

Prise en charge des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH

● X. Duval*, C. Leport*

RÉSUMÉ Chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine à un stade d'immunodépression avancé, la maladie à CMV était jusqu'à ces dernières années une infection fréquente, au pronostic visuel et vital péjoratif, au traitement lourd, toxique et coûteux. Plusieurs schémas thérapeutiques ont prouvé leur efficacité ; des stratégies de prophylaxie primaire réservées aux patients les plus à risque de développer une maladie à CMV ont été évaluées et ont montré, pour quelques-unes d'entre elles, une certaine efficacité. Les conséquences sur l'infection à CMV des nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant à large échelle des antirétroviraux hautement efficaces sont imparfaitement appréhendées ; ces traitements ont, en effet, entraîné une réduction importante de l'incidence des maladies à CMV et soulèvent la question de l'intérêt de la poursuite des traitements prophylactiques primaires et secondaires chez les malades chez lesquels l'infection rétrovirale est contrôlée de façon prolongée.

Mots-clés : CMV - VIH.

La maladie à CMV était une importante cause de morbidité et de mortalité chez les patients présentant une infection par le VIH évoluée, plus fréquente depuis l'utilisation répandue des prophylaxies de la pneumocystose et de la toxoplasmose cérébrale. La rétinite à CMV était la principale manifestation de la maladie à CMV, représentant 85 % des localisations. Les facteurs de développement des maladies à CMV chez les patients infectés par le VIH sont imparfaitement connus et font intervenir à la fois les caractéristiques de l'hôte et celles du CMV. L'épidémiologie et les caractéristiques en ont été bouleversées depuis l'utilisation répandue des inhibiteurs de la protéase du VIH. Nous aborderons dans un premier temps la prise en charge thérapeutique de la maladie à CMV, telle qu'elle était décrite avant l'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH, puis conclurons par les modifications récentes qu'ont entraînées ces nouveaux médicaments dans ce domaine.

MÉDICAMENTS DISPONIBLES PAR VOIE GÉNÉRALE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Les médicaments anti-CMV actuellement disponibles en première intention sont virostatiques et d'efficacité équivalente. Le **ganciclovir** est administré par voie intraveineuse à la dose de 5 mg/kg deux fois par jour, le **foscarnet** est utilisé aux doses

de 60 mg/kg trois fois par jour ou de 100 mg/kg deux fois par jour, également par voie intraveineuse, régime d'administration moins astreignant ; les posologies sont à adapter à la fonction rénale (1, 2, 3). La durée minimale du traitement d'attaque des rétinites à CMV est de trois semaines, au mieux adaptée à la cicatrisation du fond d'œil (4). La prescription d'un traitement prophylactique secondaire permet de retarder la rechute oculaire qui survient dans un délai variable de 6 à 30 semaines chez 50 % des patients. Il fait appel au ganciclovir à la dose de 5 mg/kg par voie intraveineuse par jour ou au foscarnet à la dose de 100-120 mg/kg/j en une perfusion de deux heures. Les doses supérieures de foscarnet s'accompagnent d'un taux moins élevé de récurrences, au prix d'une tolérance inférieure (5).

Le **cidofovir** (S)-1-(3-hydroxy-2-(phosphonylmethoxy)propyl)cytosine (HPMPC), analogue phosphorylé nucléotidique, inhibe la réplication des *Herpes viridae*. Sa demi-vie de 65 heures permet des administrations intraveineuses espacées. Le schéma d'administration pour les rétinites est l'injection de 5 mg/kg en une heure à J1 et J7 puis une injection de 5 mg/kg tous les 15 jours en traitement d'entretien (6). Le délai médian de rechute est de 115 jours pour les posologies d'entretien de 5 mg/kg. Le cidofovir est actuellement utilisé en France en cas de contre-indication au ganciclovir et au foscarnet. Ses principaux effets secondaires sont sa toxicité rénale et oculaire (uvéïte), qui nécessite la recherche d'une insuffisance rénale, d'une protéinurie et d'une baisse du tonus oculaire avant toute administration. Une hyperhydratation orale (eau bicarbonatée) et parentérale et l'administration de probénécide (2 g 3 heures avant, 1 g 2 et 8 heures après) sont systématiquement ajoutées au cours de chaque injection (7). Les principaux effets secondaires de l'association cidofovir-probénécide sont cutanés,

* Service des maladies infectieuses et tropicales (Pr J.L. Vildé), Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris Cedex 18.

digestifs et hématologiques. Le cidofovir présente comme intérêt majeur de réduire le temps de perfusion à 2 heures pour 15 jours de traitement contre respectivement 28 et 56 heures en 15 jours pour le ganciclovir et le foscarnet.

