



Service de Gastro-entérologie et d'Hépatologie

2^e édition du Symposium :
Actualités et controverses
en gastro-entérologie

CHUV
auditoire Auguste Tissot
Lausanne
02 mars 2017



Colite à CMV: mythe ou réalité?

Prof Pascal Meylan
PD Dr Michel Maillard
CHUV, Lausanne

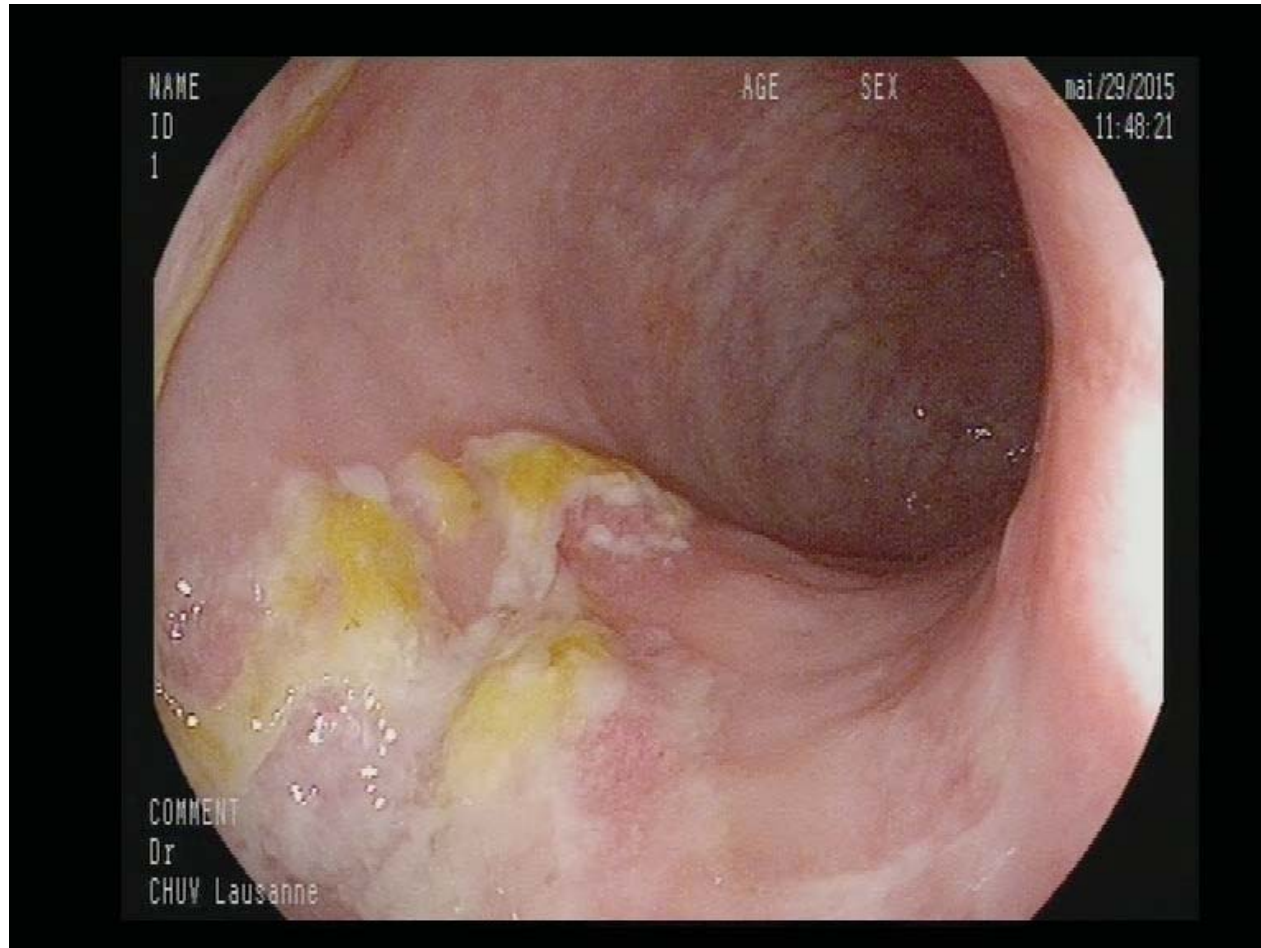
Mme T. K. 63 ans

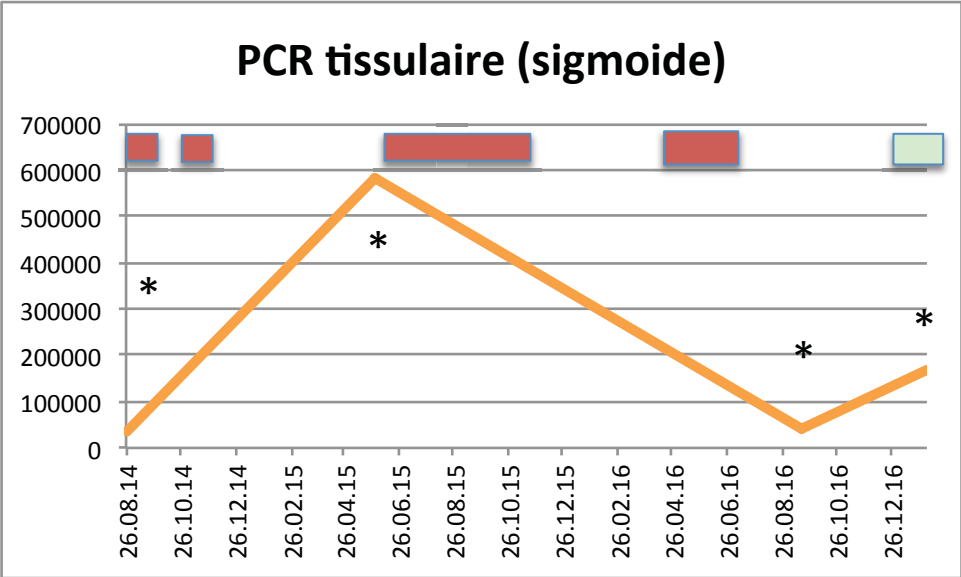
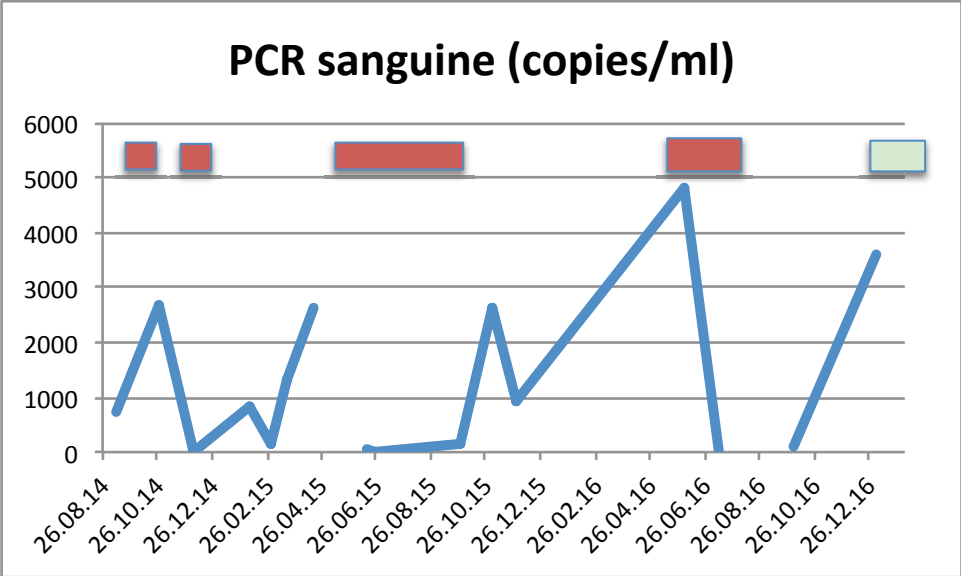
- Immunodéficience commune variable (2010) avec déficit en IgA, IgM, IgE et IgG
- Pas d'infection mais autoimmunité multiple (hématologique, pulmonaire, cutanée)
- Antécédent de lymphome rétro-orbitaire
- Diarrhées chroniques jusqu'à 10x/j avec sang dans les selles occasionnellement

