

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE : 1994

THESE N° 419 / 1

**LES RETINITES A
CYTOMEGALOVIRUS
AU COURS DU SIDA**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présenté et soutenue publiquement le 06 mai 1994 par

Isabelle de SAINT-JORES

Née le 29 janvier 1967 à TULLE (19)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- | | |
|---|---------------|
| - Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK | Président |
| - Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS | Juge |
| - Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER | Juge |
| - Monsieur le Professeur François DENIS | Juge |
| - Monsieur le Docteur Nicolas DOURLHES | Membre invité |

Ex 2
Silip

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 1994

THESE N° 19

**LES RETINITES A
CYTOMEGALOVIRUS
AU COURS DU SIDA**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présenté et soutenue publiquement le 06 mai 1994 par

Isabelle de SAINT-JORES

Née le 29 janvier 1967 à TULLE (19)

EXAMINATEURS DE LA THESE

- Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK
- Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS
- Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER
- Monsieur le Professeur François DENIS
- Monsieur le Docteur Nicolas DOURLHES

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

~1
UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur VANDROUX

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO RHYNO LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean	PEDIATRIE
BOQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	PEDIATRIE
DENIS François	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE

.../...

LABADIE Michel
 LABROUSSE Claude
 LABROUSSE François
 LASKAR Marc
 LAUBIE Bernard
 LEGER Jean-Marie
 LEROUX-ROBERT Claude
 LIOZON Frédéric
 MALINVAUD Gilbert
 MENIER Robert
 MERLE Louis
 MOREAU Jean-Jacques
 MOULIES Dominique

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 REEDUCATION FONCTIONNELLE
 ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 Clinique Médicale A
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE

OUTREQUIN Gérard
 PECOUT Claude
 PERDRISOT Rémy
 PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
 PILLEGAND Bernard
 PIVA Claude
 PRALORAN Vincent
 RAVON Robert
 RIGAUD Michel
 ROUSSEAU Jacques
 SAUTEREAU Denis
 SAUVAGE Jean-Pierre
 TABASTE Jean-Louis
 TREVES Richard
 VALLAT Jean-Michel
 VALLEIX Denis
 VANDROUX Jean-Claude
 WEINBRECK Pierre

ANATOMIE
 CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 PARASITOLOGIE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 NEUROCHIRURGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
 THERAPEUTIQUE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 MALADIES INFECTIEUSES

MOULIN Jean-Louis

Professeur associé à mi-temps

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Maryse POMMARET

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Pierre WEINBRECK

Maladies infectieuses
Médecin des hôpitaux

Vous avez bien voulu nous confier ce travail passionnant.

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

*Pendant six mois, nous avons pu admirer vos compétences
et vos connaissances médicales ; nous avons également
apprécié votre gentillesse et votre générosité spontanées.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre très grande
admiration et de notre profond respect.*

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS

Ophtalmologie
Ophtalmologiste des Hôpitaux
Chef de service

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous avons eu le privilège d'effectuer un stage d'externe dans
votre service où nous avons pu apprécier vos compétences
allées à une grande simplicité.
Nous vous exprimons ici nos remerciements et notre respect.*

Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER

Néphrologie
Médecin des Hôpitaux

*En acceptant de juger ce travail aussi spontanément vous nous
faites un très grand honneur.
Veuillez accepter nos respectueux remerciements.*

Monsieur le Professeur François DENIS

Bactériologie - Virologie
Bactériologiste des Hôpitaux
Chef de service

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse.
Nous vous remercions pour l'attention que vous avez bien voulu
porter à notre travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre
profond respect.*

A NOTRE MEMBRE INVITE :

Monsieur le Docteur Nicolas DOURLHES

Chef de Clinique des Universités
Assistant des Hôpitaux
Ophtalmologiste

Nous vous sommes reconnaissant de l'accueil trouvé auprès de vous.

Soyez remercié pour l'aide apportée dans ce travail.

Cette thèse est dédiée :

- à Alain, avec tout mon amour...
- à Béa, ma petite soeur adorée (et à son Marc)
- à mes parents, avec tendresse
- à ma famille
- à ma nouvelle famille de Pau
- à mes amis
- à l'équipe de Maladies Infectieuses du C.H.R.U. de LIMOGES

Remerciements :

- à Jean-Charles VILLENEUVE du laboratoire SYNTEX

- à Claire-Agnès CHOMETTE du laboratoire ASTRA-FRANCE

PLAN

I - INTRODUCTION

II - LE CYTOMEGALOVIRUS

- 1 - Historique
- 2 - Description du virus
- 3 - Réplication du virus

III - INFECTION A CMV CHEZ LE SUJET SAIN

- 1 - Modes de transmission
- 2 - Infection à CMV chez un adulte sain, immunocompétent

IV - RETINITES ET INFECTIONS A CMV CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DU SIDA. EPIDEMIOLOGIE. CLINIQUE.

V - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINITE A CMV

VI - DIAGNOSTIC DE LA RETINITE A CMV

- 1 - Signes fonctionnels
- 2 - Diagnostic ophtalmologique
- 3 - Diagnostic virologique des infections à CMV
- 4 - Diagnostic anatomo-pathologique des infections à CMV

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- 1 - Introduction
- 2 - Rétinites virales
- 3 - Rétinites et choréïdites bactériennes
- 4 - Rétinites et choréïdites à protozoaires
- 5 - Autres formes de rétinites

VIII - METHODES DE TRAITEMENT

- 1 - Généralités
- 2 - Ganciclovir
- 3 - Foscarnet
- 4 - Etudes comparatives : ganciclovir/foscarnet
- 5 - Tableau récapitulatif
- 6 - Autres modalités thérapeutiques - Thérapeutiques adjuvantes

IX - CONCLUSION

X - CAS CLINIQUES

XI - BIBLIOGRAPHIE

XII - TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION

Les années 80 ont été marquées par l'apparition d'une nouvelle maladie : le Syndrome d'Immunodéficience Acquise (SIDA).

Cette pathologie définit un patient infecté par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et qui présente une ou plusieurs infections opportunistes (celles-ci figuraient jusqu'alors dans un tableau, dont la dernière édition était de 1987). [1, 36]

En France, depuis le 1er janvier 1993, l'on dispose d'une nouvelle définition du SIDA, qui par rapport à la précédente, a ajouté trois critères cliniques qui sont :

- la tuberculose pulmonaire,
- les pneumopathies bactériennes récurrentes,
- le cancer invasif du col [27 b].

Par ailleurs, le MMWR propose une classification en fonction du nombre de lymphocytes CD4 [27 b] (cf tableau 1).

Chez le patient infecté par le VIH, le cytomégalovirus (CMV) humain peut toucher différents organes, mais nous nous intéresserons ici à l'atteinte oculaire qu'il cause et qui constitue la rétinite à CMV.

Cette infection opportuniste classe le patient :

- au stade IV C1 (définition de 1987),
- dans la catégorie C (définition de 1993).

TABLEAU 1

[27 b]

CATEGORIES CLINIQUES**CATEGORIE A**

Un ou plusieurs des critères listés ci-dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :

- infection VIH asymptomatique,
- lymphadénopathie persistante généralisée (P.G.L.),
- Primo-infection symptomatique.

CATEGORIE B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- a. Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire,
- b. Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH.

Les pathologies suivantes font partie de la catégorie B, la liste n'est pas limitative:

- angiomatose bacillaire,
- candidose oropharyngée,
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement,
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ,
- syndrome constitutionnel : fièvre (38,5°C) ou diarrhée supérieure à 1 mois,
- leucoplasie chevelue de la langue,
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome,
- purpura thrombocytopénique idiopathique,
- salpingite, en particulier lors de complication par des abcès tubo-ovariens,
- neuropathie périphérique.

Cette classification est hiérarchique, c'est-à-dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

CATEGORIE C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet à présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire, - candidose de l'oesophage,
- cancer invasif du col,
- coccidioidomycose, disséminée ou extrapulmonaire,
- cryptococcose extrapulmonaire,
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois,
- infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions),
- rétinite à CMV (avec perte de la vision),
- encéphalopathie due au VIH,
- infection herpétique, ulcères chroniques supérieurs à 1 mois ; ou bronchique, pulmonaire, ou oesophagienne,
- histoplasmosse disséminée ou extrapulmonaire,
- isosporidiose intestinale chronique (supérieure à 1 mois),
- sarcome de Kaposi,
- lymphome de Burkitt, - lymphome immunoblastique, - lymphome cérébral primaire,
- infection à Mycobacterium Avium ou Kansaii, disséminée ou extrapulmonaire,
- infection à Mycobacterium tuberculosis, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire),
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire,
- pneumopathie à pneumocystis carinii, - pneumopathie bactérienne récurrente,
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive,
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente,
- toxoplasmose cérébrale,
- syndrome cachectique dû au VIH.

**RÉVISION 1993 DU SYSTÈME DE CLASSIFICATION
DE L'INFECTION V.I.H.
POUR LES ADULTES ET LES ADOLESCENTS
[M.M.W.R. 1992; 41 (N° RR - 17) : 1 - 20]**

MÉTHODES POUR LE DIAGNOSTIC DÉFINITIF

Pathologies	Méthodes diagnostiques
Cancer du col.	<i>Microscopie (histologie ou cytologie).</i>
Tuberculose pulmonaire.	<i>Culture.</i>
Pneumopathie bactérienne récurrente	<i>Pneumopathie aiguë (signes radiologiques non présents précédemment), récurrente (plus d'un épisode dans les 12 mois) diagnostiquée par : a. La culture (ou une autre méthode mettant en évidence l'organisme) d'une bactérie typiquement associée à une pneumonie (à l'exclusion de mycobacterium tuberculosis), et b. Des signes radiologiques de pneumonie bactérienne; si pour 1 des 2 épisodes le germe n'a pas été identifié, le diagnostic est considéré comme présomptif.</i>

Nombre de lymphocytes CD4+	Catégories cliniques		
	(A) Asymptomatique, primo-infection ou P.G.L.	(B) Symptomatique, sans critères (A) ou (C)	(C) SIDA
> 500/µl	A 1	B 1	
200-499/µl	A 2	B 2	
< 200/µl	A 3	B 3	

Définition du SIDA (O.M.S./C.D.C. 1987) [+ 3 pathologies].
 Définition du SIDA (C.D.C. 1993).

II - LE CYTOMEGALOVIRUS

1 - HISTORIQUE

En 1904, la lésion histologique caractéristique de la maladie à inclusions cytomégaliqes a été décrite par RIBBERT, JESIONEK et KIOLEMENOGLOU sous forme de grandes cellules à inclusions intranucléaires présentes dans les reins, les poumons, le foie et la parotide de foetus et d'enfants morts-nés.

En 1921, GOODPASTURE et TALBOT évoquent une étiologie virale.

En 1950-1952 : mise en évidence de ces cellules caractéristiques dans les reins du nouveau-né par WYATT et FETTERMAN.

En 1956 : Margaret SMITH obtient la réplication du virus.

En 1960 : WELLER rebaptise le "virus de la maladie des glandes salivaires" : le CYTOMEGALOVIRUS (CMV). [2]

La rétinite à CMV a été décrite pour la première fois en 1959. Elle survenait à cette époque là chez des patients ayant un traitement médical immunosuppresseur, par exemple pour combattre le rejet d'organes transplantés, ou chez les patients recevant une chimiothérapie pour le traitement de cancers. [46]

2 - DESCRIPTION DU VIRUS

2-1 - CLASSIFICATION

Le CMV appartient à la sous-famille des B herpes viridae.

Dans la nomenclature internationale, le CMV est désigné Human Herpes Virus 5 (HHV5). [2]

2-2 - STRUCTURE DU VIRUS

* Le virion est constitué de l'intérieur vers l'extérieur par :

- Un "core" central contenant l'acide désoxyribonucléique enroulé sur un cylindre protéique. [31]
- Une capside isocaédrique constituée de 162 capsomères prismatiques à canal central. [2]
- Un matériel, de composition biochimique mal connue, dense aux électrons entourant la capside : le "tégument". [2]
- Une enveloppe formée par une membrane bilamellaire porteuse de projections glyco-protéiques. [2]

* Le diamètre du virion enveloppé est de 180 à 200 nanomètres.

* Le nombre exact des protéines de structure n'est pas connu. [2]

2-3 - GENOME [2]

C'est un ADN linéaire et bicaténaire.

Poids moléculaire = $155 \cdot 10^6$ daltons

Densité = $1,716 \text{ g/cm}^3$

Le génome du CMV a 235 000 paires de bases.

2-4 - STABILITE [2]

Le virus est très fragile.

Il est sensible aux solvants des lipides (éther, chloroforme) au contact direct de l'héparine et est inactivé à pH 3.

Il se conserve congelé à -80°C .

Il est labile à $+4^\circ \text{C}$ sauf dans les urines infectées.

3 - REPLICATION DU VIRUS

Le CMV humain peut se répliquer exclusivement dans les cellules humaines in vitro, les fibroblastes surtout, mais aussi dans les cellules épithéliales, amniotiques, pulmonaires, endocervicales ou thyroïdiennes. [2, 18]

La réplication intracellulaire du CMV semble dépendre du cycle cellulaire : un cycle productif in vitro n'est obtenu que dans des fibroblastes en phase S. [2, 31]

Le cycle de multiplication est particulièrement long : 48 à 72 heures environ sont nécessaires avant que des virions enveloppés, matures et infectants ne soient décelés. [31]. La multiplication virale se déroule en plusieurs étapes :

- Attachement de l'enveloppe virale à des récepteurs de la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. [23]
- Fusion entre l'enveloppe virale et la membrane de la cellule hôte (pinocytose). [23]
- Libération de la nucléocapside dans le cytoplasme.
- Décapsidation.
- Pénétration de l'ADN libéré dans le noyau de la cellule. [23]
- Transcription de l'ADN viral dans le noyau par une ARN polymérase en ARN messagers précoces qui migrent dans le cytoplasme, et sont traduits en protéines précoces. [23]
- Les premiers signes de l'effet cytopathogène, qui sont l'arrondissement et l'élargissement de la cellule, dépendent d'une ou plusieurs de ces protéines précoces synthétisées durant les deux premières heures de l'infection [31] et se traduisant par une inclusion cytoplasmique paranucléaire. [2]
- Les enzymes de ces protéines précoces (telles ADN polymérase, désoxyribonucléase, thymidine-kinase) vont servir à la réplication de l'ADN. [23]
- L'ADN viral est répliqué dans le noyau, transcrit en ARN messagers tardifs, qui sont traduits en protéines tardives, les protéines de structure du virus. [23]
- L'ADN viral s'associe aux capsides. Les glycoprotéines s'insèrent dans les différentes membranes cellulaires. [23]
- Les nucléocapsides complètes sortent du noyau, enveloppées par le feuillet interne de la membrane nucléaire, qui bourgeonne, ou par les membranes intracytoplasmiques. [23]
- Les virions s'accumulent dans les citernes du réticulum endoplasmique et sont transportés jusqu'à la surface cellulaire avant d'être libérés. [23]

III - INFECTION A CMV CHEZ LE SUJET SAIN

1 - MODES DE TRANSMISSION

1-1 - TRANSMISSION NATURELLE

C'est la transmission inter-humaine qui nécessite un contact direct et étroit étant donnée la fragilité du virus. [2]

Elle peut être horizontale ou verticale. [23]

a) Transmission horizontale

- Contamination par des gouttelettes de sécrétions respiratoires ou de salive infectée. [23]

- Transmission sexuelle par présence de CMV dans le sperme, les sécrétions cervicales. [23, 46]

- Contamination périnatale. [2, 23]

Lors du passage de la filière pelvi-génitale

Au cours de l'allaitement

- Le CMV est aussi présent dans les larmes, les urines. [2, 46]

b) Transmission verticale

C'est la contamination materno-foetale, c'est-à-dire in utéro, par exemple lors de la persistance d'une infection maternelle ancienne ou de la réactivation du virus au cours de la grossesse. [2, 31]

La contamination du nouveau-né peut également être la conséquence d'une transfusion intra-utérine ou encore d'une infection chronique chez une mère immunodéprimée. [2, 31]

1-2 - TRANSMISSION "ACCIDENTELLE"

a) Par transfusion

Les transfusions abondantes de sang sont suivies une fois sur trois d'une infection à CMV du receveur mais celle-ci ne s'exprime cliniquement qu'une fois sur quatre. [31]

La présence chez le receveur d'anticorps fixant le complément pour l'antigène cytomégalique avant la transfusion ne met pas à l'abri de l'infection, mais ces sujets-là ne présenteront, le plus souvent, aucun signe clinique ni hématologique. [31]

Tous les produits sanguins cellulaires sont transmetteurs à l'exception des globules rouges glycérolés congelés. [2] Il est à noter ici, le rôle important du sang déleucocyté, pour transfuser les patients, car c'est en effet dans la fraction "blanche" que l'on trouve le CMV. Le plasma, l'albumine, les facteurs de la coagulation, les immunoglobulines ne le sont pas.

b) Par transplantation d'organes

Au cours des transplantations d'organes, l'infection à CMV est d'une extrême fréquence quand la greffe est allogénique. [31]. Elle est rare si la greffe est isogénique. [2].

