

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

***Cytomégalovirus et grossesse :
Apport du diagnostic virologique***

Thèse d'exercice de fin d'études

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de docteur en
pharmacie**

Session : Juillet 2021.

Présentée par :

ENSAAD SOUHEYLA
DAHMANI MOUSSA FATIMA ZAHRA

Devant le jury :

- Présidente : Pr F.MANSEUR, Maitre de Conférence A en Gynécologie Obstétrique
- Examinatrice : Dr M.BENAMARA, Maitre Assistante en Microbiologie Médicale
 - Examinatrice : Dr G. OUCIF, Maitre Assistante en Microbiologie Médicale
 - Encadrée par : Pr S.OUKID, Maitre de Conférence A en Microbiologie Médicale

Table de matière :

Remerciements et dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Introduction	1
<u>Chapitre I : Généralité sur le cytomégalovirus</u>	2
1-Historique.....	3
2-classification du virus	3
3-Caractère virologique du virus CMV	4
3-1 Enveloppe.....	5
3-2 Tégument.....	5
3-3 Capside.....	5
3-4Génome	6
4- Viabilité, Résistance physique-chimique.....	6
5- Tropisme cellulaire de virus CMV.....	7
6- Réplication.....	8
6-1 Attachement et pénétration	8
6-2 Cycle productif.....	9
6-3 Maturations, Bourgeonnement et Libération de nouveau virion	10
7- Latence et Réactivation du CMV	11
8-Epidémiologie.....	13
8-1 Répartition géographique.....	13
8-1-1 situation dans le monde	13
8-1-2 situation en Algérie	14
8-1-3 situation dans les Etats Unis	14
8-1-4 situation en France	15
8-2 Modes de transmission.....	15

8-3 Facteur du risque de transmission du CMV	16
<u>Chapitre II : Risque congénital</u>	20
1- Infection materno-fœtale	20
1-1 La primo infection (femme séronégative)	20
1-2 Réactivation/Réinfection (femme séropositive)	21
1-3 Infection fœtale	21
2- Infection néonatale	22
<u>Chapitre III : Diagnostique de l'infection congénitale à CMV</u>	26
1- Prélèvement	26
2- Indication	26
3- Technique de diagnostique	27
2-1 Sérologie IgG/IgM	27
2-2 Teste de mesure avidité IgG	29
2-3 Détection du génome virale par PCR	30
2-4 Culture cellulaire	31
3- Stratégie de dépistage de l'infection à CMV.....	32
3-1 Dépistage et diagnostique de la primo – infection maternelle	32
4- Stratégie de diagnostic de l'infection congénitale à CMV	34
4- 1 Diagnostique par imagerie médicale.....	34
4-2 Diagnostique prénatale par amniocentèse	35
4-3 Diagnostique néonatale chez le nouveau-née	37
4-4 Diagnostique tardif	39
<u>Chapitre IV: Traitement et prise en charge</u>	39
1- Molécule anti virale	41
2- Prise en charge de la mère au cours de la grossesse	42
2-1 Prise en charge thérapeutique	42
2-2 Prise en charge médicale	43
3- Traitement du nouveau-née à la naissance	43
<u>Chapitre V : Prévention contre l'infection à CMV</u>	45

1- Mesure d'hygiène personnelle	46
2- Mesure d'hygiène professionnelle	47
Conclusion	49
Références bibliographiques	

Remerciements

En premier, on remercie dieu الله de nous à donner la santé, la volonté et la patience de terminé nos étude en pharmacie et pouvoir réalisé ce travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice

PR. OUKID SAMIRA qui nous à fournis le sujet de ce mémoire et nous a guidé pour accomplit ce travail.

Nos sincères remerciements vont aux membres du jury :

❖ **PR F.MANSEUR** qui nous fait l'honneur de présider le jury de notre soutenance.

❖ **DR M.BENAMARA** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.

❖ **DR. G.OUCIF** qui nous fait l'honneur d'examiner notre travail.

On adresse aussi nos remerciements à tous les enseignants du département de pharmacie qui contribue à notre formation.

Enfin, on remercie tous, ceux qui par un mot, nous ont donné le courage de continué notre cursus

Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Je dédie ce mémoire de fin d'études

A MA TRES CHÈRE MÈRE : AMEL

A MON TRES CHÈR PÈRE : HENNI

Je vous remercie d'être toujours prêt à me donner sans compter et d'avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires qui m'ont permis de parvenir jusqu'ici. Vos prières et votre bénédiction ont guidé vers la réussite et aucune dédicace ne saurait être à la hauteur de vos mérites.

