

**HEPATITE POST TRANSFUSIONNELLE A CMV D'ISSUE FATALE
POST TRANSFUSIONNEL HEPATITIS CMV OF FATAL OUTCOME**

Najla Khammassi, Jihéne Chrifi, Dorsaf Mohsen, Haykel Abdelhedi, Med Najib Tougourti, Zohra Hassen, Mohsen Hamza

Service de Médecine Interne, Hôpital Razi, La Mannouba - Tunis.

N. Khammassi, J. Chrifi, D. Mohsen, H. Abdelhedi, M. N. Tougourti, Z. Hassen, M. Hamza

N. Khammassi, J. Chrifi, D. Mohsen, H. Abdelhedi, M. N. Tougourti, Z. Hassen, M. Hamza

HEPATITE POST TRANSFUSIONNELLE A CMV
D'ISSUE

FATALE POST TRANSFUSIONNEL HEPATITIS CMV OF FATAL
OUTCOME

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 356 - 358

LA TUNISIE MEDICALE - 2009 ; Vol 87 (n°05) : 356 - 358

RÉSUMÉ

Prérequis: L'infection à cytomégalo virus (CMV) est souvent asymptomatique, les formes graves sont l'apanage de l'immunodéprimé.

But : Nous rapportons un nouveau cas d'hépatite post-transfusionnelle à CMV d'issue fatale.

Observation : Homme de 83 ans, asthmatique connu depuis 26 ans traité par corticothérapie, sans antécédents hépatiques particuliers, qui a présenté une hépatite aiguë post-transfusionnelle à CMV d'évolution fatale.

Conclusion : Les auteurs proposent d'élargir les indications de transfusion du sang déleucocyté aux personnes âgées, fragiles et/ou dont le statut immunitaire est précaire.

SUMMARY

Background : The cytomegalovirus (CMV) infection is most often asymptomatic, serious forms are confined to immunocompromised.

Aim : We report a new case of post-transfusion hepatitis CMV of fatal outcome.

Case: A 83 year old man, asthmatic known for 26 years treated by corticosteroids, without particular hepatic antecedents, has presented an acute hepatitis post-transfusion CMV of fatal outcome.

Conclusion: The authors suggest widening the indications of transfusion with the blood without leucocytes to the old persons, fragile and/or whose immunizing status is precarious.

MOTS - CLÉS

Cytomegalovirus, hépatite, transfusion.

KEY - WORDS

Cytomegalovirus, hepatitis, transfusion

آلتهاب الكبد الموائي لعملية نقل الدم المتسبب في الوفاة.

الباحثون : خماسي . ن - شريقي . ج - محسن . د - عبد الهادي . ه - تيقورتي . م . ن - حسان . ز - حمزة . م .

التعفن بواسطة " السيتوميكالفيروس بنض " كثيرا ما يكون بدون علامات ويكون شديد الخطورة لدى المرضى المصابين بنقص المناعة . تستعرض دراستنا حالة مريض عمره 83 سنة مصاب بالربو منذ 26 سنة تعرض لآلتها الكبد بواسطة بنض على إثر عملية نقل الدم توفي بسببها . ينصح المؤلفون بضرورة تمنع المرضى المسنين وذوي المناعة المتدهور بنقل الدم منزوع الكرات البيضاء .

الكلمات الأساسية : السيتوميكالفيريوي - آلتها الكبد نقل الدم .

Le CMV appartient à la sous-famille des betaherpesvirinae au sein de la famille des herpesviridae. Il se réplique in vitro essentiellement dans le noyau des fibroblastes embryonnaires humains, mais in vivo, au cours de l'infection, il est présent dans de très nombreuses cellules de l'organisme, dans de nombreuses sécrétions et dans les urines (1). La virémie confirme une infection active répliquative à CMV. La séroconversion et l'apparition d'IgM confirment la primo-infection. Pendant la phase de latence, les monocytes hébergent le génome que l'on peut révéler après amplification par réaction

de polymérisation en chaîne (PCR) chez les individus séropositifs pour le CMV.

L'infection à CMV a longtemps été considérée comme l'apanage du nouveau né et des immunodéprimés. Toutefois la diffusion de ce virus et sa forte séroprévalence rendent sa rencontre presque inévitable au cours de la vie.

