



RÉTINITE À CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LES PATIENTS SOUS THÉRAPIE ANTIRÉTROVIRALE HAUTEMENT ACTIVE (HAART) CYTOMEGALOVIRUS RETINITIS IN PATIENTS WITHIN HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART)

M. Bouazza *, I. Boujarnija *, A. Gallala *, L. Benhmidoune *, M. Mchachi *, H. Himmich **, A. Amraoui *

* Service d'ophtalmologie adulte, hôpital 20 Août 1953, Casablanca.

** Service des maladies infectieuses, CHU Ibn Rochd, Casablanca.

RÉSUMÉ :

L'infection à cytomégalovirus (CMV) représente l'infection opportuniste la plus fréquente et la plus grave qui survient au cours de la phase tardive de l'infection rétrovirale. L'atteinte rétinienne est de loin la plus fréquente des localisations. Depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale hautement active en 1996, l'incidence de la rétinite à CMV a diminué de plus de 80%. L'utilisation du Ganciclovir par voie générale a largement amélioré le pronostic vital et fonctionnel de ces patients.

Le but du travail est de rapporter les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de notre série, ainsi qu'une revue détaillée des protocoles thérapeutiques récemment adoptés dans la littérature.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective non comparative d'une série de cas menée au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd et au service d'ophtalmologie adulte de l'hôpital 20 Août 1953. L'étude a inclus 9 patients VIH positifs, présentant une rétinite à cytomégalovirus confirmée par l'aspect clinique des lésions rétinienues, la sérologie CMV (Ig M, Ig G) et la recherche positive du CMV par la technique d'amplification génique (PCR) dans le sang. Le traitement d'attaque à base de Ganciclovir par voie intraveineuse à la dose de 10mg/kg/j pendant 21 jours en association avec la trithérapie antirétrovirale hautement active a été instauré chez tous les patients suivi d'un traitement d'entretien.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 35,4 ans. L'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10 chez 7 patients. L'atteinte rétinienne était unilatérale chez tous les patients. Le taux moyen initial de CD4 + était de 40 cellules/mm³. L'évolution était favorable chez 67% des cas (6 patients) avec une amélioration de l'acuité visuelle finale, une diminution de l'inflammation vitréenne et la cicatrisation des lésions rétinienues. Trois patients sont décédés au cours du traitement.

Discussion : Dans notre série, le taux de guérison après traitement intraveineux de Ganciclovir seul était de 67% ce qui rejoint les données de la littérature. Le Ganciclovir par voie intraveineuse est actuellement la molécule de référence dans le traitement des rétinites à CMV. Il permet d'arrêter la progression de l'infection, de diminuer le risque de récurrence et de bilatéralisation.

Plusieurs études randomisées ont évalué les implants intravitréens de Ganciclovir, ces derniers semblent offrir une bonne compliance et un contrôle satisfaisant des récurrences à long terme.

Conclusion : La rétinite à CMV est la principale cause de la baisse sévère de l'acuité visuelle chez les patients au stade SIDA maladie. Son pronostic a été largement amélioré par l'association de la trithérapie antirétrovirale hautement active et du Ganciclovir.

MOTS CLÉS : Rétinite à cytomégalovirus, Trithérapie antirétrovirale, HAART, Ganciclovir

ABSTRACT:

Cytomegalovirus infection is the most common opportunistic infection which occurs during the late stage of AIDS disease. However, since the introduction of HAART, the incidence of CMV retinitis has decreased by 80%. The use of intravenous Ganciclovir improves the functional and vital prognoses of these patients. The aim of this work is to report the epidemiological, clinical and therapeutic data of our series as well as a detailed review of the treatment protocols adopted recently in the literature.

Material and methods: Retrospective study conducted in the department of infectious diseases at CHU Ibn Rochd and the adult ophthalmology department at 20 August 1953 hospital. The study included 9 HIV positive patients with CMV retinitis confirmed by the clinical appearance of retinal lesions, CMV serology (IgM, IgG) and CMV positive research by the polymerase chain reaction technique (PCR) in the blood. The attack treatment based on intravenous Ganciclovir at dose of 10mg/kg/j for 21 days in combination with highly active antiretroviral therapy was initiated in all patients followed by maintenance treatment.

Results: The average age of the patients was 35,4 years. The initial visual acuity was less than 1/10 in 7 patients. The average of initial CD4+ count was 40 cells/mm³. The evolution was favorable in 6 patients (improved final visual acuity, decrease of vitreous inflammation and retinal lesions), however 3 patients died during treatment.