GI symptoms in CVID

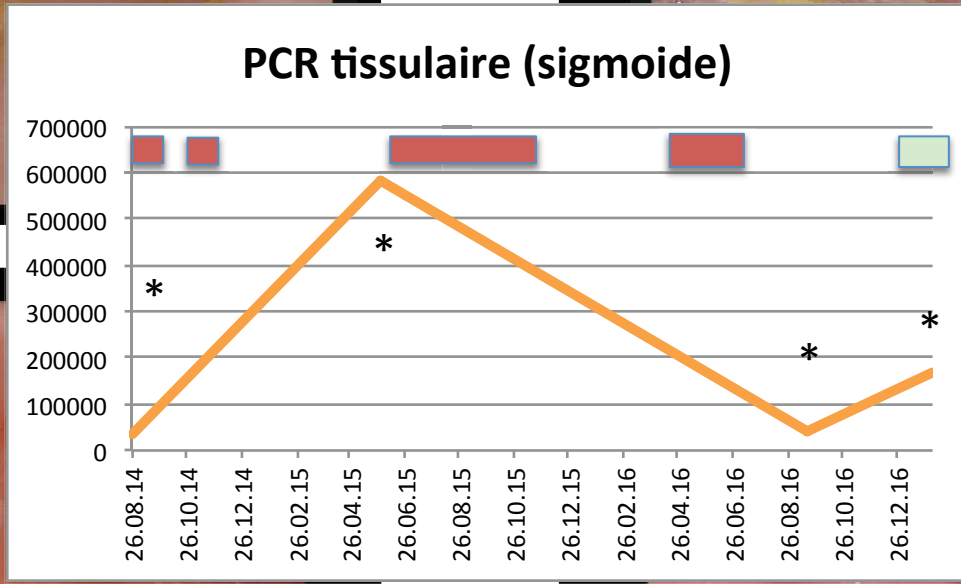
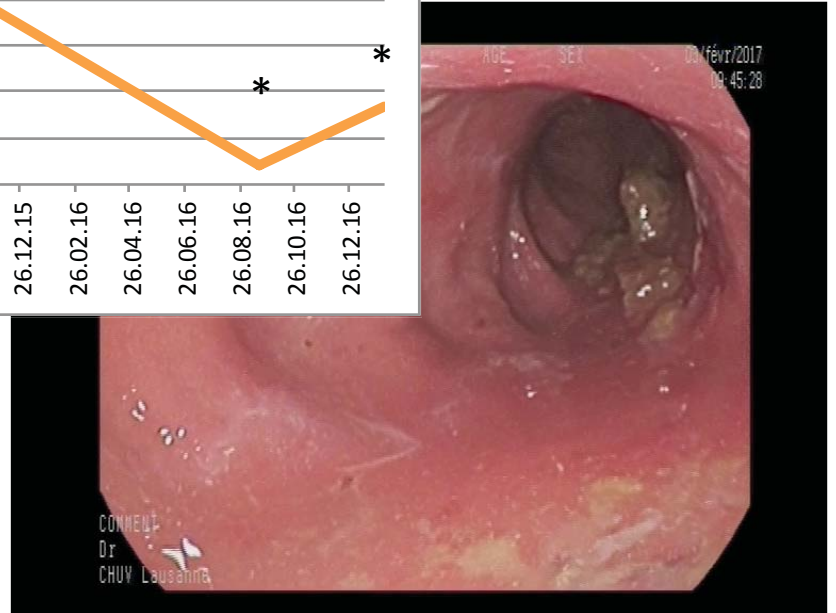
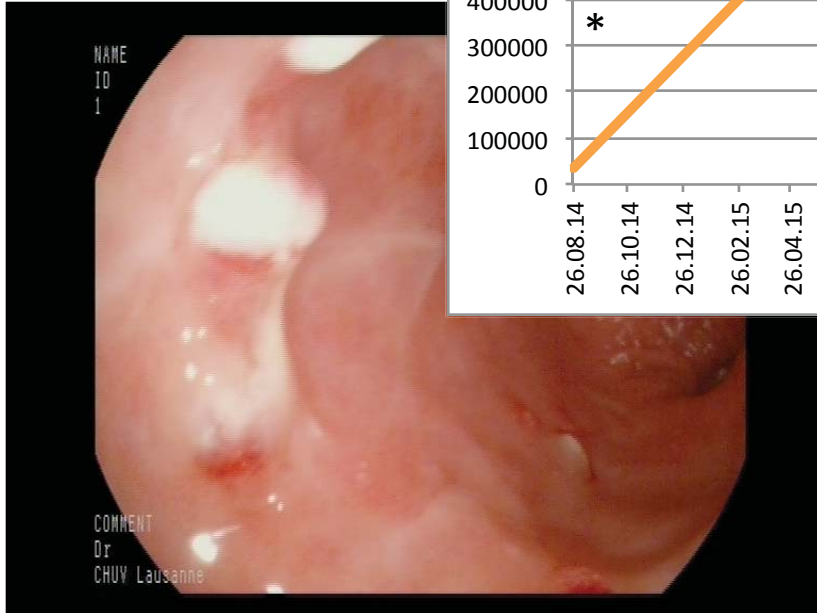
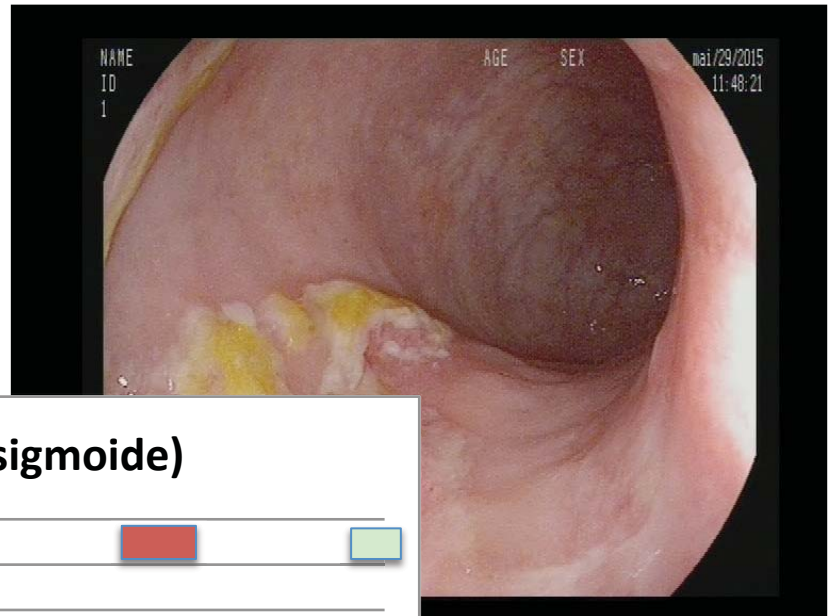
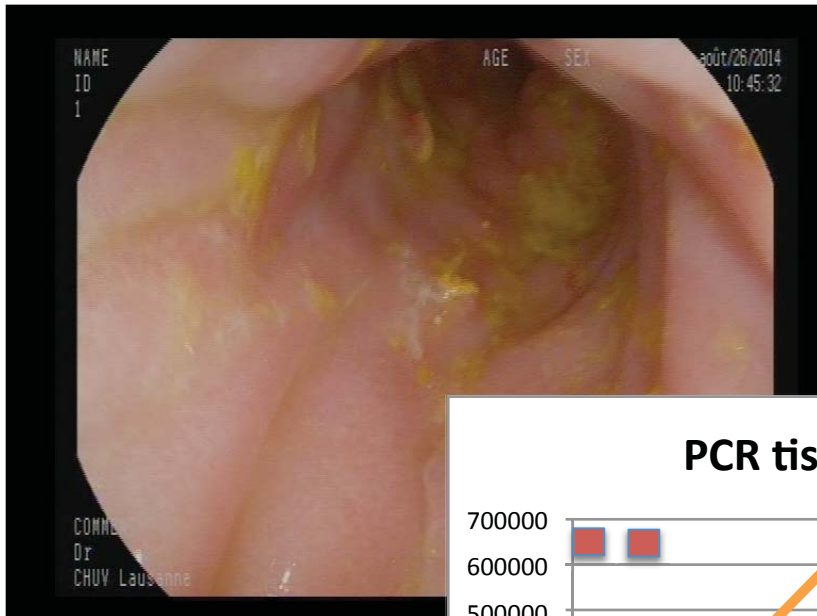
- Up to 50% have chronic diarrhea and malabsorption
- Recurrent intestinal infections: *Giardia*, *Lambliia*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*..
- Increased incidence of IBD (UC- or CD-like)
- Increased incidence of celiac disease: Debated