L'origine de l'infection est double : apport exogène et réactivation endogène induite par les traitements immunosuppresseurs. [31]

Deux sources de virus exogène sont incriminées : les transfusions et l'organe transplanté. [31]

2 - INFECTION A CMV CHEZ UN ADULTE SAIN, IMMUNOCOMPETENT

Elle est le plus souvent asymptomatique, ou bien elle donne une maladie bénigne avec syndrome mononucléosique [23, 46] ; beaucoup plus rarement, elle donne des manifestations hépatiques, digestives, pulmonaires, neurologiques. [2].

2-1 - SYNDROMES MONONUCLEOSIQUES

Le *tableau clinique* est celui d'une mononucléose infectieuse sans angine ni adénopathie avec MNI test et test de Paul Bunnell Davidsohn négatifs. [31]

L'*incubation* est d'une trentaine de jours. [31]

Les *symptômes* sont les suivants : fièvre anarchique à 39°-40° C avec myalgies, céphalées, photophobie. La toux est fréquente sans support organique retrouvé. Un rash maculopapuleux du tronc et des membres est fréquent et transitoire. La splénomégalie est surtout retrouvée dans les infections post-transfusionnelles. Il n'y a en général ni hépatomégalie, ni ictère. [31]

Biologiquement : au départ, sur la NFS, on observe une leucopénie, puis, après quelques jours de fièvre, on a une leucocytose modérée de 10 000 à 15 000 GB/mm³ avec inversion de la formule leucocytaire. Elle s'accompagne inconstamment de la présence de cellules atypiques mononucléées hyperbasophiles [31]. Il peut exister une thrombopénie modérée. La biologie hépatique est perturbée avec élévation souvent nette des phosphatases alcalines et augmentation modérée des transaminases. [2]

Evolution : spontanément favorable en 15 jours à 3 semaines. [31]

N.B. : Les malades sont fréquemment sensibilisés à l'Ampicilline. [31]

2-2 - AUTRES MANIFESTATIONS [31]

a) Hépatites

L'hépatite est exceptionnellement la seule manifestation de l'infection par le CMV. C'est, par contre, l'atteinte viscérale la plus fréquente et la plus constante au cours des syndromes mononucléosiques à CMV. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques semaines.

b) Manifestations gastro-intestinales

Les manifestations sont rarement observées chez le sujet immunocompétent.

c) Atteintes cardiaques

On peut noter des altérations à l'électrocardiogramme, réversibles, qui révèlent l'atteinte non exceptionnelle du myocarde.

Une péricardite peut être le signe majeur révélateur de l'infection.

d) Manifestations respiratoires

La toux est fréquente sans signe clinique ni radiologique.

Par contre, chez l'enfant, on peut voir des syndromes coqueluchoïdes ou des pneumopathies diverses.

e) Manifestations neurologiques

L'encéphalite à CMV n'est qu'exceptionnellement rapportée.

Une polyradiculonévrite de Guillain Barré peut survenir dans les suites d'une infection à CMV ou être la manifestation principale de cette affection.

f) Atteintes oculaires

Exceptionnelles : rares cas de rétinite, chorio-rétinite ou de kérato-conjonctivite.

g) Atteinte de l'oreille interne

Un seul cas (avec vertiges, nystagmus).

h) Atteintes cutanées

Un érythème non spécifique à type de rash morbilliforme ou scarlatiniforme souvent très prurigineux est un symptôme fréquent de l'infection acquise. Cette éruption s'observe même chez des patients n'ayant pas reçu d'Ampicilline.

i) Complications hématologiques

On peut voir des purpuras thrombopéniques, des anémies hémolytiques auto-immunes.

j) Granulomes localisés

On peut suggérer la participation du CMV à l'élaboration de tumeurs bénignes localisées, de granulomes.

IV - RETINITES ET INFECTIONS A CMV CHEZ LES PATIENTS ADULTES ATTEINTS DU SIDA - EPIDEMIOLOGIE - CLINIQUE

Après une primo-infection par le CMV, celui-ci persiste latent dans les cellules infectées. L'incidence du portage chronique du CMV, proche de 90 % chez les adultes sexuellement actifs, explique la fréquence des réactivations au cours des états d'immunodépression. [22]

Chez les patients porteurs du SIDA, l'infection symptomatique à CMV constitue la troisième cause d'infection opportuniste. [17].

Notons que l'infection à CMV est un événement tardif au cours de la maladie liée au VIH [17], elle survient en effet lorsque les défenses immunitaires de l'individu sont basses (en général, les CD4 sont inférieurs à 100/mm³).

Les localisations viscérales de l'infection à CMV se rencontrent chez 10 à 40 % des patients. [22]. Elles touchent principalement l'oeil, le tube digestif et sont parfois disséminées. [23]

On constate actuellement, par les études autopsiques, que la prévalence de l'infection à CMV est élevée au cours du SIDA avec la mise en évidence de CMV diffus dans l'organisme dans 60 à 80 % des cas. [22]

1 - LA CHORIORETINITE

C'est la localisation la plus fréquente de CMV et la première cause de cécité au cours du SIDA. Le pourcentage d'atteinte rétinienne à CMV chez le SIDA varie selon les séries de 12 à 46 %. [23]

2 - INFECTIONS DIGESTIVES A CMV

Elles auraient une incidence évaluée de 5 à 10 %. On retrouve le CMV comme agent pathogène responsable d'oesophagite, gastrite, d'entérite, de colite mais aussi de lésions péri-orales et péri-anales. [12]

Le diagnostic repose sur l'examen histologique des biopsies étagées effectuées lors de l'endoscopie, permettant la mise en évidence de grandes cellules infectées avec des inclusions caractéristiques. [23]

3 - PNEUMOPATHIES A CMV

Les pneumopathies à CMV des malades atteints du SIDA constituent un sujet controversé. Pour certains, leur existence même est douteuse, la présence intrapulmonaire de CMV n'ayant aucune incidence clinique quelque soit le stade de l'infection par le VIH sous-jacente. [27]

Pour d'autres [23], le CMV serait le deuxième agent pathogène des pneumopathies du SIDA, responsable de 17 à 35 % des cas observés.

Pour retenir le diagnostic formel de pneumopathie à CMV, les critères requis devraient être [23] :

- Une symptomatologie de pneumopathie diffuse, intersticielle ou alvéolo-intersticielle hypoxémiante et des signes histologiques de pneumopathie.
- La mise en évidence du CMV dans le liquide de lavage bronchiolo-alvéolaire ou le tissu pulmonaire par culture et la mise en évidence d'un effet cytopathogène caractéristique dans les prélèvements biopsiques (cellules à inclusions dans la biopsie transbronchique ou la biopsie pulmonaire) (ce qui n'a pas une grande valeur).
- Et l'absence d'autre agent pathogène potentiellement responsable de la pneumopathie (bien qu'il y ait souvent association CMV-pneumocytis carinii).

Dans ces cas là, il semble licite de mettre en route un traitement anti-CMV.

4 - NEUROPATHIES A CMV

La neuropathie à CMV occupe une place à part dans les complications nerveuses périphériques de l'infection par le VIH car elle représente une infection virale opportuniste du système nerveux périphérique qui n'était pas connue avant l'épidémie d'infection par le VIH. [36]

C'est au stade d'immunodépression avancée que s'observent les neuropathies périphériques à CMV (nombre absolu de lymphocytes CD4 inférieur à 100, voire 20/mm³). [17]

A ce stade peut apparaître une radiculoneuropathie multifocale rapidement progressive (en 2 à 6 semaines) chez un patient cachectique et fébrile. Les atteintes prédominent sur les membres inférieurs et les dernières paires sacrées ; elles s'accompagnent de troubles sphinctériens et peuvent évoquer une atteinte du cône terminal ou de la queue de cheval. [17]

Les membres supérieurs peuvent être touchés de façon asymétrique encore, avec atteinte successive de territoires radiculaires et/ou tronculaires multiples. [36]

Les nerfs crâniens, nerf laryngé récurrent, nerfs oculomoteurs, voire le nerf optique, peuvent être touchés. [36]

Les signes périphériques restent isolés ou s'associent à d'autres manifestations neuro-méningées : myélite, encéphalite ou méningite. [36]

Le liquide céphalo-rachidien peut être normal. [17]

La mise en évidence du virus, d'inclusions virales et de lésions spécifiques du nerf (microabcès intranerveux, infiltrat à polynucléaires de l'endonèvre...) permet le diagnostic. [17]

Cependant la décision de traiter reposera souvent sur des arguments indirects si la pathologie spécifique n'a pu être mise en évidence [36], et sachant que le traitement antiviral de ces atteintes doit être le plus précoce possible. [17]

5 - INFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL PAR LE CMV [36]

Les données concernant la fréquence de l'encéphalite à CMV au cours du SIDA sont encore sujettes à controverse. En effet, les arguments anatomiques en faveur d'une très grande fréquence de l'encéphalite à CMV sont nombreux. Par contre, les preuves directes de la pathogénicité du CMV sont plus rares, et de nombreux arguments plaident pour le caractère pathogène de l'association au CMV d'une infection du système nerveux central par le VIH.

Il semble surtout exister un très grand polymorphisme de l'infection à CMV, qui peut être responsable d'une encéphalo-ventriculite nécrosante massive, de la présence asymptomatique de cellules à inclusions, de démyélinisations localisées.

Dans les études cliniques, le diagnostic d'encéphalite à CMV est exceptionnellement rapporté et est basé alors sur l'existence d'une détérioration intellectuelle

rapide associée à une infection disséminée à CMV avec atteinte polyviscérale (rétinite, pneumopathie, colite) et/ou à la mise en évidence du CMV dans le liquide céphalo-rachidien ou dans la pièce de biopsie cérébrale.

Sur le plan neuropathologique, la localisation préférentielle des lésions est péri-épendymaire et dans la substance grise. Ces lésions sont caractérisées par la présence de nodules microgliaux dans lesquels on peut retrouver des cellules géantes à inclusions caractéristiques cytomégaliqes, associées à des foyers nécrotiques épendymaires et à une vascularite leucocytoclasique. D'autres lésions moins intenses peuvent être observées.

Cliniquement, dans les cas où l'encéphalite à CMV a été virologiquement prouvée, le tableau est celui d'une démence sous-corticale subaiguë, d'évolution plus rapide que l'encéphalite subaiguë due au VIH (à cellules géantes multinucléées), aboutissant au décès en 1 à 4 mois.

Aucune donnée thérapeutique n'est actuellement disponible en dehors de quelques observations anecdotiques de stabilisation clinique et d'amélioration radiologique sous Ganciclovir qui demandent confirmation. En tout état de cause, il faut toujours tenir compte de la coexistence fréquente d'autres infections virales (VIH, HSV1) ou d'autres infections opportunistes, ce qui fait discuter la biopsie cérébrale pour certitude diagnostique.

V - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINITE A CMV [46]

Le CMV est conduit au tissu rétinien via un "ensemencement" sanguin des monocytes infectés par le CMV ou directement par le nerf optique.

Pour que le CMV pénètre dans la rétine, il doit y avoir une brèche dans la barrière sang-rétine. La microangiopathie, qui arrive chez une majorité de patients SIDA (avec ou sans infection à CMV), est tenue pour responsable de cette défaillance de la barrière.

Des mécanismes sont proposés comme responsables de microangiopathie chez les SIDA :

- 1) Dépôt d'immuns complexes dans la vascularisation rétinienne causant des troubles des mécanismes cellulaires dans le maintien de la barrière sang-rétine.
- 2) "Ensemencement" direct de VIH au niveau des vaisseaux et des tissus rétiniens, donnant une dégénérescence des cellules cibles (endothélium vasculaire et péri-cellulaire).
- 3) Anomalies hémorhéologiques

Les changements de la microvascularisation rétinienne chez les SIDA sont similaires de ceux vus chez les patients diabétiques et sont visualisés à l'angiographie à la fluorescéine. Les lésions que l'on voit sont les suivantes : nodules cotonneux, hémorragies en flammèches superficielles et intra-rétiniennes, des hémorragies en pointillés ou en taches, et des capillaires "affinés" avec une hypoperfusion résultante.

Expérimentalement, il a été montré que la coinfection de lymphocytes avec le VIH et le CMV causait in vitro une augmentation de la réplication des deux virus sans qu'il soit possible de savoir si ceci est transposable in vivo. Cette découverte suggère que le développement de la rétinite à CMV est dépendante partiellement ou est potentialisée par l'infection par le VIH. Cette théorie pourrait alors expliquer pourquoi la rétinite à CMV est principalement une manifestation tardive du SIDA, l'immunodépression causée par le VIH permettant à l'infection latente à CMV de devenir active. Ainsi la rétinite à CMV ne se manifesterait pas avant qu'un nombre suffisant de cellules coinfectées n'ait entraîné un accroissement de la réplication des deux virus, résultant en une profonde immunodépression et une maladie rétinienne à CMV active.

VI - DIAGNOSTIC DE LA RETINITE A CMV

1 - SIGNES FONCTIONNELS

La localisation de la rétinite détermine les symptômes, et il faut savoir que très fréquemment, la rétinite est asymptomatique. [3, 46]

Si la lésion se situe loin du nerf optique et de la macula, le patient peut se plaindre de corps flottants ou d'une perte de vision périphérique (amputation du champ visuel), ou fréquemment, le patient est asymptomatique jusqu'à ce que la lésion augmente de surface. [3]

Si la lésion débute dans la portion postérieure de la rétine, ou diffuse de cette zone vers une localisation antérieure, le patient peut se rendre compte d'un scotome ou d'un déficit dans le champ visuel. [3]

La destruction de la macula par le CMV produit une sévère diminution de l'acuité visuelle. Si la rétinite est près de la macula sans l'infecter directement, un oedème peut se développer et ainsi altérer la vision. Cet oedème maculaire est réversible si la rétinite est traitée avant l'invasion et la destruction de cette région. [3]

L'infection du nerf optique par le virus, produira une perte de vision, indifféremment du degré de destruction de la rétine environnante. [3]

Une perte de vision résultant d'un décollement de rétine peut arriver, ceci étant une complication de la rétinite à CMV. Le mécanisme de ce décollement de rétine est simple : avec la résolution de l'oedème, la rétine périphérique est laissée mince, comme un tissu atrophique, fortement susceptible de se "casser" ou de se déchirer, ceci entraînant un décollement de rétine. Les symptômes de cette complication sont la survenue de multiples corps flottants, la perception de lumières scintillantes, une diminution de la vision et une perte du champ visuel. [3]

Il est important de noter que la rétinite à CMV n'est pas associée à une photophobie, une douleur ni une rougeur de l'oeil (ou des yeux) concerné(s). [3]

La rétinite peut être unilatérale ou bilatérale (dans 50 % des cas).

Au total, les lésions touchant la macula ou le nerf optique entraîneront une affection visuelle dramatique, alors que les lésions périphériques entraîneront seulement quelques vagues plaintes voire aucun symptôme.

Rappelons que la rétinite non traitée entraîne la cécité.

2 - DIAGNOSTIC OPHTALMOLOGIQUE

2-1 - INTRODUCTION

L'infection rétinienne à CMV est l'infection opportuniste de la rétine la plus fréquente chez les patients atteints du SIDA. Quand elle n'est pas traitée, c'est une maladie qui progresse impitoyablement, envahissant notamment le nerf optique ou la macula et entraînant la cécité. [15]

Une détection précoce de l'envahissement de la rétine et une rapide institution d'un traitement antiviral approprié sont nécessaires pour augmenter les chances des patients de maintenir leurs fonctions visuelles pendant la durée de leur survie. [15]

Nous savons que la rétinite survient lorsque l'immunodépression est profonde, et étant donné que cette rétinite est souvent asymptomatique, le diagnostic de la rétinite à CMV doit être réalisé par un fond d'oeil systématique tous les deux mois environ lorsque les patients ont moins de 100 CD4/mm^3 et tous les mois quand $\text{CD4} < 50/\text{mm}^3$. [9]

En effet, le fond d'oeil est le moyen du diagnostic de la rétinite à CMV.

Cependant, l'approche de la maladie nécessite un effort mutuel de la part des Internistes et des Ophthalmogistes. [15]

2-2 - ASPECTS AU FOND D'OEIL

La lésion débutante est caractérisée par un foyer rétinien blanc, composé de discrètes taches blanches, d'aspect floconneux, oedémateux, avec souvent des bordures granuleuses, se localisant plus fréquemment le long des arcades vasculaires majeures. Toutes les couches de la rétine sont envahies, y compris l'épithélium pigmenté. La choroïde, par contre, serait protégée de l'infection [25, 46].

