

ARGUMENTAIRE

Evaluation de l'amplification génique  
pour le diagnostic des infections à  
*Herpesviridae* (cytomégalovirus, virus  
herpès simplex et varicelle-zona)  
chez les personnes vivant avec le  
VIH

Janvier 2016

Cet argumentaire est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

Abréviations et acronymes .....	4
Résumé .....	5
Introduction .....	6
<b>1. Contexte .....</b>	<b>7</b>
1.1 Source d'information.....	7
1.2 Généralités .....	7
1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie .....	10
1.4 Identification dans les nomenclatures étrangères.....	10
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>12</b>
2.1 Champ de l'évaluation .....	12
2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse .....	12
2.3 Recueil du point de vue des professionnels .....	14
<b>3. Résultats de l'évaluation .....</b>	<b>15</b>
3.1 Analyse de la littérature .....	15
3.2 Conclusion de l'analyse de la littérature.....	18
3.3 Synthèse des réponses des parties prenantes.....	25
3.4 Conclusion des réponses des parties prenantes .....	27
Conclusion .....	28
Annexe 1. Recherche documentaire.....	30
Annexe 2. Réponses des parties prenantes .....	32
Annexe 3. Liste des tableaux et figures .....	53
Références .....	54
Fiche descriptive .....	56

## Abréviations et acronymes

**CMV** .....Cytomégalovirus

**CNAMTS**.....Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

**CNP** .....Conseils nationaux professionnels

**HSV-1** .....Virus herpès simplex de type 1

**HSV-2** .....Virus herpès simplex de type 2

**iv** .....Intraveineux

**LBA**.....Lavage broncho alvéolaire

**LCS**.....Liquide cérobrospinal

**NABM** .....Nomenclature des actes de biologie médicale

**PCR** .....*Polymerase Chain Reaction* : amplification génique par polymérisation en chaîne

**PVVIH** .....Personne vivant avec le VIH

**RCP** .....Résumé des caractéristiques du produit

**VIH** .....Virus de l'immunodéficience humaine

**VZV** .....Virus varicelle-zona

## Résumé

### Objectif

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, les recommandations de bonnes pratiques professionnelles et la position des professionnels, en vue de l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale pris en charge par le système national d'Assurance maladie en France, de la recherche du génome de cytomégalovirus (CMV), virus herpès simplex (HSV) et virus varicelle-zona (VZV) par amplification génique dans le diagnostic et la prise en charge des maladies opportunistes chez les personnes vivant avec le VIH.

### Méthode

La méthode retenue est une procédure d'évaluation qui se décline :

- par la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques identifiées par une recherche documentaire ;
- par le recueil de la position argumentée des organismes professionnels concernés (infectiologie, biologie médicale, ophtalmologie, dermatologie, médecine interne) ;
- par l'identification des cohérences entre ces données ainsi recueillies (recommandations de bonnes pratiques et position argumentée des organismes professionnels) et la demande ;

ces éléments étant synthétisés dans un argumentaire, soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusion

Ce travail rapporte l'homogénéité entre d'une part, la demande et d'autre part, les conclusions des recommandations analysées et la position des organismes professionnels. La HAS conclut que la recherche par amplification génique de CMV, HSV, VZV trouve sa place dans le diagnostic et la prise en charge des maladies opportunistes chez les personnes vivant avec le VIH. La PCR CMV est principalement indiquée devant des atteintes oculaires au cours d'un traitement carcinologique chez les PVVIH dont la sérologie CMV est positive. La PCR HSV est principalement indiquée devant des atteintes atypiques cutanéomuqueuses et oculaires. La PCR VZV est principalement indiquée devant des atteintes atypiques cutanées et oculaires.

## Introduction

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) concernant le diagnostic des infections à *Herpesviridae* : cytomégalovirus (CMV), virus herpès simplex (HSV) et le virus varicelle-zona (VZV).

L'objectif de ce travail est d'évaluer la recherche des virus CMV, HSV, VZV par amplification génique (PCR) dans le cadre de la prise en charge des maladies opportunistes chez les personnes vivant avec le VIH, en réalisant une analyse de cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique disponible et la position des professionnels.

## 1. Contexte

### 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus : des revues générales, des recommandations de bonnes pratiques, des articles de l'encyclopédie médico-chirurgicale.

### 1.2 Généralités

#### 1.2.1 Les *Herpesviridae*

La famille des *Herpesviridae* est organisée en trois sous-familles. Les virus faisant l'objet du présent travail appartiennent au deux sous-familles citées ci-après :

- *Alphaherpesvirinae* avec les genres *simplexvirus* (virus herpès simplex HSV) et *varicellovirus* (virus varicelle-zona VZV) ;
- *Betaherpesvirinae* avec notamment le cytomégalovirus (CMV) (1).

Les virus de cette famille se caractérisent notamment par leur capacité de latence. En effet, au-delà de la primo-infection, ils établissent une infection latente à vie dans l'organisme. Les types cellulaires, sièges de la latence, diffèrent selon les espèces de virus (cf. chapitres 1.2.3 et 1.2.2). Lors de la latence, l'ADN viral n'est pas intégré au génome cellulaire mais est présent dans le noyau. L'expression du génome viral est limitée à quelques gènes de latence, les autres étant réduits au silence. L'ADN viral ne se répliquant pas, l'infection latente échappe aux antiviraux qui sont des inhibiteurs de la réplication de l'ADN viral. Ainsi, les antiviraux peuvent suspendre temporairement les réinfections endogènes, sans pouvoir éliminer le virus de la personne infectée (1).

#### 1.2.2 Cytomégalovirus

##### ► Généralités sur le CMV

Le cytomégalovirus (CMV) est également nommé herpès virus humain 5. Ce virus à ADN est ubiquitaire et responsable d'infections répandues dans le monde entier.

Les infections à CMV sont endémiques. La séroprévalence est notamment liée aux conditions socio-économiques ; elle est de l'ordre de 90 % dans certaines régions du monde (Afrique du sud, Inde, Brésil) et d'environ 50 % dans les pays occidentaux, ou moins comme en France (2-4).

Le CMV se transmet par contact étroit ou intime en raison de la fragilité du virus qui perd rapidement son pouvoir infectieux à la surface d'objets. Les sources d'infections sont multiples, notamment : la salive, les sécrétions pharyngées, les larmes, l'urine, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme, le lait maternel, les greffons.

Le virus peut être transmis par voie aéropharyngée, sexuelle, *in utero* ou à la naissance, par allo-greffe (5).

Le cytomégalovirus a un tropisme cellulaire très large, expliquant que tout organe peut être infecté. L'acquisition du virus est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie, qui permet au virus d'atteindre ses organes cibles, cellules endothéliales des vaisseaux, cellules épithéliales, cellules fibroblastiques, cellules du système immunitaire, moelle osseuse, cellules du système nerveux central.

Le virus CMV s'établit essentiellement dans les cellules de l'endothélium des vaisseaux, dans les cellules souches de la moelle osseuse et dans les monocytes du sang périphérique (4).

### ► CMV chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)

Chez les PVVIH, la séroprévalence est élevée, de l'ordre de 85 % (4).

Les manifestations cliniques de l'infection surviennent à un stade avancé d'immunodépression (classiquement lorsque le nombre de lymphocytes CD4+ est voisin de 25/mm<sup>3</sup>). Avant l'ère des traitements antirétroviraux combinés, 30 à 40 % des patients vivant avec le VIH développaient une maladie à CMV au cours de l'évolution du sida (4).

Le nombre de maladies à CMV a considérablement diminué chez les PVVIH, et actuellement en France, elles s'observent surtout (6) :

- chez les patients traités par corticoïdes (au cours d'une pneumocystose ou d'un lymphome par exemple) ;
- chez les personnes dépistées ou prises en charge tardivement (en particulier dans le contexte d'un syndrome de restauration immunitaire) ;
- en cas de « multi-échec » thérapeutique.

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV chez les PVVIH sont, par ordre décroissant, la chorioretinite (70 à 80 %) qui expose au risque de cécité, les atteintes gastro-intestinales (10 à 15 %) et les atteintes neurologiques (5 à 10 %) (7).

En 2011, en France, dans la cohorte FHDH ANRS CO4, l'incidence des infections à CMV est de 1,7/1 000 patients années (Pa) dont la rétinite à CMV : 0,1/1 000 Pa (8).

Le diagnostic de la rétinite à CMV est clinique notamment au cours d'un examen de fond d'œil qui est caractéristique. Les recommandations australiennes de 2009 indiquent que la plupart des autres formes d'infections à CMV, atteintes viscérales, sont diagnostiquées notamment par un examen histologique associé à une PCR CMV ou une culture (sur échantillons biologiques appropriés). Par ailleurs, il faut noter qu'une virémie dans le sang n'est pas toujours associée à une atteinte viscérale et inversement (9).

Les traitements curatifs et préventifs des infections à CMV sont mentionnés dans les recommandations françaises de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - version de 2013 (10) :

- les traitements curatifs reposent sur trois principaux antiviraux :
  - rétinite : le valganciclovir (*per os*) est utilisé en première intention dans le contexte d'une rétinite périphérique. Le ganciclovir (intraveineux) est réservé aux patients présentant des troubles rendant l'absorption digestive aléatoire,
  - atteinte digestive : le traitement repose sur le ganciclovir (intraveineux) ou le foscarnet,
  - atteinte neurologique centrale : une bithérapie associant ganciclovir et foscarnet est actuellement recommandée ;
- les traitements préventifs sont de deux natures :
  - la prophylaxie secondaire pour la rétinite à CMV, où le valganciclovir est notamment utilisée,
  - la prévention primaire de l'infection à CMV passe par la réalisation d'une série de tests diagnostiques. Les résultats de ces tests conditionnent la nature du suivi et la mise en place d'un traitement préemptif par valganciclovir. A titre d'exemple, une recherche sérologique d'anticorps anti-CMV est systématique pour les patients séropositifs pour le VIH si les CD4 sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup>. Si cette recherche d'anticorps est positive, une amplification génique du CMV « PCR CMV » est réalisée. La positivité de la PCR CMV impose la réalisation d'un fond d'œil. En l'absence de PCR positive, la prévention repose sur la mise en route rapide d'un traitement anti-rétroviral.

Il faut noter que le RCP du ganciclovir<sup>2</sup> indique que « *le traitement est initié dès que le diagnostic est porté sur les données ophtalmologiques en cas de rétinite, et éventuellement sur un marqueur virologique du CMV positif (virémie)* ».



Les RCP du valganciclovir<sup>2</sup> et du foscarnet<sup>2</sup> ne mentionnent pas la mesure de la charge virale pour aucune des indications du traitement.

### 1.2.3 Virus herpès simplex (HSV) et virus varicelle-zona (VZV)

#### ► Généralités sur les virus HSV et VZV

Les virus herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV-1 et HSV-2) et le virus varicelle-zona (VZV) infectent *in vivo* les cellules épithéliales avec macroscopiquement des formations de lésions vésiculeuses. Ces virus se transmettent par des contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels, à l'exception du VZV à transmission aérienne qui est à l'origine d'épidémie dans les collectivités d'enfants et nourrissons (1, 11, 12).

Les sites de latence de HSV et VZV sont (1, 11, 12) :

- les corps cellulaires des neurones des ganglions sensitifs pour HSV (ganglion trigéminal pour HSV-1, ganglions sacrés pour HSV-2) ;
- les neurones et les cellules gliales satellites des ganglions sensitifs rachidiens et des paires crâniennes pour VZV.

Les expressions cliniques les plus courantes des infections aux *Alphaherpesvirinae* en phase active sont (1, 11-13) :

- pour HSV-1, une stomatite (primo-infection), un herpès labial récidivant (réinfection), une encéphalite aiguë nécrosante (réinfection endogène en particulier chez l'adulte - pic de fréquence vers 50 ans), herpès oculaire ;
- pour HSV-2, une primo-infection génitale, un herpès génital récidivant (réinfection) ;
- pour VZV, une primo-infection s'exprimant par une varicelle (infection généralisée), une réactivation se manifestant par un zona (infection localisée).