Les molécules anti-CMV actuellement disponibles par voie orale ont pour la plupart une biodisponibilité faible, une demi-vie courte, une toxicité certaine et un coût élevé, ce qui en limite les indications et l'utilisation. Une forme **orale de ganciclovir** est actuellement disponible, avec une biodisponibilité faible de 2 à 9 % et une demi-vie de 3 à 7 heures (4). Les concentrations au pic après l'ingestion de 1 g de ganciclovir oral sont voisines de l'IC₅₀ de la plupart des isolats de CMV, mais sont insuffisantes lors des traitements d'attaque des maladies à CMV (4). La dose prophylactique utilisée est de 3 g/j en trois ou six prises au cours d'un repas pour améliorer la biodisponibilité, en adaptant les doses à la fonction rénale. En prophylaxie secondaire de la rétinite à CMV, le ganciclovir oral a fait l'objet de trois essais comparatifs au ganciclovir par voie intraveineuse sur un collectif de 519 patients (8, 9, 10). Le délai moyen de rechute, par examen en aveugle des photographies des fonds d'œil, était de 62, 66 et 62 jours pour le ganciclovir par voie intraveineuse versus 57, 54 et 51 jours pour la forme orale, valeurs non statistiquement différentes. Les délais de rechute, appréciés à l'aide d'un examen du fond d'œil par un ophtalmologiste averti du traitement reçu, étaient de 99, 100 et 109 jours pour le ganciclovir administré par voie parentérale contre 68, 76 et 86 jours par voie orale ($p = 0,026$; $p = 0,014$; $p = 0,02$). Les troubles hématologiques et les infections de cathéter étaient moins fréquents dans les bras ganciclovir oral ; il n'y avait pas de différence de survie selon le mode d'administration. Ces résultats ont été considérés comme suffisants pour autoriser la prescription de ganciclovir oral en prophylaxie secondaire des rétinites à CMV peu sévères en l'absence de troubles digestifs pouvant diminuer l'absorption du ganciclovir. L'inconvénient d'une rechute plus précoce (de 5 à 12 jours) est contrebalancé par la moindre incidence des effets secondaires et par l'amélioration des conditions de vie sous traitement oral. Dans une autre étude, la rechute sous ganciclovir oral ne semblait pas corrélée aux taux sériques du médicament, ni à la survenue plus fréquente d'une résistance au ganciclovir (11).

Le **choix entre les molécules actuellement** disponibles est fonction du terrain (existence d'une défaillance viscérale), de la toxicité propre, de l'apparition d'une résistance clinique ou virologique, du coût, des conditions de vie du patient et des interactions médicamenteuses (**tableau I**). Certaines études rapportent une fréquence plus élevée des effets secondaires chez les patients traités par foscarnet : il existe en effet, dans les essais comparatifs, plus d'arrêts de foscarnet au profit du ganciclovir que le contraire. Les effets secondaires du foscarnet le plus souvent rapportés sont un inconfort au moment de la perfusion (58 %), des symptômes génito-urinaires (36 %), des modifications des concentrations des électrolytes (13 %), une perturbation de la fonction rénale, alors qu'une leucopénie (34 %) est plus fréquente en cas de traitement par le ganciclovir. Par ailleurs, un essai comparant l'efficacité du foscarnet au

ganciclovir dans le traitement d'entretien des rétinites à CMV retrouvait une durée de survie supérieure pour les patients traités par foscarnet (12). Ces résultats n'ont pas été confirmés dans un essai comparant le foscarnet, le ganciclovir et l'association des deux anti-CMV (13).

Dans certaines conditions, ces anti-CMV peuvent être associés. **L'association ganciclovir-foscarnet** a pour objectifs l'amélioration de l'efficacité thérapeutique par effet additif ou synergique, en particulier dans les sites difficilement accessibles comme le SNC, le maintien de l'efficacité sur une souche résistante à l'un des anti-CMV, et la diminution du risque de sélection de mutants résistants. L'efficacité de l'association ganciclovir-foscarnet a été notée dans plusieurs essais : Jacobson, dans l'essai ACTG 151 de prophylaxie secondaire des rétinites à CMV, rapportait que le traitement comprenant le foscarnet (120 mg/kg) alterné un jour sur deux avec le ganciclovir (6 mg/kg) ou l'association quotidienne des deux à **demi-doses** (foscarnet 60 mg/kg + ganciclovir 3,75 mg/kg) donnait des résultats au moins équivalents à ceux publiés pour des essais testant le ganciclovir ou le foscarnet en monothérapie (14). L'association alternée des deux anti-CMV était mieux tolérée sur le plan hématologique. L'étude SOCA comparait, dans le traitement des rechutes de rétinite à CMV, l'association ganciclovir-foscarnet (ganciclovir 5 mg/kg + foscarnet 90 mg/kg) au ganciclovir seul et au foscarnet seul. La médiane du délai de rechute était de 4,3 mois dans le bras bithérapie contre respectivement 2 et 1,3 mois dans les bras ganciclovir seul et foscarnet seul, au prix d'une altération de la qualité de vie secondaire aux quatre perfusions quotidiennes dans le bras bithérapie (13). Ces traitements combinés sont actuellement à réserver aux échecs des traitements d'attaque ou d'entretien, ou aux formes graves de rétinite mettant en jeu le pronostic visuel. Leur intérêt dans le traitement des manifestations neurologiques du CMV est en cours d'évaluation.

TRAITEMENTS INTRAVITRÉENS

L'injection intravitréenne décrite en 1987 présente plusieurs avantages : obtention de concentrations intra-oculaires élevées et pour une durée prolongée, possibilité d'espacement des injections et donc amélioration des conditions de vie du patient, absence de dispositif intravasculaire. Les concentrations sériques sont plus faibles, ce qui réduit les effets secondaires et les interactions médicamenteuses. Mais en contrepartie, le risque est la bilatéralisation de l'atteinte rétinienne et le développement d'une localisation extra-oculaire (20 %) ; il n'a cependant pas été observé de diminution de l'espérance de vie. Le **ganciclovir** est le plus souvent utilisé (200 à 400 µg dilué dans 0,05 ml) deux à trois fois par semaine lors du traitement d'attaque pendant trois semaines, puis une fois par semaine. Des doses plus élevées de 2 mg ont été évaluées (15). L'efficacité est équivalente pour la voie locale ou générale, avec une rechute à 8 semaines constatée chez 53 % des patients (16). Réalisées par des ophtalmologistes expérimentés, les injections intravitréennes ont des complications rares à type d'endophthalmie (0,1 %) et d'hémorragies vitréennes (3 %) ; le décolle-

Tableau I. Médicaments disponibles pour le traitement curatif et la prévention des rechutes des rétinites à CMV chez les patients infectés par le VIH.