Ce virus est responsable d'infections souvent asymptomatiques, cependant il peut parfois entraîner des tableaux graves voire mortels. Son tropisme hépatique rend compte de la fréquence des hépatites aiguës dont il peut être responsable chez les

patients adultes immunocompétents. Le plus souvent cette affection guérit spontanément et n'évolue jamais vers la chronicité ; néanmoins, l'évolution est parfois fatale, soulignant la variabilité du pouvoir pathogène du CMV en fonction du statut immunitaire de l'hôte.

Nous rapportons un cas d'hépatite aigue post-transfusionnelle à CMV d'évolution fatale.

OBSERVATION

Un patient âgé de 83 ans, asthmatique connu depuis 26 ans (traité par corticothérapie), consultait pour un ictère cutanéomuqueux fébrile évoluant depuis une semaine.

Il y avait une notion d'intervention chirurgicale pour fracture du col du fémur droit avec transfusion de sang frais, deux mois avant son hospitalisation.

L'examen clinique trouvait un état général altéré, une déshydratation intracellulaire, un ictère cutanéomuqueux, un rash cutané rubéoliforme au niveau du dos et des racines des membres, une fièvre à 38,5 et une tension artérielle à 11/8. Il avait une oligoanurie (diurèse/24h = 100ml).

Il ne prenait aucune boisson alcoolisée ni médicament hépatotoxique. Par ailleurs, il n'avait pas d'antécédents hépatiques particuliers.

La biologie avait montré une augmentation de l'activité sérique des aminotransférases ASAT (89 UI/ml), des aminotransférases ALAT (690 UI/ml), des phosphatases alcalines (460 UI/l) et de la bilirubinémie totale à 238 mmol/l (dont 47 mmol/l de bilirubine conjuguée). Le taux de prothrombine était à 31.5%. La fonction rénale était perturbée avec une urée à 11.75 mmol/l et une créatininémie à 158 micromoles/l. L'hémogramme n'avait pas montré un syndrome mononucléosique ou une thrombopénie (plaquettes = 22000/mm3).

L'enquête infectieuse s'est révélée négative (hémoculture, ECBU). Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives.

L'échographie hépatobiliaire était normale à part un épaississement de la paroi vésiculaire.

Devant la notion d'intervention chirurgicale récente une hépatite post-transfusionnelle a été évoquée. Les sérologies virales ont été demandées (sérologies du cytomégalovirus, de l'Epstein barr virus, de l'herpe virus). Le résultat était en faveur d'une infection récente à CMV mettant en évidence un taux élevé d'anticorps de type IgM par méthode Elisa (Anticorps anticytomégalovirus : de nature IgG =128, de nature IgM=16). L'évolution a été marquée par la survenue brutale d'un collapsus cardiovasculaire et le décès au deuxième jour de l'hospitalisation.

DISCUSSION

Deux groupes de méthodes sont utilisées pour identifier l'infection et/ou la maladie à CMV : le premier comporte les méthodes de mise en évidence des marqueurs viraux et le deuxième comporte la détection des anticorps M et G. Cette dernière méthode est la plus utilisée surtout par ELISA. La détection d'IgM spécifiques en technique ELISA et la séroconversion confirment la primo-infection (1). Chez un patient CMV séropositif, l'élévation significative du taux des

IgG anti-CMV (> 4 fois le taux initial) est évocateur d'une réactivation virale mais est un indicateur trop tardif .

Chez notre patient, le diagnostic de primo-infection à CMV est hautement probable compte tenu de la fièvre, la présence d'IgM spécifique et les anomalies biologiques hépatiques ; néanmoins une réactivation ne peut pas être éliminée.

La transmission peut être horizontale interhumaine (par la salive), sexuelle, sanguine (l'une des premières décrites (1957), jouant un rôle important en milieu hospitalier et chez les transplantés et réalisant une primo infection exogène par administration à un sujet CMV séronégatif du sang d'un donneur séropositif. Elle peut être verticale (materno-fœtale transplacentaire) (2). C'est ce qui explique la grande séroprévalence du CMV qui varie de 40 à 100% le rendant responsable d'infections polymorphes chez l'immunocompétent.