#### ► HSV chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)

Les recommandations françaises de 2010<sup>1</sup> traitant de la prise en charge médicale des personnes infectées par la VIH (6) indiquent : « *les infections à HSV au cours de l'infection à VIH ont généralement une présentation clinique plus sévère que dans la population générale, car plus chronique et/ou extensive et ce d'autant que le déficit immunitaire est profond* ». De plus, chez les PVVIH, des cas d'herpès disséminés, cutanés ou exceptionnellement viscéraux ont été rapportés (14).

Les PVVIH sont plus souvent infectées par HSV-2 que la population générale (9, 15-17).

Le diagnostic des infections herpétiques est généralement clinique pour les formes cutanéomuqueuses mais peut nécessiter le recours à une technique de biologie médicale dans les formes atypiques. L'amplification génique de l'ADN viral par *Polymerase chain reaction* (PCR) sur les sécrétions de lésions figurent dans les techniques possibles énoncées dans les recommandations australiennes de 2009 (9).

Les traitements curatifs des infections à HSV sont mentionnés dans les recommandations françaises de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - version de 2013 (10). A titre d'exemple, le traitement de l'herpès génital repose sur le valaciclovir. Pour les formes sévères, il repose sur l'aciclovir en intraveineux (iv) notamment pour les atteintes viscérales ou encéphaliques. Le foscarnet peut être utilisé dans les infections à HSV résistantes à l'aciclovir.

Seule la prophylaxie secondaire par valaciclovir est recommandée par les auteurs du rapport français de 2013 pour les personnes présentant des récurrences fréquentes avec des lésions extensives et très immunodéprimées (10).

<sup>1</sup> Les recommandations françaises les plus récentes de 2013 sont présentées dans l'analyse de la littérature dans le chapitre 3.1.

Il faut noter que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) du valaciclovir, aciclovir injectable et foscarnet ne mentionnent pas de mesure de la charge virale pour aucune des indications du traitement<sup>2</sup>.

### ► VZV chez les personnes vivant avec le VIH

La survenue de la varicelle est rare chez les PVVIH. En effet, elles ont le plus souvent fait une varicelle dans leur enfance. Cependant, des cas graves de varicelle ont été publiés (14).

Les zona, thoraciques ou ophtalmiques, sont fréquents chez les PVVIH. Il est admis que l'incidence est environ 10 à 20 fois plus élevée que chez les personnes séronégatives pour le VIH. Le zona peut survenir tôt dans l'histoire naturelle de l'infection par le VIH (taux de CD4 voisin de 500/mm<sup>3</sup>). Actuellement, il n'est pas exceptionnel que le zona constitue la première manifestation clinique de la séropositivité au VIH (14, 18).

Le plus souvent, il s'agit de formes banales non compliquées de zona. Il se présente généralement par l'apparition de vésicules impliquant un ou plusieurs dermatomes, précédée classiquement par une douleur prodromique. Les récurrences sur le même dermatome ou à distance sont fréquentes. Lorsque le déficit immunitaire est important, le zona peut être extensif, grave et nécrotique (9, 14).

Le diagnostic est le plus souvent fondé sur les signes cliniques. Lorsque les manifestations cutanées sont atypiques, une confirmation du diagnostic par amplification génique du VZV (PCR VZV) peut être utilisée (9, 11).

Les traitements curatifs des infections à VZV sont mentionnés dans les recommandations françaises de prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, de 2013 (10). Ils reposent pour la varicelle sur le valaciclovir ou l'aciclovir en iv en cas d'atteinte viscérale ou d'encéphalite. Pour le zona, le traitement repose sur les mêmes molécules. L'aciclovir iv est préféré en cas de zona disséminé ou sévère.

La prévention est également abordée dans ces recommandations. Il est indiqué que l'attitude à adopter pour un patient non protégé pour le VZV ayant un « *contage varicelleux n'est pas validée* ». Par ailleurs, à titre d'exemple, la vaccination contre la varicelle est recommandée chez les patients adultes ou adolescents sans antécédent de varicelle et dont la sérologie IgG VZV est négative ayant un taux de CD4 supérieur à 200/mm<sup>3</sup>. Les auteurs du rapport mentionnent également que « *le vaccin actuellement disponible contre le zona ne peut être recommandé en l'état actuel des connaissances chez les personnes vivants avec le VIH* » (10).

## 1.3 Conditions actuelles de la prise en charge par l'Assurance maladie

L'amplification génique (PCR) pour les CMV, HSV et VZV n'est pas actuellement inscrite à la Nomenclature des actes de biologie médicale.

## 1.4 Identification dans les nomenclatures étrangères

La recherche par biologie moléculaire du CMV a été identifiée dans les nomenclatures américaine et québécoise. Elle n'a pas été retrouvée dans les nomenclatures australienne et belge.

La recherche par biologie moléculaire du HSV a été identifiée dans les nomenclatures américaine, québécoise et belge. Elle n'a pas été retrouvée dans la nomenclature australienne.

La recherche par biologie moléculaire du VZV n'a été identifiée que dans les nomenclatures belge et québécoise sans précision sur les indications.

<sup>2</sup> Base de données Vidal [www.evidal.fr](http://www.evidal.fr) consultée le 18/08/2015.

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères

Nomenclature	Code	Libellé
américaine (CPT 2015) <sup>3</sup>	87496	<i>Infectious agent detection by nucleic acid (DNA or RNA) ; <b>cytomegalovirus</b>, amplified probe technique</i>
américaine (CPT 2015)	87528	<i>Infectious agent detection by nucleic acid (DNA or RNA) ; <b>herpes simplex virus</b>, amplified probe technique</i>
américaine (CPT 2015)	non retrouvé pour VZV	na
australienne (MBS 2015)	non retrouvé pour les trois virus	na
belge (Nomensoft 2015)	non retrouvé pour CMV	na
belge (Nomensoft 2015)	556813 et 556824	Tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique de micro-organismes : détection du virus de <b>l'herpès simplex</b> (HSV1 et HSV2)
belge (Nomensoft 2015)	556835 et 556846	Tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique de micro-organismes : détection du virus de la <b>varicelle - herpes zoster</b> (VZV)
québécoise (Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2015)	45032	<b>CMV</b> (cytomégalovirus) (TAAN « Technique d'amplification des acides nucléiques ») quantitatif sur spécimen clinique)
québécoise (Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2015)	45066	<b>Herpès simplex type I ou II</b> (TAAN)
québécoise (Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale 2015)	45110	<b>Varicella-Zoster (VZV)</b> (TAAN) sur spécimen clinique

<sup>3</sup> Base de données AMA <https://ocm.ama-assn.org/OCM/CPTRelativeValueSearch.do?submitbutton=accept> consultée le 11/08/2015.

## 2. Méthode d'évaluation

Pour ce sujet, la procédure d'évaluation consiste en :

- la réalisation d'une analyse critique des recommandations de bonnes pratiques et des rapports d'évaluation technologique, identifiés par une recherche documentaire exhaustive ;
- le recueil du point de vue des professions concernées par l'envoi d'un questionnaire aux différents organismes professionnels :
  - le CNR CMV-HSV-VZV,
  - le CNP d'infectiologie,
  - le CNP de dermatologie,
  - la Société française de biologie clinique,
  - le CNP de médecine interne,
  - le CNP d'ophtalmologie,

cette interrogation portant notamment sur les indications des PCR pour chacun de ces *Herpesviridae*, leurs conditions de réalisation et leurs places dans les stratégies de prise en charge des maladies opportunistes chez les PVVIH ;

- l'analyse de cohérence entre les données ainsi recueillies et la demande.

### 2.1 Champ de l'évaluation

L'évaluation porte sur le diagnostic par amplification génique (PCR) des infections liées aux *Herpesviridae* (CMV, HSV, VZV) chez les PVVIH. Les situations cliniques évaluées sont celles mentionnées dans les recommandations identifiées par la recherche bibliographique.

### 2.2 Recherche documentaire, sélection et analyse

#### 2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique et résultats

Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonnes pratiques et les rapports d'évaluation ont été recherchés. La recherche documentaire a été conduite de la manière suivante :

**Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique**

<b>Sources interrogées</b>	<i>Medline, Science direct</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé ; sites internet d'organismes professionnels français et étrangers ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche du 01/01/2010 au 30/06/2015, veille documentaire décembre 2015

Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 1.

Cette recherche documentaire a permis d'identifier 37 documents (recherche initiale, recherche complémentaire manuelle, puis veille).

#### 2.2.2 Critères de sélection et sélection des documents identifiés

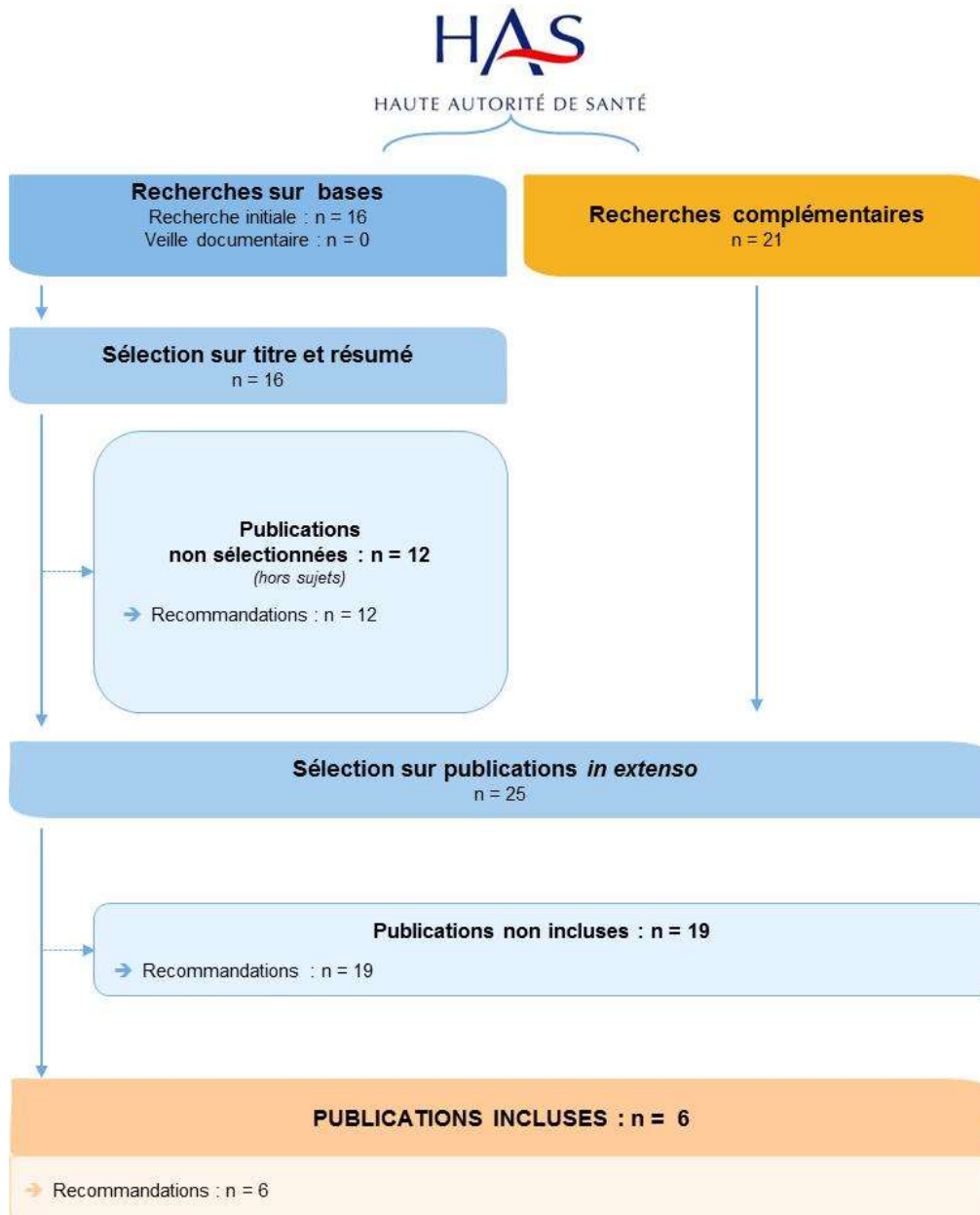
Une première sélection sur titre et résumé des 16 recommandations identifiées par la recherche sur base, a permis d'écartier celles sans lien avec le sujet. Ont ainsi été écartées 12 recommandations.