S'il n'y a pas de traitement, ces taches progressent de façon centrifuge avec une transmission de cellule à cellule [46] ; cette invasion rétinienne suit le plus souvent la

distribution vasculaire, produisant de larges surfaces de nécrose avec des infiltrats périvasculaires plus petits [15].

Des hémorragies rétiniennes sont fréquemment associées réalisant l'aspect caractéristique de "fromage blanc et tomato Ketchup" [25]. Le degré d'hémorragies associées est très variable [15].

Le front d'extension actif est précédé dans la rétine saine par des petites lésions satellites arrondies blanchâtres qui vont fusionner et permettre la progression du front viral. [25]

Ensuite, les lésions perdent leur caractère blanc granuleux et prennent en quelques semaines un aspect atrophique cicatriciel [25]. Ainsi, alors que la lésion s'élargit, la rétine précédemment infectée devient atrophique et avasculaire (les vaisseaux sont des cordons blancs). [15, 25]

En contraste avec les autres infections opportunistes de la rétine, on note que les lésions à CMV progressent lentement, prenant un mois pour doubler ou tripler leur dimension (une lésion augmente de 750 μ toutes les trois semaines) [10]. De plus, la rétinite à CMV est accompagnée d'une minime atteinte de l'iris et du vitré, dans ce contexte de nécrose rétinienne massive. Une autre caractéristique de la rétinite à CMV est la présence de fins précipités kératiques sur l'épithélium cornéen. [15, 25]

Il peut y avoir aussi, à bas bruit, une réaction de la chambre antérieure, mais les patients, typiquement, ne rapporteront pas les symptômes caractéristiques d'uvéite antérieure. D'ailleurs, dans le SIDA, l'uvéite est plutôt le résultat d'une infection directe par le VIH qu'une infection opportuniste telle celle au CMV. Le traitement est celui des autres uvéites, mais doit toutefois être plus agressif et prolongé en raison du dysfonctionnement immunitaire. [46]

2-3 - LES NODULES COTONNEUX VUS AU FOND D'OEIL DE PATIENTS ATTEINTS DE RETINITE A CMV

Les nodules cotonneux sont des taches blanches siégeant superficiellement sur la rétine et localisées au pôle postérieur. Ceci permet de les différencier des lésions dues aux CMV qui, elles, envahissent toutes les couches de la rétine et sont nécrotiques. De plus, les lésions du CMV ont un aspect de grain en contraste avec l'aspect floconneux des nodules cotonneux.

Les nodules cotonneux constituent les composants les plus fréquents de rétinopathies chez les SIDA avec un pourcentage de 40 à 70 %. [46]

Les nodules cotonneux et l'infection rétinienne à CMV sont apparemment tous deux le résultat de microvasculopathie. [46]

La présence de nodules cotonneux chez un patient atteint du SIDA, ne conduit pas nécessairement au développement d'une rétinite à CMV, mais signifie plutôt un compromis entre la circulation rétinienne et une cassure dans la barrière sang-rétine. [46]

Evolution : les nodules cotonneux tendent à se résoudre en quelques semaines à quelques mois. [46]

Les patients qui présentent des nodules cotonneux devront être suivis régulièrement par un Ophthalmologiste et devront être montrés à un Interniste pour que celui-ci écarte une cause systémique telle un diabète, une hypertension artérielle ou une collagénose. [46]

En cas d'absence des causes communes de nodules cotonneux, et à cause de la haute prévalence de ceux dans la maladie HIV, le SIDA doit être inclus dans le diagnostic différentiel des étiologies des nodules cotonneux. [46]

2-4 - SEQUELLES ET COMPLICATIONS DE LA RETINITE A CMV [35, 46]

- Calcifications de la rétine atrophique
- Non perfusion capillaire
- Occlusion d'une branche artérielle
- Cicatrice chorio-rétinienne
- Perte ou diminution d'acuité visuelle (si zone spécifique touchée)
- Atrophie optique
- Décollement de rétine : il survient chez 15 à 34 % des SIDA.

3 - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION A CMV

Le diagnostic d'infection à CMV est réalisé par :

- La mise en évidence du virus, de ses antigènes ou son génome : diagnostic direct
- La détection et le titrage des anticorps sériques spécifiques : diagnostic indirect.

[2]

3-1 - DIAGNOSTIC DIRECT

Il peut se faire à partir de prélèvements de sang (leucocytes), d'urines, de gorge, de liquide de lavage broncho-alvéolaire ; à partir de prélèvements biopsiques (bronche, foie, tube digestif) ; à partir d'autres liquides biologiques (sécrétions vaginales, sperme, lait, liquide céphalo-rachidien, liquide intra-oculaire). [2]

Le virus peut être mis en évidence chez des patients alors même qu'ils sont porteurs d'anticorps neutralisants. [2]

Le CMV n'est présent dans le sang que sous forme intracellulaire dans les cellules mononucléées (lymphocytes, monocytes) et surtout les polynucléaires.

a) ISOLEMENT SUR CULTURE CELLULAIRE

La méthode de référence utilisée dans les laboratoires pour la détection et l'identification du CMV est l'isolement direct du virus dans les cellules fibroblastiques humaines infectées in vitro. [14]

La mise en culture doit être faite rapidement, dans les deux heures après l'obtention des prélèvements, sur des cellules humaines fibroblastiques embryonnaires (par exemple : les cellules MRC5). [2]

On dispose de deux techniques :

- La technique classique qui repose sur la mise en évidence d'un effet cytopathogène apparaissant après plusieurs cycles de réplication virale, soit un délai minimum

de 8 à 10 jours (parfois jusqu'à 6 semaines), ce qui n'a aucun intérêt dans le cadre diagnostique qui est celui de l'urgence.

- La technique récente et rapide, d'ailleurs réalisée au Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Limoges, utilise une centrifugation qui aide les virus à pénétrer dans les cellules. Le CMV est détecté par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes précoces du virus. Une réponse positive peut être obtenue moins de 18 heures après l'infection. La sensibilité de cette technique hybride varie entre 76 % et 100 %, alors que sa spécificité est de l'ordre de 95 %. Les patients peuvent donc être traités beaucoup plus tôt, grâce à la mise au point de cette méthode rapide de dépistage d'une infection à CMV. [14]

C'est par cette méthode de culture quantitative de référence que l'on met en évidence l'existence ou non d'une virémie. [30]

b) DETECTION D'ANTIGENES VIRAUX

La détection d'antigènes solubles par la méthode ELISA est peu utilisée. [2]

Par contre, la détection d'antigènes viraux spécifiques dans les cellules infectées est beaucoup plus utilisée. Elle est réalisée par immunofluorescence ou immunoperoxydase à l'aide d'anticorps monoclonaux [2]. C'est une méthode réalisable dans les aspirations bronchiques et les lavages broncho-alvéolaires, les leucocytes circulants et les biopsies. [12]

Cette méthode est à la fois précoce, le délai de réalisation de ces tests est de l'ordre de quelques heures, sensible et spécifique. [2]

La nouvelle approche qui consiste à détecter les antigènes sur les leucocytes circulants, révélant donc une "antigénémie" à CMV, semblerait corrélée avec le caractère actif de l'infection [2], si l'anticorps utilisé permet de détecter un antigène lié à l'activité virale.

Notons ici l'importance de la recherche de l'antigénémie pp65 sur les noyaux des leucocytes du sang périphérique. Sa recherche répétée, à intervalles réguliers, permet de détecter, notamment chez les receveurs de greffe tissulaire, le début d'une dissémination hématogène du CMV. Le procédé est simple (sa pratique ne nécessite pour tout appareillage qu'une cytocentrifugeuse), rapide, et peu coûteux. [30]

c) DETECTION DU GENOME VIRAL

Elle se fait par hybridation moléculaire ou par la réaction d'amplification de l'ADN (PCR = Polymerase Chain Reaction).

* Hybridation moléculaire [14] :

Cette technique consiste à démontrer la présence d'ADN viral dans les cellules infectées.

Des séquences d'ADN du CMV codant pour des fonctions précoces ou tardives, insérées dans un véhicule de clonage, sont utilisées comme sondes.

L'échantillon clinique est hybridé avec le fragment d'ADN du CMV cloné marqué à la biotine. La détection des sondes nucléiques froides fait appel à des systèmes enzymatiques simples comme la phosphatase alcaline ou la peroxydase qui transforment un substrat incolore ou soluble en un produit coloré qui précipite au lieu même de l'hybridation, permettant ainsi sa localisation rapide.

L'hybridation in situ permet, d'autre part, la détection d'ADN du CMV dans les coupes minces de tissus obtenus lors de biopsies ou d'autopsies.

* Réaction d'amplification de l'ADN [14] :

En rapport avec le diagnostic rapide d'une infection à CMV, il faut souligner la mise au point récente d'une technique permettant l'amplification de gènes in vitro, grâce à une réaction d'amplification de l'ADN. Une séquence d'ADN viral peut, en effet, être amplifiée des millions de fois après une trentaine de cycles de dénaturation, d'hybridation avec des amorces oligomériques complémentaires de chacune des extrémités de la cible, et d'extension des amorces avec la polymérase.

Avec la méthode PCR, il faut moins de dix copies du génome CMV dans l'échantillon clinique pour obtenir une réponse positive, 5 à 8 heures plus tard.

La technique peut être sensible à 100 %, mais cette sensibilité dépend étroitement du degré de conservation de la séquence d'ADN du CMV infectant les échantillons cliniques.

3-2 - DIAGNOSTIC INDIRECT

a) DETECTION DES IgM

Elle est réalisée par ELISA ou mieux par immunocapture.

La présence d'IgM anti-CMV apparaît parfois corrélée à l'excrétion virale et à la virémie, mais ce témoin d'infection active n'est pas un critère fiable de primo-infection. [2]. En effet, les IgM peuvent réapparaître au cours des réactivations ou parfois en dehors des réactivations.

La recherche d'IgM anti-CMV doit préférentiellement faire appel à une technique d'immunocapture. [2]

En effet, si l'ELISA est utilisé, les sérums sont traités pour éliminer le facteur rhumatoïde éventuellement présent éliminant ainsi les faux positifs et les faux négatifs.

b) DETECTION D'IgG OU DES ANTICORPS TOTAUX [2]

Elle permet de trier les sérums positifs des sérums négatifs provenant de sujets non infectés et donc non contaminateurs. Les réactions les plus couramment utilisées sont :

- L'agglutination passive de particules de latex sensibilisées par de l'antigène CMV. Ce test demande quelques minutes et est lisible à l'oeil nu.

- Les tests immuno-enzymatiques ELISA utilisent comme antigène un extrait de noyaux infectés ou de protéines de matrice ; leur sensibilité est grande mais ils sont coûteux et des discordances sont observées, d'un test à l'autre pour les valeurs proches du seuil.

- La séro-neutralisation, en présence de complément, ne demande désormais que 24 ou 48 heures. Elle est utile pour apprécier le titre des anticorps neutralisants des préparations d'immunoglobulines utilisées en thérapeutique.

En somme, la recherche des anticorps réalisée par les techniques conventionnelles permet seulement de détecter avec sécurité les traces immunologiques d'une infection ancienne, de trier les donneurs et les receveurs pour éviter, dans la mesure du possible, le don du sang ou d'organe d'un séropositif à un receveur séronégatif.

La recherche des anticorps ne permet pas d'affirmer l'infection disséminée. Le caractère tardif de l'apparition des anticorps en particulier chez l'immunodéprimé, laisse la priorité à la mise en évidence du virus et de ses structures.

3-3 - CONCLUSION

Il n'existe pas de méthode réellement standardisée pour la recherche d'une virémie à CMV.

Ainsi plusieurs techniques virologiques permettent de démontrer assez facilement la réalité d'une infection à CMV.

Elles ont toutes leurs propres limites et seule l'utilisation simultanée de plusieurs méthodes peut garantir l'efficacité maximale.

Mais la puissance des différents marqueurs n'est pas la même, étant entendu que, par exemple, la présence du virus dans des lésions anatomiques a plus de poids diagnostique que la seule ascension d'anticorps spécifiques.

Parmi les nombreux critères du choix des méthodologies, la rapidité de la réponse reste un objectif prioritaire pour le médecin. [12]

Mais dans le cas de la rétinite à CMV, le principal moyen diagnostique reste l'aspect au fond d'oeil.

4 - DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE [30]

4-1 - INTRODUCTION

L'intérêt de l'anatomie pathologique est de pouvoir faire le diagnostic d'infection viscérale active, en objectivant à la fois la présence du CMV dans les tissus et l'existence des lésions cellulaires et tissulaires considérées comme secondaires à son action cytopathogène.

Le seul critère diagnostique formel d'infection à CMV active est donc anatomo-pathologique.

4-2 - DIAGNOSTIC D'INFECTION A CMV

Les méthodes histologiques de routine permettent le diagnostic d'infection à CMV par l'identification de la cellule à inclusions cytomégaliqes, pathognomoniques. Les cellules à inclusions cytomégaliqes ont toutes le même aspect stéréotypé en oeil de hibou, quelles que soient leur nature et leur localisation et sont facilement observées sur les colorations de routine (HES, Papanicolaou).

L'immunomarquage et la biologie moléculaire : ces techniques permettent de reconnaître les cellules infectées même en l'absence des inclusions typiques qui ne représentent qu'une étape du cycle évolutif du virus dans la cellule atteinte. L'immunohistochimie est réalisée facilement en routine et donne de bons résultats. L'hybridation in situ est réservée à quelques cas particuliers. Il en est de même de l'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Le meilleur marqueur des cellules infectées par le CMV est actuellement, en histologie, un anticorps monoclonal anti-CMV. Cette méthode est fiable, sensible et reproductible.

L'immunohistochimie est donc d'un meilleur rendement diagnostique que l'histologie et permet aussi une appréciation plus précise de la disparition des cellules infectées sous traitement antiviral.

4-3 - DIAGNOSTIC D'INFECTION ACTIVE

La preuve du caractère actif de l'infection à CMV est donnée par l'existence de lésions tissulaires, associées à la présence de l'agent pathogène. Les signes inflammatoires sont observés à la suite de la nécrose cellulaire induite par le virus.

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1 - INTRODUCTION

Les patients atteints du SIDA ont un haut risque de développer une rétinite. Les formes les plus communes de rétinite chez ces patients sont celles causées par le CMV et le toxoplasma, toutefois, les rétinites et les choroïdites peuvent aussi être dues à des agents viraux, des protozoaires, des bactéries et des agents fongiques.

Le diagnostic différentiel de ces infections est basé sur l'apparence au fond d'oeil, les maladies sous jacentes, l'histoire de la maladie, la sévérité de l'immunodépression, etc...[10]

2 - RETINITES VIRALES

2-1 - RETINITE A CMV

2-2 - NECROSE RETINIENNE AIGUE [13]

Ce syndrome se caractérise par : un début brutal et une évolution foudroyante. Il s'agit d'une panuvéite sévère, associée à une périartérite rétinienne diffuse. L'exsudation vitrénne est habituellement massive, gênant considérablement l'examen de la rétine. La nécrose rétinienne débute en périphérie, pour s'invaginer "en doigts de gant" vers le pôle postérieur, respectant habituellement la macula. La nécrose rétinienne est une nécrose massive de coagulation qui laisse place à des zones d'atrophie rétinienne, expliquant la fréquence des déchirures rétiniennes secondaires. L'inflammation massive du vitré associée à ces zones d'atrophie rétinienne explique la formation de déhiscence rétinienne entraînant un décollement de rétine total mixte rhégmato-gène et tractionnel. Il s'associe des phénomènes vaso-occlusifs de la périphérie rétinienne et de la tête du nerf optique, aboutissant à une cécité par neuropathie ischémique du nerf optique. La démarcation entre rétine nécrotique et rétine saine est abrupte, évoquant un processus infectieux viral, de cellule à cellule. Des particules virales du groupe Herpes ont été mises en évidence, en microscopie électronique. L'atteinte vasculaire est caractérisée par la périvasculite, la nécrose fibrinoïde pariétale et la thrombose.

L'étiopathogénie reste encore obscure. De nombreux agents infectieux ont été évoqués en s'appuyant sur des constatations cliniques, sérologiques ou histologiques (microscopie optique et électronique). Les virus du groupe Herpès sont incriminés. L'herpès simplex et surtout l'herpès zoster sont les plus fréquemment mis en cause. La pathogénicité du

virus d'Esptein-Barr reste difficile à établir. Beaucoup plus exceptionnellement d'autres tableaux cliniquement évocateurs de nécrose rétinienne aiguë ont été rapportés à une infection aiguë par *Toxoplasma gondii*. Les autres agents pathogènes restent tout à fait exceptionnels. La détection du virus peut s'avérer très aléatoire. D'autres mécanismes pathogéniques ont été proposés : théorie immunitaire, avec arc de précipitation au niveau de la paroi vasculaire ; dysfonctionnement plaquettaire ; immuns complexes circulants ; maladies systémiques (lupus érythémateux disséminé).