Endoscopie

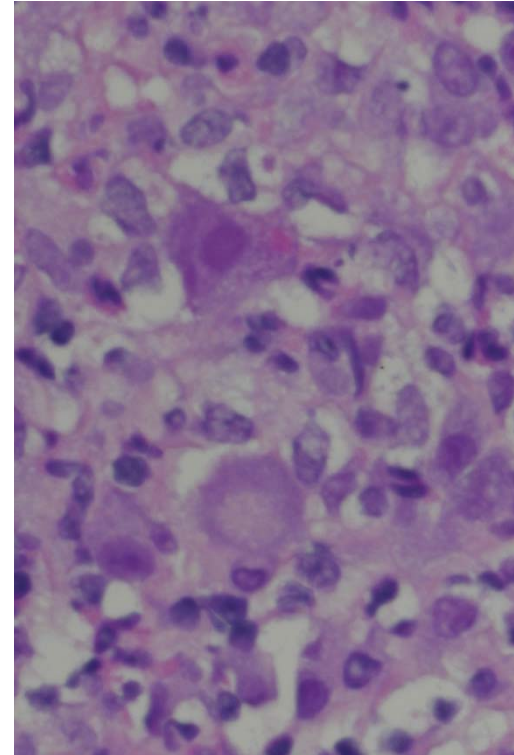
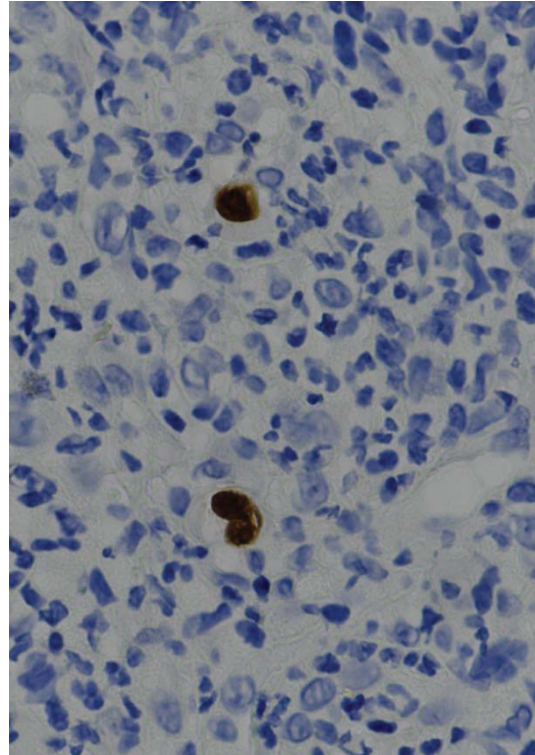
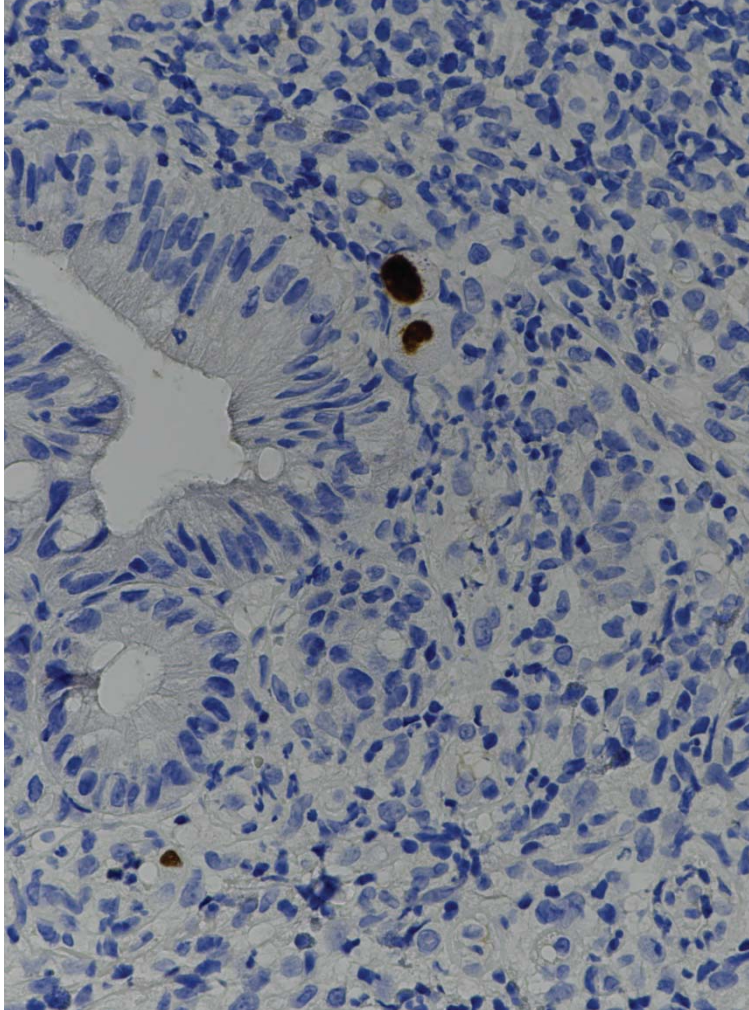




- * endoscopie
- Valcyt®
- Cymevene®

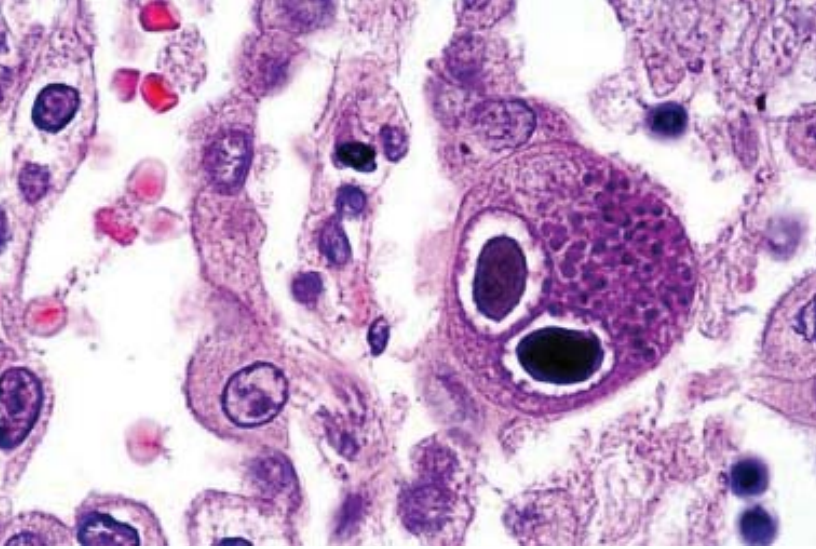


Histologie



Questions pour l'infectiologue

- Comment explique-t-on ces récurrences multiples?
- Y a-t-il des résistances possibles?
- Que faire maintenant? Traiter l'inflammation ou reprendre un anti-viral?
- Quelle est la quantité de CMV considérée comme « normale » en cours d'immunosuppression?