Les quatre recommandations restantes et les 21 issues de la recherche complémentaire manuelle ont été retenues si elles traitaient du diagnostic d'au moins un des *Herpesviridae* dans le cadre d'un suivi ou de la prévention des maladies opportunistes chez les PVVIH, et renseignaient sur leur méthode d'élaboration.

Cette seconde sélection a abouti *in fine* à retenir six recommandations de bonnes pratiques.

Les résultats de la recherche documentaire et du processus de sélection sont présentés dans le schéma ci-dessous :

**Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées**



### 2.2.3 Méthode d'analyse de la littérature sélectionnée

La qualité méthodologique des six recommandations retenues a été analysée en s'appuyant sur des items adaptés pour ce sujet du « Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations » en ligne sur le site de la HAS<sup>4</sup> (19), et de la grille développée par le consortium *Agree*<sup>5</sup> (« grille *Agree II* ») (20). Ces items adaptés sont énoncés dans le Tableau 3 présenté dans le chapitre 3.

## 2.3 Recueil du point de vue des professionnels

### 2.3.1 Organismes professionnels consultés

Les professions sollicitées sont celles impliquées dans la réalisation ou la prescription de la détection génique des virus CMV, HSV, VZV dans la prise en charge de maladies opportunistes chez les PVVIH. Leur point de vue a été recueilli *via* leurs conseils nationaux professionnels (CNP) ou *via* les sociétés savantes, lorsque le CNP n'était pas constitué :

- la Société française de biologie clinique (SFBC) ;
- le CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ;
- le CNP de médecine interne ;
- le CNP de dermatologie - Conseil de coordination de la dermatologie (CCD) ;
- le CNP d'ophtalmologie - l'Académie française de l'ophtalmologie (AFO).

Le Centre national de référence du CMV (CNR CMV) qui est en charge également des infections à HSV et VZV a également été interrogé.

### 2.3.2 Modalité de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret n°2013-413 du 21 mai 2013<sup>6</sup>, dans le cas présent comme groupes professionnels concernés en pratique par les conséquences de ce rapport, c'est-à-dire par la réalisation ou la prescription des trois actes de biologie médicale évalués dans ce rapport (PCR CMV, PCR HSV, PCR VZV). **Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres.** Cette sollicitation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>7</sup>.

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS (Annexe 2) ainsi qu'un exemplaire de travail du document de la HAS contenant une présentation du contexte et l'analyse bibliographique.

Cette sollicitation a été envoyée le 9 octobre 2015. Les retours des parties prenantes ont eu lieu entre le 12 novembre et le 31 décembre 2015. Les points de vue émis par les CNP sont présentés *in extenso* en Annexe 2. Ces différents points de vue ont ensuite été synthétisés par la HAS dans la partie 3.3 de ce rapport.

<sup>4</sup> <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>

<sup>5</sup> [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UPDATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf)

<sup>6</sup> Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 (21). Le quatrième alinéa de ce décret dispose que : « La décision peut s'appuyer, si l'objet de l'expertise le justifie, sur la prise en compte des points de vue des « parties prenantes » (ou « parties intéressées »), c'est-à-dire des personnes ou groupes concernés ou susceptibles de l'être, directement ou indirectement, par les conséquences de cette décision, notamment des milieux associatifs et des acteurs économiques ou professionnels, ou qui représentent l'intérêt général de groupes concernés par ces conséquences. ».

<http://legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027434015&categorieLien=id>

<sup>7</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014.

## 3. Résultats de l'évaluation

### 3.1 Analyse de la littérature

Suite à la recherche bibliographique et à la sélection (chapitre 2.2.2), six recommandations de bonnes pratiques ont été analysées (Tableau 3).

#### ► Présentation des recommandations sélectionnées

Cinq des six recommandations sont dédiées à la prise en charge des PVVIH dont deux spécifiquement aux enfants :

- *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents* du *Centers for Disease Control and Prevention*, de 2015 (22) ;
- Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, recommandation française, actualisée en 2013 (10) ;
- *Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children* du *National Institutes of Health*, de 2015 (23) ;
- *British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals*, de 2011 (24) ;
- *Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life* (25).

Une recommandation traite de tous les types de patients (y compris PVVIH) dans un contexte des infections du système nerveux :

- *European Federation of Neurological Societies-European (EFNS-ENS) guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system*, de 2012 (26).

Ces recommandations abordent, dans leur totalité ou dans un chapitre dédié, la prise en charge des maladies opportunistes dont celles liées aux infections à CMV, HSV et VZV chez les PVVIH. Le traitement de ces maladies y est largement développé. A l'inverse, peu d'éléments sont apportés sur le diagnostic. La PCR CMV est évoquée dans l'ensemble des six recommandations. Les PCR HSV et PCR VZV ne sont mentionnées que par quatre des six recommandations analysées (22-24, 26) (Tableau 3).

Par ailleurs, les recommandations analysées ne renseignent pas sur les conditions de réalisation, ni sur les indications précises de ces examens. La plupart énoncent brièvement certaines situations où l'examen est utile.

Les principales conclusions et recommandations des auteurs sont synthétisées dans le Tableau 3.

#### ► Qualité méthodologique des six recommandations sélectionnées

Il faut noter qu'une seule recommandation présente une recherche de la littérature exhaustive sur une période donnée (26). Les autres ne renseignent pas sur une recherche exhaustive concernant le champ du diagnostic. La plupart des recommandations n'ont pas gradé à la fois le niveau d'évidence et la force de la recommandation concernant le diagnostic. Le niveau d'évidence (lorsqu'il est renseigné) des études sur lesquelles s'appuient les recommandations concernant le diagnostic est faible ou n'est pas gradé (Tableau 3).

### 3.1.1 CMV

#### ► Atteinte ophtalmique

Trois recommandations traitent des atteintes ophtalmiques par le CMV (américaine du *CDCP*, européenne du *PENTA* et française) (10, 22, 25).

La recommandation européenne indique que les enfants présentant une infection VIH avancée devraient bénéficier d'un examen ophtalmique pour rechercher une rétinite et d'une PCR CMV sur échantillon sanguin (25).

La recommandation américaine, qui concerne la population adulte et adolescente, indique que le diagnostic est classiquement clinique, mais peut dans de rares cas, lorsque le diagnostic est difficile, s'appuyer sur une PCR CMV (humeur aqueuse ou corps vitré) (22).

La recommandation française détaille la prise en charge des affections ophtalmiques (10). En effet, la PCR CMV est à réaliser notamment dans le but de rechercher une infection opportuniste latente ou pauci-symptomatique avant l'introduction d'un traitement antirétroviral et également « [...] tous les 1 à 3 mois chez les patients très immunodéprimés et ayant une sérologie CMV positive tant que la numération des CD4 est inférieure à 100/mm<sup>3</sup> [...] ». Par ailleurs, la PCR CMV conditionne la durée du traitement par valganciclovir « [le traitement] doit être poursuivi tant que les CD4 ne sont pas remontés au-dessus de 100/mm<sup>3</sup> pendant 3 mois. Au-delà, et sous réserve que l'évolution favorable de la rétinite soit confirmée par un examen ophtalmologique et que la PCR CMV plasmatique soit négative, ce traitement peut-être interrompu ».

La recommandation française introduit aussi la notion de traitement préemptif par le valganciclovir, qui peut être envisagé lorsque la PCR CMV dépasse un certain seuil (1 000 à 10 000 copies), après s'être assuré de l'absence de rétinite occulte à l'examen du fond d'œil ; car « [le résultat de la PCR CMV] prédit une évolution rapide de la maladie à CMV et un risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS) oculaire » (affirmation fondée sur un essai clinique) (10).

#### ► Cas du traitement d'une affection maligne

Seule la recommandation française aborde le diagnostic des infections à CMV dans un contexte d'affection maligne chez les PVVIH. En effet, selon cette recommandation, la PCR CMV chez les PVVIH séropositifs pour CMV fait partie des examens réalisés dans le bilan carcinologique initial sans autre précision.

Le résultat de la PCR CMV conditionne la réalisation d'autres examens tel que décrit ci-après : « En cas de positivité définie par une PCR CMV > 1 000 copies/mL, un contrôle systématique du fond d'œil sera réalisé et en l'absence de rétinite, une prophylaxie par valganciclovir à 900 mg/j sera réalisée jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie ».

De plus, les auteurs indiquent que chez les PVVIH ayant une sérologie positive pour le CMV « la PCR CMV [charge virale] sera contrôlée une fois par mois pendant toute la durée du traitement carcinologique » (10).

#### ► Atteintes neurologiques

Quatre des six recommandations analysées indiquent que la PCR CMV sur le liquide cébrospinal (LCS) est utile dans le diagnostic des atteintes neurologiques, sans autre précision (22-24, 26).

#### ► Atteinte viscérale

Deux des six recommandations précisent qu'une PCR CMV positive sur un échantillon sanguin ne permet pas de conclure à une atteinte viscérale ; et à l'inverse, l'absence de virémie ne permet pas d'exclure une atteinte viscérale (22, 23).

### 3.1.2 HSV

Trois des six recommandations mentionnent la recherche de HSV par PCR HSV sur un échantillon prélevé sur lésions cutanées pour le diagnostic des affections cutanées ou des muqueuses, sans autre précision (22-24). Une d'entre elles précise que le typage de HSV est conseillé dans le cas de lésions génitales (22).



Trois des six recommandations renseignent sur le diagnostic par PCR sur LCS des infections systèmes nerveux par HSV (encéphalites) (23, 24, 26). Elles indiquent que la PCR HSV est une technique fiable et deux précisent qu'elle est la technique de référence (23, 24).

### 3.1.3 VZV

Quatre des six recommandations mentionnent la PCR VZV pour le diagnostic des infections du système nerveux (encéphalites), sans autre précision (22-24, 26).

Trois des six recommandations mentionnent la PCR VZV sur échantillon de lésions cutanées (22-24) dont deux préconisent d'y avoir recours lorsque le diagnostic habituellement clinique est difficile sans autre précision (22, 24).

**Concernant les virus HSV et VZV, il faut noter que les recommandations identifiées sur les PPVIH sont cohérentes avec les conclusions de deux rapports de la HAS ; l'un sur les manifestations cutanéomuqueuses (27) ; et l'autre évaluant l'utilisation de la PCR HSV et VZV sur le LCS dans le diagnostic des encéphalites (13).**

## 3.2 Conclusion de l'analyse de la littérature

**Au final, l'ensemble des six recommandations de bonnes pratiques sélectionnées retiennent l'utilisation de la PCR pour le diagnostic des infections liées aux *Herpesviridae* : CMV, HSV et VZV chez les PVVIH.**

Ces recommandations sont fondées sur des études de niveau de preuve faible ou sur avis d'experts. Les recommandations ne renseignent généralement pas sur les conditions de réalisation, ni sur les indications précises de ces examens. La plupart des recommandations n'ont pas gradé à la fois le niveau d'évidence et la force de la recommandation concernant le diagnostic.

