Ann Biol Clin 2019 ; 77 (3) : 323-26

Cholestase secondaire à une infection à cytomégalovirus chez une patiente immunocompétente

Cytomegalovirus cholestasis in an immunocompetent host

Ali Ouandaf[1]
Hasna Chergui[2]
Meriem Seffar[1]
Zakaria Chocho[2]
Sarah Marcil[1]
Houria Ouazzani[2]
Hakima Kabbaj[1]

[1] Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Hôpital des spécialités, Laboratoire central de virologie, Rabat, Maroc

[2] Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Hôpital Ibn Sina, Service de médecine B, Rabat, Maroc

Résumé. La primo-infection ou la réactivation de l'infection à cytomégalovirus (CMV) peut induire chez les patients immunodéprimés des atteintes sévères dont la nature dépend du type d'immunodépression et peut toucher de multiples organes. Par contre, l'infection est bénigne et le plus souvent asymptomatique chez les individus immunocompétents ne nécessitant pas de traitement antiviral. De rares cas graves de primo-infection ont été documentés. Dans cet article, nous rapportons le cas d'une patiente immunocompétente âgée de 21 ans qui présente un ictère cholestatique à CMV avec une évolution clinico-biologique favorable sous ganciclovir. Le diagnostic de l'ictère cholestatique à CMV a été retenu sur l'ensemble des données clinico-biologiques après avoir éliminé les causes chirurgicales, infectieuses « classiques », auto-immunes et médicamenteuses.

Mots clés : *cytomégalovirus, cholestase, immunocompétent, ganciclovir, infection*

Abstract. Primary infection or reactivation of cytomegalovirus (CMV) can induce in immunocompromised patients a severe disease depending on the type of immuno-suppression, and can affect multiple organs. On the other hand, the infection is benign and mostly asymptomatic in immunocompetent individuals who do not require antiviral treatment. Rare cases of primary infection have been documented. In this article, we report the case of a 21-year-old immunocompetent female patient with CMV cholestatic jaundice. The diagnosis was retained on all clinico-pathologic data after eliminating the autoimmune, surgical and other infectious causes. Resolution of cholestasis has been observed with ganciclovir.

Key words: *cytomegalovirus, cholestasis, immunocompetent, ganciclovir, infection*

Article reçu le 26 juillet 2018, accepté le 28 février 2019

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus humain ubiquitaire qui appartient à la famille des Herpesviridae et dont la séroprévalence mondiale varie entre 45 % et 100 % [1]. Il s'agit d'un virus latent avec réactivation possible tout au long de la vie. En raison de son tropisme général, le CMV est capable d'infecter la majorité des types de cellules et d'organes [2].

L'infection à CMV constitue la première cause des infections virales congénitales et périnatales. Chez les individus immunodéprimés, la primo-infection ou la réactivation de l'infection par le CMV peuvent se manifester par un large éventail de pathologies, y compris les atteintes digestives à type de colites, d'hépatites, de pneumopathies interstitielles et de rétinites [3]. L'infection primaire par le CMV chez le patient immunocompétent est typiquement asymptomatique ou se manifeste par un syndrome mononucléosique comprenant une lymphocytose atypique, l'atteinte sévère d'organe étant rarement rapportée.

Nous rapportons le cas d'une jeune femme immunocompétente présentant un ictère cholestatique à CMV avec une évolution favorable sous ganciclovir.

L'observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 21 ans, sans antécédents particuliers et ne rapportant pas de prise de médicaments ni de plantes toxiques. Elle s'est présentée au service de

Correspondance : A. Ouandaf
<ouandafe@gmail.com>

doi:10.1684/abc.2019.1434

Tableau 1. Tests sérologiques et moléculaires effectués chez la patiente.

Tests sérologiques	
Virus de l'hépatite A (VHA) : IgM, IgG	Dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) sur l'automate Architect/Abbott
Virus de l'hépatite B (VHB) : Ag HBs, Ac HBc, Ac HBs	
Virus de l'hépatite C (VHC) : Ac VHC	
Cytomégalovirus (CMV) : IgM, IgG	
Epstein-Barr virus (EBV) : VCA IgM, VCA IgG, EBNA IgG	
Virus de l'immunodéficience humaine VIH1/2 : Ag p24 + Ac VIH1-2	
Tests moléculaires	
Virus de l'hépatite B (VHB) ADN	Abbott Real Time HBV system m2000
Cytomégalovirus (CMV) ADN	Abbott Real Time CMV system m2000
Virus de l'hépatite E (VHE) ARN	Real Star HEV RT-PCR kit 1.0 Altona-Diagnostics
Herpes simplex virus (HSV1/2) ADN	Real Star HSV RT-PCR kit 1.0 Altona-Diagnostics
Virus de la varicelle et du zona (VZV) ADN	Real Quality RS-VZV Kit AB ANALITICA
Epstein-Barr virus (EBV) ADN	Real Quality RQ-EBV Kit AB ANALITICA

gastroentérologie pour un ictère et un prurit intense évoluant depuis deux mois.