La nécrose rétinienne aiguë au cours du SIDA présente quelques particularités cliniques, probablement liées à l'immunodépression cellulaire. Le fond d'oeil est plus facilement accessible que dans le syndrome typique (survenant chez des sujets apparemment sains) ; le trouble vitréen est très modéré, laissant apparaître les zones de nécrose rétinienne ischémique, et les déhiscences. Cependant, le pouvoir tractionnel du vitré est très présent, et la survenue de décollement de rétine est très précoce.

Le traitement du syndrome de nécrose rétinienne aiguë est difficile, et le pronostic fonctionnel oculaire est souvent catastrophique. L'étiopathogénie de ce syndrome étant mal connue, le traitement est encore soumis à de nombreuses controverses.

Il associe un traitement antiviral, habituellement par aciclovir intraveineux. Une corticothérapie à fortes doses (1 m/kg/j), parfois associée à une héparinothérapie à doses anticoagulantes. L'aciclovir peut également être injecté dans la cavité vitréenne, en particulier au cours d'une vitrectomie.

Dans les formes sévères, la vitrectomie s'impose, la plus complète possible, réalisée très précocement avant l'apparition de vastes déhiscences d'atrophie rétinienne, et avant la formation de membranes fibrogiales rétractiles du vitré. Une indentation sclérale est placée en regard des zones de fragilité rétinienne pour relaxer les adhérences vitréennes sur une rétine atrophique et prévenir la survenue du décollement de rétine.

Malheureusement, le traitement médical et chirurgical est décevant. Même devant une rétine cicatricielle parfaitement à plat, spontanément ou après chirurgie, l'acuité visuelle peut être nulle par atteinte ischémique de la tête du nerf optique.

2-3 - EPSTEIN BARR VIRUS

Les lymphomes intraoculaires ont été récemment décrits chez les patients atteints du SIDA et apparaissent souvent associés à des atteintes du système nerveux central.

L'Epstein Barr Virus est impliqué comme un possible cofacteur de cette maladie.

Le traitement repose sur chimiothérapie et radiothérapie.

Le pronostic est pauvre. [10]

3 - RETINITES ET CHOROIDITES BACTERIENNES

3-1 - SYPHILIS OCULAIRE

Chez les sidéens, cette pathologie a une évolution plus fulminante que chez le sujet sain. Elle est rapidement progressive et nécessite un traitement usuellement réservé à la neurosyphilis.

Les découvertes oculaires sont variées, bien que la majorité des patients présente une neurorétinite ou une périnévrite optique. Mais ils peuvent ne présenter qu'une uvéite antérieure.

Le profil sérologique est en accord avec une syphilis secondaire ou latente mais n'est pas spécifique ou diagnostique.

Le traitement de choix est la Pénicilline G de 12 à 24 millions d'unités par jour en intraveineux pendant 10 à 14 jours.

Les patients doivent être suivis par des sérologies et des fonds d'oeil tous les mois pendant 6 mois pour détecter les rechutes. [10]

3-2 - MYCOBACTERIUM AVIUM INTRACELLULARE

Dans des séries d'autopsies, on a trouvé des infections oculaires à ce germe. On le trouve dans des petits grains de la choroïde qui apparaissent cliniquement comme des petites lésions blanches de la rétine.

Dans la plupart des cas, l'infection est sans retentissement clinique, ne causant aucun trouble visuel. [10]

3-3 - MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

M. tuberculosis a été trouvé dans l'oeil dans le contexte de tuberculose disséminée. Cette infection oculaire est caractérisée par une intense réaction granuleuse dans la chambre antérieure avec des précipités kératiques et des synéchies, et une minime atteinte du vitré ; au fond d'oeil, on constate des infiltrats jaunes-blancs de la choroïde sur la surface de la rétine. Certains de ces infiltrats peuvent se rassembler pour former des nodules sur la choroïde. L'inflammation de la chambre antérieure peut répondre aux corticoïdes. [10]

4 - RETINITES ET CHOROIDITES A PROTOZOAIRES

4-1 - LA TOXOPLASMOSE OCULAIRE

Seulement quelques cas de toxoplasmose oculaire ont été reportés dans la littérature [10]. Mais le diagnostic est souvent sous-estimé en fréquence.

Elle est aussi moins fréquente que la toxoplasmose cérébrale avec laquelle elle coexiste dans 25 % des cas. [36]

L'atteinte oculaire consiste en l'existence de foyers de chorioretinite uniques ou multiples, associée à une réaction inflammatoire plus ou moins importante du vitré et de la chambre antérieure. [10]

Le traitement curatif associe la pyriméthamine (MALOCIDE®) à la sulfadiazine (ADIAZINE®). En cas d'intolérance, on utilise la clindamycine (DALACINE®). La durée du traitement dépend de l'évolution des lésions : elle est en moyenne de neuf semaines. [36]

Le traitement préventif est assuré par prise d'un demi comprimé par jour de BACTRIM FORTE® (sulfaméthoxazole et triméthoprime), (Ce qui prévient également la survenue de toxoplasmose cérébrale et de pneumocytose).

4-2 - PNEUMOCYSTIS CARINII

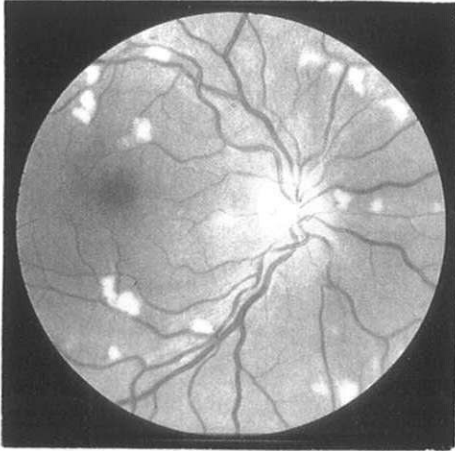
En cas de non prophylaxie par le BACTRIM®, on peut voir une pneumocytose de localisation pulmonaire ou extra-pulmonaire. [10]. L'atteinte oculaire peut survenir également chez des patients ayant une prophylaxie primaire par aérosols de pentamidine.

Dans l'oeil, l'infection apparaît multifocale, de teinte jaune-blanc, avec une inflammation minime. A l'angiographie à la fluorescéine, la pauvreté de l'inflammation entourant les lésions pourrait aider à les distinguer des lésions dues à la tuberculose, les infections fongiques et les lymphomes. [10]. Le traitement fait appel au BACTRIM® ou à la pentamidine en intraveineux. [10]

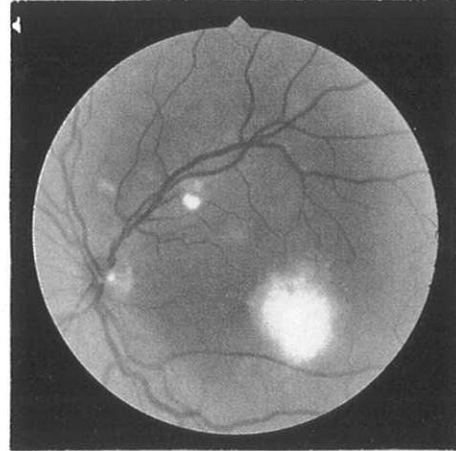
5 - AUTRES FORMES DE RETINITE

- La cryptococcose : elle envahit rarement l'oeil. [10]
- Candida albicans : ne survient que chez les héroïnomanes. [36]
- Histoplasmosse oculaire. [10]
- Treponema pallidum [46]
- Mélanome choroïdien [46]
- Métastases choroïdiennes [46]
- Rétinopathie diabétique ou hypertensive [46]
- Nodules cotonneux [46]
- Sarcoïdes [46]

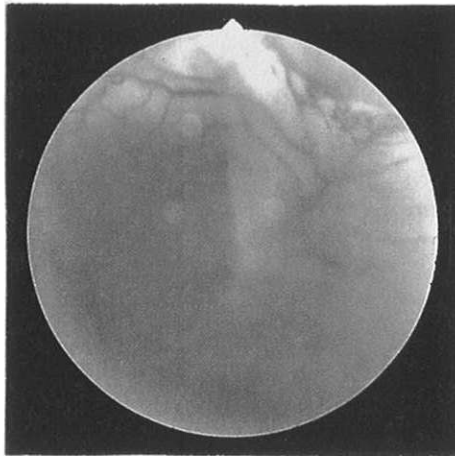
ILLUSTRATIONS



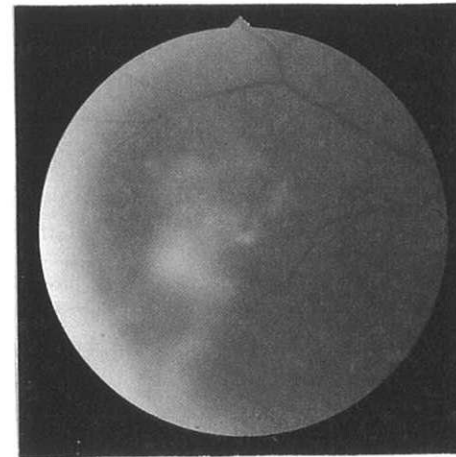
1. Nodules cotonneux



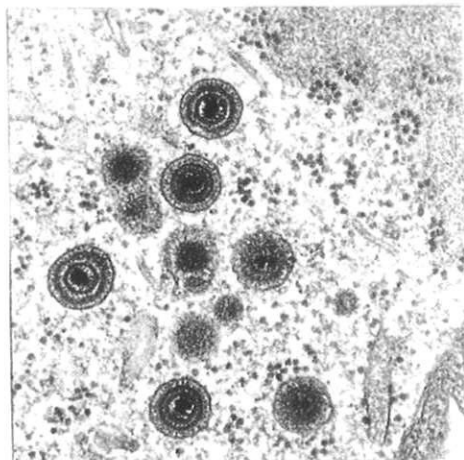
2. Rétinite toxoplasmique active



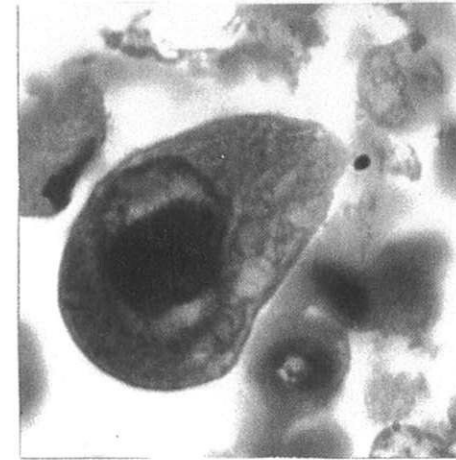
3. Nécrose rétinienne aiguë



4. Rétinite syphilitique



5. Cytomégalovirus intracellulaire



6. Cellule à inclusion typique du CMV (macrophage alvéolaire)

VIII - METHODES DE TRAITEMENT

1 - GENERALITES

Nous avons vu précédemment, que la rétinite à CMV est une maladie qui progresse inexorablement vers la cécité, et dont on ne peut attendre de guérison ou d'amélioration en l'absence de traitement.

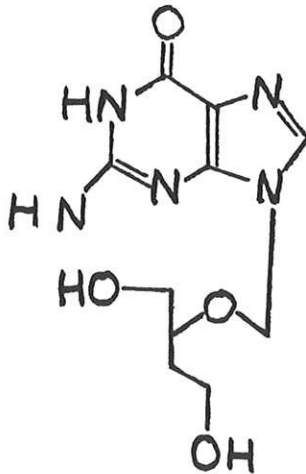
Nous avons à l'heure actuelle deux thérapeutiques antivirales, anti-CMV, principales, qui ont fait leurs preuves d'efficacité : le ganciclovir et le foscarnet.

2 - GANCICLOVIR

2-1 - STRUCTURE CHIMIQUE

C'est un nucléoside synthétique analogue à la 2' déoxyguanosine. Il se présente sous la forme de ganciclovir sodique dans CYMEVAN®.

Structure : 9 - (1,3 - dihydroxy - 2 - propoxyméthyl) guanine (DHPG) :



2-2 - PHARMACOLOGIE [23]

L'activité anti-virale du ganciclovir vis à vis des cytomégalovirus a été testée in vitro et in vivo chez l'animal.

a) IN VITRO

En utilisant, in vitro, le test de réduction sur plaque, le ganciclovir a montré qu'il était un inhibiteur puissant de tous les virus herpétiques (herpès simplex virus 1 et 2, Epstein Barr virus, virus du zona et de la varicelle, HHV-6 et le virus de l'hépatite B).

A la concentration de 15 µM, ou même moins, il est capable d'inhiber la réplication du CMV humain.

La médiane des doses inhibitrices (DI50) pour des souches de CMV humains isolés dans plusieurs lignées de cellules allait de 0,54 à 5,9 µM.

b) MECANISME D'ACTION

L'activité antivirale du ganciclovir est le résultat de l'inhibition de la synthèse d'ADN viral : le ganciclovir triphosphate inhibe directement de façon compétitive l'action de l'ADN polymérase virale. Il s'incorpore à l'ADN entraînant soit l'arrêt, soit un ralentissement de la synthèse de l'ADN viral.

2-3 - EFFETS SECONDAIRES

- Hématologiques : c'est l'intolérance majeure.

Leuconeutropénie (neutrophiles < 1 000/mm³) : constatée dans 25 % des cas ; elle nécessite une interruption du traitement dans 10 % des cas. [33]. Elle peut être réduite ou prévenue par la prescription de GM-CSF.

Thrombopénie : un chiffre de plaquettes < 50 000/mm³ est vu chez 15 % des patients. [33]

Anémie : 2 %. [23]

- Neurologiques : 5 % (à type de confusion, convulsions). [23]

- Digestifs : 6 % (nausées, vomissements, cytolyse). [23]

- Généraux : 4 % (fièvre, complications infectieuses). [23]

- Métaboliques/nutritionnels : 3 % [23]

- Cutanés : 2 % (rash, prurit, urticaire, alopecie). [23]

- Cardiovasculaires : 2 % (hypotension, troubles du rythme). [23]

- Respiratoires : 1 % (dyspnée). [23]

- Urogénitaux : 1 % [23]

- Urogénitaux : 1 % [23]
- Locaux, au site d'injection : moins de 1 % à type de douleur, réaction inflammatoire, nécrose ou thrombose de la veine perfusée. [23]
- Rhumatologiques, musculaires : moins de 1 % [23]
- Endocriniens : moins de 1 % [23]

2-4 - MODALITES DU TRAITEMENT INTRAVEINEUX

Le traitement d'attaque recommandé est de 5 mg/kg toutes les 12 heures. La durée varie de 14 à 21 jours. [23]

Le traitement d'entretien est administré :

- # soit à la dose de 5 mg/kg/j tous les jours de la semaine
- # soit à la dose de 6 mg/kg/j 5 jours par semaine. [23]

Notons l'intérêt de mettre en place une voie veineuse centrale (type Portacath) pour réaliser ces perfusions.

2-5 - INTERÊT DU TRAITEMENT PAR GANCICLOVIR EN INTRAVEINEUX - RESULTATS

==> Une étude réalisée par le Docteur HOLLAND et ses collègues [16], publiée en 1992, s'est proposée d'étudier les proportions de la progression de la rétinite à CMV chez les patients traités par ganciclovir et chez les patients non traités.

Cette étude a comparé 24 patients traités par le ganciclovir à 17 patients non traités.

La période médiane d'étude était de 23,5 jours chez les patients traités et 28 jours chez les patients non traités.

Notons qu'en dépit du traitement, on constatait une progression chez 45 % des patients mais la façon dont l'infection s'étend s'est modifiée chez les patients traités et de toutes façons, elle est ralentie dans son extension.

Cette étude a porté sur une courte période et visait à évaluer les modalités de progression de la rétinite, mais il faut savoir que les lésions ne deviennent pas inactives avant un mois ou plus après le début du traitement.

On n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes pour les proportions de progression antérieure ou postérieure. Sachant que l'avancement postérieur est considéré comme menaçant pour la fovéa et le nerf optique mais l'avancement antérieur serait une plus grande menace de décollement de rétine.

Cependant, dans le groupe traité, on a eu des plus petites valeurs de progression d'où la nécessité prouvée de traiter les patients.

==> Dans une étude rapportée par SPECTOR et ses collègues [32, 41], 42 patients ayant une rétinite périphérique ont été randomisés pour recevoir du ganciclovir à la dose de 5 mg/kg/12 h pendant 2 semaines, et un traitement d'entretien avec 5 mg/kg/j pendant 14 semaines ou bien un traitement différé (c'est-à-dire mis en route seulement lorsque l'on constate une progression de la rétinite).