	Biodisponibilité	IC ₅₀ (µM)	Diffusion LCR/ élimination	Posologie*		Effets secondaires	Surveillance
				Traitement d'attaque**	Traitement d'entretien		
Ganciclovir							
■ Oral	2-9 % (20 % pendant les repas)	1,5-7	-	-	1 g x 3/ 24 h 00	Neutropénie 10 % (cf. intraveineux)	
■ Intraveineux	-		20-60 % 100 % rénale inchangée	5 mg/kg/ 12 h 00	5 mg/kg/ 24 h 00	Neutropénie 20 % Thrombopénie, anémie Éruptions, états maniaques Hépatotoxicité	Numération sanguine Éviter les médicaments leucopéniants Facteurs de croissance en cas de neutropénie
■ Intra-oculaire	-		-	200-300 µg x 2 à 3/7 j	200-300 µg x 1/7 j	Douleurs (20 %) Hémorragie vitréenne Détachement de la rétine Endophtalmie	
■ Implant	-		-	1/6 mois			
Foscarnet							
■ Intraveineux	-	20-100	21-60 % 80 % rénale inchangée	90 mg/kg/ 12 h 00	120 mg/kg/ 24 h 00	Néphrotoxicité Hypocalcémie Hypomagnésémie Nausées, vomissements Ulcération génitales	Hyperhydratation (750 ml i.v./perfusion) ou oral 1 800 ml/j Créatinine Ionogramme Éviter les médicaments néphrotoxiques
■ Intra-oculaire	-		-	2 400 µg/ x 2 à 3/7 j	2 400 µg/ 7 j		
Cidofovir***							
■ Intraveineux	-	0,5-1,85	LCR ? 90 % rénale inchangée	5 mg/kg J1-J7	5 mg/kg/ 15 j	Néphrotoxicité Protéinurie Uvécite	Créatine, protéinurie Tonus oculaire Éviter les médicaments néphrotoxiques
■ Intra-oculaire	-		-	< 20 µg/ 5 sem.	< 20 µg/ 5 sem.	Éruptions Neutropénie, nausées Uvécites	En cours d'évaluation Tonus oculaire

* Posologie à adapter à la fonction rénale pour les administrations parentérales.

** La durée du traitement d'attaque est généralement de 3 semaines pour le ganciclovir et le foscarnet, à adapter à la réponse clinique.

*** Probenécide 2 g 3 h 00 avant le début de l'injection, 1 g 2 et 8 h 00 après l'injection.

ment de rétine (8-12 %) est plus souvent la conséquence de la rétinite elle-même que du traitement. La douleur semble être la complication la plus fréquente (20 %), et entraîne souvent l'arrêt des injections locales. Le **foscarnet** est plus rarement utilisé à la dose de 2 400 µg, sans dilution selon le même rythme d'administration, avec une efficacité plus inconstante (17). L'association ganciclovir-foscarnet en traitement local a été proposée dans les rétinites récidivantes, mais l'expérience actuelle dans ce domaine est faible. Plus récemment, le **cidofovir** par voie intra-oculaire, à la dose de 20 µg, associé à du probénécide oral et à une hyperhydratation intraveineuse, a prouvé son efficacité dans des petites séries, aussi bien en traitement d'attaque qu'en traitement d'entretien, au rythme d'une injection toutes les 5 à 6 semaines (18). La durée médiane de progression de la rétinite était de 55 jours. Les effets secondaires sont l'inflammation et une hypotension oculaire. Cette longue durée d'action permet l'injection toutes les 6 semaines. L'augmentation de la créatinine (7 %), la survenue d'une neutropénie (2 %) et d'une protéinurie (2 %) sont les principaux effets secondaires (19). Cependant, les effets secondaires oculaires fréquents conduisent à évaluer des doses moins élevées de cidofovir, au prix d'une diminution de l'efficacité. L'injection locale de 150 à 300 µg d'un oligonucléotide antisens anti-CMV, **Isis 2922**, a fait l'objet d'une étude non contrôlée portant sur 8 patients (20). Cet oligonucléotide est actif en bloquant l'expression des gènes viraux.

Un autre mode d'administration locale est l'**implant** de ganciclovir. Le ganciclovir diffuse pendant environ 6 mois à un débit constant de 1 µg/h. Une diminution transitoire de l'acuité visuelle suit l'intervention chez la plupart des patients. Une étude contrôlée en traitement d'attaque en première intention a montré l'efficacité prolongée de cette voie d'administration dans les rétinites périphériques avec une durée médiane de rechute de 226 jours (21). Un décollement de rétine dans les mois qui suivaient la procédure était noté chez 18 % des patients, alors que 50 % des rétinites se compliquent spontanément d'un décollement de rétine. L'inconvénient de cet implant est la nécessité d'une intervention chirurgicale pour la mise en place ou pour l'exérèse, le risque d'atteinte controlatérale (50 % à 203 jours dans l'étude de Martin) ou extra-oculaire (31 % dans la même étude) (22), ainsi que son prix élevé. Le principal avantage est le confort du malade. En cas de rechute, un traitement par voie générale doit être adjoind.

Le choix entre les différents traitements disponibles tient compte du nombre de prises médicamenteuses, du coût, des interactions médicamenteuses, de la biodisponibilité variable des formes orales. Il doit être décidé en concertation avec les différents intervenants, le patient, le médecin responsable, le virologue et l'ophtalmologiste.

STRATÉGIES DE TRAITEMENT ET DE PROPHYLAXIE SECONDAIRE

Le développement des nouvelles techniques de virologie laisse espérer une adaptation de la prise en charge des infections à

CMV à chaque patient en fonction de paramètres virologiques (charge virale CMV initiale et en cours de traitement) et pharmacocinétiques (aire sous la courbe des médicaments).