Discussion: In our series, the rate of healing after intravenous Ganciclovir treatment alone was 67%, which joins the data in the literature. The intravenous Ganciclovir is the treatment of choice in cytomegalovirus retinitis. It allows stopping the progression of retinitis, limiting recurrence and improving the final visual acuity. Several randomized studies have evaluated intravitreal Ganciclovir implants, they seem to offer good compliance and control of long-term recurrence.

Conclusion: CMV retinitis is the main cause of severe visual acuity decrease with patients in advanced AIDS stage. Its prognosis was improved by the association of the highly active antiretroviral therapy and the Ganciclovir.

Keywords: Cytomegalovirus retinitis, triple antiretroviral therapy, HAART, Ganciclovir





L'infection à CMV représente l'infection opportuniste la plus fréquente et la plus grave du sujet VIH positif sous trithérapie antirétrovirale [1,2]. Elle survient au stade tardif de la maladie, lorsque le taux de CD4+ est inférieur à 50 cellules/mm³ [3, 4]. L'atteinte rétinienne est de loin la plus fréquente (80% des localisations) [5] suivie par l'atteinte digestive (10 à 15% des localisations) puis de l'atteinte neurologique (5 à 10%) [6]. La rétinite à CMV est la seule atteinte oculaire figurant dans les critères diagnostiques du stade SIDA maladie [5]. Elle pose de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques liées essentiellement aux récurrences fréquentes. Les auteurs rapportent à travers ce travail les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques d'une étude descriptive d'une série de cas ainsi qu'une revue de la littérature des protocoles thérapeutiques récemment adoptés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Nous avons réalisé une étude descriptive d'une série de cas incluant

9 patients VIH positifs traités au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd de Casablanca en collaboration avec le service d'ophtalmologie adulte de l'hôpital 20 Août 1953, sur une période s'étendant de janvier 2011 à décembre 2013. Les patients inclus présentaient une rétinite à CMV confirmée par l'examen clinique du fond de l'œil et la sérologie CMV Ig M et Ig G. La recherche du CMV par la technique d'amplification génique (PCR) dans le sang était positive chez tous les patients. Les sujets immunocompétents ont été exclus de l'étude. Tous les patients ont reçu du Ganciclovir à la dose de 10mg/kg/j pendant 21 jours en injection intraveineuse en association avec une trithérapie antirétrovirale hautement active (HAART).

RÉSULTATS :

La moyenne d'âge de nos patients était de 35,4 ans avec une prédominance masculine (sex ratio 2/3). Tous les patients étaient de bas niveau socio-économique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 38,7 jours. La coinfection CMV-tuberculose a été retrouvée chez 5 patients tandis que la coinfection CMV-toxoplasmose a été notée chez 4 patients. L'atteinte oculaire était unilatérale chez tous les patients. L'acuité visuelle initiale était inférieure à 1/10 chez 7 patients (figure 1). Les différentes lésions ophtalmologiques retrouvées lors de

l'examen clinique sont représentées dans le graphique ci-dessous (figure 2, 3).

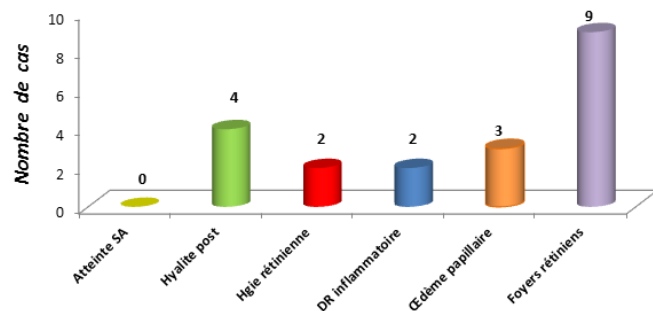


Figure 2 : Lésions ophtalmologiques au cours de la rétinite à CMV



Figure 3 : Aspect de foyer rétinien blanchâtre et extensif avec hémorragie rétinienne

La sévérité de l'atteinte rétinienne a été classée en 3 stades selon l'étendue des lésions. La rétinite à CMV légère, moins de 10% de la surface rétinienne atteinte, a été notée chez 2 patients. La rétinite modérée, 10% à 50% de la surface rétinienne atteinte a été notée chez 6 patients. La rétinite sévère, plus de 50% de la surface rétinienne atteinte a été notée chez 1 seul patient (figure 4).