La progression de la rétinite était évaluée sur des photographies dans un centre de lecture ophtalmologique.

Le temps moyen de progression sur les 23 patients randomisés pour le traitement différé était de 22,9 jours en moyenne.

Le temps moyen de progression sur les 13 patients randomisés pour le traitement immédiat était de 68,5 jours en moyenne.

Ceci montre nettement le bénéfice qu'il y a à traiter les rétinites à CMV, ici avec le ganciclovir, de façon à retarder les rechutes de cette maladie.

==> Nous pouvons noter que même lorsque les patients sont traités, il arrive toujours un moment où la rétinite "échappe" au traitement et redevient active.

Les causes de la réactivation d'une rétinite à CMV cicatrisée ne sont pas clairement définies. [20]

==> Le Docteur KUPPERMANN, dans un article de 1993 [20], suggère que le ganciclovir en intraveineux ne donnerait pas un niveau de drogue suffisant dans le vitré pour empêcher la réplication du virus dans l'oeil.

Dans cette hypothèse, il a effectué des prélèvements de vitré, chez 22 patients (soit 23 yeux) qu'il opérerait de décollement de rétine.

Sur ce total de patients, 17 étaient en traitement d'entretien et 5 en traitement d'attaque.

La moyenne de concentration de ganciclovir recueilli dans le vitré était :
0,96 +/- 0,3 µg/ml

Dans cette étude, les chiffres ne permettaient pas de dire qu'il y avait une différence statistiquement valable entre les patients en traitement d'entretien et ceux en traitement d'attaque et les niveaux respectifs de ganciclovir dans le vitré.

On ne notait pas non plus de corrélation entre le niveau intravitréen de ganciclovir et le niveau d'extension de la rétinite à CMV (ainsi que l'existence de décollement de rétine).

La conclusion est que la concentration moyenne de ganciclovir dans le vitré est inférieure à la concentration de ganciclovir nécessaire pour inhiber 50 à 90 % de la formation de la plaque virale.

2-6 - INJECTIONS INTRAVITREENNES DE GANCICLOVIR

Les traitements par ganciclovir ou par foscarnet intraveineux sont efficaces mais astreignants, et leurs effets secondaires peuvent parfois conduire à leur abandon. Dans ce cas, les injections intravitréennes de ganciclovir représentent une solution thérapeutique utile de la rétinite à CMV. [8]

Le premier cas de rétinite à CMV traité par ganciclovir intravitréen a été rapporté en 1987 [7] par l'équipe de K. HENRY et ses collègues.

a) METHODE

Le protocole des injections semble actuellement établi : le traitement d'attaque comporte deux injections par semaine de 400 µg de ganciclovir et le traitement d'entretien se limite à 1 injection par semaine. [7, 8, 42]

En pratique, le geste est facile mais il doit être fait par un Ophtalmologiste, de préférence en milieu aseptique au bloc opératoire. Les malades prennent, une heure avant l'injection, un demi comprimé d'acétazolamide (DIAMOX®) afin de diminuer le tonus oculaire. [8, 42] et certains prennent une benzodiazépine pour se relaxer. [8]

Le ganciclovir est utilisé sous forme de poudre injectable par voie veineuse, dilué dans du sérum physiologique stérile de façon à obtenir une concentration finale de 4 mg/ml. Le volume injecté est de 0,1 ml, soit une dose unitaire de 400 µg. [8]

Après anesthésie locale par un collyre à la tétracaïne, la peau et la conjonctive sont badigeonnées par une solution de polyvidone iodée (BETADINE®). Les paupières sont maintenues ouvertes par un blépharostat. L'injection est pratiquée à 4 mm du limbe, entre 11 h et 1 h, l'aiguille dirigée vers la papille, sous simple contrôle de la vue. [7, 8]. Après le geste, certains auteurs mettent systématiquement une goutte de collyre antibiotique [42]. Avant et après l'injection, le sujet bénéficie d'un fond d'oeil de surveillance.

b) RESULTATS

==> Une étude dûe aux Docteurs COCHEREAU-MASSIN, LE HOANG et leurs collègues [8] publiée en septembre 1990 donne les résultats suivants :

- Sur 13 malades, soit 23 cures d'attaque, on obtenait une guérison de la rétinite avec un nombre moyen d'injections de 6,2 et ceci pour une durée moyenne de 18 jours. Un malade a été exclu et a abandonné l'étude en raison d'une bilatéralisation de la rétinite et de l'apparition d'une colite à CMV.

- Sur 11 malades, soit 17 cures d'entretien, le taux de non rechute à 48 jours est de 70 %. Mais on notait une rechute chez 4 malades en 29 jours en moyenne. Un malade a abandonné l'étude en raison d'une pneumopathie à CMV.

La tolérance, sur un total de 231 injections est considérée comme bonne, car en traitement d'attaque, il n'y a pas eu d'intolérance notée ; par contre, 3 malades ont arrêté le traitement d'entretien pour de telles raisons.

Dans cette étude, les effets secondaires notés étaient :

- la douleur au point d'injection
- un décollement de rétine (indépendant de l'injection)
- hémorragies conjonctivales : 15 sur 231 injections
- 2 conjonctivites probablement virales
- 3 kératites avec ulcère de cornée (dû à l'utilisation des collyres anesthésiques)

==> Une autre étude dûe au Docteur YOUNG et ses collègues[47] publiée en septembre 1992, a porté sur 23 patients, c'est-à-dire 37 yeux, comparant l'efficacité du ganciclovir en intraveineux et en intravitréen.

Cette étude montre que le ganciclovir intravitréen, introduit quand il y a une rechute de rétinite à CMV, avec ou sans conservation du traitement intraveineux, permet de supprimer la rétinite à CMV.

La dose de ganciclovir utilisée ici est plus élevée qu'à l'habitude soit : 2 mg/0,1 ml à raison de deux fois par semaine pendant trois semaines suivi par un traitement d'entretien d'une injection par semaine.

Les auteurs montrent un enthousiasme particulier pour les injections intravitréennes de ganciclovir, soulevant l'intérêt qu'il y a à pouvoir donner aux patients un antirétroviral, tel que l'AZT, ce qui permettrait de prolonger la survie. Pour eux, le ganciclovir intravitréen est le traitement de choix, car, de plus, il permet une meilleure qualité de vie chez ces patients ce qui n'est pas négligeable.

==> Une autre étude dûe au Docteur STORK et ses collègues de NANTES [42], publiée en 1992, a consisté en un traitement par des injections intravitréennes de ganciclovir chez 11 patients, soit 16 yeux, de septembre 1990 à septembre 1991.

La dose de ganciclovir utilisée ici est de 400 µg à raison de deux fois par semaine suivi par un traitement d'entretien d'une injection par semaine.

La durée moyenne de traitement a été de 51 jours. Dans 6 cas, le traitement a été interrompu par le décès du patient. Le traitement d'attaque a permis une cicatrisation des lésions. Deux cas de récurrence coïncidant avec une positivité de la virémie ont été notés (le traitement intraveineux a dû être repris).

Les complications notées ont été 3 kératites ponctuées superficielles et une endophtalmie bactérienne dont le germe n'a pas été identifié.

Les auteurs, au vu de ces bons résultats préliminaires, ont décidé d'élargir les indications et de traiter systématiquement tous les patients ayant une rétinite à CMV et une virémie négative, même en l'absence de toxicité hématologique du ganciclovir, par les injections intravitréennes de ce produit.

c) COMPLICATIONS DES INJECTIONS INTRAVITREENNES [7, 8, 42]

- Hémorragies sous conjonctivales
- Hémorragies intravitréennes
- Kératite
- Décollement de rétine (+++)
- Atrophie optique
- Cataracte
- Endophtalmie bactérienne
- Localisation extra-oculaire du CMV
- Opacification du vitré par hyalite.

2-7 - AUTRES POSSIBILITES DE TRAITEMENT PAR LE GANCICLOVIR

a) DISPOSITIF INTRAVITREEN (= réservoir)

==> L'équipe américaine du Docteur T.J. SMITH a élaboré un dispositif libérant 2 à 5 µg/h de ganciclovir qu'il a implanté dans des yeux de lapins. L'étude a porté sur 23 yeux de lapins.

Le dispositif était placé de façon à libérer son principe actif dans le vitré.

Des prélèvements successifs dans le vitré ont permis de mettre en évidence des concentrations suffisantes, au moins pendant un certain temps, de ganciclovir.

Il y a eu peu d'inconvénients notés dans cette étude et dûs à l'existence de ce dispositif placé dans l'oeil. [40]

Ce système a été mis en place chez 8 patients SIDA porteurs de rétinite à CMV et le résultat nous est livré en Février 1992 dans un article du Docteur E. SANBORN et de ses collègues. [38]

L'intervention, réalisée sous anesthésie locale, dure de 30 à 45 minutes. Le dispositif est mis en place pour une durée de 4 à 5 mois, c'est-à-dire jusqu'à l'épuisement de la quantité de ganciclovir contenu.

Sur 13 yeux, après deux semaines d'implantation, on ne notait pas de progression. En 5 à 6 semaines, on notait une diminution voire une résolution des bordures exsudatives.

Il y a eu peu de complications :

- Hémorragie intravitréenne bénigne
- Hyphema
- Malposition du dispositif repris chirurgicalement
- Astigmatisme
- Décollement de rétine
- Ulcère cornéen.

Cette méthode semble constituer une voie d'avenir majeure dans le traitement de la rétinite à CMV.

b) FORME ORALE DE GANCICLOVIR [5]

Des études de phase I ont été réalisées pour évaluer l'efficacité d'une solution de ganciclovir prise par voie orale.

Onze patients ont bénéficié d'un traitement pendant 28 jours, à raison de 1 gramme de ganciclovir oral trois fois par jour.

Le temps moyen écoulé avant la progression de la rétinite (à partir du début du traitement per os) était de 62 jours.

Au niveau des effets secondaires, on a constaté une neutropénie (neutrophiles < 1000/mm³) chez deux patients et quelques troubles gastro-intestinaux surtout à type de diarrhée.

Au niveau pharmacologique, on note que les concentrations plasmatiques maximales obtenues après l'administration de 1 g trois fois par jour dépassent la CI 50 de nombreux isolats de CMV. L'administration orale de ganciclovir induit une courbe de concentration sérique "plus plate" et autorise des prises rapprochées. Ceci entraîne une diminution des concentrations maximales et une augmentation des concentrations minimales sur une période de 24 heures.

Cependant, restent les études de phases II et III.

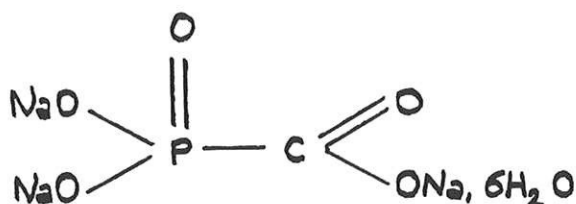
3 - FOSCARNET

3-1 - STRUCTURE CHIMIQUE

Le foscarnet ou FOSCAVIR® est un sel trisodé de l'acide phosphonoformique, synthétisé en 1924. [4]

On l'appelle également foscarnet trisodique hexahydraté. [22].

La formule chimique est



La formule moléculaire est : $\text{CNa}_3\text{O}_5\text{P}, 6\text{H}_2\text{O}$. [22]

Autorisation de mise sur le marché en Avril 1991.

3-2 - PHARMACOLOGIE

L'activité anti-virale du foscarnet vis-à-vis du CMV a été testée in vitro et in vivo.

[22]

a) IN VITRO

Le foscarnet sodique inhibe la multiplication de tous les virus humains de la famille des herpesviridae (HSV1, HSV2, HHV-6, virus de la varicelle et du zona, Epstein Barr virus). Il inhibe également le virus de l'hépatite B et certains rétrovirus, dont le VIH. [22]

b) MECANISME D'ACTION

Le foscarnet est un agent virustatique dont l'activité est réversible. Par sa structure, et contrairement aux nucléosides artificiels tels que l'aciclovir, la vidarabine ou la zidovudine, il ne nécessite pas de transformation préalable pour être actif. Il agit ainsi directement sur sa cible qui est, dans les cellules infectées entre autres virus par le CMV, l'ADN polymérase virale sur lequel il exerce une inhibition sélective. Il stoppe la réplication du virus dans la cellule infectée, en bloquant l'élongation de l'ADN viral.

Le foscarnet inhibe également l'activité de la transcriptase inverse du VIH. [4]

La médiane de CI50 (concentration inhibitrice à 50 %) sur 113 souches de CMV est de 269 μM (1 μM = 0,33 mg/l). [22]

Sur le VIH, la CI50 est de 10 à 25 μM . [22]

3-3 - EFFETS SECONDAIRES

==> Tolérance hématologique : elle est remarquable par rapport au ganciclovir. Quelques cas de neutropénie et de thrombopénie ont été rapportés mais l'imputabilité du foscarnet est douteuse en raison de traitements associés. Une anémie modérée serait à signaler (mais le foscarnet était associé dans ces cas là à la zidovudine = RETROVIR®). Certains auteurs signaleraient une augmentation modérée des leucocytes. [33]

==> Tolérance rénale : lors de l'utilisation du foscarnet en perfusion continue, l'insuffisance rénale survient dans 50 à 70 %. Lorsque l'on fractionne la posologie quotidienne en deux perfusions, associée à une hydratation suffisante par du sérum salé isotonique, une élévation de la créatinine n'est notée que dans 10 à 38 % et la nécessité d'arrêter le traitement devant une insuffisance rénale sévère n'est notée que chez 2 à 8 % des patients.

Le mécanisme de l'insuffisance rénale serait une nécrose tubulaire aiguë, parfois associée à des lésions de néphrite interstitielle.

Un cas de diabète insipide néphrogénique attribué au foscarnet a été rapporté.

Le mécanisme le plus probable de l'hyperhydratation serait une inhibition de la réabsorption tissulaire du foscarnet. [33]

==> Perturbations hydro-électrolytiques :

* Hypocalcémie : elle touche surtout le calcium ionisé, elle survient chez 12 à 14 % des patients sous foscarnet et n'est sévère que dans 2 % des cas. [22]. Elle peut se traduire par des paresthésies, des convulsions, des troubles du rythme. Le meilleur moyen de la prévenir est de respecter les durées de perfusion. [33]

* Hypophosphorémie : chez 6 % des patients. [22]

* Hypercalcémie : chez 1 % des patients. [22]

* Hyperphosphorémie : chez 8 % des patients. [22] Elle est habituellement sans conséquence clinique. [33]

* Hypomagnésémie : elle peut être observée et expliquer une fatigabilité musculaire. [33]

==> Autres effets indésirables :

* Ulcérations génitales : chez 5 à 20 % des patients. [33]. En général rapportés chez l'homme mais un cas d'ulcération vulvaire a été publié. [24]. Elles surviennent en général au cours du traitement d'attaque. Elles guérissent spontanément en dix jours environ après arrêt du traitement. La prévention de ces ulcérations nécessite un nettoyage soigneux à l'eau et au savon après chaque miction. [22]

* Convulsions : 9 % des patients. [22]

* Troubles digestifs : chez 20 à 30 % des patients, à type de nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée. [22]

* Rashes cutanés et syndromes fébriles dont l'imputabilité au foscarnet reste imprécise. [33]

* Tolérance veineuse : sur les veines périphériques, on peut voir survenir des phlébites, en cas de perfusion de foscarnet, surtout s'il n'est pas dilué. Ceci est évité lorsque l'on utilise une voie veineuse centrale (cathéter tunnélisé ou chambre implantable) ce qui, par contre, augmente les risques infectieux. [33]

3-4 - MODALITES DU TRAITEMENT INTRA VEINEUX [6]

Comme nous venons de le voir, mieux vaut mettre en place, pour ce traitement, une voie veineuse centrale.

- Traitement d'attaque :

Certains auteurs font un bolus de 20 à 30 mg/kg en 30 minutes.

Puis 60 mg/kg toutes les 8 heures en 60 minutes ou 180/mg/kg/j en deux perfusions journalières de deux heures.

Les doses doivent être adaptées aux fonctions rénales.

Le traitement d'attaque a une durée de 2 ou 3 semaines.

- Traitement d'entretien :

90 à 120 mg/kg/j en une perfusion de deux heures, 7 jours sur 7.

Rappelons qu'il est recommandé de rajouter 1 litre de NaCl à 0,9 % à chaque perfusion.

3-5 - INTERET DU TRAITEMENT PAR FOSCARNET EN INTRAVEINEUX RESULTATS [37]

==> Essai 88 FOS 03 [29] : 24 patients reçoivent pendant 21 jours 60 mg/kg/8 h de foscarnet ; 13 patients bénéficient immédiatement d'un traitement d'entretien à 90 mg/kg/j et 11 en bénéficient seulement lorsque l'on constate une progression de la rétinite.