Drouet, par une méthode de **PCR semi-quantitative**, montrait que le risque de rechute précoce d'une rétinite à CMV est d'autant plus grand que la charge virale CMV quantifiée par PCR reste élevée sous traitement (23). Plus récemment, Bowen, par une technique de PCR leucocytaire quantitative compétitive, constatait que les patients qui conservaient une PCR positive après traitement de la rétinite avaient une charge virale CMV, avant traitement, plus élevée que les autres patients ($p = 0,005$) (24). Ils avaient, en outre, une durée médiane de rechute plus courte (40 jours versus 78 jours); cela inciterait, si ces résultats étaient confirmés, à prolonger le traitement d'attaque ou à associer deux médicaments anti-CMV dans de telles situations. Drusano proposait une reprise d'un traitement d'attaque avant la récurrence clinique en cas de remontée ou de repositivation des paramètres virologiques (25). Abraham constatait que la repositivation de l'antigénémie pp65 sous traitement d'entretien d'une rétinite à CMV est prédictive de la rechute dans un délai de 24 jours (26).

TRAITEMENTS DES AUTRES LOCALISATIONS DE L'INFECTION À CMV

Les séries ayant étudié l'efficacité des traitements d'attaque des maladies à CMV digestives et le taux de rechute en l'absence de traitement d'entretien sont plus limitées (27, 28). Le ganciclovir et le foscarnet ont montré leur efficacité dans cette indication; il n'existe pas actuellement de données sur l'intérêt de l'association des deux médicaments. Le traitement d'entretien ne semble pas influencer les rechutes mais diminue la probabilité de survenue d'une localisation rétinienne (4).

L'efficacité du ganciclovir et du foscarnet administrés seuls semble limitée dans les manifestations neurologiques du CMV. Cela serait dû à la diffusion incomplète de ces anti-CMV dans le liquide céphalorachidien et à la fréquence des isolats viraux résistants dans cette localisation (voir "Résistance"). L'efficacité de l'association du foscarnet et du ganciclovir à dose d'attaque pendant 3 à 6 semaines est en cours d'évaluation.

PROPHYLAXIES PRIMAIRES

Identification des patients à risque

L'effet incomplet des médicaments actuellement disponibles a conduit à identifier les patients les plus à risque de développer une maladie à CMV. Les premières études ont porté sur la valeur prédictive du taux de lymphocytes CD4 et de la **virémie CMV**. Salmon, en 1990, rapportait que les patients présentant une virémie CMV positive par culture classique au moment du diagnostic du sida étaient plus à risque de développer une maladie à CMV au cours de leur évolution (29). Dans cette étude, 50 % des patients avec une virémie positive développaient une maladie à CMV dans les 12 mois, contre 9 % des patients non virémiques. Zurlo, en 1993, ne retrouvait au contraire pas

d'intérêt à la virémie et la virurie pour prédire une maladie à CMV (30). Une étude plus récente de Gérard a corrélié la probabilité de survenue d'une maladie à CMV aux taux de lymphocytes CD4 et à la positivité de la virémie CMV. La probabilité de survenue à 6 mois d'une maladie à CMV était de 13 % pour des CD4 < 50/mm³, 3 % pour les patients ayant des CD4 entre 50 et 100 %, 0 % pour des CD4 > 100/mm³, 46 % pour les patients virémiques et de 1 % pour les non virémiques. En analyse multivariée, la positivité de la virémie était un facteur plus prédictif que les CD4 de survenue de maladie à CMV ($p < 0,001$) (31).

L'intérêt de la **virurie** pour identifier des patients à risque de maladie à CMV a été également étudié chez 97 patients sans signes de maladie à CMV ayant des lymphocytes CD4 < 100/mm³ suivis pendant neuf mois. L'étude montrait que 13,5 % des 48 patients initialement viruriques développaient dans les 6,5 mois une rétinite contre 1,9 % chez les non viruriques (32).

La valeur prédictive de l'**antigénémie pp65** a été étudiée par plusieurs auteurs (33, 34, 35, 36). Reynes notait que 10 des 34 patients qui présentaient une antigénémie positive développaient une maladie à CMV dans un délai moyen de 102 ± 39 jours (36). Dans l'étude de Dodt portant sur 200 patients suivis pendant une année, la positivité de l'antigénémie pp65 était associée à la survenue d'une maladie à CMV dans un délai médian de 34 jours avec un odd-ratio de 4,4 (35).

L'intérêt de la **PCR plasmatique quantitative** dans les urines et dans les **leucocytes** du sang périphérique a été évalué par Shinkai dans une étude prospective portant sur 94 patients avec un suivi virologique tous les 3 mois (37). Vingt-six patients développaient une maladie à CMV. Parmi les 41 patients dont la PCR se positivait au cours du suivi, ceux qui développaient un maladie à CMV avaient un taux significativement plus élevé en PCR quantitative ($1\ 510 \pm 448$ copies/μl) que ceux n'en développant pas (161 ± 52) ($p = 0,0007$). La valeur prédictive positive pour un seuil de 1 000 copies était de 100 %. La durée moyenne qui séparait la première PCR positive de la survenue de la maladie à CMV était d'environ cinq mois. Spector, dans l'étude SYNTEX 1654, retrouvait un seuil voisin de 2 500 copies/μl comme étant prédictif de la survenue d'une maladie à CMV.