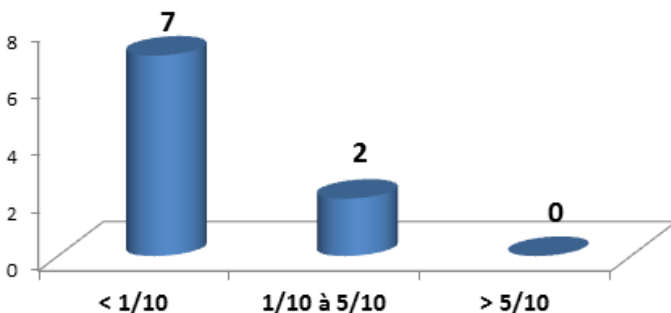


Figure 1 : Acuité visuelle initiale

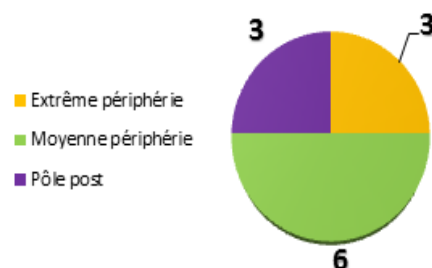


Figure 4 : Répartition selon la localisation de l'atteinte rétinienne





La moyenne du taux initial de CD4+ était inférieure à 85 cellules/mm3 (figure 5).

	Taux de CD4 +
Patient 1	16
Patient 2	44
Patient 3	27
Patient 4	85
patient 5	68
Patient 6	12
Patient 7	61
Patient 8	37
Patient 9	11

Figure 5 : Taux de CD4+ /mm3 initial au moment du diagnostic

La sérologie CMV Ig M était positive dans 77,8% des cas tandis que la sérologie Ig G était positive chez tous les patients. La recherche de l'antigène virale par amplification génomique (PCR) au niveau du sang a été réalisée chez 6 patients, elle s'est révélée positive dans les 6 cas avec un nombre de 1360 copies par ml en moyenne.

L'évolution clinique sous le protocole combinant le Ganciclovir intraveineux à la dose de 10 mg/Kg/j et la trithérapie antirétrovirale HAART était favorable chez 6 patients avec amélioration de l'acuité visuelle finale, disparition de la hyalite et régression des foyers rétinien. 3 patients sont décédés au cours du traitement.

DISCUSSION

La rétinite à CMV constitue l'infection opportuniste la plus commune du sujet VIH positif [7]. Ce virus strictement humain est transmis par contact étroit avec les larmes, la salive, les urines, le lait maternel, le sperme ou les sécrétions génitales de personnes répliquant activement le virus [8]. 90% des porteurs du VIH présenteront les symptômes d'une infection active à CMV durant leur maladie et jusqu'à 25% d'entre eux souffriront d'une infection à CMV susceptible de menacer leur vie ou d'entraîner la cécité [8, 9, 10]. La gravité de l'infection à CMV et ses manifestations cliniques dépendent de l'importance du déficit immunitaire.

La rétinite à CMV survient premièrement lorsque le taux de lymphocytes CD4+ est inférieur à 50 cellules/mm3, deuxièmement durant les 3 premiers mois du traitement antirétroviral et troisièmement, en cas d'échappement au traitement antirétroviral.

Elle atteint typiquement la périphérie rétinienne, avec des hémorragies rétinien qui peuvent s'étendre jusqu'au pôle postérieure mettant ainsi en jeu le pronostic visuel. La macula est rarement atteinte en premier lieu ou exclusivement dans les rétinites à CMV [11].

Au cours de la phase de reconstitution immunitaire, une hyalite peut apparaître chez les patients répondeurs au traitement antirétroviral HAART [12].

Souvent asymptomatique, le fond d'œil systématique est recommandé régulièrement dans les stades d'immunodépression profonde [5]. Les lésions de la rétinite à CMV peuvent présenter différents aspects cliniques. Le foyer typique comporte un centre cicatriciel blanchâtre, une couronne intermédiaire active blanchâtre avec des hémorragies et une couronne périphérique de rétine saine contenant des micro-foyers satellites blancs : c'est le front de prolifération virale. Les bords du foyer sont irréguliers blancs ou grisâtres et grumeleux. La rechute de la rétinite est marquée par une avancée des bords du foyer [5].

D'autres aspects moins typiques comme la forme fulminante, la forme indolente et la forme périvasculaire peuvent également exister.

En cas de doute, une angiographie rétinienne peut montrer des signes en faveur de la rétinite à CMV. L'hyperfluorescence débute au centre de la lésion, puis s'étend de façon centrifuge. La sérologie CMV est habituellement positive chez les patients VIH positifs. Le diagnostic peut être confirmé par amplification PCR de l'ADN viral dans l'humeur aqueuse, avec une sensibilité proche de 100% [13].