Les recommandations sélectionnées retiennent la **PCR CMV** :

- dans les atteintes ophtalmiques lorsque le diagnostic est difficile (sur humeur aqueuse ou vitrée - une recommandation) ;
- dans le diagnostic, le suivi du traitement des rétinites à CMV et leur prévention (virémie - deux recommandations) ;
- dans le diagnostic des atteintes neurologiques (sur le LCS - quatre recommandations)
- au cours d'un traitement carcinologique chez les PVVIH dont la sérologie CMV est positive.

Les recommandations sélectionnées retiennent la **PCR HSV** :

- dans le diagnostic des lésions cutanées ou des muqueuses (échantillon de lésion - trois recommandations) avec typage de HSV (HSV-1, HSV-2) pour les lésions génitales (une recommandation) ;
- dans le diagnostic des atteintes neurologiques, sur le LCS (trois recommandations).

Les recommandations sélectionnées retiennent la **PCR VZV** :

- dans les atteintes cutanées lorsque le diagnostic est difficile, sur échantillon de lésion (trois recommandations) ;
- dans le diagnostic des atteintes neurologiques, sur le LCS (quatre recommandations).

**Tableau 3. Tableau descriptif des données extraites des recommandations professionnelles avec leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH**

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents, Centers for Disease Control and Prevention, 2015 (22)</i></p>			
<p>Recommandations sur la prise en charge des maladies opportunistes pour les PVVIH (adultes et adolescents)</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Précisions des liens d'intérêts des participants, pas de mention de période de recherche, ni de recherche systématique.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées (sauf pour le diagnostic).</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible (peu détaillé pour le diagnostic).</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles. Développe principalement les traitements.</p>	<p><b>CMV :</b> La virémie peut être mesurée par PCR, détection d'antigènes et culture. Quelle que soit la technique, la virémie ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic d'une atteinte viscérale. Une virémie négative n'exclue pas non plus une atteinte viscérale. Le diagnostic des atteintes oculaires est classiquement clinique, la PCR CMV (humeur aqueuse ou vitrée) est utile dans les rares cas où le diagnostic est difficile. La PCR CMV sur le LCS est utile dans les atteintes neurologiques.</p> <p><b>HSV :</b> La PCR HSV est la méthode la plus sensible pour diagnostiquer une affection cutanéomuqueuse par HSV (par rapport à la culture et à la détection d'antigènes). Pour les affections génitales, le typage du virus détecté dans les lésions est conseillé.</p> <p><b>VZV :</b> La varicelle et le zona sont d'apparence distincte. Le diagnostic est généralement clinique. La PCR VZV sur un prélèvement des lésions intervient lorsque le diagnostic est difficile (lésions atypiques) et elle est la méthode la plus sensible (en comparaison à la culture, la détection d'antigènes par immunofluorescence). L'histopathologie et la PCR VZV (sur sang, LCS et humeur vitrée) peuvent contribuer au diagnostic d'une atteinte viscérale (notamment pneumonie, rétinite, encéphalite).</p>	<p>Pas de gradation, ni de niveau d'évidence mentionnés pour le diagnostic de ces infections.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, Ministère des affaires sociales et de la santé, 2015 (10)			
Recommandations sur la prise en charge globale (VIH et autres pathologies associées) pour les PVVIH	<p><b>Méthode d'élaboration :</b>                      précisions des liens d'intérêts des participants, pas de mention de période de recherche, ni de recherche systématique.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b>                      bonne, gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b>                      bonne (détaillé pour le diagnostic).</p> <p><b>Pertinence :</b>                      liste les méthodes diagnostiques usuelles et leurs indications.</p>	<p><b>CMV :</b>  <u>Chez les patients très immunodéprimés (CD4&lt;100/mm<sup>3</sup>) :</u></p> <p>1) rechercher et traiter les infections opportunistes latentes avec notamment la réalisation d'une sérologie CMV et si elle est positive, la réalisation d'une PCR CMV. Grade A, III (élevé, analyse d'experts) ;</p> <p>2) réaliser une PCR CMV tous les un à trois mois chez les patients ayant une sérologie CMV positive. Grade A, II (élevé, études non randomisées).</p> <p>Le traitement de la rétinite à CMV par la valganciclovir peut être interrompu après évolution favorable de la rétinite confirmée par un examen ophtalmique et une PCR CMV plasmatique négative. Grade B, II (intermédiaire, études non randomisées).</p> <p>Une PCR CMV positive (1 000 à 10 000 copies) doit faire discuter de la mise en route d'un traitement préemptif par le valganciclovir (non gradée).</p> <p><u>Cas des affections malignes :</u></p> <p>1) bilan carcinologique avec sérologie CMV, si positif réaliser une PCR CMV ; si PCR CMV &gt; 1 000 copie/ml, réaliser fond d'œil et mettre en place prophylaxie en cas d'absence de rétinite ;</p> <p>2) suivi durant le traitement carcinologique avec PCR CMV mensuelle si sérologie CMV positive.</p> <p><b>HSV et VZV :</b>                      La PCR CMV et la PCR HSV ne sont pas mentionnées.</p>	N'aborde que les atteintes oculaires pour CMV. N'a pas gradé les recommandations liées au suivi carcinologique

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children, National Institutes of Health, 2015 (23)</i></p>			
<p>Recommandations sur la prise en charge des maladies opportunistes chez les enfants vivants avec le VIH</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Précisions des liens d'intérêts des participants, pas de mention de période de recherche, ni de recherche systématique.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Bonne (détaillé).</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles et leurs indications. Développe principalement les traitements.</p>	<p><b>CMV :</b> Une PCR CMV positive pour un enfant quel que soit son âge indique la présence d'une infection à CMV, mais pas nécessairement d'une maladie à CMV. La PCR CMV sur le LCS est très sensible et utilisée dans le diagnostic des atteintes neurologiques. Pour le diagnostic d'une maladie à CMV suspectée cliniquement, la PCR CMV peut être utilisée. Il faut noter qu'une maladie à CMV ne se manifeste pas toujours par une PCR CMV positive (sur échantillon sanguin) (non gradée).</p> <p><b>HSV :</b> La détection de l'ADN de HSV par PCR est la méthode de référence. La PCR HSV est très utile pour évaluer des lésions récurrentes ou anciennes (prélèvements sur lésions) (non gradée). La PCR HSV est la méthode préférée pour le diagnostic des encéphalites à HSV. Pour les nouveau-nés ayant une infection du SNC, une PCR HSV sur LCS devrait être effectuée entre j19 et j21 du traitement et il ne faut pas arrêter le traitement par aciclovir avant d'avoir plusieurs PCR HSV consécutives négatives. Grade B, III (modérée, avis d'experts).</p> <p><b>VZV :</b> Les présentations classiques de varicelle et zona sont diagnostiquées cliniquement. La PCR VZV est la méthode la plus sensible et spécifique. Le résultat est obtenu dans les 24h à 48h et permet la distinction entre une souche « sauvage » et une souche vaccinale. La PCR VZV peut être réalisée sur prélèvements de lésions, échantillons sanguins, LCS, écouvillonnages pharynx et conjonctive. Elle peut cependant être en défaut devant une présentation atypique de zona (non gradée).</p>	<p>Les recommandations sur le diagnostic du CMV et VZV ne sont pas gradées.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011, British HIV Association, 2011 (24)</i></p>			
<p>Recommandations sur la prise en charge des maladies opportunistes chez les PVVIH</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Pas de précisions des liens d'intérêts des participants, pas de mention de période de recherche, recherche systématique renseignée.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Faible (peu détaillée pour le diagnostic).</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles et leurs indications.</p>	<p><b>CMV :</b> Pour les infections du SNC à CMV, la PCR CMV sur LCS constitue l'une des méthodes diagnostiques préférées (avec l'imagerie par résonance magnétique). Grade III, « études non-expérimentales descriptives ».</p> <p>Pour le diagnostic des infections pulmonaires, gastro-intestinales, oculaires, la PCR n'est pas mentionnée.</p> <p><b>HSV :</b> La PCR HSV sur le LCS est la méthode diagnostique de référence pour les encéphalites à HSV. Grade III.</p> <p>Une PCR HSV peut être réalisée sur un échantillon de lésion prélevé par écouvillonnage. Cette technique est rapide et sensible. Une PCR HSV positive doit être interprétée avec le contexte clinique (non gradée).</p> <p><b>VZV :</b> Les infections cutanées (varicelle, zona) sont diagnostiquées classiquement cliniquement. Les formes cutanées atypiques peuvent nécessiter une confirmation par biologie médicale.</p> <p>La PCR HSV a remplacé la détection d'antigène car elle est plus rapide, plus sensible et plus spécifique. Pour les affections du SNC, la PCR VZV est utilisée en complément des observations clinique. Une PCR VZV négative n'exclue pas une infection du SNC par VZV (non gradée).</p>	<p>Seul le niveau d'évidence est gradé.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system, European Federation of Neurological Societies, 2012 (26)</i></p>			
<p>Recommandations sur l'utilisation de la PCR pour le diagnostic des infections du système nerveux</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b> Pas de précisions des liens d'intérêts des participants, recherche systématique jusqu'en mai 2012.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b> Bonne, gradées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b> Bonne (mentionne « les anciens gold standard » contre lesquels la PCR a été comparée).</p> <p><b>Pertinence :</b> Liste les méthodes diagnostiques usuelles et leurs indications. N'est pas spécifiquement dédié au PVVIH.</p>	<p><b>CMV :</b> L'utilisation de la PCR CMV sur le LCS pour le diagnostic des patients présentant une probable infection du système nerveux à CMV. Grade B, II (probablement utile, « études rétrospectives, d'effectif restreint, en aveugle »). La PCR CMV est considérée comme utile « particulièrement chez les patients au stade SIDA ».</p> <p><b>HSV :</b> La PCR sur le LCS pour la recherche de HSV est une technique fiable de diagnostic des encéphalites herpétiques. Grade A, I (utile, étude prospective, d'effectif large, en aveugle). Il est important de typer le virus herpès en cause notamment chez les personnes immunodéprimées comme certaines PVVIH.</p> <p><b>VZV :</b> Il n'est pas fait mention spécifiquement des PVVIH. La PCR sur le LCS pour la recherche de VZV est recommandée dans le diagnostic des infections virales du SNC. Grade C, III (étude rétrospective, d'effectif restreint, en aveugle).</p>	<p>Recommandations émises pour tous patients et non spécifiquement pour les PVVIH.</p>

Champ	Qualité méthodologique	Conclusions principales des auteurs	Commentaires
<p><i>Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life,</i>  <i>Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA), 2015 (25)</i></p>			
<p>Recommandations sur la prise en charge des maladies opportunistes chez les enfants vivants avec le VIH</p>	<p><b>Méthode d'élaboration :</b>            Pas de précisions des liens d'intérêts des participants, pas de mention de période de recherche, recherche systématique renseignée.</p> <p><b>Clarté de présentation :</b>            Bonne, recommandations résumées.</p> <p><b>Qualité du rapport scientifique :</b>            Très faible (peu détaillé pour le diagnostic, aucune source en référence).</p> <p><b>Pertinence :</b>            Liste les méthodes diagnostiques usuelles et leurs indications.</p>	<p><b>CMV :</b>            Les enfants présentant une infection HIV avancée devraient bénéficier d'un examen ophtalmique pour rechercher une rétinite et d'une PCR CMV sur échantillon sanguin.</p> <p><b>HSV, VZV :</b>            Ne sont pas mentionnés dans le document.</p>	<p>Les auteurs indiquent ne pas avoir utilisé de système de gradation en raison de la rareté des études de niveau d'évidence élevé.</p>



### 3.3 Synthèse des réponses des parties prenantes

L'ensemble des six parties prenantes sollicitées ont répondu au questionnaire. Le CNP de médecine interne n'a cependant apporté que des précisions à ajouter dans le contexte du présent document. La synthèse des réponses des cinq autres parties prenantes figure ci-après. Cette synthèse est organisée selon les champs abordés dans le questionnaire. Les réponses des parties prenantes figurent *in extenso* en Annexe 2.