Colite à CMV: le point de vue du gastroentérologue

Michel H. Maillard, MD-PhD

Privat Docent & MER Clin

Médecin adjoint

Service de gastroentérologie et hépatologie

CHUV, Lausanne

Sommaire

- Définitions
- Epidémiologie
- Méthodes diagnostiques
- Traitement anti-viral: Quand, comment et qui traiter
- Algorithme

Quelques définitions

- **Infection à CMV**: Mise en évidence du virus (sang, tissu) sans pathologie associée
- **Maladie à CMV**: Infection associée à des conséquences d'organes (poumon, rétine, colon...)
- **Colite à CMV**: Symptômes cliniques, lésions endoscopiques, détection d'une infection à CMV tissulaire (histologie, IHC)

Prévalence de la colite à CMV

- RCUH > Crohn
- CMV positif (histologie) dans **10%** des **poussées aiguës** (indépendant de la sévérité)
- **Colite sévère: 10-17%** (sang et histologie)
- Colite sévère **cortico-réfractaire: 25-36%** (IHC+ et inclusions à l'histologie)
- Colite sévère réfractaire requérant une **colectomie: 11-27%** (histologie)
- **Facteurs de risque:** Age, pancolite, colite sévère, durée d'hosp >7j, stéroïdes +/-azathioprine

Kim JJ et al. Dig Dis Sci 2010; 55: 1059-65

Criscuoli V et al. Dig Liver Dis 2004; 36: 818-820

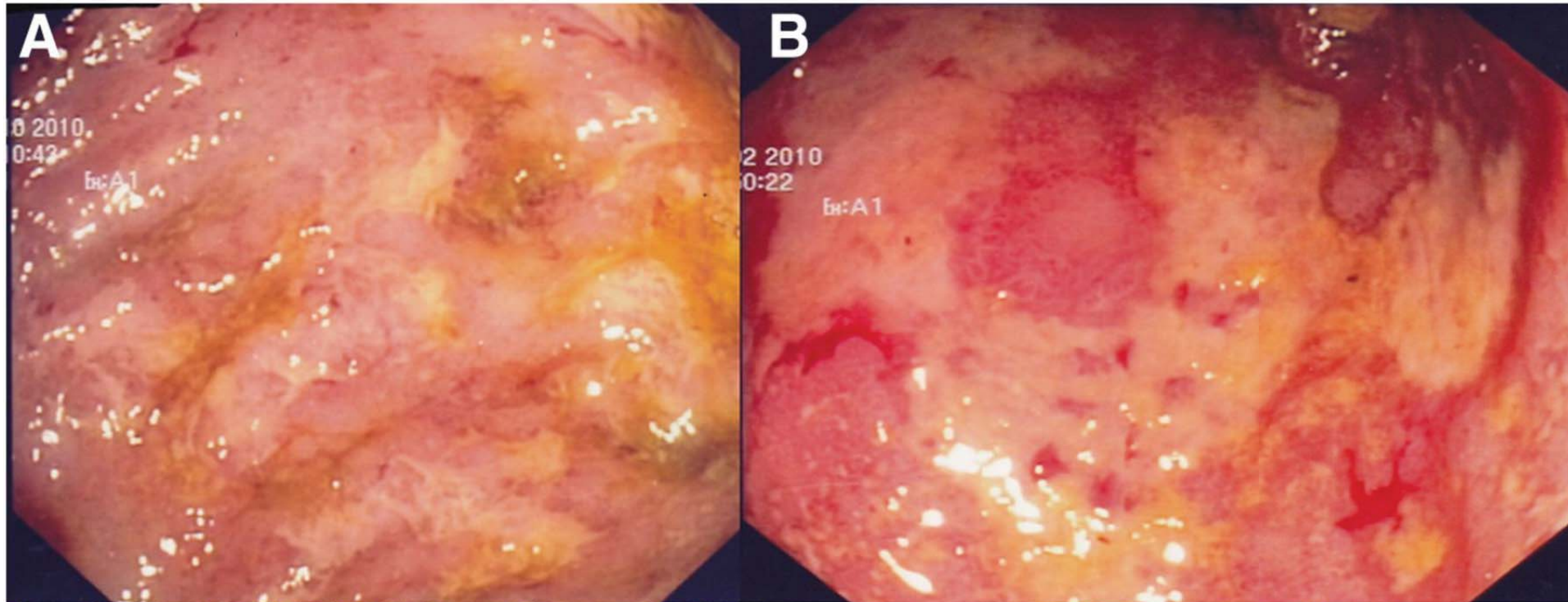
Beswick, L., et al. R. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 2966–2976.

Histoire naturelle

La présence d'une colite à CMV (histologiquement positive) a été corrélée avec

- Excès de risque de **colectomie** (Al-Zafiri, R. et al. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*2012; **8**; 230–239).
- **Résistance aux stéroïdes** et « step-up » rapide (Lee, H.-S. et al. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**: 912–918).
- **Mortalité** (débatu)

Endoscopie: Pas de critère formel



- Érythème focal, exudats, micro-érosions, œdème, ulcères creusants, et pseudotumeurs
- **Impossible à distinguer d'une RCUH sévère**

Antonelli, E. *et al. Journal of Crohn's & colitis* 2012; **6**: 154–159.
Iida, T. *et al. Inflamm Bowel Dis* 2013; **19**: 1156–1163.

Méthodes diagnostiques: Pathologie et laboratoire

TABLE 2. Diagnostics Available for CMV Testing and Relative Utility in IBD Clinical Practice

Test for CMV	Sample Required	Indicative of GI Infection	Sensitivity, %	Specificity, %	Applicability in Clinical Practice
Serology IgM, IgG	Blood	No	100	99	– (?)
Antigenemia assay	Blood	No	60–100	83–100	+
PCR on blood	Blood	No	65–100	40–92	++
PCR on tissue	Tissue	Yes	92–97	93–99	+++
PCR on stool	Stool	Yes	29–83	86–93	+
H&E	Tissue	Yes	10–87	92–100	+++
Immunohistochemistry	Tissue	Yes	78–93	92–100	+++