Résultats des essais de prophylaxie primaire

Deux essais multicentriques en double aveugle ont comparé l'efficacité du **ganciclovir oral** à la dose de 1 000 mg trois fois par jour en prophylaxie primaire de la rétinite. Dans le premier essai (**SYNTEX 1654**), l'incidence de la maladie à CMV à 18 mois était de 39 % dans le groupe placebo ($n = 239$) et de 20 % dans le groupe traité ($n = 486$) ($p < 0,0001$) (38) ; 10 % des patients dans le groupe traité et 6 % dans le groupe placebo développaient une neutropénie sévère ($p = 0,1$). Dans le second essai (**CPCRA 023**), il n'existait pas de différence dans l'incidence de la survenue de maladie à CMV dans le groupe traité ($n = 662$) et le groupe placebo ($n = 332$) (39). Malgré les résul-

tats de l'étude CPCRA 023, critiqués du fait de l'absence d'examen ophtalmologique systématique dans la surveillance, la FDA a accordé aux États-Unis l'autorisation de dispensation du ganciclovir oral dans cette indication, qui n'est actuellement pas retenue en France. Spector a présenté lors du congrès de Washington de 1997 les résultats virologiques de l'étude SYNTEX 1654. Le bénéfice du traitement prophylactique par ganciclovir oral était aussi bien observé chez les patients avec une PCR CMV quantitative plasmatique négative au début de l'étude (1 % d'événements CMV versus 14 % dans le groupe placebo, $p < 0,00001$) que chez ceux avec une PCR positive (2 % d'événements CMV versus 43 %, $p = 0,017$). Le risque de développer une maladie à CMV sous traitement prophylactique était d'autant plus élevé que la charge virale CMV à l'entrée dans l'étude était élevée. Pour les patients à charge virale CMV élevée, l'intérêt d'un traitement prophylactique parentéral à dose d'attaque pourrait être évalué avec un relais par un traitement prophylactique oral. Les patients avec une PCR négative ou faiblement positive pourraient bénéficier d'une prophylaxie orale.

Dans l'essai **ACTG 204**, Feinberg a comparé l'efficacité de l'aciclovir, du valaciclovir, prodrogue de l'aciclovir, et d'un placebo, dans la prophylaxie primaire du CMV chez 1 227 patients ayant moins de 100 CD4/mm³ (40). Une maladie à CMV survenait chez 17,5 % des patients recevant de l'aciclovir quelle que soit sa dose et 11,7 % des patients recevant le valaciclovir. Une rétinite était diagnostiquée chez 13,5 % des patients recevant l'aciclovir contre 9,8 % des patients traités par valaciclovir. L'efficacité de la prophylaxie était plus marquée chez les patients ayant une PCR CMV positive à l'entrée dans l'étude. Il existait cependant une tendance à la surmortalité dans le groupe valaciclovir à forte posologie (2 g x 4/j) ($p = 0,06$).

L'étude **ANRS 023** a évalué l'effet d'une cure unique de 14 jours de foscarnet à dose d'attaque sur la charge virale CMV et la survenue d'une maladie à CMV chez des patients ayant des CD4 inférieurs à 100/mm³ et deux virémies à CMV positives. Les résultats étaient comparés à un groupe contrôle non traité (41). Les résultats préliminaires montraient une diminution nette de la charge virale CMV sous traitement, mais cette diminution était transitoire avec un retour aux valeurs thérapeutiques au deuxième mois et l'absence de réduction de l'incidence des maladies à CMV chez les patients traités.

L'**aciclovir** à fortes doses n'a pas montré d'efficacité prophylactique dans la survenue d'infection à CMV (42). Une équipe australienne a rapporté récemment une diminution inexplicquée de l'incidence des maladies à CMV chez les patients ayant des lymphocytes CD4 inférieurs à 50/mm³ recevant une prophylaxie quotidienne des mycobactéries atypiques par 300 mg de **rifabutine** (43).

RÉSISTANCES DU CMV

Des mutations présentes sur deux gènes (UL97 et UL54) du CMV ont été associées à l'acquisition de résistance au ganciclovir et au foscarnet (44). Le gène UL97 code pour une phos-

.../...

.../...

phosphotransférase nécessaire à la phosphorylation initiale du ganciclovir, le gène UL54 codant pour une ADN polymérase.

L'acquisition de résistance au **ganciclovir** est associée à l'acquisition de mutations sur les gènes UL97 et UL54. La mutation du gène UL97, qui est la plus fréquente (460, 595, 594), diminue la phosphorylation du médicament. Sa survenue est corrélée à la durée du traitement : 81 % des résistances au ganciclovir sont de bas niveau dans les traitements de durée inférieure à 9 mois ; à l'inverse, 64 % des résistances au ganciclovir sont de haut niveau dans les traitements de durée supérieure à 9 mois (Spector, Washington 1997). Ces résistances in vitro sont associées le plus souvent à des échecs thérapeutiques. La mutation du gène UL54 en position 987 est responsable d'acquisition de résistance au ganciclovir sans modifier les capacités phosphorylantes de l'enzyme. Cette mutation peut également provoquer une inefficacité du cidofovir, analogue nucléosidique déjà phosphorylé. La fréquence des résistances au ganciclovir lors du traitement curatif d'une rétinite varie de 0,9 à 7,6 % (8, 45). Des cas de résistance au ganciclovir chez des patients présentant des manifestations neurologiques ont été décrits alors que ces patients étaient traités au long cours par le ganciclovir pour une rétinite à CMV (46). La faible diffusion du ganciclovir dans le SNC pourrait favoriser le développement de souches de CMV résistantes dans ce compartiment (47). Lors des traitements prophylactiques par ganciclovir oral, les résultats préliminaires des études des résistances ont montré une incidence de survenue inférieure à 1 % (48).

Une seule mutation au codon 715 et 700 du gène UL54 est actuellement associée à une **résistance au foscarnet** rendant la polymérase insensible à ce médicament. En effet, le foscarnet, analogue pyrophosphate, ne nécessite pas de phosphorylation pour être actif et n'est donc pas un substrat de la phosphotransférase. Le nombre de cas rapportés de souches de CMV résistantes au foscarnet est plus réduit (49). Quelques isolats résistants ont été rapportés chez des patients qui rechutaient sous traitement d'entretien par ganciclovir et dont la réponse au foscarnet ne fut que transitoire (50). L'acquisition plus rapide de résistance au foscarnet après traitement par ganciclovir est en cours d'évaluation.