La mise en route des traitements antiviraux incluant une antiprotéase a profondément changé l'histoire naturelle de l'infection à CMV. Deux molécules sont actuellement commercialisées : le Ganciclovir (Cymevan®) et le Foscarnet (Foscavir®). La voie systémique est la plus recommandée tandis que la voie intravitréenne peut être envisagée chaque fois que le traitement générale est impossible ou insuffisant, mais elle a l'inconvénient de ne traiter que l'œil injecté sans protéger l'autre œil ni prévenir les autres localisations de l'infection à CMV [5].

Ganciclovir

Le Ganciclovir est le traitement de référence. C'est un analogue de la désoxyguanosine qui inhibe l'ADN polymérase virale par compétition. Sa structure ressemble à celle de l'acyclovir, mais il est 50 fois plus efficace contre le CMV in vitro [14]. La posologie habituelle est de 5mg/kg, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours en injection intraveineuse pour la phase d'induction et de 5 mg/kg/J ou de 6 mg/kg, 5 jours par semaine, pour la phase d'entretien [15] (figure 5).

En règle générale, l'action virostatique du traitement précède l'amélioration des signes clinique [15]. Les principaux effets secondaires sont la neutropénie (40% des cas) et la thrombocytopénie (20% des cas) [16, 17].

L'injection intravitréenne du Ganciclovir est recommandée en cas d'intolérance ou de contre indication de la voie systémique. Elle permet d'obtenir des concentrations tissulaires supérieures à la voie systémique au niveau de l'œil injecté. La dose du Ganciclovir injectée en intravitréen est de 2 mg, deux fois par semaine pendant 2 semaines suivie d'une IVT par semaine pendant 8 semaines [18, 19].

Pour limiter le nombre des IVT itératives et leurs complications, il est préférable d'utiliser un implant intravitréen de Ganciclovir (Vitraser®). Ce dernier, dosé à 4.5 mg, libère 1 µg par heure de Ganciclovir pour une durée supérieure à 6 mois,





ce qui permet un meilleur contrôle de la rétinite [20].

La voie orale est administrée à la dose maximale de 3 g/jour et sa seule indication reste la prévention du risque d'atteinte de l'œil controlatéral et la prévention des atteintes extraoculaires à cause de sa biodisponibilité insuffisante pour la phase d'induction [21, 22, 23].

Foscarnet

Le Foscarnet est un analogue pyrophosphate qui inhibe l'ADN polymérase virale et la transcriptase inverse [16]. Sa néphrotoxicité limite son usage en première intention, il sera réservé aux cas de résistance du CMV au Ganciclovir ou au cas de neutropénie.

La dose du traitement d'attaque est de 90 mg/kg en injection intraveineuse, 2 fois par jour, pendant 14 à 21 jours, suivi d'un traitement d'entretien à la dose de 90 à 120 mg/kg/J [14] (figure 6).

Ganciclovir (Cymevan®)
Dose d'attaque: Intraveineuse, 5 mg/kg X 2/J, durée = 14-21 jours
Dose d'entretien: Intraveineuse, 5 mg/kg/J
Toxicité hématologique: Contre-indication si neutropénie < 500/mm3
Foscarnet (Foscavir®)
Dose d'attaque: Intraveineuse, 90 mg/kg X 2 /J, durée = 14-21 jours
Dose d'entretien: Intraveineuse, 90 à 120 mg/kg/J
Néphrotoxicité : Ajuster les doses en fonction de la clairance
Central line if possible, hyperhydratation (> 1 litre of NaCl 0,9%)

Figure 6 : Doses d'attaque, d'entretien et contre-indications du Ganciclovir et du Foscarnet

Evolution et complication

La récurrence de la rétinite à CMV après traitement est très fréquente autour de 50% [24]. Le traitement d'entretien doit donc se poursuivre pour le maintien de la rémission. En l'absence de traitement, la rétinite à CMV progresse et détruit toute la rétine. Le décollement rétinien dont l'incidence a considérablement baissé après l'avènement de la HAART, demeure une complication fréquente (20 à 40% des cas) lorsque le taux de CD4+ est inférieure à 50 cellules/ml ce qui aggrave le pronostic visuel [24].