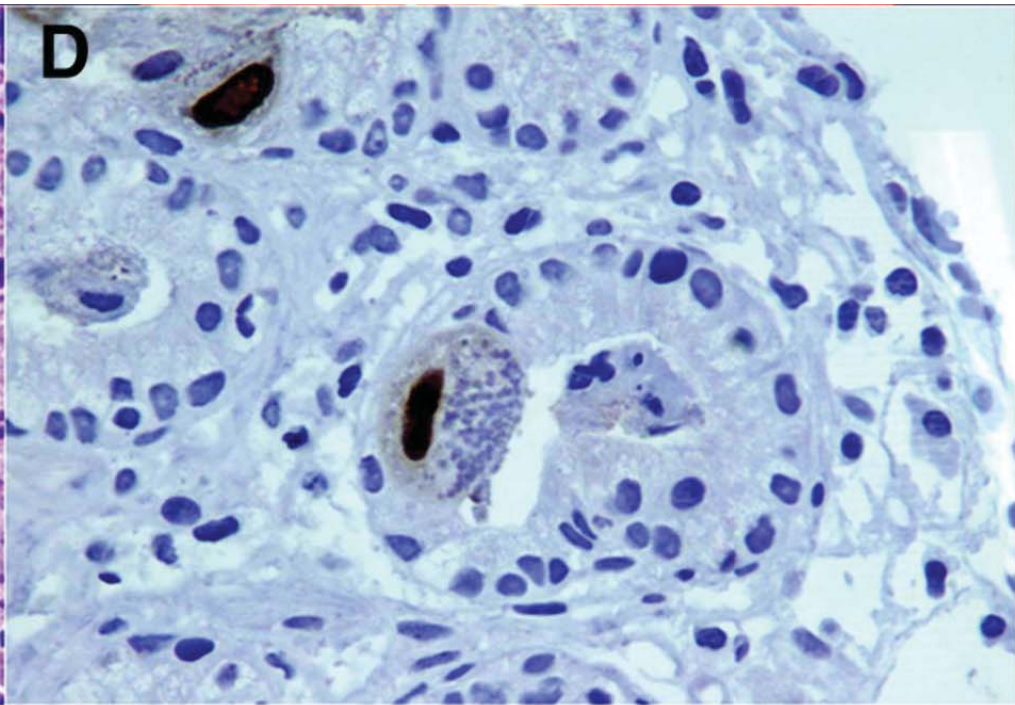
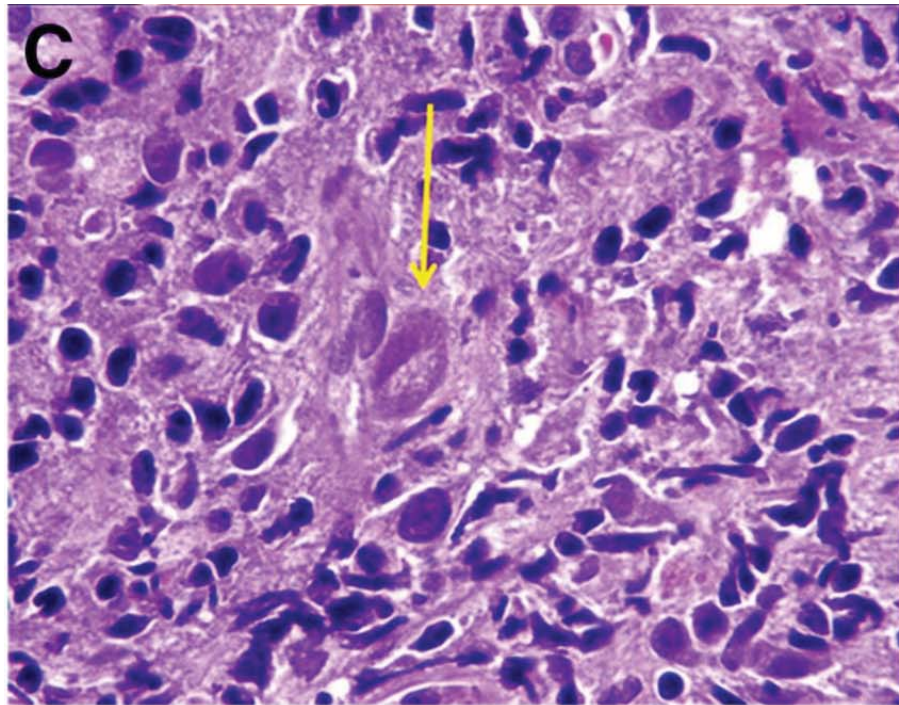
Faisceau d'argument entre:

1. Clinique compatible (symptômes, immunosuppression, sévérité de la colite)
2. Endoscopie évocatrice
3. Histologie montrant des inclusions et IHC positive
4. PCR fortement positive (pas de cut-off clair)

Histologie

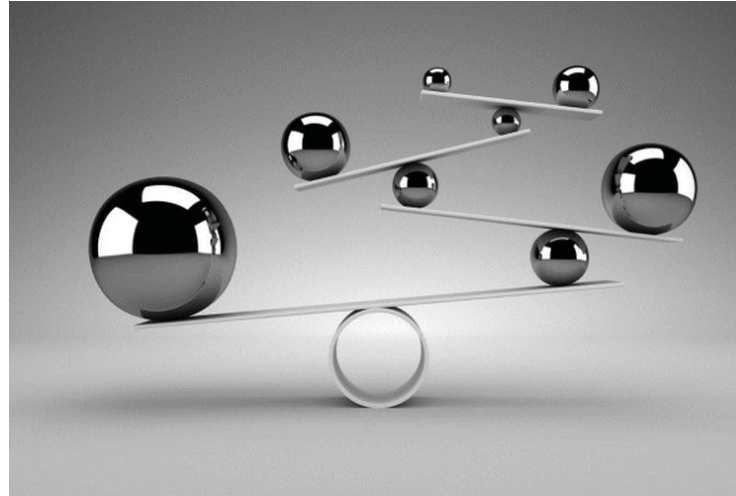
Hematoxylin & Eosin

Immunohistochemie



Quand traiter? Est-ce bénéfique?

