicilline. Seuls 15 à 20% des patients présentent des adénopathies et/ou une splénomégalie. D'autres symptômes ou signes peuvent être présents et témoignent souvent d'une atteinte

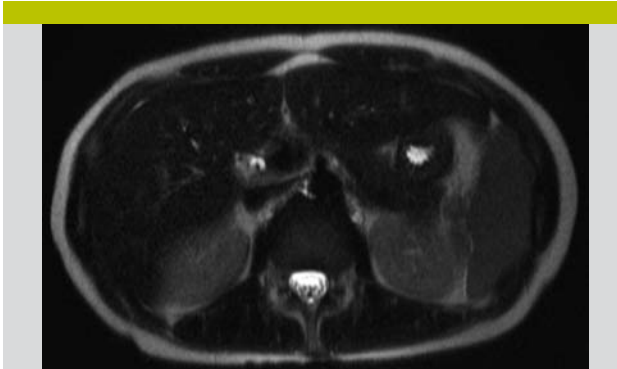


**Figure 1. CT initial après administration de produit de contraste, phase portale**

Il existe une hépato-splénomégalie. Présence d'un œdème périportal (têtes de flèches) et une petite quantité de liquide dans le cul-de-sac recto-utérin de Douglas (non représenté).



**Figure 3.** CT-thoracique montrant un syndrome interstitiel avec épaississement des septas et un infiltrat en verre dépoli pouvant être compatible avec une pneumonie atypique



**Figure 4.** IRM de contrôle montrant la disparition de l'œdème périportail et de l'épanchement péritonéal

d'organe potentiellement grave. En effet, même si la très grande majorité des infections à CMV sont d'évolution spontanément favorable, une petite minorité de patients (2-5%) développent des complications, parfois graves. Des cas de décès sont décrits.<sup>2</sup>

La fréquence de ces complications est cependant difficile à évaluer. La littérature à ce sujet est peu abondante, souvent ancienne.<sup>6,7</sup> Il s'agit surtout de descriptions de cas ou de séries rétrospectives avec des moyens diagnostiques moins performants que ceux actuellement disponibles. La difficulté du diagnostic est bien illustrée par la publication de Horwitz et coll. publiée en 1986.<sup>7</sup> Dans cette série de 82 patients, évalués rétrospectivement, 33 (40%) avaient été hospitalisés avec des diagnostics très variés comme une leucémie aiguë, un lupus, une hépatite virale, une anéxite, une hémorragie digestive basse, un syndrome de Guillain-Barré entre autres. De plus, quatre patients ont subi une laparotomie exploratrice et 26 biopsies de divers organes ont été effectuées. L'atteinte du foie, avec au moins une élévation modérée des transaminases, est presque la règle (95%). L'histologie montre parfois une hépatite granulomateuse avec cellules géantes.<sup>6</sup> Les autres atteintes du tractus digestif sont des ulcérations se manifestant cliniquement par des douleurs à la déglutition (œsophagite), des douleurs abdominales avec parfois des diarrhées sanglantes.<sup>6,8</sup>

Alors que la pneumonie est souvent mise en évidence chez les patients immunosupprimés, elle semble beaucoup plus rare en l'absence d'immunosuppression. Des cas graves ayant nécessité une ventilation mécanique de longue durée sont décrits.<sup>6,8</sup> Elle est peut-être sous-diagnostiquée car non recherchée. Elle se manifeste par une dyspnée, souvent de courte durée et plus rarement par une toux sèche. L'évolution est généralement rapidement favorable.

La littérature ophtalmologique fait état de nombreux cas, bien documentés d'uvéites antérieures, parfois récurrentes.<sup>4,9</sup>

Comme pour d'autres virus, l'infection à CMV peut être associée à une péricardite, le plus souvent asymptomatique et objectivée par des anomalies ECG au décours d'une infection aiguë.<sup>10,11</sup> Sont cependant décrites des myocardites et des péricardites. Les formes graves (tamponnade, péricardite constrictive) sont survenues chez des patients avec des facteurs prédisposants (polyarthrite rhumatoïde traitée par stéroïdes, insuffisance rénale chronique, cardiopathie congénitale).<sup>2,5</sup>