#### 3.3.1 CMV

Les principales situations cliniques, mentionnées par au moins deux des parties prenantes, devant lesquelles la PCR CMV est indiquée sont : 1) les atteintes rétinienne (rétinite, rétinopathie), 2) les atteintes neurologiques (encéphalites), 3) les atteintes viscérales (hépatites, colites, pneumopathies).

Trois parties prenantes mentionnent l'utilité de la PCR CMV (mesure de la charge virale) chez les patients présentant un nombre de CD4 < 100/mm<sup>3</sup>. Les CNP d'infectiologie et de dermatologie précisent que cette surveillance doit être réalisée au minimum une fois par trimestre.

Selon les infectiologues, la réalisation d'une PCR CMV sur sang est conditionnée à une sérologie CMV positive. La positivité d'une PCR CMV conditionne la réalisation d'un fond d'œil. Le CNP d'infectiologie précise que cette surveillance, en cas de charge CMV importante mesurée (supérieure à 10<sup>3</sup>UI/mL), doit permettre d'envisager la mise en place d'un traitement par valaciclovir avec un examen de fond d'œil en tenant compte du risque de syndrome de restauration immunitaire.

Le CNP d'ophtalmologie indique qu'une PCR CMV positive sur prélèvement oculaire implique un traitement rapide avec des antiviraux adaptés. Une charge virale élevée dans le sang est un des arguments en faveur d'un traitement antiviral même si le prélèvement oculaire est négatif.

L'ensemble des parties prenantes incluent dans le diagnostic d'une infection à CMV des échantillons biologiques autres que le sang (plasma ou sérum) en fonction de la localisation de l'atteinte de l'infection à CMV. Les principaux sont l'humeur aqueuse ou vitrée ; biopsie (muqueuse, cutanée, hépatique) ; LCS et échantillons de lavage broncho alvéolaire (LBA).

Le résultat de la PCR CMV est quantitatif pour le sang et les liquides. Le CNR CMV précise qu'il est idéalement exprimé en UI/mL. Cependant, pour les biopsies, il n'y a pas encore de consensus et le résultat peut être exprimé en copie/ng d'ADN ou copies/nombre de cellules.

Le CNR précise qu'une PCR CMV positive sur sang et/ou autre échantillon (biopsie, LBA...) est un des éléments permettant d'envisager la mise en place d'un traitement antiviral en fonction de la situation clinique du patient (résultat de culture virale, taux de CD4, co-infection avec *Pneumocystis carinii*).

Il faut noter que le CNP de dermatologie précise qu'une PCR négative sur sang n'exclut pas une atteinte viscérale.

Les réponses des parties prenantes sont peu précises concernant les atteintes viscérales.

#### 3.3.2 HSV

Les principales situations cliniques mentionnées devant lesquelles la PCR HSV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanéomuqueuses atypiques, 2) les atteintes oculaires (rétinite, kérato-conjonctivite, autres inflammation oculaire), 3) les atteintes neurologique, 4) les atteintes viscérales (pulmonaire, digestive).

Le CNP de dermatologie précise que, devant une primo-infection orolabiale, la PCR HSV n'a d'utilité que dans des cas exceptionnels où le diagnostic est difficile. Elle n'a pas d'utilité dans la récurrence d'herpès orolabial. Devant une primo-infection génitale, la PCR HSV est utile au diagnostic différentiel et permet l'instauration du traitement. Devant des récurrences, la PCR HSV n'est utile que si le diagnostic d'herpès n'a pas encore été posé.

L'ensemble des parties prenantes indiquent que la positivité du résultat de la PCR HSV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.

Le typage de HSV est mentionné comme utile par l'ensemble des parties prenantes. C'est une aide pour adapter le traitement et la prise en charge du patient, car HSV-1 a un caractère classiquement moins sévère et moins récidivant que HSV-2 notamment dans les atteintes génitales.

La PCR HSV peut être réalisée sur sang, LCS, écouvillonnage de lésions (matériel cellulaire et non seulement du liquide de bulle ou de vésicule), humeur aqueuse ou vitrée, LBA.

Le résultat rendu est qualitatif.

Il faut noter que les commentaires des parties prenantes sont les mêmes concernant les infections cutanéomuqueuses et oculaires rencontrées dans la population (27).

### 3.3.3 VZV

Les principales situations cliniques mentionnées devant lesquelles la PCR VZV est indiquée sont : 1) les atteintes cutanées atypiques, 2) les atteintes oculaires (rétinite, kérato-conjonctivite, autres inflammation oculaire), 3) les atteintes neurologique, 4) les atteintes viscérales (pulmonaires, hépatiques, pancréatiques).

Le CNP de dermatologie précise que « *la PCR n'est pas utile devant les présentations classiques comme la varicelle et le zona. L'examen clinique suffit dans la très grande majorité des cas. Un éventuel diagnostic différentiel est à envisager devant un zona du visage ou de la région ano-génitale et l'herpès simplex zostérisiforme* ».

La PCR VZV peut être réalisée sur sang, LCS, écouvillonnage de lésions (matériel cellulaire et non seulement du liquide de bulle ou de vésicule), humeur aqueuse ou vitrée, larme, LBA.

L'ensemble des parties prenantes indiquent que la positivité du résultat de la PCR VZV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.

Par ailleurs, le CNP d'infectiologie indique que pour les trois examens (PCR CMV, PCR HSV, PCR VZV), le laboratoire doit se soumettre à une évaluation externe de qualité.

Il faut noter que les commentaires des parties prenantes sont les mêmes concernant les infections cutanéomuqueuses et oculaires rencontrées dans la population générale (27).

### 3.4 Conclusion des réponses des parties prenantes

Au total, les positions des parties prenantes s'avèrent :

- être homogènes entre elles avec la littérature analysée et avec la demande ;
- être en faveur de la détection du génome de CMV, HSV et VZV par amplification génique chez les PVVIH.

Plus précisément, pour le CMV :

- Les atteintes rétinites constituent les principales situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée. La PCR CMV présente un intérêt dans la prévention des atteintes rétinienne avec le suivi de la charge virale à CMV, notamment lorsque les CD4 sont inférieurs à 100/mm<sup>3</sup> et la sérologie CMV est positive.
- D'autres atteintes sont possibles dont les atteintes neurologiques et les atteintes viscérales.
- Le résultat est quantitatif et rendu en unités internationales sur les échantillons liquides, aucun consensus n'est établi pour les échantillons issus de biopsie.
- Une PCR CMV positive sur sang et/ou autre échantillon est un des éléments permettant d'envisager la mise en place d'un traitement antiviral adapté en fonction de la situation clinique du patient.

Pour le HSV :

- Les principales situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV chez les PVVIH est indiquée sont : 1) les atteintes cutanéomuqueuses atypiques, 2) les atteintes oculaires.
- La positivité du résultat de la PCR HSV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté.
- Le typage HSV-1, HSV-2 présente un intérêt pour le suivi du patient (caractère récidivant et de gravité avec HSV-2).
- Pour l'herpès orolabial, la PCR HSV présente un intérêt en primo-infection seulement devant un diagnostic difficile et n'a pas d'utilité dans les récurrences.
- Devant une primo-infection génitale, la PCR HSV est utile au diagnostic différentiel et permet l'instauration du traitement. Devant des récurrences, la PCR HSV n'est utile que si le diagnostic n'a pas encore été posé.
- D'autres atteintes sont possibles dont les atteintes neurologiques et les atteintes viscérales.
- La PCR HSV peut être notamment réalisée sur sang, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée. Le résultat rendu est qualitatif.

Pour le VZV :

- Les principales situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV chez les PVVIH est indiquée sont : 1) les atteintes cutanées atypiques, 2) les atteintes oculaires, 3) les atteintes neurologiques, 4) les atteintes viscérales.
- La positivité du résultat de la PCR VZV valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté. Le résultat rendu est qualitatif.
- La PCR HSV n'est pas utile devant les présentations classiques comme la varicelle et le zona, sauf cas particulier comme un zona du visage ou de la région anogénitale et l'herpès simplex zostérisiforme.
- La PCR HSV peut être réalisée sur sang, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée.

## Conclusion

Dans le cadre de l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale, la CNAMTS a sollicité, en juin 2014, l'avis de la HAS sur la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale concernant le diagnostic des infections à *Herpesviridae* : CMV, HSV, VZV, notamment chez les PVVIH, sujet traité dans ce document.

L'objectif de ce travail est d'analyser la cohérence entre d'une part, la demande et d'autre part, la littérature synthétique et la position des organismes professionnels.

La synthèse des données est la suivante :

- les six recommandations de bonnes pratiques sélectionnées sont fondées sur des études de niveau de preuve faible ou sur avis d'experts. Elles retiennent toutes l'utilisation de l'amplification génique (PCR) pour le diagnostic des infections liées aux *Herpesviridae* : CMV, HSV, VZV chez les PVVIH (cf. chapitre 3.1) ;
- les points de vue des parties prenantes sont homogènes et plaident également pour l'utilisation de l'amplification génique (PCR) pour le diagnostic des infections liées aux *Herpesviridae* : CMV, HSV, VZV chez les PVVIH (cf. chapitre 3.3).

Il y a donc homogénéité entre la demande et les données recueillies au cours de ce travail (analyse critique de la littérature synthétique et position argumentée des organismes professionnels) en faveur de l'intérêt de la recherche du génome de CMV, HSV, VZV par amplification génique (PCR) chez PVVIH.

De manière plus précise, la HAS conclut que la recherche par amplification génique (PCR) d'*Herpesviridae* : CMV, HSV, VZV, trouve sa place dans le diagnostic et la prise en charge des maladies opportunistes chez les PVVIH.

Classiquement, pour le CMV :

- la PCR CMV est principalement indiquée devant des atteintes oculaires : elle permet la prévention, le diagnostic et le suivi des atteintes rétiniennes avec le suivi de la charge virale à CMV, notamment lorsque les CD4 sont inférieurs à  $100/\text{mm}^3$  et la sérologie CMV est positive ;
- la PCR CMV est aussi utile au cours d'un traitement carcinologique chez les PVVIH dont la sérologie CMV est positive ;
- une recherche sérologique d'anticorps anti-CMV est donc indiquée dans ces situations ;
- la PCR CMV est aussi indiquée dans les atteintes neurologiques et viscérales ;
- pour les échantillons liquides, le résultat est quantitatif, exprimé en unités internationales ; aucun consensus n'a été identifié pour les échantillons solides ;
- une PCR CMV positive sur sang et/ou autre échantillon est un des éléments permettant d'envisager la mise en place d'un traitement antiviral adapté en fonction de la situation clinique du patient.

Et pour le HSV et le VZV :

- la PCR HSV est indiquée devant des atteintes atypiques cutanéomuqueuses et oculaires, ainsi que dans les rares cas d'atteintes viscérales. Le typage HSV-1, HSV-2 présente un intérêt pour le suivi des patients, notamment devant des atteintes anogénitales ;
- la PCR VZV est indiquée devant des atteintes atypiques cutanées et oculaires, ainsi que dans les rares cas d'atteintes viscérales. Elle est en particulier utile devant un zona du visage ou de la région génitale ou devant un herpès zostérisiforme ;

- pour HSV et VZV, le prélèvement dépend de l'atteinte (en particulier sang, écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse ou vitrée) et le résultat est qualitatif. La positivité du résultat de la PCR valide l'instauration d'un traitement antiviral adapté<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Concernant le HSV et le VZV, ces conclusions rejoignent celle du rapport consacré aux infections cutanéomuqueuses et oculaires rencontrées dans la population générale (27).