Mes très chères adorables sœurs : AICHA, MARWA ET SAFA

Qui ont toujours été là pour moi, et toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et toujours épaulée pendant mon parcours d'éducation.

A toute ma famille

A tous mes amis

A ma binôme : souheyla

A tous ceux que j'aime

A tous ceux qui par un moment m'ont donné la force de continuer.

FATIMA ZAHRA

Dédicaces

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail

A ma mère kheira

Merci maman, pour tout le soutien, l'encouragement et l'amour que vous me portez depuis mon enfance .je suis réussi grâce à vous prières pour moi.

Que dieu ta préserve et ta procure santé et longue vie

A Mon père Mohamed

L'épaule solide, l'œil attentif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect Que dieu te protège et te réserve pour moi.

Mes chères sœurs et frères, *Hanane, safia, Karim, Omar* et leurs enfants

Source d'espoir et de motivation que dieu vous protège et vous offre chance
bonheur et santé

A tous mes amis, et surtout mon binôme **Fatima Zahra**

Je vous souhaite un avenir plein de joie et de réussite

SOUHEYLA

Liste des figures

Figure 01 : Structure du cytomégalovirus.....	4
Figure 02 : Organisation schématique de génome de CMV	6
Figure 03 : Cycle de vie de CMV dans une cellule humain.....	11
Figure04 : Physiopathologie de l'infection aux CMV.....	12
Figure05 :Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV.....	24
Figure06 : Test immuno-enzymatique pour la reconnaissance des IgM	28
Figure 07 : Détection de CMV par culture rapide sur MRC.....	32
Figure08 :Distribution de l'apparition des anticorps en fonction du temps.....	34
Figure 09 : Algorithme du diagnostic prénatal d'infection congénitale à CMV.....	37
Figure 10 : Test de guthrie sur un nouveau-née de 3jour.....	39

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Taxonomie du CMV	4
--	---

Liste des Abréviations

AC : Complexe cytoplasmique d'assemblages viraux

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

CD4+ : Cluster de différenciation 4

CD8+ : Cluster de différenciation 8

CMIA : Immunodosage chimiluminescent des microparticules

CMV: Cytomégalovirus

DE : Delayed early

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

GCV: Ganciclovir

gl: Glycoprotein

IE: Immediate early

IF: Immunofluorescence

IgG: Immunoglobuline de type G.

Im : Immunoglobuline de type M

IP : Immuno- peroxydase

IRL : Internal Repeat Long

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRS: Internal Repeat Short

LBA: Lavage broncho-alvéolaire

LCR: Liquid céphalo-rachidien

MCP: Major Capsid Protein.

MnCP: Minor Capsid Protein

MPP: Minor Capsid Binding Protein

MRC -5: Medical research council cell strain 5

PCR: Polymérase Chain Reaction

PP: Phosphoprotéine

RE: Réticulum endoplasmique

RLU : Unité lumineuse relative

SA : Semaine d'aménorrhée

SCP: Smallest Capsid Protein

TRL: Terminal Repeat Long

TRS: Terminal Repeat Short

UL: Unit Long

US: Unit Short

USA: United States of America

Glossaire

Anasarque : Œdème généralisé du tissu cellulaire sous-cutané avec épanchement dans les cavités séreuses (plèvre, péricarde, péritoine).

Arc branchial : Structure permettant le développement de certains composants musculaires ou squelettiques du fœtus.

Choriorétinite : Inflammation de la choroïde (membrane postérieure de l'œil pourvue de vaisseaux et accolée à la rétine) et de la rétine.

Corps dense : Structure virale incomplète enveloppé non infectieuse

Endocytose : C'est un phénomène cellulaire qui assure la capture des molécules extracellulaire en les pénétrant grâce à des vésicules proviennent de la membrane plasmique à l'intérieur de la cellule.

Exocytose : Le processus au cours duquel les substances contenues dans le cytoplasme d'une cellule sont enveloppées par la membrane de cette cellule, pour être ensuite rejetées vers l'extérieur.

Gyration : Processus de formation des sillons dans le cerveau humain.

Hypotrophie : Retard de croissance du corps ou développement insuffisant d'un organe.

Integrine : Protéine transmembranaire hétéro-dimère capable de se lier à certaines substances du milieu extracellulaire. C'est le groupe des récepteurs le plus important qui unit les cellules à leur microenvironnement extracellulaire.

Oligo-amnios : Anomalie de grossesse qui se traduit par une quantité insuffisante de liquide amniotique par rapport à l'état d'avancement de la grossesse (en-dessous de 500 ml ou inférieure de 50 % aux valeurs normales par rapport à l'âge gestationnel du fœtus).

Placentite : Une inflammation du placenta, ce qui provoque un avortement spontané.