Réactivation
consécutive
à l'IS



Surinfection
avec
destruction
d'organe

AUTOIMMUNITE

INFECTION

- Seulement si histologie et IHC positive?
- Que faire si PCR tissulaire positive et histo nég? Quel cut-off?

TYPE DE TRAITEMENT

- Ganciclovir (**Cymevene**[®]) 5mg/kg i.v. aux 12h pour 3-5j puis passage au valganciclovir (**Valcyt**[®]) per os
- Durée totale 2-3 semaines
- **EI**: Myélotoxicité (40%), somnolence, céphalées, psychose, hépatotoxicité, infertilité et malformations foétales
- Alternative: Foscarnet

Etudes d'efficacité d'un traitement anti-viral

Study	Study Design	Patient Group	Detection of CMV Colitis in Biopsy Tissue	Clinical Improvement (%)	Colectomy or Death (%)
Vega et al, ⁶⁴ n = 7	Prospective	IV steroid refractory colitis	H&E/IHC	6 (86)	1 (14)
Cottone et al, ²⁰ n = 6	Prospective	Acute severe colitis	H&E/IHC	5 (83)	1 (17)
Domenech et al, ²¹ n = 4	Prospective	IV steroid refractory colitis	H&E/IHC	3 (75)	1 (25)
Kim et al, ⁶⁵ n = 14	Prospective	IV steroid refractory colitis	H&E/IHC	11 (79)	3 (21)
Jones et al, ⁶⁶ n = 36	Retrospective	IBD with colitis	H&E/IHC/in situ hybridization	27 (76) at 3 mo	20 (56) at 1 yr



Etudes prospectives de petite taille



Majorité des études sur des formes réfractaires aux stéroïdes



Histologie = gold standard



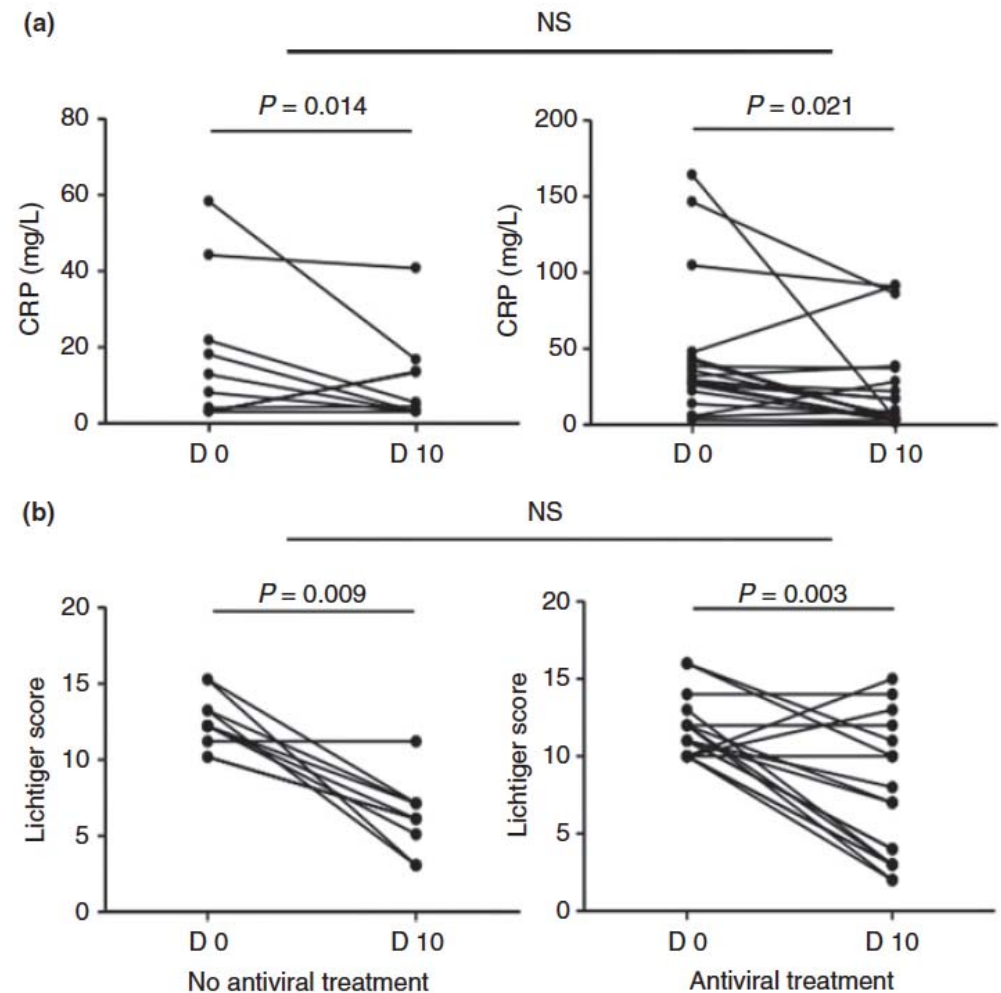
Bénéfice: 80% des cas
MAIS

Haut risque de colectomie/décès

CMV: Innocent ou coupable?