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Source d'informations

#### Bases de données bibliographiques automatisées

- *Medline* (National Library of Medicine, Etats-Unis)
- *The Cochrane Library* (Wiley Interscience, Etats-Unis)
- BDSP Banque de données en santé publique
- *Science Direct* (Elsevier)
- *National Guideline Clearinghouse* (Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis)
- *HTA Database* (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

#### Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/sujet		Période de recherche	Nombre de références
	Termes utilisés		
<b>VIH et maladies opportunistes (VIH, herpes, VZV, CMV) Recommandations</b>		01/2010-06/2015	16
Etape 1	"AIDS-Related Opportunistic Infections"[Mesh] OR [("HIV"[Mesh] OR HIV[title]) AND ("Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) OR "Cytomegalovirus"[Mesh] or cmv or cytomegalovirus [title] Or "Herpesviridae"[Mesh] OR "Herpesviridae Infections"[Mesh] OR "Varicellovirus"[Mesh] OR "Herpes Zoster"[Mesh] Or herpes Or varicella-zoster OR opportunistic infection* [title]		
ET			
Etape 2	Guidelines as Topic[Majr] OR Practice Guidelines as Topic[Majr] OR Guideline[Publication Type] OR "Standard of Care"[Mesh] OR "Consensus"[Majr] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Majr] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] Or consensus OR guideline* OR recommend* Field: Title		

Nombre total de références obtenues

16

En complément, les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés tout au long du projet :

*Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, British Medical Journal, Canadian Medical Association Journal, JAMA, Lancet, New England Journal of Medicine, Presse Médicale.*

Les bibliographies des articles sélectionnés ont été exploitées. Une veille bibliographique a été maintenue jusqu'en décembre 2015.

Les sites internet internationaux suivants ont été explorés :

*Adelaide Health Technology Assessment*

*Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña*

*Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia*  
*Agency for Healthcare Research and Quality*  
*Agency for Healthcare Research and Quality /National Quality Measures Clearinghouse*  
*Agency for Healthcare Research and Quality /Patient Safety Network*  
*Alberta Heritage Foundation for Medical Research*  
*American College of Physicians*  
*American College of Surgeons*  
*American Medical Association*  
*Australian Government - Department of Health and Ageing*  
*Blue Cross Blue Shield Association - Technology Evaluation Center*  
*Bibliothèque médicale Lemanissier*  
*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*  
*Centers for Disease Control and Prevention*  
*California Technology Assessment Forum*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé*  
*CISMeF*  
*CMAInfobase*  
*Collège des médecins du Québec*  
*Cochrane Library Database*  
*Centre for Review and Dissemination databases*  
*Department of Health (UK)*  
*ECRI Institute*  
*Encephalitis Society*  
*Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision*  
*European Federation of Neurological Societies*  
*Euroscan*  
*GIN (Guidelines International Network)*  
*Haute Autorité de santé*  
*Horizon Scanning*  
*Institute for Clinical Systems Improvement*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*  
*Instituto de Salud Carlos III / Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*  
*Iowa Healthcare collaborative*  
*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*  
*National Horizon Scanning Centre*  
*National Health and Medical Research Council*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence*  
*National Institutes of Health*  
*New Zealand Guidelines Group*  
*Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias OSTEBA*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*  
*Singapore Ministry of Health*  
*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration*  
*World Health Organization*

## Annexe 2. Réponses des parties prenantes

### ► Lettre d'introduction au questionnaire

# QUESTIONNAIRE ET RELECTURE DU DOCUMENT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL

EVALUATION DE L'AMPLIFICATION GÉNIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DES INFECTIONS À HERPESVIRIDAE (CYTOMÉGALOVIRUS, VIRUS HERPÈS SIMPLEX ET VARICELLE-ZONA) EN VUE DE SON INSCRIPTION À LA NABM

## PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

**Octobre 2015**

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette évaluation ainsi que pour le temps que vous consacrerez à relire notre document d'évaluation et à répondre à ce questionnaire.

**L'objectif de ce questionnaire est de recueillir la position des organisations professionnelles quant à l'utilité, les indications et les conditions de réalisation de la PCR CMV, la PCR HSV et la PCR VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les patients vivant avec le VIH (PVVIH). Il n'a pas pour but d'évaluer le traitement ou la prise en charge globale.**

Nous nous permettons d'attirer votre attention sur la nécessité d'argumenter vos réponses et de citer chaque fois que possible les recommandations sources qui répondent aux critères de sélection énoncés dans l'argumentaire (partie 2.2.2) et de les joindre - si disponibles - aux réponses du questionnaire.

Veillez noter que l'ensemble des parties prenantes a reçu ce même questionnaire, votre organisme peut donc ne pas être concerné par certaines questions et ne pas y répondre.

Le champ des encéphalites à HSV et VZV a déjà été traité dans un travail précédent. Le champ des atteintes génitales, cutanées et oculaires pour la population générale est traité dans le travail simultané et le questionnaire associé. Le champ de transmission mère-enfant sera traité d'un travail ultérieur.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique avant le **09/11/2015** ([has.seap.secretariat@has-sante.fr](mailto:has.seap.secretariat@has-sante.fr)). Au-delà de cette échéance, nous estimerons que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



► Réponse du CNP de dermatologie

## A – PCR CMV

Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

A1

Réponse :

- CD4 <50/mm<sup>3</sup> (ou 100 CD4 en fonction des auteurs) et séropositif pour le CMV : 1 PCR CMV/1 à 3 mois.
- Manifestation oculaire atypique (sur matériel oculaire).
- Atteinte neurologique.
- Suivi d'une maladie à CMV traitée.

Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?

A2

Réponse :

- Sang total ou plasma.
- Humeur aqueuse ou vitrée.
- LCR.

Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

A3

Réponse :

- Quantitatif pour le sang total ou le plasma, de préférence en UI (standard WHO).
- Qualitatif acceptable pour œil ou LCR.

Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)

A4

Réponse :

1/ PCR CMV positive sur LCR ou humeur aqueuse ou vitrée : confirmation du diagnostic.

2/ PCR CMV négative sur sang total ou plasma n'exclut pas formellement une atteinte viscérale à CMV notamment dans les atteintes oculaires et/ou du SNC.

3/ PCR CMV positive sur sang total ou plasma doit être quantifiée.

- Le seuil est variable en fonction du compartiment testé (sang total ou plasma) et de la technique utilisée.
- Une PCR CMV > 10 000 copies/ml est en général associée à une répllication PCR virale active (Brantsaeter AB, BMC Infect Dis 2007).
- PCR CMV > 1000 copies/ml : réitération du test pour évolution de la cinétique.
- Permet le suivi du traitement antiviral spécifique et son efficacité (négativation de la charge virale sous traitement, ou détection éventuelle d'une résistance).

## Evaluation de l'amplification génique pour le diagnostic des infections à *herpesviridae* (CMV, HSV et VZV) chez les personnes vivant avec le VIH

### A- PCR CMV

A1-A4 : non répondu car hors champs d'expertise

### B- PCR HSV

**B1** *Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?*

Devant une présentation clinique typique :

- Primo-infection orolabiale : uniquement utile si diagnostic différentiel difficile, souvent un frottis suffit, la PCR HSV n'a d'utilité que dans des cas exceptionnels
- Herpès orolabial récidivant : la PCR HSV n'a aucune utilité, l'examen clinique et l'anamnèse suffisent, en cas de doute, un frottis suffit.
- Primo-infection génitale : PCR HSV est utile : dans le diagnostic différentiel et afin de savoir s'il s'agit d'un herpès génital à HSV-1 ou HSV-2, le premier nettement moins sévère et moins souvent récidivant (important pour la qualité de vie pour le patient), afin d'avoir une preuve d'infection par HSV pour pouvoir demander un traitement suppressif par aciclovir).
- Herpès génital récidivant : PCR HSV uniquement utile lorsque le diagnostic n'est pas encore posée.

**B2** *Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?*

L'écouvillonnage pour la PCR peut être réalisé sur les trois milieux. Vu que les virus HSV et VZV sont intimement liés à leur cellule hôte, il est primordial de récolter du matériel cellulaire et non seulement du liquide de bulle ou de vésicule.

**B3** *Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?*

Pour le diagnostic des lésions cutanées à HSV-1, HSV-2 et VZV, un résultat qualitatif est suffisant.

**B4** *Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1.*

L'impact sur la prise en charge est l'importance de pouvoir traiter le patient efficacement et adéquatement pour la maladie dont il souffre. (Eviter des traitements/frais inutiles).

**B5** *Existe-t-il un intérêt au typage de HSV, HSV-1 HSV-2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ?*

Le typage HSV-1 et HSV-2 est important pour le devenir du patient, car un herpès génital à HSV-1 est moins sévère et moins souvent récidivant en général par rapport à un herpès génital à HSV-2.

### C- PCR VZV

**C1** *Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?*

La PCR n'est pas utile devant les présentations classiques comme la varicelle et le zona. L'examen clinique suffit dans la très grande majorité des cas. Un éventuel diagnostic différentiel à envisager devant un zona du visage ou de la région anogénitale est l'herpès simplex zostérisiforme. Selon les données de la littérature, le diagnostic serait erroné entre 4 à 20% des cas.

**C2** *Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?*

Voir B2

**C3** *Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?*

Voir B3

**C4** *Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1.*

Voir B4

### Remarques libres

**R1** *Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV et VZV dans le diagnostic des infections à herpesviridae chez les PVVIH ? non*

**R2** *Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire ? non*

► Réponses du CNP d'ophtalmologie

## A – PCR CMV

**A1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse :

Rétinopathie ou autre type d'inflammation oculaire pouvant évoquer, de près ou de loin, le CMV comme agent causal.

**A2** Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?

Réponse :

Humeur aqueuse ou vitrée (fonction du prélèvement possible) et sang, voire LCR.

**A3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse :

Qualitatif pour l'œil, si possible quantitatif.

Quantitatif dans le sang (copies de génome /ml).

**A4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)

Réponse :

Si positif dans l'œil, infection à traiter rapidement avec des antiviraux adaptés.

Si charge haute dans le sang, argument de plus pour traiter, même si prélèvement oculaire négatif (faux négatif possible).

## B – PCR HSV

**B1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse :

Rétinopathie ou autre type d'inflammation oculaire pouvant évoquer, de près ou de loin, le HSV comme agent causal.

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

**B2**

Réponse :

*Humeur aqueuse ou vitrée (fonction du prélèvement possible) et LCR, car bi-localisation fréquente dans ce contexte.*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**B3**

Réponse :

*Qualitatif pour l'œil, si possible quantitatif.*

*Quantitatif dans le LCR (copies de génome /ml).*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

**B4**

Réponse :

*Si positif dans l'œil, infection à traiter rapidement avec des antiviraux adaptés.*

*Si charge haute dans le LCR, argument de plus pour traiter, même si prélèvement oculaire négatif (faux négatif possible).*

**Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)**

**B5**

Réponse :

*HSV1 surtout pour les infections oculaires (HSV2 possible chez l'enfant, et/ou fortement immunodéprimé).*

## **C – PCR VZV**

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

**C1**

Réponse :

*Rétinopathie ou autre type d'inflammation oculaire pouvant évoquer, de près ou de loin, le VZV comme agent causal.*

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

**C2**

Réponse :

*Humeur aqueuse ou vitrée (fonction du prélèvement possible) et LCR, car bi-localisation fréquente dans ce contexte.*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**C3**

*Réponse :*

*Qualitatif pour l'œil, si possible quantitatif.*

*Quantitatif dans le LCR (copies de génome /ml).*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1) ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

**C4**

*Réponse :*

*Si positif dans l'œil, infection à traiter rapidement avec des antiviraux adaptés.*

*Si charge haute dans le LCR, argument de plus pour traiter, même si prélèvement oculaire négatif (faux négatif possible).*

## REMARQUES LIBRES

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV, VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH ?**

**R1**

*Réponse :*

*Non.*

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

**R2**

*Réponse :*

*Pas de notion sur la gravité exacerbée du VZV en terrain fortement immunodéprimé, notamment pour l'œil (risque majeur de rétinite).*

*Pas de notion sur les autres *herpesviridae* sur ce terrain (HHV8 et conjonctive, HHV6 et nerf optique).*

► Réponse du CNP de médecine interne

## A – PCR CMV

**A1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**A2** Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**A3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**A4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)

Réponse : **Pour les Personnes Vivant avec le VIH :**

Page 10 : pour les traitements préventifs de l'infection à CMV : peu clair

- Préciser qu'en prophylaxie secondaire, le VALGANCICLOVIR est utilisé dans le cadre d'une AMM.