Les résistances au cidofovir sont peu rapportées. Cependant des cas de patients présentant des souches de CMV multirésistantes ont été décrits.

Le cas **des résistances croisées** entre antiviraux est une question primordiale dans la prise en charge de ces infections : si la prescription concomitante d'aciclovir et de zidovudine n'a pas montré d'effet prophylactique sur la survenue d'infection à CMV, il n'a pas non plus été décrit de souches devenues résistantes au ganciclovir (42). L'induction d'une résistance croisée au foscarnet après utilisation de ganciclovir est exceptionnelle en l'absence de prescription antérieure de foscarnet. Cependant, Tatatowicz et Smith rapportent le cas de souches de CMV qui, devenues résistantes au ganciclovir, étaient de sensibilité réduite voire résistante au foscarnet et/ou au cidofovir en l'ab-

sence de prescription antérieure de ces anti-CMV (51, 52). Dans l'étude SYNTEX 1654, la sensibilité au foscarnet des souches des patients était identique qu'ils soient ou non traités par ganciclovir (38). Il semble que, in vitro, la résistance croisée entre le ganciclovir et le cidofovir dépende du niveau de résistance des souches de CMV au ganciclovir. En effet, les isolats présentant un faible niveau de résistance au ganciclovir (augmentation de l'IC₅₀ < 5 secondaire à une mutation sur le gène UL97) conservent leur sensibilité au cidofovir contrairement à ceux avec haut niveau de résistance (IC₅₀ > 6 secondaire à l'association de mutations sur le gène UL97 et sur le gène UL54 codant pour la polymérase).

MOLÉCULES À L'ÉTUDE

Le benzimidazole (1263 W 94, qui a une biodisponibilité de 90 % chez l'animal), le lobucavir (analogue de la guanosine, cygalovir, disponible par voie orale), l'adéfovir (analogue de l'adénine, PMEA), plusieurs types de molécules à activité antisens, des prodrogues de cidofovir, du ganciclovir (biodisponibilité de 60 % -pro-ganciclovir oral) et de l'adéfovir, le MSL-109 (anticorps monoclonal), sont en cours de développement.

INFLUENCE DES NOUVELLES STRATÉGIES ANTIRÉTROVIRALES AVEC INHIBITEURS DE LA PROTÉASE

Les données énoncées ci-dessus émanent de l'expérience de la prise en charge des patients infectés par le VIH avant l'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH. Deux ans après la mise à disposition et l'utilisation large de ces antirétroviraux, il semble que l'incidence des maladies à CMV soit considérablement réduite chez les patients traités, dont l'état immunitaire serait en partie restauré. Alors que le pourcentage de maladie à CMV restait stable en France au cours des années 1995 et 1996 aux environs de 9 % des maladies inaugurant le sida, leur nombre absolu est passé de 443 cas en 1995 à 253 cas en 1996, année de l'instauration des traitements comportant des inhibiteurs de protéase du VIH, soit une diminution de 40 % (53). Certains auteurs ont rapporté la survenue de maladies à CMV chez des patients recevant des inhibiteurs de protéase dans les premiers mois après l'instauration de ces médicaments (54). Des travaux récents menés dans le service notent une diminution nette de la fréquence des maladies à CMV à 11 % à 6 mois chez les patients virémiques pour le CMV, traités par inhibiteurs de protéase, alors qu'elle était de 46 % avant l'utilisation des inhibiteurs de la protéase du VIH (31, 55). En outre, le délai moyen de rechute de la rétinite à CMV s'accroît chez les patients recevant des inhibiteurs de la protéase du VIH (56). Il est actuellement difficile de prévoir les répercussions qu'auront ces médicaments à long terme sur l'incidence des maladies à CMV, leur mode de présentation (apparition de nouvelles manifestations avec les modifications de l'immunité), la valeur prédictive des marqueurs virologiques du CMV. La possibilité d'interrompre la prophylaxie secondaire des rétinites à CMV chez des patients dont le taux de lymphocytes CD4 redevient supérieur à 75/mm³ et dont la charge virale VIH et la charge virale CMV sont basses est en cours d'étude. ■