Devant cette symptomatologie, un bilan biochimique a été réalisé et a objectivé une élévation de la bilirubine totale (BT) à 340 mg/L avec prédominance de la bilirubine directe, 248 mg/L, ainsi qu'une augmentation de la phosphatase alcaline (PAL, E.C 3.1.3.1) à 303 UI/L. La gamma-glutamyl transférase (gamma-GT, E.C. 2.3.2.2) était à 39 UI/L. Les transaminases étaient à 26 UI/mL et à 44 UI/mL pour l'alanine amino-transférase (ALAT, E.C. 2.6.1.2) et l'aspartate amino-transférase (ASAT, E.C. 2.6.1.1) respectivement. La protéine C réactive était à 9,40 mg/L. Le taux de prothrombine était à 67 %.

La numération formule sanguine a montré une discrète anémie à 11,2 g/dL, normochrome normocytaire avec une légère thrombocytose à 493 G/L. Le taux des leucocytes était de 6,90 G/L avec des lymphocytes à 1,95 G/L.

L'échographie abdominopelvienne complétée par l'IRM hépatique, étaient sans particularité. À la recherche d'une éventuelle tumeur, une TDM thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée et s'est révélée normale.

Dans le cadre du bilan étiologique infectieux de la cholestase, un bilan virologique a été réalisé (*tableau 1*) ; les sérologies des hépatites virales A, B et C étaient négatives pour les anticorps (Ac) anti-hépatite virale A de type IgM, pour les Ac anti-hépatite virale C ainsi que pour l'antigène HBs, l'Ac anti-HBs et l'Ac anti-HBc. La charge virale de l'hépatite B par PCR (*polymerase chain reaction*) en temps réel sur le système m2000 Abbott était négative. La recherche de l'ARN du virus de l'hépatite E dans le plasma, par PCR en temps réel (Altona), sur thermocycleur CFX96 Biorad était négative.

Les Ac IgG anti-CMV étaient positifs alors que les anticorps IgM étaient négatifs. La charge virale plasmatique du CMV par PCR en temps réel sur le système m2000 Abbott était positive à 546 UI/mL correspondant à 2,73 Log UI/mL, confirmée sur un deuxième prélèvement (644 UI/mL correspondant à 2,80 Log UI/mL).

Les Ac anti-Epstein Barr virus (EBV) de type VCA IgM étaient négatifs, alors que les VCA IgG et EBNA IgG étaient positifs en faveur d'un contact ancien avec l'EBV. La recherche de l'ADN de l'EBV par PCR en temps réel (AB Analitica), sur thermocycleur CFX96 Biorad était négative.

La recherche de l'ADN de l'herpès simplex virus HSV-1 et 2 et du virus varicelle zona (VZV), sur thermocycleur CFX96 Biorad, était négative.

Par ailleurs, la sérologie du virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 et 2 était négative. L'ensemble des sérologies virales ont été effectuées par dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) sur l'automate Architect/Abbott.

La recherche des anticorps des hépatites auto-immunes, des anticorps anti-nucléaires et des anti-transglutaminase tissulaire et anti-gliadine étaient négatives.

Une ponction biopsie du foie a été réalisée et était en faveur d'une cholestase centrolobulaire sans cirrhose.

Après avoir éliminé les causes chirurgicales, infectieuses « classiques », auto-immunes et médicamenteuses et sur l'ensemble de ces données clinico-biologiques, le diagnostic d'un ictère cholestatique à CMV a été retenu.

L'évolution clinique et biologique de la patiente était favorable sous ganciclovir 300 mg par voie intraveineuse pendant 29 jours (*figure 1*).

Discussion

Nous rapportons un cas d'ictère cholestatique concomitant à une infection à CMV chez une patiente immunocompétente, tout en présentant son profil biochimique et virologique ainsi que son évolution favorable sous traitement par ganciclovir.

