

INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS ET THROMBOSE : ANALYSE DE 10 CAS

R. Lecomte⁽¹⁾, M. Artifoni⁽¹⁾, C. Biron⁽²⁾, D. Boutoille⁽²⁾, P. Pottier⁽¹⁾,
M. Hamidou⁽¹⁾, J. Connault⁽¹⁾



⁽¹⁾ Service de Médecine Interne, Hôtel Dieu, CHU de Nantes ; 1, Place Alexis Ricordeau – 44093 NANTES CEDEX 1.
⁽²⁾ Service de maladies infectieuses et tropicales, Hôtel Dieu, CHU de Nantes ; 1, Place Alexis Ricordeau – 44093 NANTES CEDEX 1.



Introduction:

Le CMV est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence est estimée à 50% dans la population générale. La primo-infection n'est symptomatique que dans 10% des cas. L'association de thromboses veineuses avec certains virus comme ceux de l'hépatite A, B ou C ou encore l'Epstein-Barr virus est bien connue. En revanche, l'association thrombose et infection à cytomégalovirus (CMV) est rarement décrite dans la littérature. La majorité des cas rapportés concerne des sites inhabituels ou des patients immunodéficients.

Méthodes :

Etude monocentrique rétrospective de patients ayant présenté des manifestations thrombotiques et une infection à CMV (primo-infections (PI) ou réactivation).

Résultats:	Terrain	Clinique de l'infection à CMV	Type de thrombose	Biologie	Bilan de thrombophilie	Type d'infection à CMV	Traitement	Complications/Evolution
Observation 1 Femme 25 ans	Immunocompétent (IC)	Fièvre, asthénie, douleurs abdominales	Embolie pulmonaire (EP) Pas de thrombose veineuse profonde (TVP)	Syndrome mononucléosique Cytolyse et cholestase hépatique Syndrome inflammatoire	Antiphospholipides (APL) négatifs Reste du bilan de thrombophilie normal	Primo-infection CMV (Sérologie)	Anticoagulation efficace pendant 12 mois par AVK	Evolution favorable sans complication (2 ans)
Observation 2 Femme 28 ans	IC	Aucune	EP Pas de TVP	Cytolyse et cholestase hépatique	Pas de bilan de Thrombophilie effectué en dehors de la recherche d'APL négative	Primo-infection CMV (sérologie)	Anticoagulation curative par Dabigatran pendant 6 mois Pas de traitement du CMV	Evolution favorable sans complication
Observation 3 Femme 38 ans	IC	Fièvre, arthromyalgies, asthénie	EP Pas de TVP	Syndrome mononucléosique Cytolyse hépatique	APL négatifs Reste du bilan de thrombophilie normal	Primo-infection CMV (sérologie + PCR)	Anticoagulation efficace pendant 6 mois par AVK Pas de traitement du CMV	Evolution favorable sans complication (18 mois)
Observation 4 Femme 83 ans	IC	Fièvre Eruption cutanée	TVP + EP	Cytolyse et cholestase hépatique Thrombopénie	Anticardiolipines positifs à 16,9 UJ/mL reconstrués négatifs à 3 mois. Reste du bilan normal.	Primo-infection CMV (PCR positive)	Ganciclovir pendant 10 jours Anticoagulation pendant 24 mois	Evolution favorable sans complication (2 ans)
Observation 5 Homme 40 ans	IC	Asthénie Arthromyalgies	TVP + EP Thromboses veineuses superficielles	Cytolyse et cholestase hépatique CRP: 140 mg/L	APL négatifs Reste du bilan de thrombophilie normal	Primo-infection CMV (sérologie)	Anticoagulation pendant 6 mois par AVK Pas de traitement du CMV	Evolution favorable sans complication
Observation 6 Homme 45 ans	IC	Fièvre, asthénie et douleurs abdominales	Thrombose portale	Cytolyse hépatique Syndrome d'activation macrophagique	Anticardiolipines positifs de type IgM reconstrués négatifs à 3 mois	Primo-infection CMV (PCR et sérologie)	Corticothérapie Rovalcyte Anticoagulants pendant 12 mois	Evolution favorable sans complication
Observation 7 Femme 29 ans	IC	Fièvre arthromyalgies	Livédo	Syndrome mononucléosique Hyperlymphocytose Cytolyse hépatique	Anticorps anti-cardiolipines à 14 U/MPL non reconstrués.	Primo-infection CMV (sérologie)	Aucun	Evolution favorable sans complication: disparition du livédo
Observation 8 Homme 50 ans	Immunodéprimé: (Greffe cardiaque et rénale)	Fièvre Arthromyalgies	TVP	Neutropénie Anémie CRP 34 mg/L	Non fait	Maladie à CMV (PCR positive)	Ganciclovir relayé par valganciclovir Anticoagulation pendant 15 mois	Pas de récurrence thrombotique. Complications infectieuses liées à la greffe
Observation 9 Homme	Immunodéprimé (Leucémie lymphoïde chronique traitée par chimiothérapie)	Fièvre	Ischémie digitale sur thrombose artérielle radiale et ulnaire	Cytolyse et cholestase hépatique Anémie Syndrome inflammatoire biologique	Ac anticardiolipines positifs IgM à 56 U/MPL et anticorps anti beta2GPI1 IgG faiblement positifs reconstrués négatifs à 3 mois	Maladie à CMV (PCR positive)	Valganciclovir Anticoagulation	Pas de récurrence thrombotique à 5 ans. Rechute de sa LLC Actuellement en 3 ^{ème} ligne de chimiothérapie
Observation 10 Homme 42 ans	Immunodéprimé (greffe cardiaque)	Déficits neurologiques au cours d'une assistance circulatoire	Thromboses artérielles multiples cérébrales	Cytolyse et cholestase hépatique	Anticoagulant circulant de type lupique (ACC) reconstrués négatifs à 3 mois.	Maladie à CMV (PCR positive)	Valganciclovir Antiagrégation plaquettaire Anticoagulation curative par AVK	Pas de récurrence thrombotique. Hématome spontané: arrêt de d'antiagrégation plaquettaire
Synthèse	Pas de terrain particulier chez les patients ayant une primo-infection (PI)	PI symptomatique dans 6 cas sur 7. Fièvre dans 80% des cas	Thromboses de sites variés: veineux, artériels ou microcirculatoire	Des signes biologiques d'orientation toujours présents: cytolysé hépatique, syndrome mononucléosique...	Induction transitoire d'APL dans la moitié des cas : 4 anti-cardiolipines et un anticoagulant circulant de type lupique	7 primo-infections. 3 réactivations	PI: traitement anticoagulant seul sauf 2 PI traités par antiviral. Durée de traitement hétérogène	Evolution favorable dans tous les cas avec absence de récurrence de thrombose. Pas de décès

