

TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV CHEZ LES PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH ET PRISE EN CHARGE DES MALADES

**Rapport préparé par
Susan M. King, M.D., CM, FRCPC**

**Publication autorisée par le ministre de la Santé nationale et du
Bien-être social**

**Santé et Bien-être social Canada
Février 1991**

Rédigé par
Susan M. King, M.D., CM, FRCPC
Département des maladies infectieuses
Professeure adjointe de pédiatrie
Faculté de médecine
Université de Toronto

Septembre 1990

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada
1991
N° de catalogue : H42-2/44-1990
ISBN 0-662-57889-9

Ce rapport a été préparé par le D^r Susan M. King, M. D., CM, FRCPC professeure adjointe de pédiatrie à l'Université de Toronto, à la demande de la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada.

Le rapport du D^r King a été soumis au Comité consultatif expert sur les médicaments anti-VIH, qui l'a entériné.

Les opinions et recommandations du présent rapport sont celles de l'auteur et ne représentent pas nécessairement celles du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social.

Février 1991

TABLE DES MATIÈRES

| | PAGE |
|---|-------------|
| 1. INTRODUCTION | Page 1 |
| 2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À CMV | Page 3 |
| 3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DU CMV | Page 5 |
| Rétinite | Page 5 |
| Pneumopathie inflammatoire | Page 6 |
| Infections gastro-intestinales à CMV | Page 7 |
| Colite | Page 7 |
| Oesophagite/gastrite | Page 8 |
| Méningo-encéphalite | Page 9 |
| 4. UTILISATION DES ANTIVIRAUX | Page 10 |
| Ganciclovir (Cytovène-Syntex) | Page 10 |
| Foscarnet (Foscavir-Astra) | Page 10 |
| 5. INTERACTION DES MÉDICAMENTS | Page 12 |
| 6. TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV | Page 13 |
| Rétinite à CMV | Page 13 |
| Pneumopathie inflammatoire à CMV | Page 14 |
| Oesophagite/gastrite/colite à CMV | Page 14 |
| Méningo-encéphalite à CMV | Page 14 |
| 7. SURVEILLANCE DU MALADE | Page 15 |
| 8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'INFECTIONS À CMV | Page 16 |
| RÉFÉRENCES | Page 17 |

1. INTRODUCTION

Le rôle du cytomégalo­virus (CMV) chez les personnes infectées par le VIH et le traitement idéal des infections qu'il entraîne font l'objet d'une controverse à maints égards. Le présent ouvrage résume les méthodes de diagnostic et les traitements actuellement préconisés des infections à CMV.

Près de la moitié de la population a, un jour ou un autre, été infectée par des CMV. Chez les personnes au système immunitaire normal, les CMV restent en latence et ne déclenchent l'apparition d'aucun symptôme. Cependant, quand il y a déficit immunitaire, comme c'est le cas chez les personnes infectées par le VIH l'infection latente peut être réactivée. Quatre-vingt-dix pour cent des personnes infectées par le VIH présenteront les symptômes d'une infection active à CMV durant le cours de leur maladie. En outre, jusqu'à 25 p. 100 des personnes atteintes du sida souffriront d'une infection à CMV susceptible de menacer leur vie ou d'entraîner la cécité^{1,2,3}.

L'infection à CMV peut survenir à n'importe quel moment, selon des modes de transmission analogues à ceux du VIH (voie périnatale, rapports sexuels, transfusions et produits sanguins). Toutefois, chez les jeunes enfants en garderie par exemple, le CMV est probablement transmis par les sécrétions buccales⁴. Puisque la majorité des personnes infectées par le VIH sont déjà porteuses des CMV, les problèmes entraînés par cet agent pathogène résultent surtout de sa réactivation.

Beaucoup de personnes infectées par le VIH qui ne présentent pas les symptômes d'une infection à CMV secrètent néanmoins sporadiquement des cytomégalo­virus. Il est donc souvent difficile pour le clinicien de déterminer si la présence du CMV indique une nouvelle maladie attribuable à cet agent pathogène ou la réactivation fortuite de ce dernier.