Le système neurologique n'est pas épargné. L'encéphalite est la forme la plus fréquente.<sup>1,6,7</sup> Elle peut survenir dans le cadre d'une infection grave, disséminée avec atteintes d'organes multiples. Dans ce cas, le pronostic est sombre avec une mortalité élevée. Dans une série de 34 cas graves publiée en 1997, seuls neuf patients sur vingt-quatre, présentant une atteinte du cerveau en plus des autres organes, ont survécu.<sup>1</sup> L'atteinte isolée du cerveau connaît par contre une évolution favorable. Sur les dix patients décrits, un seul présentait un déficit à six mois de l'infection. Les autres manifestations neurologiques incluent le syndrome de Horner, la neuropathie périphérique, la myélite transverse et la paralysie faciale.

Enfin, le CMV fait partie des agents infectieux pour lesquels une association avec le syndrome de Guillain-Barré est retenue.<sup>6,12</sup> Dans environ un tiers des cas, on retrouve de l'ADN de CMV dans le liquide céphalorachidien de ces patients qui, classiquement développent des anticorps antiganglioside GM2.<sup>13</sup>

Sur le plan hématologique, une lymphocytose atypique est fréquente. Elle peut apparaître après le début des symptômes. L'infection à CMV fait partie du diagnostic différentiel de l'anémie hémolytique et de la thrombocytopenie.<sup>7</sup>

## DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

La sérologie reste la méthode de choix pour le diagnostic de l'infection à CMV. Les critères permettant de retenir le diagnostic sont soit la mise en évidence d'une séroconversion, soit une augmentation d'un facteur 4 du titre des IgG sur un sérum de convalescence. Les techniques d'amplification du génome par PCR ont considérablement facilité le diagnostic de ces infections, en particulier par la mesure quantitative de la charge virale dans le sang. C'est la méthode de choix pour le diagnostic et le suivi thérapeutique chez les patients immunosupprimés. Son rôle chez les patients non immunosupprimés reste cependant très limité. Il doit être réservé à des situations particulières d'infections graves.



## TRAITEMENT

La très grande majorité des infections à CMV sont d'évolution spontanément favorable en l'absence d'immunosuppression et ne nécessitent donc pas de traitement. Le ganciclovir est utilisé depuis le milieu des années 80. Son efficacité dans le traitement des infections à CMV, d'abord chez les patients porteurs du VIH présentant une rétinite ou une colite, puis dans toutes formes d'immunosuppression, est bien démontrée. Par contre, son utilité chez les patients immunocompétents n'a pas fait l'objet d'étude clinique. Dans les cas décrits, les auteurs mentionnent, en général, une réponse favorable, souvent très rapide dans la plupart des cas traités.<sup>3,5</sup> Des récurrences après arrêt du traitement ont été observées notamment lors d'uvéïte antérieure.<sup>8</sup> Des résultats semblables ont été obtenus avec le valganciclovir ou le foscarnet.<sup>1,5</sup>

En l'absence d'études cliniques contrôlées, l'indication au traitement antiviral, son mode d'administration et sa durée restent controversés. D'un point de vue pratique, en cas d'infection grave confirmée, l'indication au traitement doit être évaluée en tenant compte de la clinique (organes atteints et répercussions), de la toxicité potentielle des médicaments et de leurs coûts. Concernant la toxicité, il est intéressant de noter que, chez les patients immunocompétents traités par ganciclovir, aucun effet secondaire grave n'a été signalé.<sup>3</sup> C'est peut-être le reflet d'une toxicité moindre dans cette catégorie de patients. Nous pensons qu'une évaluation spécialisée est indispensable dans ces situations non seulement pour poser l'indication au traitement mais également pour définir les modalités d'administration, sa durée et le suivi clinique, biologique et virologique.