La transmission transfusionnelle dépend du volume de sang transfusé. Chez les malades qui ont reçu une greffe d'organe, la prévention de ce type de transmission repose sur la transfusion de culots déleucocytés aux patients séronégatifs pour le CMV. Le virus semble en effet associé aux leucocytes du sang et ce procédé permet de réduire nettement le risque de transmission. La transmission de l'infection virale lors des transfusions de produits sanguins peut théoriquement s'effectuer à partir d'un donneur au stade d'infection active ou au stade d'infection latente. En réalité, le nombre d'individus en phase active est très faible par rapport au nombre d'individus séropositifs. La transmission est donc plutôt le fait de donneurs au stade d'infection latente et fait intervenir la réactivation chez le receveur du virus latent du donneur. La transfusion peut également favoriser la réactivation du génome endogène, ce qui constitue un autre mode d'infection chez le receveur. Dans tout les cas, c'est la réactivation du virus, qu'il soit transmis par le donneur ou qu'il soit endogène, qui est en cause. Les mécanismes de réactivation sont encore mal connus (3).

Le syndrome mononucléosique post-transfusionnel apparaît après transfusion de sang frais. L'incubation varie de 2 à 5 semaines. Le tableau clinique et le pronostic sont superposables à ceux de la primo-infection du sujet immunocompétent. L'hépatite post-transfusionnelle est la complication la plus sérieuse de la transfusion sanguine, néanmoins ces dernières années cette complication a été significativement réduite par l'utilisation du sang déleucocyté chez les sujets fragiles et le dépistage des donneurs séropositifs (sérodiagnostic).

Chez l'adulte immunocompétent les formes cliniques sont essentiellement représentées par la primo-infection et les formes latentes. La primo-infection généralement asymptomatique, peut quelques fois se manifester sous forme de fièvre élevée et irrégulière et/ou d'asthénie prolongée, de myalgies, de céphalées, de nausées, de syndrome mononucléosique, de leucopénie ou au contraire d'hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, atypies cellulaires et basophilie. Un rash cutané peut également se voir, rarement une hépatosplénomégalie avec ictère. Exceptionnellement de rares complications peuvent être notées : pneumonie, myocardite infraclinique révélée par des modifications de l'électrocardiogramme, syndrome de Guillain Barré, encéphalite aigue, méningite aseptique, purpura

thrombopénique, anémie hémolytique auto-immune et rétinite. L'hépatite (rarement isolée) constitue la localisation viscérale la plus fréquente. Elle est généralement anictérique et d'évolution favorable (1). Elle guérit spontanément et n'évolue jamais vers la chronicité.

Si la fréquence de l'atteinte hépatique est très diversement estimée, cela tient probablement à son caractère infraclinique habituel. En effet, un ictère ou une hépatomégalie importante sont rarement observés. Par contre, une augmentation des transaminases est notée avec une fréquence de 70 à 100% dans plusieurs travaux (4). Une hépatite fulminante a été également attribuée au CMV. Les lésions histologiques sont caractéristiques du fait de la triple constatation d'une hépatite, certes portale, mais surtout intrasinusoïdale, faite de cellules mononucléées, d'une granulomatose en petits foyers intralobulaires, d'une atteinte hépatocytaire au contraire discrète souvent réduite à des mitoses nombreuses ou des corps de Councilman sans cytolysse importante. Une inflammation périveineulaire sus-hépatique est parfois présente. La présence d'inclusions cytomégaliennes intrahépatocytaire ne doit pas être attendue chez l'adulte sain, bien que fréquemment observée chez le nouveau-né et chez l'immuno-déprimé. Ces lésions histologiques ne sont pas spécifiques du CMV et peuvent être observées au cours de la mononucléose à virus Epstein-Barr, de la brucellose et d'autres causes de syndromes mononucléosiques. Ainsi, l'atteinte hépatique peut-elle être considérée comme habituelle et représenter même un élément important du diagnostic positif. Cette hépatite semble d'évolution aussi bénigne que le reste de l'affection, mais le rôle précis de ce virus dans les hépatites fulminantes ou les hépatites chroniques non-B non-C est inconnu.

Une thrombose porte peut également se voir, elle est d'évolution favorable sous traitement. Par contre chez le sujet fragile et/ou immunodéprimé l'évolution peut être fatale. Ceci

est dû à la modification du pouvoir pathogène du CMV en cas d'immunodépression (5-6-7-8-9-10) et rend justement compte de l'évolution dramatique de notre patient : il s'agit d'un sujet dont les capacités immunitaires ont été affectées par la corticothérapie au long cours (asthme), par la période péri opératoire (fracture du col du fémur) et l'âge. L'utilisation de corticoïdes a été retrouvée comme facteur de risque indépendant d'infection à CMV dans l'étude prospective de Cook et al (11).