Les conséquences cliniques de l'infection par le CMV dépendent de l'immunité de l'individu infecté. On peut retrouver une splénomégalie et rarement une hépatomégalie et des adénopathies cervicales et axillaires de petite taille. On retrouve également un syndrome mononucléosique caractérisé par une hyperlymphomonocytose supérieure à 50 % avec 10 à 15 % de lymphocytes atypiques et une thrombopénie modérée. L'élévation des transaminases, témoignant d'une atteinte hépatique inflammatoire et nécrotique modérée, est présente dans plus de 90 % des infections symptomatiques. Des atteintes localisées sont parfois au premier plan et peuvent faire errer le diagnostic. Une hépatite aiguë avec ictère est parfois observée. Dans le cas de cette patiente, les transaminases étaient normales pour les ALAT et inférieures à deux fois la normale pour les ASAT, ce qui n'était pas en faveur d'une cytolyse hépatique. Cependant un cas d'ictère cholestatique à EBV avec cytolyse hépatique a été décrit chez une jeune patiente de 19 ans [4]. Les autres manifestations possibles sont les atteintes digestives à type de colites inflammatoires et ulcérées ou d'entéropathies exsudatives, favorisées par une corticothérapie ou l'administration de ciclosporine, une pneumopathie interstitielle bilatérale, une myocardite. Des manifestations oculaires à type de rétinite ou d'uvéite sont exceptionnelles [5]. Les manifestations neurologiques à type d'encéphalite ou de méningoencéphalite, bien que décrites, sont rares. Un syndrome de Guillain-Barré peut compliquer une primo-infection [6].

Les atteintes hépatiques d'origine virale sont essentiellement secondaires aux hépatites virales alphabétiques. L'incrimination des Herspesviridae est possible mais reste un diagnostic d'élimination. La démarche diagnostique chez cette patiente a permis, dans un premier temps, d'éliminer les causes chirurgicales, infectieuses classiques et auto-immunes. La recherche d'ADN des virus herpes était positive pour le CMV. La sérologie CMV était en faveur d'un contact ancien car la recherche des IgM était

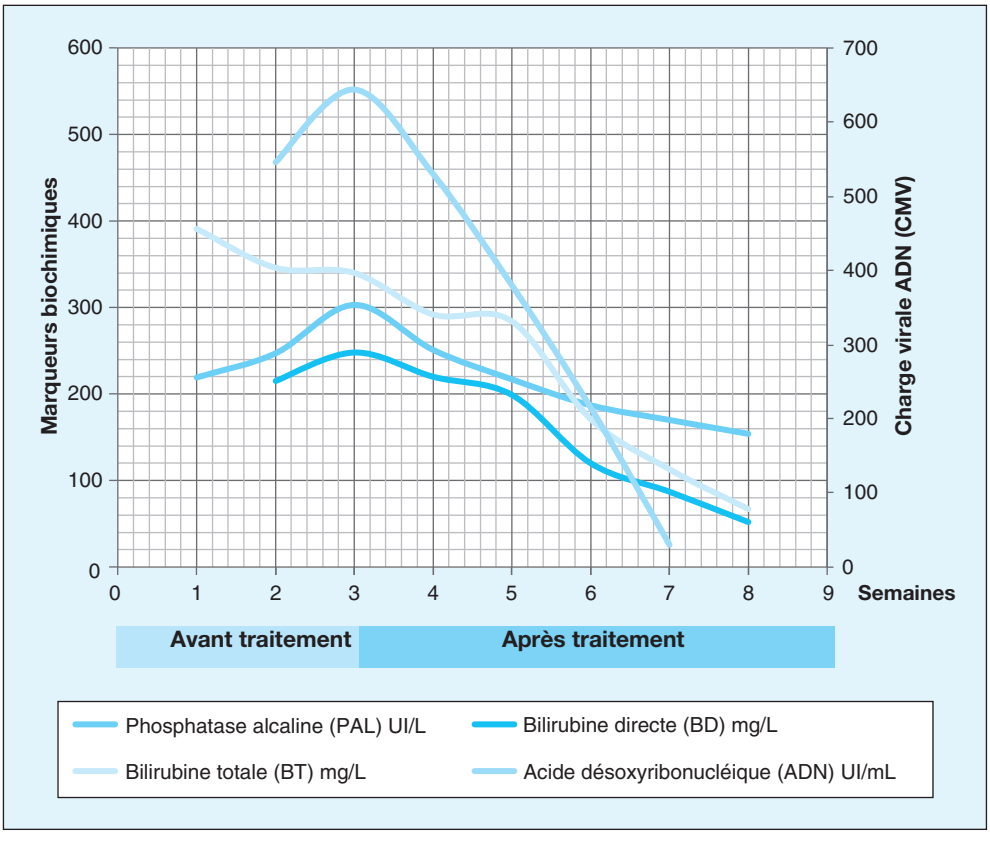

Figure 1. Évolution des marqueurs biologiques avant et après traitement par ganciclovir.

négative. La détection des IgM est un indicateur d'une infection aiguë ou récente. Cependant, les tests de détection des IgM manquent de sensibilité et de spécificité dans le cas de primo-infections [5].