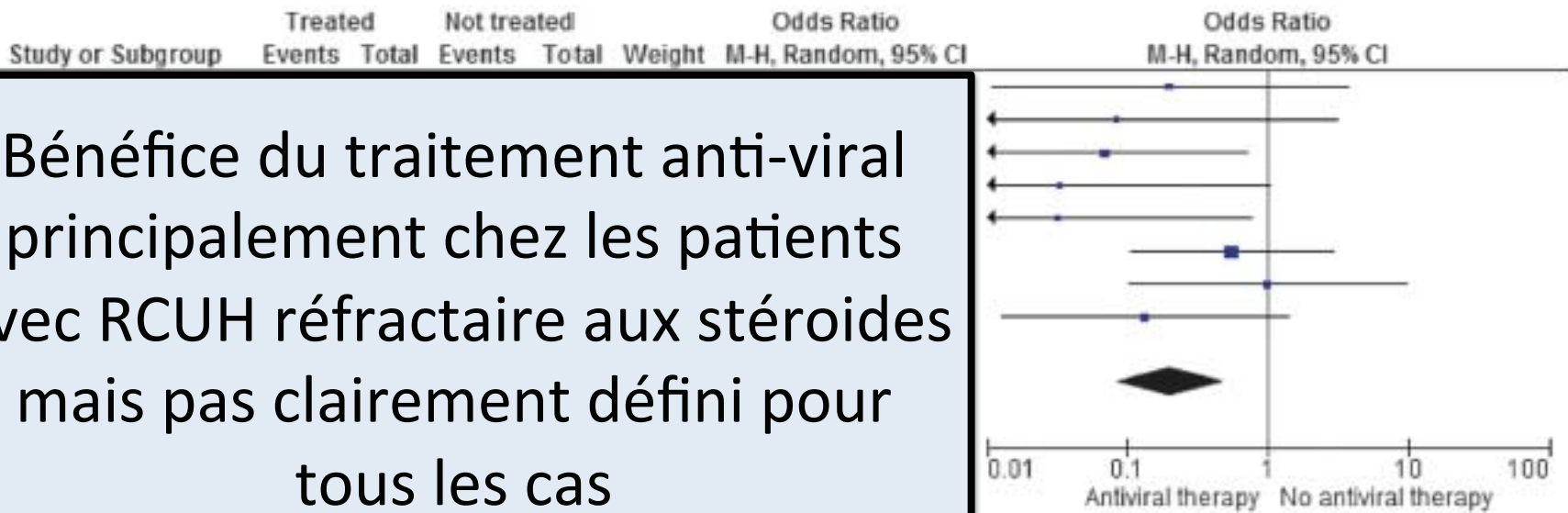
- Etude rétrospective sur 110 hospit pour poussée inflammatoire
- 80% CU dont environ la moitié avec poussée sévère
- IS en cours chez tous les patients
- Réactivation CMV déterminée par PCR sanguine et/ou tissulaire
- Cut-off 500-2500 copies/ml

SOUS-GROUPE COLITE SEVERE

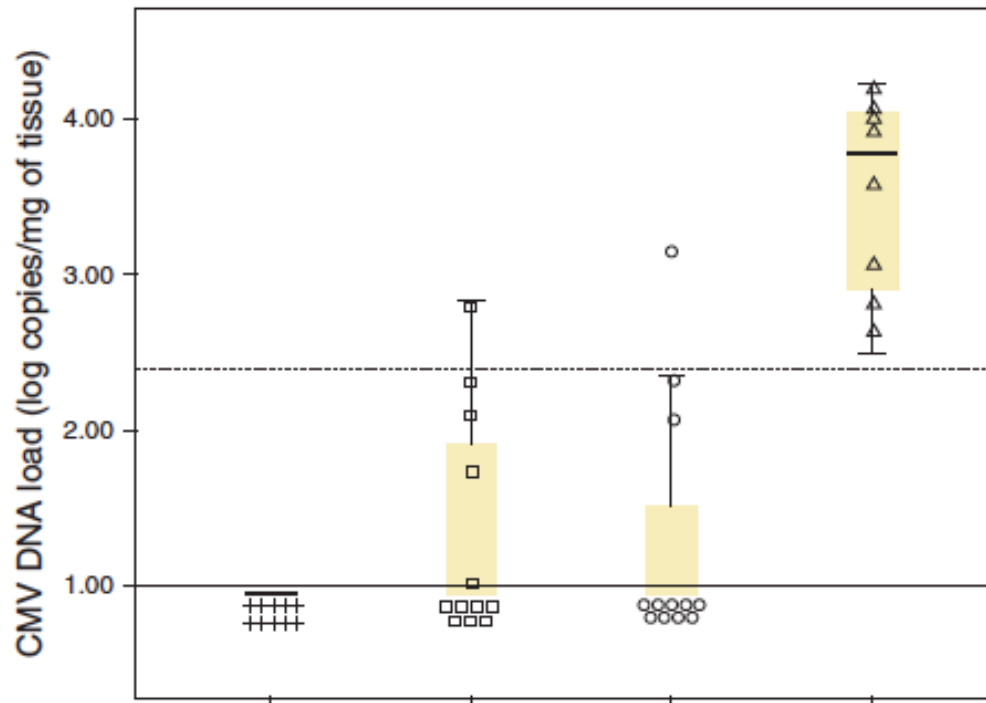


Le traitement anti-viral influence le risque de colectomie: Méta-analyse

Bénéfice du traitement anti-viral principalement chez les patients avec RCUH réfractaire aux stéroïdes mais pas clairement défini pour tous les cas



Quel cut-off utiliser?



Réponse aux stéroïdes

+

-

-

-

Lignes de traitement IS

0

1

2

3

PCR tissulaire CMV > 250 copies/ml prédit la non-réponse aux stéroïdes

IHC: Devrait-on stratifier?

- Etude rétrospective sur 68 patients avec RCUH et CMV positif sur biopsies
- Stratification pour le nombre d'inclusions virales
- **Lésions de haut-grade** (> 5 inclusions visibles par biopsie) étaient associées à un risque accru de colectomie
- Ce groupe bénéficiait le plus du traitement anti-viral

Colite sévère cortico-réfractaire



PCR CMV sanguine
Biopsies: Histologie et IHC
CMV tissulaire



Normal (1)

Faiblement positif
(2)

Fortement positif (3)

S: CMV sanguin
(copies/ml)

0

250-500

500-2500

H: Histologie/IHC

Pas d'incl.

<5 inclusions

> 5 inclusions

T: CMV tissulaire
(copies/ml)

0

250-500

500-2500

TRAITEMENT

Indication absolue: H2 ou H3

Indication relative: H1T2 ou H1T3. Alternative: Stop IS

CMV sanguin: Monitoring sous traitement et évaluation d'une éventuelle maladie à CMV

Conclusions

- Le débat est toujours actif et il reste beaucoup de zones d'ombre
- Histologie et IHC mieux défini que PCR tissulaire pour poser le diagnostic
- Ne pas hésiter à démarrer les stéroïdes en cas de colite sévère sans attendre le status CMV
- Traitement: balance cout-bénéfice à évaluer au cas par cas