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Katlama C., Dohin E., Caumes E. Foscarnet induction therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS : comparison of twice daily and three times daily regimens. *J Acquir Immun Defic Syndr* 1992 ; 5 : S18-24.
2. Spector S.A., Weingeist T., Pollard R.B. A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with AIDS. *AIDS clinical trials group and cytomegalovirus cooperative study group. J Infect Dis* 1993 ; 168 : 557-63.
3. Palestine A.G., Polis M.A., De Dmet M.D. A randomized, controlled trial of foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 665-73.
4. Crumacker C.S. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 721-30.
5. Jacobson M.A., Causey D., Polsky B. A dose ranging study of daily maintenance intravenous foscarnet therapy for cytomegalovirus retinitis in AIDS. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 444-8.
6. Lalezari J.P., Stagg R.J., Kuppermann B.D., Holland G.N., Kramer F., Ives D.V., Youles M., Robinson M.R., Drew L., Jaffe H.S. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 257-63.
7. SOCA. Parenteral cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : the HPMPC peripheral cytomegalovirus retinitis trial. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 264-74.
8. Drew W., Ives D., Lalezari J. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 615-62.
9. Group T.O.G.E.a.A.C.S. Intravenous versus oral ganciclovir : European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. *AIDS* 1995 ; 9 : 471-7.
10. Squires K.E. Oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS : results of two randomized studies. *AIDS* 1996 ; 10 (S4) : S13-8.
11. Piketty C., Gairard A., Gilquin J., Bardin C., Kazatchkine M.D., Chast F. Monitoring serum levels of ganciclovir in patients treated with oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis, 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1997 ; P310.
12. SOCA R.G.a.t.A. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 213-20.
13. SOCA R.G.a.t.A. Combination foscarnet and ganciclovir therapy versus monotherapy for the treatment of relapsed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 23-33.
14. Jacobson M.A., Kramer F., Bassiakos Y., Hooton T., Polsky B., Geneb H., O'Donnell J.J., Walker J.D., Korvick J.A., Van der Horst C. Randomized phase I trial of two different combination foscarnet and ganciclovir maintenance therapy regimen for AIDS patients with cytomegalovirus retinitis : AIDS clinical trials group protocol 151. *J Infect Dis* 1994 ; 170 : 189-93.
15. Engstrom R.E., Holland G.N. Local therapy for cytomegalovirus retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1995 ; 120 : 376-85.
16. Cocherau-Massin I., Lehoang P., Laitier-Frau M., Zazoun L., Marcel P., Robinet M. Efficacy and tolerance of intravitreal ganciclovir in cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1991 ; 98 : 1348-53.
17. Diaz-Lopis M., Espana E., Munoz G., Navea A., Chipont E., Cano J., Menezes J., Romero F.J. High dose intravitreal foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 120-4.
18. Kirsch L.S., Arevalo F., Chavez de la Paz E., Munguia D., de Clercq E., Freeman W.R. Intravitreal cidofovir (HPMPC) treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology* 1995 ; 102 : 533-43.
19. Stagg R.J., Gathe J., Lieberman R.M., Nuessle S.J., Davis J.L., Ruane P., Bellman P.C., Horgan M., Jaffe H.S. The Vistide (cidofovir injection) treatment IND for relapsing CMV retinitis, 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1997 ; P306.
20. Palestine A.G., Cantrill H., Ai E., Lieberman R. Treatment of cytomegalovirus retinitis with ISIS 2922. ARVO, Fort Lauderdale, 1995 .
21. Martin D.F., Parks D.J., Mellow J.D. Treatment of cytomegalovirus retinitis with an intraocular sustained-release ganciclovir implant. *Arch Ophthalmol* 1994 ; 112 : 1531-9.
22. Group T.C.G.I.S. A randomized controlled multicenter clinical trial of a sustained-release intraocular ganciclovir implant in AIDS patients with CMV retinitis. *ICAAC, San Francisco, 1995 ; I215.*
23. Drouet E., Boibieux A., Michelson S., Ecochard R., Biron F., Peyramond D., Colimon R., Denoyel G. Polymerase chain reaction detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood leukocytes as predictor of cytomegalovirus disease in HIV infected patients. *AIDS* 1993 ; 7 : 665-8.
24. Bowen E.F., Wilson P., Cope A., Sabin C., Griffiths P., Davey C., Johnson M., Emery V. Cytomegalovirus retinitis in AIDS patients : influence of cytomegaloviral load on response to ganciclovir, time to recurrence and survival. *AIDS* 1996 ; 10 : 1515-20.
25. Drusano G.L., Aweeka F., Gambertoglio J., Jacobson M., Polis M., Clifford Lane H., Eaton C., Martin-Munley S. Relationship between foscarnet exposure, baseline cytomegalovirus blood culture and the time to progression of CMV retinitis in HIV-infected patients. *AIDS* 1996 ; 10 : 1113-9.
26. Abraham B., Reynes J., Segondy M. CMV-pp65 antigenemia in AIDS patients with CMV retinitis relapse during maintenance therapy, 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, 1997 ; 322.
27. Dieterich D.T., Kotler D.P., Bush D.F., Crumacker C., Du Mond C., Dearmand B., Buhles W. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus colitis in AIDS : a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter study. *J Infect Dis* 1993 ; 167 : 278-82.
28. Blanshard C., Benhamou Y., Dohin E., Lernestedt J.O., Gazzard B.G., Katlama C. Treatment of AIDS-associated gastrointestinal cytomegalovirus infection with foscarnet and ganciclovir : a randomized comparison. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 622-8.
29. Salmon D., Lacassin F., Harzic M., Lepout C., Perronne C., Bricaire F. Predictive value of cytomegalovirus viremia for the occurrence of CMV organ involvement in AIDS. *J Med Virol* 1990 ; 32 : 160-3.
30. Zurlo J.J., O'Neil D., Polis M.A., Manischewitz J., Yarchoan R., Baseler M. Lack of clinical utility of cytomegalovirus blood and urine cultures in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1993 ; 118 : 12-7.
31. Gérard L., Lepout C., Flandre P., Nouhou N., Salmon-Ceron D., Pépin J.M., Mandet C., Brun-Vézinet F., Vildé J.L. CMV viremia and CD4+ lymphocyte count as prognostic factors for CMV disease in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 836-40.
32. MacGregor R.R., Pakola S.J., Graziani A.L. Evidence of active cytomegalovirus infection in clinically stable HIV infected individuals with CD4 lymphocyte count below 100/µl of blood : features and relations to risk of subsequent CMV retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995 ; 10 : 324-30.
33. Rasmussen L., Zipeto D., Wolitz R.A. Risk for retinitis in patients with AIDS can be assessed by quantification of threshold levels of cytomegalovirus DNA burden in blood. *J Infect Dis* 1997 ; 176 : 1146-55.
34. Francisci D., Tosti A., Baldelli F. The pp65 antigenaemia test as a predictor of cytomegalovirus-induced end-organ disease in patients with AIDS. *AIDS* 1997 ; 11 : 1341-5.
35. Dodt K.K., Jacobsen P.H., Hoffmann B., Meyer C., Kolmos H.J., Skinhoj P., Mathiesen L. Development of cytomegalovirus disease may be predicted in HIV infected patients by CMV PCR and the antigenemia test. *AIDS* 1997 ; 11 : F21-F28.
36. Reynes J., Montes B., Atoui N., Segondy M. Significance of cytomegalovirus (CMV)-pp65 antigenemia in the diagnosis of CMV disease in human immunodeficiency virus infected patients. *J Med Virol* 1996 ; 49 : 195-8.
37. Shinkai M., Bozette S.A., Powderly W., Frame P., Spector S. Utility of urine and leukocyte cultures and plasma DNA polymerase chain reaction for identification of AIDS patients at risk for developing human cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 302-8.
38. Spector S.A., McKinley G.F., Lalezari J.P., Samo T., Andruczk R., Follansbee S., Sparti P.D., Havlir D.V., Simpson G., Buhles W., Wong R., Stempien M.J. For the Roche cooperative oral ganciclovir study group : oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1491-7.
39. Brosgart C.L., Craig C., Hillman D., Louis T.A., Alston B. Programs for clinical research on AIDS (CPCRA). A randomized placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of CMV retinal and gas-