Les maladies les plus couramment associées au CMV chez les personnes infectées par le VIH sont les suivantes^{1,2,3}:

- rétinite,
- pneumopathie inflammatoire,
- colite/gastrite/oesophagite/inflammation des muqueuses, et
- méningo-encéphalite.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

Le présent ouvrage donne un aperçu des manifestations cliniques et des méthodes de diagnostic de ces maladies chez les personnes infectées par le VIH, ainsi que des antiviraux qui servent au traitement et de l'interaction de ces médicaments chez les personnes infectées. Le présent ouvrage aborde aussi les questions du traitement et du contrôle des infections à CMV et de la prise en charge des personnes atteintes.

2. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À CMV

Parmi les méthodes de dépistage du CMV, notons celles qui suivent.

- **Cytologie/histologie.** La présence de grosses cellules (25 à 35 µm – * cytomégaliques +) caractérisées par une grosse inclusion basophile à l'intérieur du noyau est considérée comme un signe pathognomonique des infections à CMV. On peut observer ces cellules dans les tissus, mais aussi dans les prélèvements obtenus par lavage broncho-alvéolaire. Toutefois, cette épreuve n'est pas particulièrement sensible pour le dépistage des CMV.
- **Culture des CMV.** En règle générale, il s'agit de la meilleure façon de déceler les CMV. Pour cela, on pourra cultiver des prélèvements d'urine, de sang, de tissu ou de liquide du lavage broncho-alvéolaire.

Si la concentration du virus est faible dans l'échantillon, une seule culture peut s'avérer insuffisante. Il est possible d'améliorer les résultats en cultivant plusieurs spécimens sur un plus long intervalle. Chez les personnes atteintes du sida, l'échec de la culture est assez rare car les malades libèrent habituellement une grande quantité de virus dans leurs sécrétions.

Il faut parfois plusieurs jours, voire des semaines, avant qu'une culture donne des résultats positifs. Cependant, on peut obtenir des résultats plus rapidement (24 à 48 heures) par la technique de culture en ampoule-capsule.
- **Antigènes des CMV.** On peut détecter les antigènes des CMV dans les tissus par immunofluorescence, au moyen d'anticorps monoclonaux. Cette méthode de diagnostic est rapide et sensible (de 80 à 100 p. 100). C'est d'ailleurs à elle qu'on recourt avec la technique de culture en ampoule-capsule.
- **Sérologie.** Les épreuves sérologiques contribuent rarement au diagnostic des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH. En effet, la plupart de ces dernières ont déjà un sérodiagnostic positif pour les CMV et parfois un titre élevé d'IgG. L'importance du titre ne présente guère d'utilité clinique et le titre ne quadruple pas toujours. Le dépistage des IgM anti-CMV ne facilite pas non plus le diagnostic, l'épreuve montrant peu de spécificité et de sensibilité au sein de cette population.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

- **Hybridation de l'ADN des CMV.** On s'est servi de fragments subgénomiques obtenus par clonage comme sonde pour déceler l'ADN des CMV⁶. Ces sondes permettent de détecter l'ADN des CMV dans les spécimens par le biais de diverses techniques comme la méthode d'hybridation par dot blot, la méthode de Southern, l'hybridation *in situ* ou la réaction en chaîne par la polymérase. Toutefois, on doit encore préciser le rôle de ces épreuves dans la prise en charge des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES SYNDROMES DU CMV

La présente section décrit l'incidence, la forme clinique, les observations cliniques et le diagnostic des affections reliées au CMV chez les patients infectés par le VIH.

Rétinite

Incidence

De 5 à 40 p. 100 des personnes atteintes du sida souffrent de rétinite⁷.

Forme clinique

Dans les premiers stades du sida^{1,2,3}, moins de 10 p. 100 des malades souffrent de rétinite. Le plus souvent, la rétinite apparaît plusieurs mois ou plusieurs années après le diagnostic de l'infection à VIH. L'affection est habituellement unilatérale mais peut devenir bilatérale.

Des corps flottants, une perte d'acuité visuelle ou du champ visuel d'un oeil sont les plaintes les plus fréquentes, bien que des lésions périphériques puissent être asymptomatiques.

La rétinite chez les personnes atteintes du sida peut évoluer rapidement.

Observations cliniques

L'examen ophtalmologique révèle de grosses zones granulaires crémeuses, doublées d'exsudats et d'hémorragies périvasculaires (aspect * fromage cottage et ketchup +) dans la rétine. Au début, les lésions sont souvent périphériques, mais par la suite elles progressent jusqu'à la *macula lutea* et la papille optique.