## CONCLUSION

Bien que souvent asymptomatiques ou d'évolution spontanément favorable, les infections à CMV peuvent s'avérer graves et parfois même fatales. Les manifestations cliniques dépendent des organes atteints et sont donc très variables. Leur incidence est certainement sous-estimée car trop peu souvent recherchée. Inclure le CMV dans le diagnostic différentiel des infections non rapidement identifiées permet certainement, dans un certain nombre de cas, d'éviter des investigations longues, parfois invasives et toujours coûteuses. Même en l'absence d'étude clinique

contrôlée, les observations décrites dans la littérature semblent démontrer que l'effet bénéfique d'un traitement antiviral l'emporte largement sur les risques.

Par ailleurs, il nous paraît peu vraisemblable qu'une étude contrôlée, en double aveugle, rigoureuse, puisse être réalisée afin de mieux définir les modalités de prise en charge de tels patients. En l'absence d'une telle étude, des directives issues d'un groupe d'experts seraient certainement utiles pour le praticien. La récolte systématique d'informations sur les cas traités permettrait peut-être de mieux définir les modalités de prise en charge de ces patients. ■

### Implications pratiques

- > Les infections à cytomegalovirus (CMV) sont très fréquentes, avec une séroprévalence entre 40 et 100% à l'âge adulte
- > Bien que le plus souvent bénignes et d'évolution spontanément favorable, il existe des formes graves, avec atteintes d'organes, parfois multiples
- > La présentation clinique dépend des organes atteints et peut mimer des affections graves. Dans ces cas, un diagnostic précoce permet souvent d'éviter de multiples investigations
- > La sérologie reste la méthode de choix pour le diagnostic. Seuls des cas particuliers nécessitent un diagnostic par biologie moléculaire (PCR), le plus souvent en vue d'un traitement antiviral de son suivi

## Adresses

**Drs Olivia Giroud et Pascal Meier**  
Département de médecine  
**Dr Diego San Millán**  
Département imagerie diagnostique et interventionnelle  
CHCVs – Sion  
Av. Grand-Champsec 80, 1950 Sion  
olivia.giroud@rsv-gnw.ch  
pascal.meier@rsv-gnw.ch  
diego.san-millan-ruiz@rsv-gnw.ch

**Dr Gérard Praz**  
Service des maladies infectieuses  
Institut central des hôpitaux valaisans (ICHV)  
Av. Grand-Champsec, 1951 Sion  
gerard.praz@ichv.ch

## Bibliographie

- 1 Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997;24:52-6.
- 2 Campbell PT, Li JS, Wall TC, et al. Cytomegalovirus pericarditis: A case series and review of the literature. *Am J Med Sci* 1995;309:229-34.
- 3 Laing RB, Dykhuizen RS, Smith CC, Molyneux PJ. Parenteral ganciclovir treatment of acute CMV infection in the immunocompetent host. *Infection* 1997;25:44-6.
- 4 van Boxtel LA, van der Lelij A, van der Meer J, Los LI. Cytomegalovirus as a cause of anterior uveitis in immunocompetent patients. *Ophthalmology* 2007;114:1358-62.
- 5 Fernández-Ruiz M, Muñoz-Codoceo C, López-Medrano F, et al. Cytomegalovirus myopericarditis and

- hepatitis in an immunocompetent adult: Successful treatment with oral valganciclovir. *Intern Med* 2008;47:1963-6.
- 6 Cohen JI, Corey GR. Cytomegalovirus infection in the normal host. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:100-14.
- 7 \* Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986;65:124-34.
- 8 Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: A systematic review. *Virology* 2008;27:5-47.
- 9 Chee SP, Bacsal K, Jap A, et al. Clinical features of cytomegalovirus anterior uveitis in immunocompetent patients. *Am J Ophthalmol* 2008;45:834-40.
- 10 Bonnet F, Neau D, Viallard JF, et al. Clinical and labo-

- ratory findings in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 2001;152:227-35.
- 11 Biton A, Herman J. Perimyocarditis: Report on an unusual cause. *Postgrad Med* 1989;85:77-80.
- 12 Steining C, Popow-Kraupp T, Seiser A, et al. Presence of cytomegalovirus in cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barre syndrome. *J Infect Dis* 2004;189:984-9.
- 13 Khalili-Shirazi A, Gregson N, Gray I, et al. Antigen-glycoside antibodies in Guillain-Barre syndrome after a recent cytomegalovirus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:376-9.

\* à lire  
\*\* à lire absolument