Le délai moyen de la progression est de :

- 13,3 semaines dans le groupe traité
- 3,2 semaines dans le groupe non traité.

==> Essai 88 FOS 01 [44] : 17 patients ayant reçu un traitement d'attaque à 60 mg/kg/8 h de foscarnet, se voient distribuer différentes posologies de foscarnet pour le traitement d'entretien.

Les résultats montrent que plus la posologie est élevée en traitement d'entretien (soit 120 mg/kg/j) et plus le délai de rechute est tardif.

==> Essai ACTG 015/915 [19] : L'analyse porte sur 53 patients ayant présenté une réponse partielle ou complète avec un traitement d'attaque à 60 mg/kg/8 h de foscarnet et qui se voient attribuer des posologies différentes pour le traitement d'entretien.

La conclusion est la même que l'Essai 88 FOS 01. Cependant, on notait à la dose de 120 mg/kg/j des épisodes de neurotoxicité (convulsions, paresthésies) peut-être liés à une hypocalcémie (mais aucun cas de néphrotoxicité n'a été noté).

3-6 - UN ESSAI D'INJECTIONS INTRAVITREENNES DE FOSCARNET [11]

L'équipe espagnole du Docteur DIAZ-LLOPIS a décidé en mai 1991 de traiter un patient SIDA, ayant une rétinite à CMV, par des injections intravitréennes de foscarnet.

En effet, ce patient de 37 ans, avait un antécédent de rash cutané à l'aciclovir et présentait une insuffisance rénale (créatinine à 250 $\mu\text{moles/l}$). L'impasse thérapeutique était là : impossibilité d'administrer du ganciclovir et du foscarnet (en intraveineux).

Une étude antérieure sur des yeux de lapins avait montré que l'injection intravitréenne de 1 μg de foscarnet avait été bien tolérée (étude de SHE, PEYMAN et SCHULMAN).

Ils ont donc administré au patient 1,2 μg (4 μmol), représentant un volume de 0,05 ml, de foscarnet en intravitréen.

Ils ont pratiqué 6 injections à 72 heures d'intervalle pendant 17 jours puis une injection par semaine jusqu'à la mort du patient, soit un total de 4 mois.

Au bout de 3 semaines, l'acuité visuelle de l'oeil touché passait de 20/30 à 20/25. L'ophtalmoscopie montrait que la lésion rétinienne était devenue inactive, et aucune réactivation n'est arrivée dans un délai de 4 mois de suivi.

On n'a retrouvé aucune toxicité rétinienne. De même, aucun effet systémique n'était noté. De toutes façons, les dosages de foscarnet dans le plasma étaient négatifs. Par contre, dans le vitré, on retrouvait des taux :

- à 409 $\mu\text{mol/l}$ à 23 h 1/2 après la première injection
- à 292 $\mu\text{mol/l}$ à 49 h 1/2 après la deuxième injection.

L'examen du vitré en post-mortem n'a pas montré la présence de VIH ni de CMV.

Les avantages du foscarnet par rapport au ganciclovir en intravitréen :

- Le pH à 7,4 est plus proche de la physiologie (contre 10,1 pour le ganciclovir)
- La quantité injectée est 0,05 ml (contre 0,1 ml pour le ganciclovir).

Par rapport au foscarnet intraveineux, l'avantage est de ne pas avoir d'effet secondaire systémique dont la toxicité rénale.

Par contre, le foscarnet en intravitréen n'a pas d'influence sur la survie et ne traite ni ne prévient les autres localisations du CMV.

3-7 - EFFET DU FOSCARNET SUR L'ANTIGENEMIE P24 [34]

Le Docteur REDDY et ses collègues ont réalisé une étude de l'antigénémie P24 sous traitement par foscarnet chez des patients SIDA présentant une rétinite à CMV.

Il s'agit de 22 patients qui ont une antigénémie P24 (AgP24) positive et chiffrée à 199 +/- 236.

9 patients sur 22 bénéficient d'un traitement par AZT.

Le traitement d'attaque est réalisé pendant 14 jours à la dose de 60 mg/kg/8 h.

A l'issue de ce traitement d'attaque, l'antigénémie est chiffrée à 106 +/- 218 ce qui montre une diminution globale de celle-ci. La décroissance est constatée chez tous les patients sauf un.

Le traitement d'entretien prend le relai aux doses de 60 à 120 mg/kg/j selon la créatinine.

L'évolution chez les 17 patients retrouve :

* chez 9 patients : AgP24 revenue aux valeurs de départ

* chez 7 patients : l'AgP24 est encore plus basse voire nulle pendant une certaine période du traitement d'entretien.

* Chez 1 patient : l'AgP24 a encore augmenté (c'est le patient vu plus haut).

La médiane estimée de la suppression de l'antigénémie P24 est de 16 semaines.

4 - ETUDES COMPARATIVES : GANCICLOVIR / FOSCARNET

==> La seule étude comparative prospective randomisée a été publiée par l'équipe du Dr MOYLE en 1992. [28, 32]. L'étude porte sur 62 patients.

Posologies du traitement d'attaque :

- ganciclovir à 5 mg/kg/12 h (groupe G)

- foscarnet de 130 à 200 mg/kg/j (groupe F)

pour une durée de 3 semaines.

Suivi du traitement d'entretien avec :

- ganciclovir à 5 mg/kg/j (groupe G)
 - foscarnet à 120 mg/kg/j (groupe F)
- et ce 5 jours par semaine.

- La durée du traitement d'attaque a vu une réponse plus lente dans le groupe F avec 68 % de rémission complète à 3 semaines, alors que l'on a 86 % dans le groupe G.

- Durée moyenne de survie à partir du moment du diagnostic :

- . groupe F = 27 semaines
- . groupe G = 26 semaines.

- Dans le groupe G, on a constaté plus de problèmes infectieux et plus de besoins de transfusions sanguines.

- La tolérance du foscarnet, dans cette étude, a été moins bonne par rapport au ganciclovir.

==> L'étude SOCA, publiée en 1992, est le seul essai randomisé qui a inclus la mortalité. [32, 43]

Elle montre des durées moyennes de survie :

- . de 8,5 mois pour les patients traités par ganciclovir
- . de 12,6 mois pour les patients traités par foscarnet.
- Les médianes de progression de la rétinite étaient similaires pour les deux groupes
 - . 56 jours pour les patients traités par ganciclovir
 - . 59 jours pour les patients traités par foscarnet.

- L'excès de mortalité dans le groupe traité par ganciclovir ne peut être expliqué entièrement par les différences d'exposition aux drogues antirétrovirales.

==> D'autres études, nombreuses, mais "plus" hasardeuses et non significatives statistiquement, suggèrent également que les deux agents ont une efficacité comparable pour prolonger "l'intervalle libre de progression".

5 - TABLEAU RECAPITULATIF**GANCICLOVIR**

Présentation : flacon de 500 mg (CYMEVAN®)

TRAITEMENT INTRA VEINEUX	
TRAITEMENT D'ATTAQUE	TRAITEMENT D'ENTRETIEN
<u>Dose</u> : 5 mg/kg/12 heures <u>Durée du traitement</u> : 14 à 21 jours	<u>Dose</u> : 5 mg/kg/j (7 j/7) ou 6 mg/kg/j (5 j/7) <u>Durée du traitement</u> : à vie
<u>Lieu de perfusion</u> : voie centrale	
<u>Modalités de perfusion</u> :	
La solution reconstituée (50 mg/ml) doit être diluée uniquement avec une solution saline stérile isotonique ou avec du glucosé à 5 % ou avec une solution de Ringer. La concentration finale conseillée est inférieure à 10 mg/ml (en général, la quantité de liquide ajoutée est 100 ml). Le produit dilué doit être utilisé dans les 24 heures ; il est conservé au réfrigérateur (4°C) ou à température ambiante pendant 24 heures maximum.	
<u>Durée de perfusion</u> : une heure	
<u>Effets secondaires principaux</u> : leuconéutropénie, thrombopénie, anémie...	
INJECTIONS INTRAVITREENNES	
TRAITEMENT D'ATTAQUE	TRAITEMENT D'ENTRETIEN
<u>Dose</u> : 400 µg = 0,4 mg <u>Volume injecté</u> : 0,1 ml <u>Durée du traitement</u> : 2 fois/semaine pendant 3 semaines	<u>Dose</u> : 400 µg = 0,4 mg <u>Volume injecté</u> : 0,1 ml <u>Durée du traitement</u> : 1 fois/semaine (à vie)
<u>Effets secondaires principaux</u> : douleur au point d'injection, hémorragies sous conjonctivales, kératite, décollement de rétine, cataracte, opacification du vitré...	

F O S C A R N E T

Présentation : flacons de 6 g et 12 g (FOSCAVIR®)

TRAITEMENT INTRAVEINEUX	
TRAITEMENT D'ATTAQUE	TRAITEMENT D'ENTRETIEN
<p><u>Dose</u> : 180 mg/kg/j en deux perfusions</p> <p><u>Durée du traitement</u> : 14 à 21 jours</p>	<p><u>Dose</u> : 90 à 120 mg/kg/j en une perfusion</p> <p><u>Durée du traitement</u> : à vie</p>
<p><u>Lieu de perfusion</u> : voie centrale</p> <p><u>Modalités de perfusion</u> :</p> <p>Chaque perfusion est à administrer en Y avec un litre de NaCl à 9‰ en deux heures.</p> <p>La conservation se fait à une température entre 15° et 30°C. Il ne faut pas réfrigérer. Après perforation du bouchon, la solution doit être utilisée dans les 24 heures.</p> <p><u>Durée de perfusion</u> : deux heures</p> <p><u>Effets secondaires principaux</u> : insuffisance rénale, hypocalcémie.</p>	

6 - AUTRES MODALITES THERAPEUTIQUES - THERAPEUTIQUES ADJUVANTES

6-1 - TRAITEMENT ASSOCIANT GANCICLOVIR ET FOSCARNET [21]

Une étude d'ue au Docteur KUPPERMANN et à ses collègues [21] et publiée en octobre 1993 a porté sur un traitement associant foscarnet et ganciclovir.

L'étude a porté sur 9 patients.

Ceux-ci ont été choisis pour l'étude car ils présentaient une résistance, soit au ganciclovir, soit au foscarnet ; c'est-à-dire que malgré un traitement bien conduit pendant 6 semaines, l'on notait au fond d'oeil soit un avancement de plus de 750 μ soit la présence de nouvelles lésions.

Les doses utilisées dans cette étude étaient :

- Traitement d'attaque :

. ganciclovir : 5 mg/kg/12 h

. foscarnet : 60 mg/kg/8 h

Pendant 2 à 4 semaines.

- Traitement d'entretien :

. ganciclovir : 5 mg/kg/12 h à 5 mg/kg/j

. foscarnet : 90 à 120 mg/kg/j

Les résultats obtenus ont été les suivants :

- Pour 12 yeux sur 14, on a constaté une cicatrisation complète de la rétinite.

- Pour 2 yeux sur 14, une cicatrisation incomplète avec une bordure active qui stoppe ensuite sa progression.

- 2 des 9 patients ont désiré arrêter ce traitement combiné en raison de la contrainte imposée par les temps de perfusions majeurs.

La tolérance de ce traitement a été excellente (notons tout de même que les patients bénéficiaient de facteurs de croissance GM-CSF).

6-2 - LE GM-CSF [17]

Le GM-CSF (Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor) est un facteur de croissance des cellules sanguines.

Ce traitement a été proposé devant l'incidence des neutropénies arrivant sous ganciclovir surtout lorsqu'il est associé à la zidovudine.

Les résultats préliminaires d'une étude comparant un traitement par ganciclovir seul à l'association de ganciclovir et de GM-CSF (à doses adaptées pour maintenir un nombre absolu de neutrophiles de 2 500 à 5 000/mm³) sont intéressants. Le traitement a été bien toléré et les interruptions thérapeutiques ont été significativement moins fréquentes en cas d'administration de GM-CSF. Quelques patients recevant la triple association zidovudine-ganciclovir-GM-CSF n'ont pas développé de neutropénie.

6-3 - AUTRES THERAPEUTIQUES

Des tentatives de traitement de la rétinite à CMV par laser à argon et xénon ont été infructueuses [46].

La place des anticorps monoclonaux anti-CMV demeure à définir. [40]

IX - CONCLUSION

La rétinite à CMV est une infection opportuniste arrivant en "fin de parcours" du SIDA, et qui a un mauvais pronostic.

Son diagnostic est affirmé par le fond d'oeil.

Sans traitement, elle progresse très rapidement vers la cécité et la mort. Avec traitement, la progression est ralentie.

Les thérapeutiques actuellement sur le marché ne sont que virustatiques. Il est donc nécessaire d'exercer chez ces patients, après un traitement d'attaque, une prévention secondaire reposant sur un traitement d'entretien (composé par des perfusions journalières de foscarnet ou de ganciclovir).

Le choix du traitement peut dépendre avant tout des contre-indications majeures :

- une insuffisance rénale fait préférer le ganciclovir,
- une neutropénie fait préférer le foscarnet.

Mais d'autres considérations peuvent entrer en compte :

- Le coût du produit.
- La durée des perfusions.
- L'association AZT-ganciclovir entraîne des neutropénies sévères.
- Par contre, l'association AZT-foscarnet est possible et bénéfique.
- Le foscarnet augmente la survie des patients ayant une rétinite à CMV.
- L'avantage des injections intra-vitréennes de ganciclovir sur le confort du patient et qui permet, de plus, la prise d'AZT.

Deux voies d'avenir semblent se dégager de cet exposé :

- l'implantation de réservoirs libérant du ganciclovir dans l'oeil,
- la forme orale du ganciclovir.

X - CAS CLINIQUES

Dans ce chapitre, nous allons faire part de l'expérience du CHRU de LIMOGES en matière de rétinites à cytomégalovirus par le biais d'exemples concrets.

1 - QUELQUES CHIFFRES

Au jour où nous rédigeons ce travail (février 1994), nous disposons des chiffres suivants :

- 580 patients VIH ont été dépistés au Laboratoire de Virologie
- 159 cas de SIDA cumulés ont été traités dans le service de Médecine Interne A
- 14 cas de rétinite à CMV sont retrouvés.

=> Soit 8,8 % des patients atteints du SIDA qui ont développé une rétinite à CMV.

2 - TABLEAU SUR LES 14 RETINITES A CMV

Nous avons rassemblé dans un tableau (tableau 4) les 14 cas de rétinite à CMV que nous avons rencontrés.

La conclusion principale concerne la survie des patients après le diagnostic de rétinite ; elle est ici en moyenne de 6,4 mois.

A noter cependant que deux patientes, dont le diagnostic de rétinite remonte à mai-juin 1993, sont encore en vie au moment où nous rédigeons ce travail (et ç'en est heureux).

TABLEAU 4

Année de naissance	Entrée dans le SIDA	Diagnostic rétinite à CMV	Décès	Survie après la rétinite
H - 1956	08.87 (Tox)	03.88	10.89	19 mois
H - 1952	09.87 (K)	03.89	08.89	5 mois
H - 1962	09.90 (Pn)	03.92	06.92	3 mois
H - 1960	06.92 (R)	06.92	08.93	14 mois
H - 1963	11.91 (Tox)	07.92	08.92	1 mois
H - 1953	11.91 (Pn)	09.92	11.92	2 mois
H - 1949	01.92 (Cry)	10.92	05.93	7 mois
H - 1929	01.93 (R)	01.93	05.93	4 mois
H - 1961	12.91 (Tox)	02.93	08.93	6 mois
F - 1960	05.93 (R)	05.93	/	9 mois (en février 94)
F - 1960	06.91 (Tub.ggl)	06.93	/	8 mois (en février 94)
H - 1964	03.93 (Tox)	07.93	12.93	5 mois
H - 1959	07.92 (Pn)	07.93	01.94	6 mois
H - 1940	08.91 (Pn)	08.93	08.93	1 semaine

Abréviations

H : homme

F : femme

Tox : toxoplasmose cérébrale

K : kaposi

Pn : pneumocystose

R : rétinite à CMV

Cry : cryptosporidiose

Tub. ggl : tuberculose ganglionnaire

3 - CAS CLINIQUES

Nous avons volontairement limité notre exposé de cas cliniques à seulement deux cas.

Nous les avons jugés intéressants et représentatifs de l'évolution malheureusement péjorative de la rétinite à CMV.

3-1 - PREMIER CAS CLINIQUE (Monsieur X)

==> Découverte de la séropositivité :

Il s'agit d'un patient chez qui l'on découvre, en 1991, à l'âge de 27 ans, une sérologie VIH positive.

Celle-ci avait été réalisée devant un tableau banal associant une gêne pharyngée (avec à l'examen clinique l'existence de "taches" blanches), une asthénie et un épisode de diarrhée.