Il arrive également qu'on observe des taches cotonneuses, mais elles ne sont pas spécifiques à la rétinite à CMV et ne s'étendent pas.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

Diagnostic

Il s'agit d'un diagnostic clinique, car prélever du fluide ou des tissus de l'oeil ne s'avèrerait guère pratique. Les personnes chez qui on soupçonne la rétinite à CMV, mais dont les autres liquides organiques ne contiennent pas de CMV, devraient être envoyées chez un ophtalmologiste compétent qui confirmera l'impression du clinicien.

Pneumopathie inflammatoire

Incidence

On a trouvé des CMV dans les poumons de 17 p. 100 des personnes atteintes du sida et souffrant de pneumonie, mais les CMV n'étaient le seul agent pathogène que dans 4 p. 100 des cas. Le rôle des CMV dans la pathogenèse du syndrome pulmonaire des personnes atteintes du sida est controversé⁸.

Forme clinique

Le patient atteint de pneumopathie inflammatoire souffre d'une dyspnée s'aggravant et d'une toux sèche et inefficace.

À première vue, les symptômes de la pneumopathie inflammatoire peuvent sembler identiques à ceux de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC), du *Mycobacterium avium* intracellulaire (MAI) ou d'autres virus.

Observations cliniques

Le médecin observera chez ces patients la tachypnée et la tachycardie, doublées de constatations minimes à l'auscultation. Il observera aussi l'hypoxémie.

Les radiographies pulmonaires révèlent une infiltration interstitielle diffuse semblable à celle de la PPC, du MAI ou d'autres virus.

Diagnostic

On diagnostique la pneumonie à CMV en présence de l'association des facteurs suivants

- 1) une culture positive pour les CMV à partir de tissus du poumon ou des lavages broncho-alvéolaires,
- 2) l'absence d'autres agents pathogènes, et
- 3) la présence, dans les tissus, de cellules montrant des inclusions intranucléaires, des antigènes des CMV ou l'ADN des CMV.

Infections gastro-intestinales à CMV

Colite

Incidence

De 5 à 10 p. 100 des personnes atteintes du sida souffrent de colite.

Forme clinique

Le patient atteint de colite à CMV présente les symptômes suivants : fièvre, diarrhée parfois sanglante, douleurs abdominales, anorexie et perte de poids.

Observations cliniques

Les radiographies de l'abdomen peuvent révéler un aspect en coup de pouce. On décèle un érythème diffus, des hémorragies sous-muqueuse et une ulcération diffuse de la muqueuse à la sigmoïdoscopie ou à la colonoscopie.

Diagnostic

La présence des inclusions ou des antigènes des CMV, ou une culture positive des tissus obtenus par biopsie confirmeront le diagnostic d'une colite à CMV.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

Pour exclure les autres agents pathogènes, on examine les selles par coloration, culture, dépistage des parasites et de leurs oeufs et dosage de la toxine de *C. difficile*. Si les résultats sont négatifs, on procédera à une sigmoïdoscopie ou à une colonoscopie, avec biopsie et culture du virus. Le médecin devrait noter que les prélèvements des selles ne conviennent pas à la culture des CMV.

Oesophagite/gastrite

Incidence

Chez les personnes atteintes du sida, l'oesophagite résulte habituellement de *Candida* ou du virus herpétique, et plus rarement du CMV.

Forme clinique

Le patient souffre de douleur aiguë à la déglutition ou de douleur sous le sternum ou l'épigastre.

Observations cliniques

Le patient peut avoir des ulcères sur la langue, la muqueuse buccale et l'oropharynx.

L'endoscopie révèle : érythème oedème et érosion et ulcération de la muqueuse.

Diagnostic

Le diagnostic s'appuie sur les résultats de l'endoscopie et de la biopsie. Si on ne décèle que des CMV, la maladie devra être traitée comme une oesophagite ou une gastrite à CMV.

Méningo-encéphalite

Incidence

Bien qu'on observe des inclusions à CMV chez 24 p. 100 des personnes atteintes du sida à l'examen de l'encéphale lors de l'autopsie, on ignore toujours les rôles respectifs du VIH et du CMV dans les complications neurologiques du sida.

Observations cliniques

On peut associer la méningo-encéphalite aiguë au CMV, quoique le VIH demeure l'agent pathogène le plus probable à l'origine des modifications subaiguës de la démence et des neuropathies multiples.

Les personnes atteintes de méningo-encéphalite à CMV souffrent pour la plupart de rétinite.

On parvient parfois à isoler des CMV dans le liquide céphalorachidien.