Toutes les études qui retrouvent une incidence significative d'infection à CMV en réanimation (12-13-14-15,16), ont porté sur des patients fragiles sur le plan immunitaire (5).

L'infection à CMV revêt des aspects particuliers chez l'immunodéprimé, notamment chez le transplanté et le sidéen où l'on observe aussi bien des primo-infections toujours graves, que des réactivations et des réinfections souvent préoccupantes. En cas d'immunodépression légère seule la primo-infection est symptomatique. Chez les sujets plus profondément immunodéprimés, primo-infection et réinfection endogène sont capables de donner des infections graves (encéphalites, chorioretinites, ulcérations digestives, glomérulopathie, pneumonie, pan cytopénie) (1).

CONCLUSION

L'infection à CMV apparaît fréquente et le plus souvent bénigne chez l'adulte sain. Les facteurs déclenchants, fréquemment rencontrés, seraient l'inflammation associée à une diminution de l'immunité. L'hépatite à CMV, bien que rare, pourrait avoir une issue fatale sur de tels terrains où le CMV gagne en pouvoir pathogène ; ce qui rend préférable, dans la mesure du possible, de transfuser du sang déleucocyté à un sujet fragile et/ou en l'absence de connaissance du statut immunitaire, afin d'annuler le risque d'une primo-infection iatrogène à CMV d'évolution parfois dramatique.

RÉFÉRENCES

1. P Watrré ; A Dewilde ; P E Lobert. Actualités sur la pathologie du cytomégalo virus humain. Rev Méd Interne 1995 ; 16 : 354- 367.
2. Ho M. Epidemiology of cytomegalovirus infection. Rev Infect Dis 1990; 12:S701-10.
3. M.C. Mazon. Déleucocytation et infection par le cytomegalovirus. Transfus Clin Biol 2000, 7 suppl 1 : 31-5.
4. Bentata-Pessayre M, Krivitzky A, Stérin D, Callard P, Vesinet F et Delzant G. L'infection à cytomegalovirus chez les adultes sains. Rev Méd Interne 1981 ; 3 :265- 271.
5. Moine P, Asehnoune K, Edouard A, Payen D. Immunomodulation et sepsis — impact de l'agent pathogène. Réanimation 2003; 12:182-91.
6. Edouard A, Tadié J, Asehnoune K, Moine P. Particularités des polytraumatisés à l'égard des infections nosocomiales. Réanimation 2003;12:227-34.
7. Bone R. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med 1996;125:680-7.
8. Tamion F, Richard V, Lyoumi S. Gut ischemia and mesenteric synthesis of inflammatory cytokines after hemorrhagic or endotoxic shock. Am J Physiol 1997;273:314-21.
9. Bone R. The pathogenesis of sepsis. Ann Intern Med 1991;115: 457-69.
10. Bone R. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996;24:1125-8.
11. Cook C, Martin L, Yenchar J, Lahm M, et al. Occult herpes family viral infections are endemic in critically ill surgical patients. Crit Care Med 2003; 31: 1923-9.
12. Storch G, Buller R, Bailey T, Ettinger N, Langlois T, Gaudreault Keener M, et al. Comparison of PCR and pp65 antigenemia assay with quantitative shell vial culture for detection of cytomegalovirus in blood leukocytes from solid-organ transplant recipients. J Clin Microbiol 1994; 32:997- 1003.
13. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology 1996;84:280-7.
14. Kutza A, Muhl E, Hackstein H, Kirchner H, Bein G. High incidence of active cytomegalovirus infection among septic patients. Clin Infect Dis 1998;26:1076-82.
15. Heininger A, Jahn G, Engel C, Notheisen T, Unertl K, Hamprecht K. Human cytomegalovirus infections in non-immunosuppressed critically ill patients. Crit Care Med 2001; 29:541-7.
16. Jaber S, Chanques G, Borry J, Souche B, Verdier R, Perrigault PF, et al. Cytomegalovirus infection in critically ill patients: associated factors and consequences. Chest 2005; 127:233-41.