CONCLUSION

La rétinite à CMV, principale cause de baisse sévère de l'acuité visuelle chez les sujets au stade SIDA maladie a vu son incidence considérablement diminuer depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale hautement active (HAART). Le Ganciclovir est actuellement le traitement de référence et les nouveaux implants intravitréens à base de Ganciclovir permettent une meilleure prise en charge et un meilleur pronostic.

RÉFÉRENCES:

- 1- Karavellas MP, Lowder CY, Macdonald C et al.
Immune recovery vitritis associated with inactive cytomegalovirus retinitis: a new syndrome
Arch Ophthalmol, 1998, 116, 169-75
- 2- Jabs DA, Bolton SG, Dunn JP, Palestine AG
Discontinuing anticytomegalovirus therapy in patients with immune reconstitution after combination antiretroviral therapy
Am J Ophthalmol, 1998, 126, 817-22
- 3- Kupperman BD, Petty JG, Richman DD, et al.
Correlation between CD4+ counts and prevalence of cytomegalovirus retinitis and human immunodeficiency virus-related noninfectious retinal vasculopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome.
Am J Ophthalmol. 1993;115:575-582.
- 4- Pertel P, Hirschtick RE, Phair J, et al.
Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus.
J Acquir Immune Defic Syndr. 1992;5:1069-1074.
- 5- Isabelle Cocheraux
Atteintes oculaires au cours de l'infection à virus de l'immunodéficience humaine
EMC ophtalmologie 1997;1-0 article 21-430-A-10
- 6- Hennis HL, Scott AA, Apple DJ.
Cytomegalovirus retinitis.
Surv Ophthalmol. 1989;34:193-203.
- 7- Linda Visser
Managing CMV Retinitis in the Developing World
Community Eye Health. 2003; 16(47): 38-39.
- 8- Mazeron M C, Alain S.
Infections à cytomegalovirus.
In « Encyclopédie Medico- Chirurgicale, Maladies Infectieuses ». Editions Elsevier, Paris, 2001, 8-052-C-10, 18p.
- 9- Ranger-Rogez S, Venot C, Aubard Y, Denis F, Freymuth F.
Cytomegalovirus. In « Les virus transmissibles de la mère à l'enfant », Denis F ed. John Libbey Eurotext, Paris, 1999, p 191-194.
- 10- Colimon R, Minjolle S.
Cytomegalovirus.
Virologie Moléculaire Médicale, Seigneurin J M et Morand P eds Tec & Doc Lavoisier, Paris, 1997, p169-215.
- 11- Lisa L. Sun, Todd Goodwin, and Joseph J. Park
Optical coherence tomography changes in macular CMV retinitis
Digit J Ophthalmol. 2012; 18(2): 1-4.
- 12- Ying Shi, Hongzhou Lu, Taiwan He et al
Prevalence and clinical management of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients in shanghai, china
BMC Infect Dis. 2011; 11: 326
- 13- A Carmichael
Cytomegalovirus and the eye
Eye (Lond) 2012 February; 26(2): 237-240
- 14- Biron KK.
Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases.
Antiviral Res. 2006;71:154-163.



- 15- Michael W Stewart
Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS
Clin Ophthalmol. 2010; 4: 285–299.
- 16- Michael W Stewart
Optimal management of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS
Clin Ophthalmol. 2010; 4: 285–299.
- 17- Markham A, Faulds D.
Ganciclovir: An update of its therapeutic use in cytomegalovirus infection.
Drugs. 1994;48:455–484.
- 18- Isabelle Cochereau-Massin, L Phuc Lehoang, Marie Lautier-Frau et al
Efficacy and tolerance of intravitreal Ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome
Ophthalmology. 1991;98:1348–1353.
- 19- Visser L.
Managing CMV Retinitis in the Developing World Community Eye Health.
2003; 16(47): 38–39.
- 20- Musch DC, Martin DF, Gordon JF, et al.
Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release Ganciclovir implant.
N Engl J Med. 1997;337:83–90.
- 21- Razonable RR, Emery VC.
Management of CMV infection and disease in transplant patients [Consensus article IHMF management recommendations]
Herpes. 2004;11:77– 86.
- 22- Lalezari JP, Friedberg DN, Bisset J, et al.
High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis.
J Clin Virol. 2002;24:67–77.
- 23- Martin DF, Kupperman BD, Wolitz RA, et al.
Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant.
N Engl J Med. 1999;340:1063–1070.
- 24- Jabs DA, van Natta ML, Thorne JE, et al.
Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment.
Ophthalmology. 2004;111:2232–2239.



Dr Bouazza Mohamed
Résident dans le service d'ophtalmologie de l'hôpital 20 Août 1953 du professeur Amraoui