trointestinal mucosal disease in HIV-infected individuals with severe immunosuppression, 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995. Abstract LB10.

40. Feinberg J., Cooper D. for the ACTG 204/ Wellcome 123-014 study team. Phase III study of valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in patients with advanced HIV disease. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995; I214.

41. Salmon-Ceron D., Gérard L., Houhou N., Fillet A.M., Carrière I., Vildé J.L., Ostinelli J., Lepout C. CMV viral load : a prognostic factor for CMV disease or death in a phase II trial of foscarnet in HIV patients with persistent CMV viremia (ANRS 023), 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996. Abstract I83.

42. Drew W.L., Anderson R., Lang W. Failure of high dose oral aciclovir to suppress CMV viremia or induce ganciclovir resistant CMV in HIV antibody positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995 ; 8 : 289-91.

43. Gerrard J.G., Jacobs S., Chuah J., McCall B., Stafford R. Reduced incidence of cytomegalovirus disease in HIV-positive patients receiving rifabutin chemoprophylaxis. *Conference of AIDS, Vancouver, 1996 ; Tu.B.2182.*

44. Baldanti F., Boeckh M., Chou S., Crumpacker C., Danner S., Drew L., Emmanuel D., Erice A., Hardy D., Spector S. Drug resistance in cytomegalovirus: current knowledge and implications for patient management. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996 ; 12(S1) : 1-22.

45. Drew W., Miner R., Busch D. Prevalence of resistance in patients receiving ganciclovir for serious cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991 ; 163 : 716-9.

46. Wolf D., Lee D., Spector S. Detection of human cytomegalovirus mutations associated with ganciclovir resistance in cerebrospinal fluid of AIDS patients with central nervous system disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39 : 2552-4.

47. Jokela J., Wenrib D., Zaleznik D. CMV polyradiculopathy due to ganciclovir resistant CMV. 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando, 1994 ; H97.

48. Drew W., Miner R., Craget M. Prevalence of ganciclovir resistant cytomegalovirus during oral ganciclovir prophylaxis. 3rd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996 ; LB16.

49. Lepout C., Puget S., Pepin J.M. Cytomegalovirus isolate resistant to foscarnet : clinicovirologic correlation in a patient with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1993 ; 168 : 1329-30.

50. Sarasini A., Baldanti F., Furione M. Double resistance to ganciclovir and foscarnet of four human cytomegalovirus strains recovered from AIDS patients. *J Med Virol* 1995 ; 47 : 237-44.

51. Tatarowicz W.A., Lurain N.S., Thompson K.D. A ganciclovir resistant clinical isolate of human cytomegalovirus exhibiting cross resistance to other DNA polymerase inhibitors. *J Infect Dis* 1992 ; 166 : 904-7.

52. Smith I.L., Jiles R.E., Spector S.A. Reduced cytomegalovirus susceptibility to foscarnet is found in ganciclovir resistant isolates and foscarnet resistance is conferred by mutations in the CMV polymerase. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, 1995 ; H115.

53. Lot F., Pillonel J., Pinget R., Cazein F., Gouezel P., Laporte A. Diminution brutale du nombre de cas de sida, rôle des nouvelles stratégies thérapeutiques. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 1997 ; 11 : 43-50.

54. Michelet C., Arvieux C., Aubert V., André P., Riou A., Cartier F. Viral ocular involvement after initiation of antiprotease inhibitor therapy. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1997 ; 315.

55. Duval X., Houhou N., Ecobichon J.L., Le Moing V., Jordan C., Vildé J.L., Lepout C. HIV protease inhibitors reduce the risk of CMV diseases in CMV viremic patients. 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 1997 ; I37.

56. Badelon I., Doan S., Ehaine G. Evolution of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients treated by protease inhibitors. 6th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection, Hamburg 1997 ; 231.

FMC

I. Dans le traitement d'attaque de la rétinite à CMV :

- le foscarnet a montré sa supériorité par rapport aux autres anti-CMV
- le ganciclovir oral à forte dose peut être utilisé
- le cidofovir peut être prescrit en première intention chez tous les patients
- les injections intravitréennes de ganciclovir sont une alternative thérapeutique
- la durée du traitement d'attaque est fonction de l'évolution de la rétinite au fond d'œil

II. La virémie CMV chez les patients infectés par le VIH :

- peut être détectée en l'absence de maladie à CMV
- se négative le plus souvent sous traitement d'attaque d'une rétinite à CMV
- est le plus souvent annonciatrice d'une localisation viscérale à court ou moyen terme
- nécessite l'institution d'un traitement anti-CMV même en l'absence de localisation
- sa détection sous traitement d'une rétinite peut correspondre à l'acquisition d'une résistance

Voir réponses page 414