Monsieur X n'est pas homosexuel, ni toxicomane et n'a pas reçu de transfusions. Le seul facteur de risque retrouvé est l'existence de rapports hétérosexuels nombreux mais qui étaient protégés.

Le patient n'a pas d'antécédents médicaux ni chirurgicaux.

==> La première consultation spécialisée : en septembre 91.

Monsieur X est en excellent état général, il pèse 91 kg pour 1 m 84 ; il présente une candidose buccale et des lymphadénopathies multiples. Ainsi, on le classe au stade IV C2 de la classification de 1987.

Au niveau biologique, on constate d'emblée des défenses immunitaires basses avec des CD4 à 150/mm³.

Le patient est donc mis sous traitement antirétroviral (ici l'AZT).

La prévention anti-pneumocystis est assurée par des aérosols mensuels de PENTACARINAT®.

==> Suivi en hospitalisation de jour :

Monsieur X réalise 2 fois sur 3 ses aérosols à domicile et est donc vu tous les trimestres en hospitalisation de jour.

Cette surveillance trimestrielle, de décembre 1991 à février 1993, permet de constater :

- Un examen clinique normal en dehors de candidoses buccales à répétition et d'un eczéma diffus.
- Par contre, une perte de poids régulière (soit perte de 16 kg en 17 mois)
- Un fond d'oeil normal en février 1993
- Au niveau hématologique, l'on constate une bonne tolérance de l'AZT
- Au niveau des défenses immunitaires, l'on assiste à une baisse progressive pour atteindre en février 1993 un taux de CD4 à 12/mm³.

En ce qui concerne la thérapeutique, un traitement préventif anti-toxoplasmose a été instauré en Août 1992 : soit le MALOCID®. Ce traitement a été remplacé en février 1993 par du BACTRIM® (assurant également une prévention anti-pneumocystis et permettant ainsi l'arrêt des aérosols de pentamidine).

==> Entrée dans le SIDA maladie

En mars 1993, Monsieur X présente une crise convulsive révélatrice d'une toxoplasmose cérébrale.

L'interrogatoire met en évidence une mauvaise observance thérapeutique concernant le BACTRIM®. Le patient entre donc dans le SIDA au stade IV C1 (classification 1987). Le traitement spécifique est bien supporté et permet d'obtenir un retour à domicile du patient.

Cependant, à partir de juin, il va présenter une altération de l'état général importante qui amènera le médecin traitant à réhospitaliser le patient début juillet.

==> Hospitalisation en juillet 1993

Monsieur X est très affaibli ; il a perdu 10 kg en 3 mois ; il présente une hypotension orthostatique majeure et invalidante ; par ailleurs il présente un train fébrile.

Le bilan met en évidence une infection pulmonaire à Streptocoque non hémolytique et à Haemophilus Influenzae, et une infection urinaire à Escherichia Coli. Le tout est traité avec succès par une céphalosporine troisième génération.

Malheureusement, un fond d'oeil systématique réalisé le 12 juillet retrouve une rétinite à CMV périrapillaire au niveau de l'oeil gauche, menaçante pour la vision.

==> Prise en charge de la rétinite à CMV

* Traitement d'attaque par ganciclovir aux doses de 5 mg/kg/12 h.

Un Port a Cath® est mis en place pour permettre les perfusions.

Parrallèlement, l'AZT est arrêté et il sera remplacé par la Didanosine (DDI = VIDEX®).

Un fond d'oeil à J14 (le 26/07) montre une stabilité des lésions.

Monsieur X, qui va beaucoup mieux, retourne alors à son domicile où il est pris en charge par l'hospitalisation à domicile.

* Le traitement d'entretien à la dose de 5 mg/kg/j est débuté le 3 août, c'est-à-dire à J21.

* Monsieur X est hospitalisé dans le service de Médecine Interne fin août de façon à faire le bilan. Le patient va relativement bien, il ne présente notamment aucun signe fonctionnel ophtalmologique. Le ganciclovir est bien toléré cliniquement et biologiquement (neutrophiles à $2\,418/\text{mm}^3$, hémoglobine à 12,4 g/100 ml, plaquettes à $208\,000/\text{mm}^3$).

Le fond d'oeil du 31.08 (J50) montre une diminution de la rétinite avec une cicatrisation en cours.

Le traitement d'entretien est poursuivi aux mêmes doses à domicile.

* Début octobre, le fond d'oeil montre une cicatrisation complète. Le patient, désirant un meilleur confort de vie, nous décide à faire prescrire le ganciclovir un jour sur deux à 5 mg/kg/j.

* Début novembre, Monsieur X est à nouveau hospitalisé pour altération de l'état général.

En fait, il présente une septicémie à staphylocoque dont la porte d'entrée semble être le Port a Cath®.

Par ailleurs, devant une diarrhée profuse, on retrouve une cryptosporidiose et une colite pseudo-membraneuse.

Au niveau ophtalmologique, le ganciclovir est arrêté le 9 novembre devant une neutropénie (neutrophiles à $530/\text{mm}^3$) et une normalité du fond d'oeil.

A dix jours de l'arrêt du ganciclovir, l'on constate au fond d'oeil une réactivation à gauche de la rétinite à CMV. Un traitement d'attaque par foscarnet (90 mg/kg/12 h) est alors entrepris.

A J7 de ce dernier traitement, le fond d'oeil montre une amélioration débutante.

Malheureusement, le patient décline rapidement et décède début décembre, dans un tableau de diarrhée et de vomissements rebelles.

==> En conclusion, sur le cas de Monsieur X

La rétinite à CMV est survenue alors que les défenses immunitaires étaient basses (CD4 à $4/\text{mm}^3$).

Le traitement par ganciclovir a été bien toléré et a permis d'obtenir une cicatrisation.

Par contre, 10 jours après l'arrêt de cette thérapeutique, l'on note une réactivation de la rétinite, ce qui témoigne de la nécessité d'un traitement anti-CMV continu en cas de rétinite.

Cette observation montre parallèlement l'évolution clinique du SIDA qui consiste en un affaiblissement progressif du patient (avec perte de poids, sensibilité augmentée aux infections).

Par ailleurs, la survie de Monsieur X, par rapport au diagnostic de la rétinite, n'a été que de 5 mois...

EVOLUTION DANS LE TEMPS DE QUELQUES CONSTANTES DE MONSIEUR X

	09.91	02.92	06.92	08.92	02.93	03.93	07.93	08.93	10.93	11.93
Poids en Kg	91	87		82	75	78	67,5	70	71	67
CD4 nombre absolu/mm³	150	12	52	30	12	9	4		1	4
AgP24	-		-	-			-		-	-
Ac antiP24	93 %		89 %	60 %			16		37	36

3-2 - DEUXIEME CAS CLINIQUE (MADAME Y)

==> Découverte de la séropositivité

Il s'agit d'une patiente chez qui l'on découvre, à l'âge de 27 ans (en 1987) une sérologie VIH positive.

Celle-ci avait été réalisée devant la découverte chez son ancien partenaire d'un SIDA maladie.

Le mode de contamination chez Madame Y est uniquement sexuel.

==> Prise en charge de la patiente

Madame Y, habitant Paris, est suivie dans un premier temps en consultation au Centre Hospitalier BICHAT - Claude BERNARD.

En mai 1989, l'on note un taux de CD4 bas à $169/\text{mm}^3$.

A partir de décembre 1990, la patiente bénéficie d'AZT et d'aérosols mensuels de pentamidine.

L'AZT sera arrêté en mai 1991 pour neutropénie et remplacé par la DDI.

==> Entrée dans le SIDA au stade IV C2 (classification de 1987)

En effet, en juin 1991, la patiente présente une tuberculose ganglionnaire.

En août 1992, les CD4 sont à $4/\text{mm}^3$!

En septembre 1992, la patiente subit une chirurgie pulmonaire pour exérèse d'une opacité ; l'histologie retrouve une pneumocystose.

En février 1993, Madame Y est incluse dans le protocole CYTOVIR (groupe témoin), car elle présentait depuis 6 mois une virémie à CMV positive.

==> Colite à CMV en avril 1993

Une colite à CMV a été mise en évidence devant un tableau de douleurs abdominales, de diarrhée et de fièvre.

La patiente a été traitée à partir du 24 avril par du foscarnet.

Malheureusement, le traitement a dû être arrêté à J20 devant une insuffisance rénale aiguë.

Madame Y est repartie chez elle fin mai sans traitement d'entretien.

==> Mise en évidence de la rétinite à CMV

Madame Y présentait depuis quelques jours des malaises à répétition.

C'est au fond d'oeil du 17 juin que l'on met en évidence une rétinite à CMV bilatérale.

Le traitement instauré est une bithérapie :

- foscarnet à 90 mg/kg/12 h.
- et ganciclovir à 5 mg/kg/12 h.

Le fond d'oeil à J7 montre la persistance de signes d'activité de la rétinite à CMV.

==> Transfert au CHRU de Limoges fin juin pour changement de domicile

A sa prise en charge à Limoges, Madame Y est en bon état général ; elle ne se plaint que de quelques épisodes de flou visuel au niveau de l'oeil gauche.

Le ganciclovir est arrêté devant l'existence d'une anémie à 7,4 g/dl d'hémoglobine. Le foscarnet est maintenu aux mêmes doses (il est bien toléré, notamment au niveau rénal, car l'on pratique une hyperhydratation).

Le fond d'oeil du 02/07 (J15) montre :

- à droite, une cicatrisation centrale mais une bordure périphérique encore active
- à gauche, un foyer de rétinite presque entièrement cicatrisé.

La patiente est prise en charge en hospitalisation à domicile.

Le traitement d'attaque dure 21 jours (jusqu'au 8 juillet).

Le fond d'oeil du 21/07 (J34) montre une cicatrisation incomplète des deux foyers.

Parrallèlement, se constitue à gauche un décollement du vitré.

Début août, devant la présence de foyers évolutifs, le foscarnet est à nouveau mis aux doses d'attaque. A J15 de ce nouveau traitement, il n'y a aucune amélioration et même une bordure très active à droite menaçant la macula : on décide de réaliser des injections intra-vitréennes de ganciclovir (400 µg) dans l'oeil droit.

Trois injections en trois semaines sont réalisées. A noter, après la deuxième, une baisse d'acuité visuelle s'expliquant par une inflammation de la chambre antérieure (qui a bien répondu aux corticoïdes locaux).

Le fond d'oeil du 06 septembre montre une cicatrisation complète à gauche et en bonne voie à droite. Le foscarnet est à nouveau prescrit en entretien et les injections intra-vitréennes sont arrêtées.

L'évolution est bonne jusqu'à fin octobre où l'on constate, devant un éblouissement de la patiente, une uvéite bilatérale.

Début novembre, on note une récurrence au niveau de l'oeil droit avec atteinte papillaire ; on recommence un traitement d'attaque. A J16, la rétinite est toujours active à droite. De plus, le traitement est moins bien toléré cliniquement avec nausées, céphalée, survenant pendant les perfusions.

Le 1er décembre, malgré le maintien du traitement d'attaque, la rétinite est toujours active à droite ; par ailleurs, on note à gauche un soulèvement rétinien nasal sans déchirure visible. Les ophtalmologistes recommencent les intra-vitréennes de ganciclovir à droite (tous les 4 jours).

Début janvier, Madame Y présente un voile devant l'oeil gauche. Au fond d'oeil, on constate un décollement maculaire dû à des tractions rétino-vitréennes. Par ailleurs, on note une amélioration de la rétinite à droite.

Mi-janvier, la patiente est opérée de son décollement de rétine (on réalise une vitrectomie et un tamponnement interne).

Les suites immédiates sont bonnes mais rapidement se recrée un soulèvement maculaire au-dessus de tout geste chirurgical, associé à des lésions actives de rétinite. Devant ceci, on reprend le traitement d'attaque de foscarnet, associé à un traitement d'attaque de ganciclovir (additionné de GM-CSF) étant donné l'existence d'une leucopénie).

Début février, à droite, on voit l'apparition de foyers blancs duveteux autour des arcades temporales faisant évoquer un début de nécrose rétinienne aiguë. L'évolution immédiate sous aciclovir et corticothérapie est bonne.

C'est alors, pour des raisons d'ordre pratique, que nous quittons le suivi malheureux de cette patiente.

==> En conclusion sur le cas de Madame Y

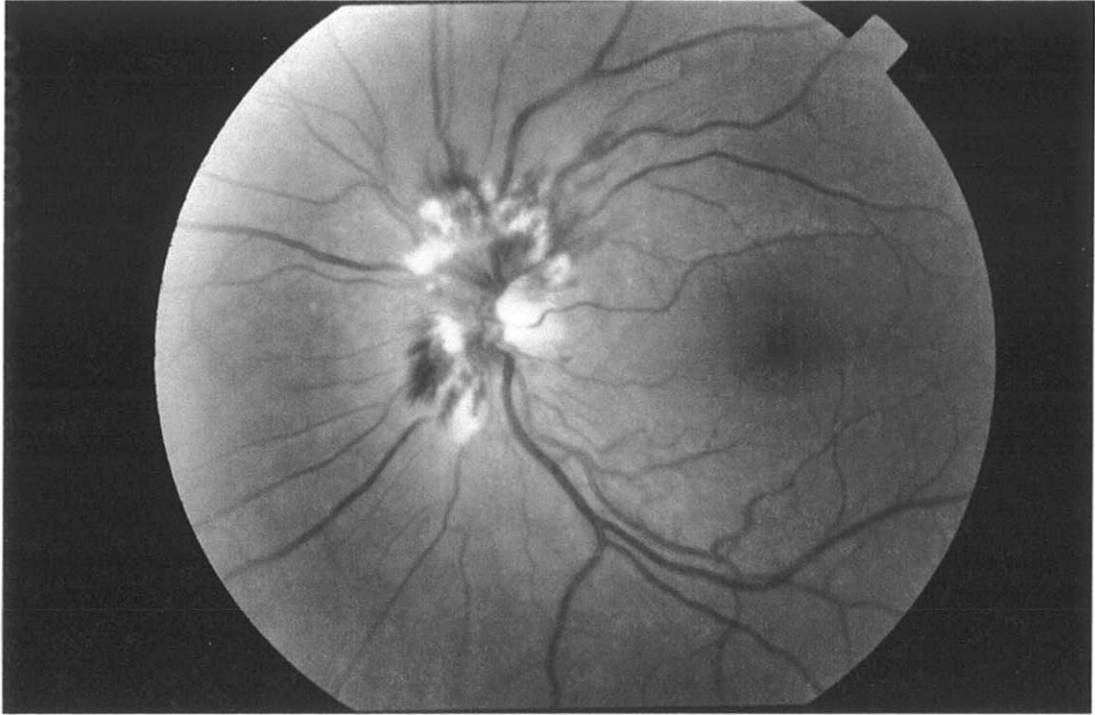
Voici donc une patiente qui est infectée par le CMV depuis avril 1993, ayant d'abord présenté une colite et ensuite une rétinite.

Son suivi permet de constater que, malgré des traitements bien conduits, et souvent répétés aux doses d'attaque, sa rétinite résiste cruellement...

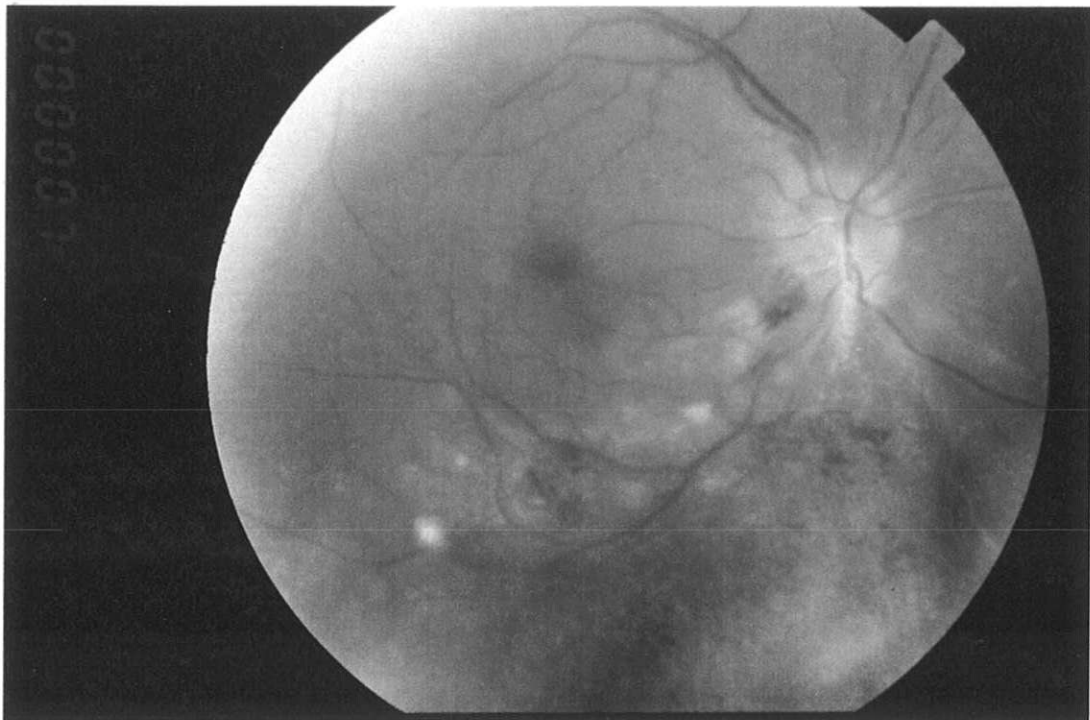
De plus, Madame Y présente fréquemment des complications et pas des moindres avec notamment un décollement de rétine qui a été opéré et une nécrose rétinienne aiguë.