- Préciser que la mesure de la PCR CMV ne doit être réalisée que si CD4<100

Page 16 : atteinte ophtalmique du CMV

- Préciser que le diagnostic d'une rétinite à CMV repose sur le fond d'œil et l'existence (ou pas) de signes visuels.

Page 16 : dans les recommandations françaises

- Il faut distinguer :

○ 1<sup>er</sup> paragraphe : que la PCR du CMV (dans le cadre d'une infection latente, lors de l'initiation des ARV) doit être faite et suivie seulement si CD4 <100.

○ 2<sup>ème</sup> paragraphe : dans le suivi d'une rétinite avérée, la PCR du CMV conditionne la durée du traitement...

## B – PCR HSV

**B1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**B2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**B3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

**B5** Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*

## C – PCR VZV

**C1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

Réponse :

*Pas de remarque sur le texte.*



**C2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?

Réponse :

Pas de remarque sur le texte.

**C3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Réponse :

Pas de remarque sur le texte.

**C4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1) ? (Exemple d'impacts : répétition ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

Réponse :

Pas de remarque sur le texte.

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV, VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH ?

Réponse :

Pas de remarque sur le texte.

**R2** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

Réponse :

Pas de remarque sur le texte.

► Réponse de la Société française de biologie clinique

**A – PCR CMV**

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

**A1**

*Réponse : maladie à CMV avec différentes manifestations*

*Rétinite, Colite, Hépatite, Encéphalite, Pneumopathie, Infection congénitale, Exploration de la résistance du CMV au traitement antiviral.*

**Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?**

**A2**

*Réponse : dans tous les cas, recherche du CMV dans le sang pour diagnostiquer une infection ou une maladie à CMV.*

*Rétinite à CMV : humeur aqueuse.*

*Colite à CMV : biopsie colique.*

*Hépatite à CMV : sang ± biopsie hépatique.*

*Encéphalite à CMV : LCS.*

*Pneumopathie à CMV : LBA.*

*Infection congénitale : liquide amniotique, sang et urines du nouveau-né.*

*Exploration de la résistance du CMV au traitement antiviral : sang.*

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**A3**

*Réponse :*

*Quantitatif quel que soit le prélèvement (unités internationales par mL ou par cellule).*

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)**

**A4**

*Réponse :*

*Prise en charge thérapeutique par antiviral en fonction de la nature des symptômes et de la charge virale.*

*Surveillance du traitement antiviral prophylactique, pré-emptif ou curatif.*

*Surveillance de la charge virale pour un éventuel traitement pré-emptif.*

## B – PCR HSV

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

Réponse :

Diagnostic de rétinite herpétique.

**B1** Diagnostic de kérato-conjonctivite herpétique.

Diagnostic d'infection néonatale avec manifestation cutanéomuqueuse (local et bilan d'extension par recherche dans sérum et LCS si nécessaire).

Diagnostic d'herpès génital chez la femme enceinte.

Diagnostic d'infection herpétique avec manifestation cutanée ± extension viscérale.

Indication également lors de suspicion de résistance à un traitement anti-herpétique.

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

Réponse :

Humeur aqueuse pour rétinite.

**B2** Frottis conjonctival pour kérato-conjonctivite.

Ecouvillonnage de lésions cutanées ou muqueuses, sérum, LCS lors de suspicion d'infection néonatale.

Ecouvillonnage génital chez la femme enceinte.

Ecouvillonnage de lésion cutanée ou muqueuse, et autres prélèvements fonction clinique chez le sujet immunodéprimé.

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**B3**

Réponse :

Qualitatif sauf LBA.

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

Réponse :

Rétinite herpétique : traitement puis prophylaxie de la réactivation.

**B4** Kérato-conjonctivite herpétique : traitement puis prophylaxie de la réactivation.

Diagnostic d'infection néonatale avec manifestation cutanéomuqueuse (local et bilan d'extension par recherche dans sérum et LCS si nécessaire) : traitement.

Diagnostic d'herpès génital chez la femme enceinte : traitement mère, changement mode accouchement si primo-infection maternelle, traitement de l'enfant dès la naissance.

Diagnostic d'infection herpétique chez le sujet immunodéprimé (manifestation cutanée ± extension viscérale) : traitement puis prophylaxie si nécessaire.

Suspicion de résistance à un traitement antiherpétique : analyse phénotypique et/génotypique de la résistance puis adaptation thérapeutique.

**B5**

**Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV-1, HSV-2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)**

Réponse :

*Herpès génital.*

*Recherche de résistance aux antiviraux.*

## **C – PCR VZV**

**C1**

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

Réponse :

*Diagnostic d'uvéite ou rétinite à VZV.*

*Diagnostic de kérato-conjonctivite VZV.*

*Diagnostic différentiel d'infection à VZV et à HSV lors d'une manifestation cutanée atypique.*

*Diagnostic d'encéphalite à VZV.*

*Diagnostic prénatal d'infection materno-fœtale.*

*Infection viscérale à VZV : pneumonie, hépatite, pancréatite.*

**C2**

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

Réponse :

*Diagnostic d'uvéite ou rétinite à VZV : humeur aqueuse ou vitrée.*

*Diagnostic de kérato-conjonctivite VZV : larme ou écouvillonnage cornée.*

*Diagnostic différentiel d'infection à VZV et à HSV lors d'une manifestation cutanée atypique : écouvillonnage lésions ou ponction liquide vésicules.*

*Diagnostic d'encéphalite à VZV : LCS.*

*Diagnostic prénatal d'infection materno-fœtale : liquide amniotique (en dehors du 3e trimestre de la grossesse et analysé en parallèle du sang maternel).*

*Infection viscérale à VZV : sérum (pour prouver l'infection systémique), pneumonie (LBA), hépatite (biopsie hépatique).*

**C3**

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

Réponse :

*quantitatif sauf vésicules, écouvillonnage de cornée.*

**C4**

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)**

*Réponse :*

*Dans tous les cas, mise en place d'un traitement antiviral spécifique.*

## REMARQUES LIBRES

**R1**

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV, VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH ?**

*Réponse :*

*Non.*

**R2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Réponse :*

*Oui, des modifications faites à la main sur la version PDF imprimée. Je vais les scanner et vous les faire parvenir par message électronique.*

► Réponses du Centre nationale de référence CMV-HSV-VZV

## A – PCR CMV

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

Réponse :

**A1** À partir de 100 CD4 une surveillance régulière de l'ADNémie quantitative sur sang total ou plasma est nécessaire en raison de sa valeur prédictive de survenue d'une maladie à CMV.

Et en cas de fièvre, atteinte digestive, pulmonaire, oculaire, atteinte neurologique, la PCR doit être effectuée sur prélèvement locaux et sur le sang périphérique, avec mesure de la charge virale.

**Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?**

**A2** Réponse : sang total ou éventuellement plasma pour la surveillance de l'ADNémie CMV, humeur aqueuse, vitré, biopsie digestive, lavage broncho-alvéolaire, LCS.

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**A3** Réponse : quantitatif dans tous les cas, en copies/mL ou UI/mL idéalement, en UI/mL pour tous les types de prélèvement.

Il faut noter que dans des biopsies, il n'est pas possible d'exprimer les résultats en copies ou UI par mL. Sur ce point, il n'y a pas de consensus mais les laboratoires expriment souvent les résultats en copies/ng d'ADN ou en copies/ n cellules.

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)**

**A4** Réponse : En l'absence de signes cliniques : un traitement anticipé par antiviral peut être mis en œuvre si charge virale élevée ou en augmentation dans le sang, en présence d'une atteinte localisée : traitement si ADN détectable dans le LCS ou un prélèvement oculaire (en général, la recherche de CMV est déclenchée par une anomalie à la surveillance systématique du fond d'œil). Dans une biopsie digestive, le traitement sera également initié, ce d'autant que des arguments anatomo-pathologiques et cliniques seront associés. Dans le LBA prélevé devant une pneumopathie, une faible charge virale peut faire discuter le traitement ; l'association à une ADNémie, une charge virale CMV élevée et/ou une culture virale positive dans le LBA seront des arguments en faveur du traitement, y compris si la recherche de *pneumocystis carinii* est positive car les deux peuvent coexister. Ce d'autant que le taux de CD4 est bas,  $<50/\text{mm}^3$ .

## B – PCR HSV

**B1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

*Réponse : atteinte cutanéomuqueuse atypique, atteinte oculaire, atteinte neurologique, atteinte muqueuse digestive (œsophagite, rectite).*

**B2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?

*Réponse : Écouvillonnage de lésions, humeur aqueuse, écouvillonnage de cornée, LCR. Les écouvillons doivent être déchargés en milieu de transport adapté.*

**B3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

*Réponse : qualitatif.*

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

*Réponse : administration d'un traitement antiviral si positivité.*

**B5** Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)

*Réponse : oui, durée de la symptomatologie différente, risque de récurrence différent.*

## C – PCR VZV

**C1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

*Réponse : atteinte cutanée atypique ou pseudotumorales, zona ophtalmique, atteinte neurologique, lésions persistantes ou récidivantes.*

*Peu d'intérêt si manifestation clinique classique, sauf si le taux de CD4 est très bas, pour adapter au mieux la posologie de l'acyclovir, car le VZV nécessite des doses supérieures d'acyclovir.*

**C2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR VZV doit-elle être réalisée ?

*Réponse : écouvillonnage de lésions cutanées, humeur aqueuse, écouvillonnage de cornée, vitré, LCR.*

**C3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

*Réponse : qualitatif.*

**C4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

*Réponse : prise en charge thérapeutique en fonction de l'état clinique, d'éventuels facteurs de risque surajoutés et de la localisation de l'infection.*

## REMARQUES LIBRES

**R1** Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV, VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH ?

*Réponse :  
Non.*

**R2** Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?

*Réponse :  
Quelques corrections de forme, mais nous sommes en accord sur l'ensemble du document.*



► Réponses du CNP d'infectiologie

**A – PCR CMV**

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR CMV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

1) Atteintes rétiniennes :

La positivité de la sérologie CMV implique la réalisation d'une PCR CMV sur sang total avant l'initiation du traitement antirétroviral si les CD4 sont inférieurs à  $100/\text{mm}^3$ . La positivité de la PCR CMV impose la réalisation d'un fond d'œil. En l'absence de PCR positive, la prévention repose alors sur la mise en route rapide d'un traitement antirétroviral. Il convient cependant d'informer les patients sur la valeur d'alerte de troubles visuels devant amener à une consultation immédiate et sur l'importance de réaliser tous les 1 à 3 mois une PCR CMV tant que la numération des CD4 reste inférieure à  $100/\text{mm}^3$  ainsi qu'un examen du fond d'œil tant que la numération des CD4 reste inférieure à  $50/\text{mm}^3$ .

**A1** Un traitement préemptif chez tous les patients ayant des  $\text{CD4} < 100/\text{mm}^3$  et ayant une PCR CMV faiblement positive ( $< 10^3$  UI/mL) en l'absence d'anomalie au fond d'œil n'est pas indiqué car un tel traitement n'a pas fait la preuve de son utilité.