Les techniques du diagnostic direct du CMV reposent sur la recherche du virus par culture, de l'antigène pp65 et de l'ADN CMV par des techniques d'amplification génique PCR qualitatives ou quantitatives. Actuellement, la détection avec quantification de l'ADN du CMV plasmatique est largement utilisée pour le diagnostic et le suivi des infections à CMV. Elle reste une technique rapide, sensible, de plus en plus accessible et qui permet de quantifier la charge virale. Les tests sérologiques sont utiles pour déterminer si le patient a eu un contact antérieur avec le CMV, en recherchant les anticorps anti-CMV de type IgG par des techniques Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et apparentées.

Ce cas est d'autant plus intéressant qu'il s'agit probablement d'une réactivation et non d'une primo-infection. Notons également l'absence du syndrome mononucléosique, de la thrombopénie et d'une élévation significative des transaminases qui sont des manifestations classiques des infections à CMV et notamment des primo-infections.

La fréquence d'une cholestase centrolobulaire à CMV est difficile à évaluer. La littérature à ce sujet est peu abondante et souvent ancienne. Un article de Takeuchi *et al.*, paru en 1992 rapporte le cas d'un patient de 83 ans, souffrant d'emphysème pulmonaire, présentant des inclusions cytomégaliques avec une cholestase intrahépatique aiguë sans élévation des transaminases au cours de l'évolution clinique [7]. Un autre cas de cholestase avec augmentation des transaminases a été décrit chez une patiente immunocompétente de 66 ans, le traitement par ganciclovir a donné des améliorations significatives de la fonction hépatique [8]. Notre équipe a rapporté précédemment un cas confirmé d'hépatite avec cytolyse et cholestase à CMV chez un nourrisson immunocompétent de 18 mois [9].

La preuve ultime de l'incrimination du CMV dans le cas présent de cholestase centrolobulaire a été apportée par la réponse au ganciclovir avec une diminution voire une normalisation des PAL, de la bilirubine ainsi qu'une diminution de l'intensité de l'ictère et du prurit concomitante à la négativation de l'ADN du CMV.

Conclusion

L'infection invasive à CMV est connue chez les immunodéprimés, alors qu'elle est rare chez les sujets immunocompétents. À travers cette observation, nous avons voulu rapporter une cause rare de la cholestase centrolobulaire et insister sur la nécessité de rechercher l'ADN du CMV par PCR en temps réel dans ce type de manifestations, après avoir écarté les causes habituelles et ce, même s'il s'agit de patients immunocompétents.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust* 2014 ; 201(10) : 578-80.

2. Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. In: *Human cytomegalovirus.* Berlin : Springer, 2008 : 63-83.

3. Canterino JE, Mc Cormack M, Gurung A, Passarelli J, Landry ML, Golden M. Cytomegalovirus appendicitis in an immunocompetent host. *J Clin Virol* 2016 ; 78 : 9-11.

4. Argote C, Colsy M, Guilhem-Ducléon H, Touchard P. Ictère cholestatique à Epstein-Barr virus chez une jeune fille de 19 ans. *Journal européen des urgences* 2006 ; 19(4) : 188-90.

5. Mazeron M, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. In : *Encyl Méd Chir, Maladies infectieuses*. Paris : Elsevier, 2015 : 18.

6. Ying M, Feng J, Qi Y, Dou XG. An immunocompetent adult patient with hepatitis and guillain-barré syndrome after cytomegalovirus infection. *Virology Journal* 2011 ; 8(1) : 95.

7. Takeuchi T, Yoshioka K, Hori A, Hara I, Ohsawa A, Andachi H, *et al*. Cytomegalic inclusion disease presenting acute intrahepatic cholestasis. *Intern Med* 1992 ; 31(12) : 1376-80.

8. Qian J-Y, Bai X-Y, Feng Y-L, Zhu W-J, Yao F, Li J-N, *et al*. Cholestasis, ascites and pancytopenia in an immunocompetent adult with severe cytomegalovirus hepatitis. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21(43) : 12505-9.

9. Zineb M, Myriam S, Karim A, Souhail D, Hakima K. Hépatite à cytomégalovirus chez un nourrisson immunocompétent. *RFL* 2016 ; 487(2016) : 76-7.