Cela fait maintenant 8 mois que la patiente et l'équipe médicale se battent contre cette infection.

Soulignons ici le courage de Madame Y face à cette terrible maladie.



MONSIEUR X



MADAME Y

XI - BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Association des Professeurs de pathologie infectieuse et tropicale.
Le Popi. Guide de traitement des infections.
1991 : 211-212.
- 2 - BECETTE V., GOSSELIN B.
Le Cytomégalovirus.
1-45.
- 3 - BLOOM J.N., PALESTINE A.G.
The diagnosis of Cytomégalovirus Rétinitis.
Ann. Int. Med. 1988 ; 109 : 963-969.
- 4 - BRODARD V., INGRAND D.
Foscarnet et activité antivirale.
Lettre de l'Infectiologue. 1993 ; hors série : 7-9.
- 5 - BUHLES W.
Développement d'une forme orale de ganciclovir.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 42-44.
- 6- CHRISP. P., CLISSOLD S.P.
Foscarnet. A review of antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use
in immunocompromised patients with cytomegalovirus retinitis.
Drugs. 1991 ; 41, 1 : 104-129.
- 7 - COCHEREAU-MASSIN I., LE HOANG P.
Place des infections intravitréennes de ganciclovir dans le traitement des rétinites à CMV
au cours du SIDA.
Lettre de l'infectiologue. 1991 ; 6 : 291-294.
- 8 - COCHEREAU-MASSIN I., LE HOANG P. et coll.
Rétinite à cytomégalovirus au cours du SIDA. Traitement par injections intravitréennes
de ganciclovir.
Presse Med. 1990 ; 19 : 1313-1316.

- 9 - COCHEREAU I., LE HOANG P.
Traitement médical de la rétinite à cytomégalovirus au cours du SIDA.
Lettre de l'Infectiologue. 1993 ; hors série : 16-17.
- 10 - DE SMET M.D.
Differential Diagnosis of Retinitis and choroiditis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Amer. J. Med. 1992 ; 92 : 17S-21S.
- 11 - DIAZ-LLOPIS M., CHIPONT E., SANCHEZ S., et CIE.
Intravitreal foscarnet for cytomegalovirus retinitis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome.
Amer. J. Ophthalmol. 1992 ; 114 : 742-747.
- 12 - FREYMUTH F.
Méthodes actuelles du diagnostic virologique de l'infection à cytomégalovirus.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 9-10.
- 13 - GIRARD B.
Uvéites postérieures et vascularites réiniennes.
Editions techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Ophtalmologie.
1993 ; 21, 230B10 : 11
- 14 - HAMELIN C.
Infection à cytomégalovirus chez l'homme : diagnostic, traitement et prévention.
Médecine/sciences. 1990 ; 6 : 544-551.
- 15 - HEINEMANN M.H.
Characteristics of Cytomegalovirus Retinitis in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Amer. J. Med. 1992 ; 92 : 12S-15S.
- 16 - HOLLAND G.N., JAMES M.D., SHULER M.D.
Progression Rates of Cytomegalovirus Retinopathy in Ganciclovir Treated and Untreated Patients.
Arch. Ophthalmol. 1992 ; 110 : 1435-1442.

- 17 - HUMBERT M.
Les infections à cytomégalovirus au cours du Syndrome Immunodéficientaire Acquis.
Rev. Prat. 1991 ; Méd. Gén. ; 5 : 1-4.
- 18 - HURAUX J.M., NICOLAS J.C., AGUT H.
Virologie.
Flammarion Médecine-Sciences. 1985 : 92-101.
- 19 - JACOBSON M.A. et Coll.
Foscarnet treatment of serious CMV retinitis infection in patients with AIDS.
ACTG 015/915. Dose ranging study of daily intravenous maintenance foscarnet therapy for CMV retinitis in AIDS (ACTG protocol 015/915). VI th International conference on AIDS , San Francisco, Etats Unis, juin 1990 (Abstract FB 96) ; and data on file from Astra Pharmaceutical Products; Inc. Westborough, Mass.
- 20 - KUPPERMANN B.D., QUICENCO J.I., FLORES-AGUILAR M. et al.
Intravitreal ganciclovir concentration after intravenous administration in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis : implications for therapy.
J. of Inf. Dis. 1993 ; 168 : 1506-1509.
- 21 - KUPPERMANN B.D., FLORES-AGUILAR M. et al.
Combination ganciclovir and foscarnet in the treatment of clinically resistant cytomegalovirus retinitis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome.
Arch. ophthalmol. 1993 ; 111 : 1359-1366.
- 22 - LABORATOIRES ASTRA FRANCE.
Foscavir - Foscarnet.
Dossier hospitalier. 1993.
- 23 - LABORATOIRES SYNTEX.
Cymévan. 1993.
1-72
- 24 - LACEY H.B., NESS A., MANDAL B.K.
Vulvar ulceration associated with foscarnet.
Genitourin Med. 1992 ; 65 : 182.

- 25 - LE HOANG P., COCHEREAU-MASSIN I.
Les rétinites à cytomégalovirus.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 15-17.
- 26 - MARCHE C.L.
Diagnostic anatomo-pathologique de l'infection à cytomégalovirus.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 11-14.
- 27 - MAYAUD C., PARROT A., DENIS M., AKOUN G.
Les pneumopathies à cytomégalovirus.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 22-25.
- 27 bis - Ministère de la Santé et de l'Action humanitaire. Direction Générale de la Santé.
Le point sur...Révision de la définition du SIDA en France.
Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 1993 ; 11 : 47-48.
- 28 - MOYLE G., HARMAN C., MITCHELL S., MATHALONE B., GAZZARD B.G.
Foscarnet and ganciclovir in the treatment of CMV retinitis in AIDS patients. A
randomised comparison.
J. of Infection. 1992 ; 25 : 21-27.
- 29 - PALESTINE A.G., PLIS H.A., DE SMET M.D., BAIRD B.F. et al.
A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis
in patient with AIDS.
Ann. intern. Med. 1991 ; 115 : 665-673.
- 30 - PEROL Y.
Comment reconnaître l'infection à cytomégalovirus pour prévenir sa pathologie chez le
receveur de greffe tissulaire.
Viral. 1993 ; 3 : 15-22.
- 31 - PEROL Y., FERCHAL F.
Les infections à cytomégalovirus.
Encycl. Méd. Chir., Paris, Maladies Infectieuses, 8052 C¹⁰, 4 - 1982.
- 32 - POLIS M.A.
Foscarnet and ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis.
J. acquir. immune defic. Syndr. 1992 ; 5 suppl. 1 : S3-10.

- 33 - RAFFI F.
Tolérance du foscarnet.
Lettre de l'Infectiologue. 1993 ; hors série : 24-26.
- 34 - REDDY H.M., GRIECO M.H., Mc KINLEY G.F., CAUSEY D.M. et al.
Effect of foscarnet therapy on Human Immunodeficiency virus P24 antigen levels in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis.
J. Inf. Dis. 1992 ; 166 : 607-10.
- 35 - ROARTY J.D., FISCHER E.J., NUSSBAUM J.J.
Long-term visual morbidity of cytomegalovirus retinitis in patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome.
Ophthalmology. 1993 ; 100 : 1685-1688.
- 36 - SAID G., SAIMOT A.G.
Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses.
Editions Pradel. 1991 ; 7-22 ; 123-143 ; 159-168.
- 37 - SALMON-CERON D.
Efficacité du foscarnet dans les rétinites à CMV au cours du SIDA. Les essais non comparatifs, les essais contrôlés, les données nouvelles.
Lettre de l'Infectiologue. avril 1993 ; hors série : 19-23.
- 38 - SANBORN G.E., ANAND M.D.R., TORTI R.E. et al.
Sustained-release ganciclovir therapy for treatment of cytomegalovirus retinitis. Use of an intravitreal device.
Arch. Ophthalmol. 1992 ; 110 : 188-195.
- 39 - SHA B.E. et Coll.
Suppression of Cytomegalovirus Retinitis in Persons with AIDS with High-Dose Intravenous Acyclovir.
J. Inf. Dis. 1991 ; 164 : 777-780.
- 40 - SMITH T.J., PEARSON P.A., BLANDFORD D.L. et Al.
Intravitreal sustained release ganciclovir.
Arch. Ophthalmol. 1992 ; 110 : 255-258.

- 41 - SPECTOR S.A., BARKER C., BUHLES W et Al.
A randomized, controlled study of immediate vs deffered ganciclovir therapy in AIDS patients with cytomegalovirus peripheral retinitis.
VII th. Int. Conf. on AIDS. Florence 1991. Abstract MB 86.
- 42 - STORK L., SMOLIK I. et Coll.
Injections intravitréennes de ganciclovir chez les patients SIDA : résultats préliminaires après un an.
Bull. Soc. Ophth. France. 1992 ; 6-7. XCII : 707-710.
- 43 - Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group in Collaboration with the AIDS Clinical Trials Group.
Mortality in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. 1992 ; 326 : 213-220.
- 44 - USSERY et Coll.
Détermination de la posologie optimale de foscarnet en traitement d'entretien au cours des rétinites à CMV chez les patients atteints du SIDA.
Etude 88 FOS 01 (non publié).
Rapport interne, Laboratoire Astra, France.
- 45 - VILDE J.L.
L'infection à cytomégalovirus au cours du SIDA et de l'infection à VIH.
Lettre de l'Infectiologue. 1991 ; hors série : 3-4.
- 46 - WILSON R.J.
Cytomegalovirus retinitis in AIDS.
J.Am. Optom. Assoc. 1992 ; 63 : 49-58.
- 47 - YOUNG S., MORLET N. et Coll.
High dose intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis.
Med. J. Aust. 1992 ; 157 : 370-373.

REFERENCES DES ILLUSTRATIONS

	Pages
- Photos 1, 2, 3 et 4 :	42
 SAID G., SAIMOT A.G. Manifestations neurologiques et infections rétrovirales. Sida et autres rétroviroses. Editions Pradel. 1991 ; 160-168.	
- Photos 5 et 6 :	77
 LABORATOIRES SYNTEX Cymevan. 1993. 1-72.	

Page 77 : les photographies nous ont été gracieusement prêtées par le Docteur DOURLHES du Service d'Ophtalmologie du C.H.R.U. de LIMOGES.

XII - TABLE DES MATIERES

	Pages
I - INTRODUCTION	10
II - LE CYTOMEGALOVIRUS	13
1 - Historique	13
2 - Description du virus	13
2-1 - Classification	13
2-2 - Structure du virus	14
2-3 - Génome	14
2-4 - Stabilité	14
3 - Réplication du virus	15
III - INFECTION A CMV CHEZ LE SUJET SAIN	16
1 - Modes de transmission	16
1-1 - Transmission naturelle	16
a) Transmission horizontale	16
b) Transmission verticale	16
1-2 - Transmission "accidentelle"	17
a) Par transfusion	17
b) Par transplantation d'organes	17
2 - Infection à CMV chez un adulte sain, immunocompétent	17
2-1 - Syndromes mononucléosiques	18
2-2 - Autres manifestations	18
a) Hépatites	18
b) Manifestations gastro-intestinales	18
c) Atteintes cardiaques	19
d) Manifestations respiratoires	19
e) Manifestations neurologiques	19
f) Atteintes oculaires	19
g) Atteinte de l'oreille interne	19
h) Atteintes cutanées	20
i) Complications hématologiques	20
j) Granulomes localisés	20

IV - RETINITES ET INFECTIONS A CMV CHEZ LES PATIENTS	
ADULTES ATTEINTS DU SIDA. EPIDEMIOLOGIE. CLINIQUE	21
1 - La chorioretinite	21
2 - Infections digestives à CMV	21
3 - Pneumopathies à CMV	22
4 - Neuropathies à CMV	22
5 - Infections du système nerveux central par le CMV	23
V - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RETINITE A CMV	25
VI - DIAGNOSTIC DE LA RETINITE A CMV	26
1 - Signes fonctionnels	26
2 - Diagnostic ophtalmologique	27
2-1 - Introduction	27
2-2 - Aspects au fond d'oeil	27
2-3 - Les nodules cotonneux vus au fond d'oeil de patients atteints de rétinite à CMV	28
2-4 - Séquelles et complications de la rétinite à CMV	29
3 - Diagnostic virologique d'une infection à CMV	30
3-1 - Diagnostic direct	30
a) Isolement sur culture cellulaire	30
b) Détection d'antigènes viraux	31
c) Détection du génome viral	32
3-2 - Diagnostic indirect	33
a) Détection des IgM	33
b) Détection d'IgG ou des anticorps totaux	33
3-3 - Conclusion	34
4 - Diagnostic anatomo-pathologique des infections à CMV	35
4-1 - Introduction	35
4-2 - Diagnostic d'infection à CMV	35
4-3 - Diagnostic d'infection active	36

VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	37
1 - Introduction	37
2 - Rétinites virales	37
2-1 - Rétinite à CMV	37
2-2 - Nécrose rétinienne aiguë	37
2-3 - Epstein Barr Virus	39
3 - Rétinites et choroïdites bactériennes	39
3-1 - Syphilis oculaire	39
3-2 - Mycobacterium avium intracellulaire	40
3-3 - Mycobacterium tuberculosis	40
4 - Rétinites et choroïdites à protozoaires	40
4-1 - La toxoplasmose oculaire	40
4-2 - Pneumocystis carinii	41
5 - Autres formes de rétinites	41
VIII - METHODES DE TRAITEMENT	43
1 - Généralités	43
2 - Ganciclovir	43
2-1 - Structure chimique	43
2-2 - Pharmacologie	43
a) In vitro	44
b) Mécanisme d'action	44
2-3 - Effets secondaires	44
2-4 - Modalités du traitement intraveineux	45
2-5 - Intérêt du traitement par ganciclovir en intraveineux	
Résultats	45
2-6 - Injections intravitréenne de ganciclovir	47
a) Méthode	48
b) Résultats	48
c) Complications des injections intravitréennes	50
2-7 - Autres possibilités de traitement par le ganciclovir	50
a) Dispositif intravitréen	50
b) Forme orale de ganciclovir	51
3 - Foscarnet	53
3-1 - Structure chimique	53
3-2 - Pharmacologie	53
a) In vitro	53
b) Mécanisme d'action	54

3-3 - Effets secondaires	54
3-4 - Modalités du traitement intraveineux	55
3-5 - Intérêt du traitement par foscarnet en intraveineux	
Résultats	56
3-6 - Un essai d'injections intravitréennes de foscarnet	57
3-7 - Effet du foscarnet sur l'antigénémie P24	58
4 - Etudes comparatives : ganciclovir/foscarnet	58
5 - Tableau récapitulatif	60
6 - Autres modalités thérapeutiques - Thérapeutiques adjuvantes	62
6-1 - Traitement associant ganciclovir-foscarnet	62
6-2 - Le GM-CSF	63
6-3 - Autres thérapeutiques	63
IX - CONCLUSION	64
X - CAS CLINIQUES	65
1- Quelques chiffres	65
2 - Tableau sur les 14 rétinites à CMV	65
3 - Cas cliniques	67
3-1 - Premier cas clinique (Monsieur X)	67
3-2 - Deuxième cas clinique (Madame Y)	73
XI - BIBLIOGRAPHIE	78
XII - TABLE DES MATIERES	85

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au -dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 19

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

La rétinite à Cytomégalovirus est une infection opportuniste fréquente, survenant tardivement, au cours du Syndrome d'Immunodéficience Acquis.

Le diagnostic repose principalement sur l'aspect au fond d'oeil .

Le traitement permet de retarder la progression de la maladie . Les molécules disponibles actuellement ne sont que virustatiques : ce sont le foscarnet et le ganciclovir . Le traitement doit être conduit à vie, sachant que la survie n'est que de l'ordre de quelques mois .

De nouvelles perspectives thérapeutiques semblent prometteuses et permettraient de plus un meilleur confort de vie au malade .

MOTS CLE

Rétinite

Cytomégalovirus

SIDA

Fond d'oeil

Foscarnet

Ganciclovir