En revanche, la positivité importante de la PCR CMV ( $10^3$ - $10^4$  UI/mL) doit faire discuter la mise en route rapide d'un traitement préemptif par le valganciclovir (après s'être assuré de l'absence de rétinite occulte à l'examen du fond d'œil) car elle prédit une évolution rapide de la maladie à CMV et un risque de syndrome de restauration immunitaire (SRI) oculaire.

2) Atteintes neurologiques (encéphalites notamment).

3) Atteintes digestives (colites notamment).

4) Atteintes pulmonaires (pneumopathies).

5) Atteintes muqueuses :

Chez les patients très immunodéprimés, diagnostic d'érosions périnéales parfois difficiles (diagnostic différentiel entre atteintes herpétiques et à CMV).

**Sur quels types de prélèvements (sérum, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR CMV doit-elle être réalisée ?**

**A2**

- Sang : sang total ou plasma.
- Muqueuses : écouvillonnage.
- Autres prélèvements : biopsie d'organe, LBA, liquide cérébro-spinal (LCS), rarement humeur aqueuse ou vitrée.

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**A3**

- Prélèvement liquide : quantitatif (en UI/mL).
- Prélèvement solide ou écouvillon : qualitatif.

**Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question A-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations ...)**

**A4**

1) Atteintes rétiniennes :

- La positivité de la PCR CMV sur sang total impose la réalisation d'un fond d'œil chez les patients avec moins de 100 CD4/mm<sup>3</sup>. En l'absence de PCR positive, la prévention repose alors sur la mise en route rapide d'un traitement antirétroviral. Il convient cependant d'informer les patients sur la valeur d'alerte de troubles visuels devant amener à une consultation immédiate et sur l'importance de réaliser tous les 1 à 3 mois une PCR CMV tant que la numération des CD4 reste inférieure à 100/mm<sup>3</sup> ainsi qu'un examen du fond d'œil tant que la numération des CD4 reste inférieure à 50/mm<sup>3</sup>.

- En revanche, la positivité importante de la PCR CMV (10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> UI/mL) doit faire discuter la mise en route rapide d'un traitement préemptif par le valganciclovir (après s'être assuré de l'absence de rétinite occulte à l'examen du fond d'œil) car elle prédit une évolution rapide de la maladie à CMV et un risque de syndrome de restauration immunitaire (SRI) oculaire.

2) Adaptation thérapeutique (notamment dans les formes muqueuses « trompeuses » pour adapter le traitement antiviral anti-HSV ou anti-CMV).

## **B – PCR HSV**

**Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR HSV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?**

**B1**

- Atteintes cutané-muqueuses atypiques ou récidivantes.
- Infections génitales.
- Atteintes neurologiques (surtout centrales à types d'encéphalite).
- Atteintes pulmonaires (pneumopathies herpétiques).

**Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?**

**B2**

- Liquide ou écouvillon de vésicule ou d'érosion.
- Humeur aqueuse.
- LBA.
- LCS.

**Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?**

**B3**

Qualitatif.

**B4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question B-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

- Adaptation thérapeutique (diagnostics différentiels).
- Durée et traitement IV dans les formes neurologiques.

**B5** Existe-t-il un intérêt au typage de HSV : HSV1, HSV2 ? Dans quelles situations le typage est indiqué ? Quelles sont les conséquences du résultat du typage sur la prise en charge du patient ? (Par exemple : surveillance particulière, traitements, recherche d'autres agents infectieux...)

Typage intéressant dans l'herpès génital et sur LCS.

## C – PCR VZV

**C1** Quelles sont les différentes situations cliniques devant lesquelles la PCR VZV est indiquée pour les PVVIH ? En particulier, devant une manifestation clinique classique ou typique, cette PCR a-t-elle une utilité ?

- Atteintes cutanées atypiques.
- Atteintes neurologiques (surtout centrales à types d'encéphalite).
- Atteintes pulmonaires (pneumopathies varicelleuses).

**C2** Sur quels types de prélèvements (lésion, humeur vitrée, aqueuse...) cette PCR HSV doit-elle être réalisée ?

- Liquide ou écouvillon de vésicule ou d'érosion.
- LBA.
- LCS.

**C3** Quelle est la nature du résultat obtenu : est-il qualitatif/quantitatif ? Le cas échéant, dans quelles unités doit-il être exprimé ?

Qualitatif.

**C4** Quel est l'impact du résultat sur la prise en charge du patient ? Qu'implique un résultat positif/négatif (ou au-dessous/dessus d'un certain seuil, à préciser le cas échéant), dans les différentes situations cliniques énoncées en réponse à la question C-1) ? (Exemple d'impacts : réitération ultérieure du test, administration d'un traitement antiviral, réalisation d'autres explorations...)

- Adaptation thérapeutique.
- Pas de seuil (la positivité est pathologique).

## REMARQUES LIBRES

**Avez-vous des informations complémentaires à apporter sur les PCR CMV, HSV, VZV dans le diagnostic des infections à *herpesviridae* chez les PVVIH ?**

PCR CMV

« Seuil dans le plasma » proposé parfois dans les recommandations (notamment rapport Morlat 2013) non applicable par la majorité des laboratoires français. En France, les recommandations s'appliquent sur PCR sang total, exprimée en UI/mL.

**R1**

PCR HSV

Le typage HSV est parfois proposé par le laboratoire selon la technique utilisée (sans analyses supplémentaire) avec dans le même temps résultat qualitatif (PCR positive ou négative) et génotypage (type 1 ou 2).

Pour les 3 PCR

Le laboratoire doit se soumettre à une évaluation externe de la qualité.

**R2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire de l'argumentaire de la HAS fourni (contexte et analyse de la littérature) avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

Non.

### **Annexe 3. Liste des tableaux et figures**

Tableau 1. Libellés identifiés dans les nomenclatures étrangères.....	11
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	12
Tableau 3. Tableau descriptif des données extraites des recommandations professionnelles avec leur qualité méthodologique concernant l'amplification génique dans le diagnostic des infections à <i>herpesviridae</i> chez les PVVIH.....	19
Figure 1. Diagramme de sélection des références bibliographiques analysées.....	13

## Références

1. Huraux JM. Généralités sur les herpesviridae. Chapitre 9. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, dir. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 153-9.
2. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Clin Microbiol Rev 2013;26(4):703-27.
3. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev 2013;26(1):86-102.
4. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomegalovirus. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses 2009;8-052-C-10.
5. Haute Autorité de Santé. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomegalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2027970/fr/evaluation-de-la-mesure-de-la-charge-virale-du-cytomegalovirus-par-amplification-genique-chez-les-receveurs-d-allogreffes](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027970/fr/evaluation-de-la-mesure-de-la-charge-virale-du-cytomegalovirus-par-amplification-genique-chez-les-receveurs-d-allogreffes)
6. Yéni P, Ministère de la santé et des sports. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris: La documentation française; 2010.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf)
7. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Les infections à cytomegalovirus Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses 2015;8-052-C-10.
8. Institut national de la santé et de la recherche médicale, Unité mixte de recherche en santé n°943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques (RICE) [En ligne] 2013.  
[http://www.ccde.fr/main.php?main\\_file=fl-1364309106-966.html](http://www.ccde.fr/main.php?main_file=fl-1364309106-966.html)
9. Australian Society for HIV Medicine. HIV Management in Australasia. A guide for clinical care. Darlinghurst: ASHM; 2009.  
[http://www.som.uq.edu.au/media/418950/hiv\\_aus\\_guide.pdf](http://www.som.uq.edu.au/media/418950/hiv_aus_guide.pdf)
10. Ministère des affaires sociales et de la santé, Conseil national du sida, Agence nationale de recherches sur le sida, Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales, Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Rapport 2013. Recommandations du groupe d'experts. Paris: La documentation française; 2013.
11. Fillet AM, Sadzot-Delvaux C, Rentier B. Virus varicelle zona. Chapitre 11. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, dir. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 179-93.
12. Huraux JM, Rozenberg F. Herpes simplex virus. Chapitre 10. Dans: Huraux JM, Agut H, Nicolas JC, Peigue-Lafeuille H, dir. Traité de virologie médicale. Paris: Editions Estem; 2003. p. 161-77.
13. Haute Autorité de Santé. Détection du génome des virus Herpès Simplex (HSV) et Zona Varicelle (VZV) dans le liquide cérébro-spinal par amplification génique en cas d'encéphalite. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.  
[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2015366/fr/detection-du-genome-des-virus-herpes-simplex-hsv-et-zona-varicelle-vzv-dans-le-liquide-cerebro-spinal-par-amplification-genique-en-cas-d-encephalite)
14. Janier M, Zehou O, Caumes E. Manifestations dermatologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Encycl Méd Chir Maladies Infectieuses 2013;8-050-D-20.
15. Organisation mondiale de la Santé. Le virus de l'herpès. Aide mémoire n°400 [En ligne] 2015.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/fr/#hsv2>
16. Lahiani D. Les infections à HSV2. Cours collège. Service des maladies infectieuses de Sfax [En ligne] 2009.  
<http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/mnastir111109/lahiani.pdf>
17. Reinheimer C, Doerr HW. Prevalence of herpes simplex virus type 2 in different risk groups: thirty years after the onset of HIV. Intervirology 2012;55(6):395-400.
18. World Health Organization. Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Geneva: WHO; 2014.  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136863/1/9789241548915\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136863/1/9789241548915_eng.pdf?ua=1&ua=1)
19. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: ANAES; 2000.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/analiterat.pdf>
20. AGREE Newt Steps Consortium, Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Cluzeau F, Feder G, *et al.* AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. Can Med Assoc J 2010;182:E839-42.
21. Décret n°2013-413 du 21 mai 2013 portant approbation de la charte de l'expertise sanitaire prévue à l'article L.1452-2 du code de la santé publique. Journal Officiel 2013;22 mai(116).
22. Centers for Disease Control and Prevention, Health Nio, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents [En ligne] 2015.  
[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
23. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, American Academy of Pediatrics. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children [En ligne] 2015.  
[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi\\_guidelines\\_pediatrics.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf)

24. British HIV Association, British Infection Association, Nelson M, Dockrell D, Edwards S, Angus B, *et al.* British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med* 2011;12 Suppl 2:1-140.

25. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA), Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, *et al.* Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life [prépublication en ligne]. *HIV Med* 2015.

26. European Federation of Neurological Societies, Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, Kennedy PG. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur J Neurol* 2012;19(10):1278-91.

27. Haute Autorité de Santé. Evaluation de l'amplification génique des Herpesviridae (virus herpès simplex et varicelle-zona) devant des manifestations cutanéomuqueuses et oculaires. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Janvier 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	L'objectif de cette évaluation est d'analyser la cohérence entre la demande, la littérature disponible et la position des professionnels, en vue de l'inscription à la liste des actes de biologie médicale, de la recherche des virus CMV, HSV, VZV par amplification génique (PCR) dans le cadre de la prise en charge des maladies opportunistes liées à l'infection par le VIH
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.3.1
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Société française de biologie clinique (SFBC) ; CNP d'infectiologie - Fédération française d'infectiologie (CNP-FFI) ; CNP de neurologie - Fédération française de neurologie (CNP-FFN) ; CNP de médecine interne ; CNP de dermatologie - Conseil de coordination de la dermatologie (CCD) ; CNP d'ophtalmologie - l'Académie française de l'ophtalmologie (AFO) Cf. Chapitre 2.3.1
Recherche documentaire	De janvier 2010 à juillet 2015 (stratégie de recherche documentaire décrite en Annexe 1) Réalisée par Emmanuelle BLONDET, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Jean-Charles LAFARGE, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : janvier 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Avis HAS (janvier 2016) disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)