NB: aucun des patients n'avait de facteur de risque de thrombose en dehors des observation 1 et 2 chez qui on retrouvait un traitement par contraception oestroprogestative.

Discussion:

La survenue de thromboses inexpliquées, notamment en contexte fébrile, oriente vers de nombreuses hypothèses mais la responsabilité du CMV n'est pas toujours évoquée. Les 7 patients immunocompétents avec primo-infection CMV associé à une thrombose représentent un groupe homogène avec une présentation clinique similaire généralement adressés aux urgences pour un tableau infectieux aigu. Ils correspondent à une entité nosologique probablement sous-estimée car méconnue des cliniciens et peu décrite dans la littérature.

La physiopathologie de ces thromboses reste floue même si l'inflammation et l'activation de la coagulation sont toujours suspectées. Certaines hypothèses et notamment la modification de la réponse immunitaire associée à l'induction d'antiphospholipides restent aujourd'hui peu explorées. Les arguments en faveur d'un lien de causalité entre infection à CMV et phénomènes thrombotiques sont les suivants:

Un support physiopathologique

- Lésion endothéliales à l'origine d'une activation de la coagulation. Favorise l'adhésion des plaquettes et leucocytes en augmentant l'expression du facteur tissulaire.
- Activation directe du facteur X et VIII et génération de thrombine
- Prolifération des cellules musculaires lisses vasculaire via l'inhibition de P53
- Induction d'APL: études contradictoire sur la pathogénicité de ces anticorps: sont-ils des marqueurs ou sont ils directement impliqués dans la pathogénèse?

Un association déjà décrite

- Cohérence avec les études précédentes et reproductibilité des résultats.
- La prévalence de la primo-infection chez les patients ayant fait un épisode thrombotique est estimée entre 2 à 6,9% (1,2).
- Les prévalence des thromboses chez les patients hospitalisés pour primo-infection à CMV évalué à 6,4% dans une étude cas témoin (p=0,004) (3).

Une clinique compatible

- Relation temporelle: la cause précède l'effet. Intervalle court entre les deux évènements.
- Absence de diagnostic différentiels: 32% de patients ayant une TVP et une infection à CMV n'avaient aucun autre facteur de thrombose (4).

1. Tichelaar VYIG, Sprenger HG, Mäkelburg ABU, Niesters BGM, Kluijn-Nelemans HC, Lijfering WM. Active cytomegalovirus infection in patients with acute venous thrombosis: a case-control study. Am J Hematol. 2011 Jun;86(6):510-2.
2. Paran Y, Shalev V, Steinvil A, Justo D, Zimmerman O, Finn T, et al. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study. Ann Hematol. 2013 Jul;92(7):969-74.
3. Atzmony L, Halutz O, Avidor B, Finn T, Zimmerman O, Steinvil A, et al. Incidence of cytomegalovirus-associated thrombosis and its risk factors: a case-control study. Thromb Res. 2010 Dec;126(6):e439-43.
4. Atzmony et al. Inherited and acquired predispositions for thrombosis in immunocompetent patients with cytomegalovirus-associated thrombosis Eur J Intern Med 2010 Feb;21(1):2-5

Conclusion :

Que ce soit par le biais d'une primo-infection ou d'une réactivation, le CMV peut être responsable de thromboses de sièges inhabituels, multiples et parfois répétées. En conséquence, des manifestations atypiques lors d'une infection à CMV devront facilement faire évoquer une origine vasculaire. Identifier l'infection à CMV comme facteur déclenchant peut avoir une importance majeure sur la prise en charge en particulier sur la durée de l'anticoagulation. Il faut aussi noter l'association fréquente avec la présence d'anticorps antiphospholipides temporaires qui ne doivent pas trop vite orienter vers un syndrome des anti-phospholipides.