4. UTILISATION DES ANTIVIRAUX

Ganciclovir (Cytovène-Syntex)

Le ganciclovir⁵ est un analogue de la désoxyguanosine. Sa structure ressemble à celle de l'acyclovir, mais il est 50 fois plus efficace contre le CMV *in vitro*. Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est phosphorylé par une kinase cellulaire. Grâce à sa forme triphosphatée, il inhibe l'ADN polymérase virale par compétition.

Le ganciclovir n'existe qu'en préparation pour intraveineuse. Toutefois, on l'a utilisé pour un traitement intravitréen chez certains malades. La posologie habituelle est de 5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours et de 5 mg par kg de poids corporel quotidiennement ou 6 mg par kg de poids corporel 5 jours par semaine, pour l'entretien. Comme le ganciclovir est en grande partie excrété sans modification dans l'urine, il est nécessaire de rectifier la dose quand il y a insuffisance rénale.

En règle générale, la réaction virologique précède la réaction clinique. Ainsi, de 70 à 80 p. 100 des sites pour lesquels la culture des CMV a donné une réaction positive réagissent négativement après le traitement. Le CMV peut développer une résistance au ganciclovir chez les malades à qui on administre ce médicament.

Les principaux effets secondaires sont la neutropénie (- 40 p. 100 des cas) et la thrombocytopénie (- 20 p. 100). Les éruptions cutanées (- 2 p. 100), les anomalies du système nerveux central (- 5 p. 100) et divers symptômes gastro-intestinaux (- 5 p. 100) sont également associés à l'utilisation du médicament. L'azoospermie, la mutagenèse et la tératogenèse ont aussi été observées chez les animaux.

Foscarnet (Foscavir-Astra)

Le foscarnet est un analogue du pyrophosphate qui détruit le CMV *in vitro*. Son action résulte de l'inhibition de l'ADN polymérase virale. Le foscarnet attaque également la transcriptase inverse et il se peut qu'il modifie l'activité du VIH. Pour l'instant, ce médicament n'est pas autorisé au Canada; cependant, il est disponible dans le cadre d'essais cliniques à option libre prévoyant des critères d'admissibilité élargis pour le traitement du CMV. Le foscarnet n'est disponible que pour administration par voie intraveineuse. Enfin, la posologie doit être rectifiée advenant une insuffisance rénale.

La néphrotoxicité doublée d'une hausse réversible de la concentration de créatinine dans le sang constitue le principal effet secondaire du médicament (environ le tiers des malades).

5. INTERACTION DES MÉDICAMENTS

La zidovudine et le ganciclovir ont un effet myélo-dépressif. Par conséquent, les deux médicaments ne devraient être administrés simultanément qu'avec une extrême prudence et de fréquents contrôles hématologiques. Puisqu'il y a myélo-dépression, on pourra interrompre l'administration de zidovudine durant le traitement par induction au ganciclovir, puis redonner de la zidovudine à raison de 300 mg par jour lors du traitement d'entretien, ou choisir un anti-VIH moins toxique pour la moelle osseuse, comme la 2',3'-didésoxyinosine (ddI). On procède actuellement à l'évaluation de médicaments susceptibles d'être utilisés parallèlement au ganciclovir parce qu'ils atténuent les effets hématologiques, notamment le facteur de croissance granulocyto-monocytaire (GM-CSF).

6. TRAITEMENT DES INFECTIONS À CMV

Rétinite à CMV

Les personnes chez qui on soupçonne ou on a confirmé la rétinite à CMV^{9,10,11} devraient être traitées au ganciclovir, avec une posologie initiale de 5mg par kg de poids corporel, deux fois par jour, pendant 14 à 21 jours. Quatre-vingts pour cent des personnes traitées réagissent au médicament par une amélioration ou la stabilisation de la vision ou de l'aspect de l'oeil à l'ophtalmoscope, tandis que la maladie continue d'évoluer chez quatre-vingt-dix pour cent des malades non traités.

La récurrence est presque inévitable. Le traitement d'entretien doit donc se poursuivre indéfiniment jusqu'à l'élimination totale du virus. On n'a pas encore déterminé le traitement d'entretien idéal, mais les données suggèrent qu'une posologie de 25 à 35 mg par kg de poids corporel par semaine est essentielle au maintien de la rémission. Jusqu'à la moitié des malades récidivent malgré le traitement d'entretien.

Dans ce cas, il faut reprendre le traitement initial (réinduction).

Étant donné la nécessité d'un traitement prolongé par intraveineuse chez certains patients, on envisagera l'installation d'un tube à demeure (Hickman ou Portacath).

On peut également procéder à une injection intravitréenne de 200 µg de ganciclovir chez les personnes atteintes de neutropénie, pour qui l'usage systémique du ganciclovir est déconseillé. On préférera néanmoins l'injection intraveineuse, car le CMV entraîne une maladie généralisée chez les personnes atteintes du sida.

On envisagera l'administration du foscarnet aux personnes qui ne tolèrent pas le ganciclovir ou sont infectées par des souches résistantes du CMV. Dans le traitement initial de la rétinite à CMV, l'efficacité du foscarnet est analogue à celle du ganciclovir.

On administre le foscarnet par perfusion continue à raison de 20 mg par kg de poids corporel en 30 minutes, puis de 0,16 mg par kg de poids corporel à la minute pendant 2 ou 3 semaines. Des études récentes suggèrent que l'administration de 60 mg par kg de poids corporel aux 8 heures de foscarnet pendant deux semaines donne d'aussi bons résultats que la perfusion continue, mais il faudrait entreprendre d'autres recherches pour le confirmer. Comme c'est le cas pour le ganciclovir, un traitement d'entretien doit suivre le traitement initial de la rétinite à CMV. Un traitement d'entretien correspondant à une perfusion de foscarnet de deux heures, une fois par jour, cinq fois par semaine, est présentement à l'étude.

Un contrôle ophtalmologique sévère s'impose dans tous les cas.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

Pneumopathie inflammatoire à CMV

On envisagera l'administration de ganciclovir lorsque le CMV semble le seul agent pathogène à l'origine de l'infection, que le malade souffre d'une infection pulmonaire prouvée, et que son état s'aggrave. De 50 à 60 p. 100 des personnes atteintes de pneumonie à CMV et traitées au ganciclovir (5 mg par kg de poids corporel, deux fois par jour pendant 14 à 21 jours) ont vu leur état s'améliorer.

Le traitement d'entretien peut s'avérer superflu après la guérison.

Oesophagite/gastrite/colite à CMV

Il faut commencer par combattre les agents pathogènes isolés dans les selles.

Si les symptômes persistent, on doit procéder à une endoscopie et à une biopsie pour déterminer la présence de virus, de bactéries ainsi que de parasites et de leurs oeufs dans les tissus. S'il y a confirmation de colite à CMV¹², l'administration de 5 mg par kg de poids corporel de ganciclovir deux fois par jour pendant 14 à 21 jours débouche fréquemment sur une amélioration.

En règle générale, un traitement d'entretien n'est pas nécessaire, mais on pourra l'envisager puisqu'il peut y avoir récurrence.

Méningo-encéphalite à CMV

Il est peu probable qu'une encéphalite subaiguë résulte du CMV.

La forme aiguë pourrait provenir d'une infection à CMV du système nerveux central¹³. Quoique aucun chercheur ne se soit penché sur l'efficacité des traitements anti-CMV dans ce cas particulier, il est possible que l'emploi de ganciclovir donne de bons résultats.

7. SURVEILLANCE DU MALADE

Toutes les personnes infectées par le VIH qui présentent les symptômes de la maladie devraient subir un examen ophtalmologique complet (y compris dilatation pour l'examen du fond de l'oeil), à intervalles réguliers.

La réaction aux traitements anti-VIH est d'ordre clinique chez les personnes infectées par le VIH. La réaction virologique au traitement correspond mal à la réponse clinique. Les malades chez qui les symptômes persistent après administration du ganciclovir pourraient être contaminés par des microorganismes résistants au médicament. Le principal effet secondaire du ganciclovir est sa toxicité pour la moelle osseuse, qui se manifeste souvent très tôt durant le traitement. On procédera donc à un dénombrement des neutrophiles et des plaquettes au moins deux fois par semaine durant l'administration de la dose bi-quotidienne et une fois par semaine avec la posologie quotidienne.

- Si le nombre de neutrophiles tombe en dessous de $1000 \times 10^6/L$, il faut diminuer la dose de ganciclovir. S'il est inférieur à $500 \times 10^6/L$, on doit interrompre le traitement jusqu'à ce qu'il remonte au-dessus de $750 \times 10^6/L$.
- Si le nombre de plaquettes est inférieur à $25\ 000 \times 10^6/L$, on doit réduire la posologie ou suspendre le traitement.

La posologie du ganciclovir (et celle du foscarnet) doit être adaptée s'il y a insuffisance rénale, auquel cas il faudra vérifier la clairance de la créatinine ou déterminer la concentration de créatinine dans le sang toutes les deux semaines.

8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS D'INFECTIONS À CMV

En règle générale, le malade sera admis à l'hôpital pour:

- confirmation du diagnostic de l'infection à CMV, s'il faut recourir à une procédure comme la biopsie;
- traitement initial par injection intraveineuse;
- contrôle initial de la réaction au traitement, selon les paramètres cliniques; et
- surveillance initiale des effets secondaires, d'après les paramètres de laboratoire.

Les personnes qui suivent un traitement d'entretien recevront une intraveineuse tous les jours, traitement pouvant être effectué sur visite. On ménagera néanmoins un accès à long terme à la veine (installation à demeure d'un tube Hickman ou Portacath).

On dispensera les avertissements suivants aux personnes qui prennent du ganciclovir

- effets hématologiques pouvant s'aggraver avec l'usage de zidovudine ou de cotrimoxazole;
- possibilité d'action carcinogène;
- infertilité permanente ou temporaire; et
- pouvoir mutagène du ganciclovir, qui constitue une raison supplémentaire pour utiliser un condom dans les rapports sexuels.

RÉFÉRENCES

1. DREW, W.L. * AIDS Commentary–Cytomegalovirus infection in patients with AIDS +, *J. Infect. Dis.*, 1988; 158, p. 449-456.
2. PINCHING, A.J. * Cytomegalovirus infection in the acquired immunodeficiency syndrome +, *J. Antimicrob. Chemother.*, 1989, 23, Suppl. E, p. 31-36.
3. JACOBSON, M.A. et MILLS, J. * Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) +, *Ann. Int. Med.*, 1988, p. 585-594.
4. FORBES, B.A. * Acquisition of cytomegalovirus infection: an update +, *Clin. Microbiol. Rev.*, 1989, 2, p. 204-216.
5. MERIGAN, T.C. et LANE, H.C., éd. * Cytomegalovirus infection and treatment with ganciclovir +, *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, Suppl. 3, p. S457-S572.
6. SHIBATA D., et MARTIN, W.J., APPLEMAN, M.D., CAUSEY D.M., LEEDOM, J.M. et ARNHEIM N. * Detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood of patients infected with human immunodeficiency virus +, *J. Infect. Dis.*, 1988, 158, p. 1185-1192.
7. JABS D.A., ENGER C. et BARTLETT J.G. * Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome +, *Arch. Ophthalmol.*, 1989, 107, p. 75-80.
8. BOWER M., BARTON, S.E., NELSON, M.R., BOBBY, J., SMITH, D., YOULE, M. et GAZZARD, B.G. * The significance of the detection of cytomegalovirus in the bronchoalveolar lavage fluid in AIDS patients with pneumonia +, *AIDS 1990*, 4, p. 317-320.
9. WEISENTHAL, R.W., SINCLAIR, S.H., FRANK, I. et RUBIN, D.H. * Long-term outpatient treatment of CMV retinitis with ganciclovir in AIDS patients +, *Br. J. Ophthalmol.*, 1989, 73, p. 996-1001.
10. LEHOANG, P., GIRARD, B., ROBINET, M., MARCEL, P., ZAZOUN, L., MATHERSON, S. *et al.* * Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immunodeficiency syndrome +, *Ophthalmol.*, 1989, 96, p. 865-874.

Traitement des infections à CMV chez les personnes infectées par le VIH et prise en charge des malades

11. JACOBSEN, M.A., O'DONNELL, J.J. et MILLS, J. * Foscarnet treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome +, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 1989, 33, p. 736-741.
12. CHACHOUA, A., DIETERICH, D., KRASINSKI, K., GREENE, J., LAUBENSTEIN, L., WERNZ, J., BUIHES, W. et KORETZ, S. Ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus gastrointestinal disease with the acquired immunodeficiency syndrome +, *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, p. 133-137.
13. FIALA, M., CONE, L.A., COHEN, N., PATEL, D., WILLIAMS, K., CASARALE, D., SHAPSHAK, P. et TOURTELOTIE, W. * Responses of neurologic complications of AIDS to 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine +, 1. Clinical features. *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 10, p. 250-256.