Protéoglycane : Est une glycoprotéine, constitué d'une protéine liée à une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycane (polysaccharide). Produits par glycosylation des protéines au niveau de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. Ils sont soit intégrés à la membrane plasmique, soit excrétés.

Purpura : Tache cutanée rouge qui ne disparaît pas sous l'effet de la pression.

Surdité : Est un état pathologique de l'audition caractérisé par une perte partielle ou totale de la perception des sons.

Syndrome mononucléosique : Une augmentation des éléments mononuclées du sang (monocytes et lymphocytes) supérieure à 50 % de la lignée blanche sanguine et par la présence d'au moins 10 % des grands lymphocytes hyper basophiles.

Tératogénicité: Capacité d'une substance de provoqué des malformations fœtales lorsque la mère est exposé.

Introduction

Introduction

Le cytomégalovirus(CMV) est un virus de la famille des Herpesviridae, à transmission strictement interhumaine, le CMV est la cause la plus courante d'infection intra-utérine, se manifestant dans de 0,2% à 2,2% des cas [1] de toutes les naissances vivantes, et constitue une cause courante de la surdité de perception et de la déficience mentale.

Les infections congénitales sont le résultat de la transmission transplacentaire du CMV.

La transmission au fœtus peut survenir en raison d'une infection maternelle primaire ou secondaire.

L'infection primaire est définie comme étant une infection à CMV chez une personne auparavant séronégative, le virus devient inactif et subsiste dans un état latent, à partir duquel il peut être réactivé.

La réactivation est désignée comme étant une infection récurrente (secondaire) ou peut être dû à l'exposition à une nouvelle souche du virus provenant d'une source exogène.

Il est impossible de différencier ces deux types d'infection secondaire au moyen de la sérologie, seule l'analyse moléculaire des isolats viraux le permet.

La détermination de l'infection maternelle primaire et secondaire par dépistage sérologique constitue la première étape du diagnostic prénatal de l'infection congénitale à CMV.

Dans le cas des femmes chez lesquelles la présence d'une infection à CMV a été prouvée, la deuxième étape consiste à identifier l'infection fœtale par la tenue des tests prénatals non invasifs (examen échographique) et invasifs (amniocentèse). [1]

Chapitre I:

Généralité sur le

Cytomégalovirus

Chapitre I : Généralités sur le Cytomégalovirus

1-Historique

La première description de la pathogénie du cytomégalovirus date du début du XXe siècle.

C'est en 1904 que Ribbert, Jesionek et Kiolemenoglou décrivent pour la première fois la présence des grandes cellules à inclusion intranucléaire dans les reins, les poumons, le foie ainsi que la parotide de fœtus et d'enfant mort-né.

En 1932, Farber publiera une étude démontrant que 12% des enfants mourant de pathologies variés sans point commun apparent possèdent des inclusions cytomégaliennes dans leurs glandes salivaires.

En 1956, Smith obtient la réplique du virus responsable

De « la maladie des inclusions cytomégaliennes » dans des cellules fibroblastiques humaines cultivées *in vitro*.

Rowe va alors isoler la première souche à partir de tissu adénoïdien d'un enfant normal. Cette souche sera alors désignée comme AD169.

En 1960 Weller *et al* désignent ce virus du terme « cytomégalovirus » en raison de la morphologie des cellules infectées.

Par la suite, des études sérologiques démontrent que l'infection à cytomégalovirus est largement répandue dans la population mondiale et son rôle étiologique dans les syndromes mononucléosiques est confirmé. [2]

2-classification du virus :

Le cytomégalovirus (CMV) fait partie des herpesviridae, une famille de virus à ADN infectant humains et animaux , on distingue dans cette famille huit souches infectant exclusivement les humains, le CMV est le cinquième membre de ce groupe, et se voit donc nommé « Human Herpes Virus 5 »(HHV-

5). D'autres membres de ce groupe incluent Herpes simplex (HHV-1/HHV-2),

Varicella zoster (HHV-3) et Epstein-Barr (HHV-4). [3]

• **Tableau 01** : Taxonomie du CMV

groupe	Groupe1 ADN à double brin
Ordre	Herpesvirales
Famille	Herpesviridae
Sous famille	Bétaherpèseviriinae
Genre	Cytomégalovirus
Espèce	Cytomégalovirus humains 5

3- Caractère virologique du virus CMV

La structure du virus est commune aux autres membres de la famille des Herpesviridae. Le diamètre du virion varie entre 150 et 200 nm. Il est constitué d'un génome d'ADN bicaténaire linéaire protégé par une capsidie icosaédrique qui est séparée de l'enveloppe par le tégument. [4]

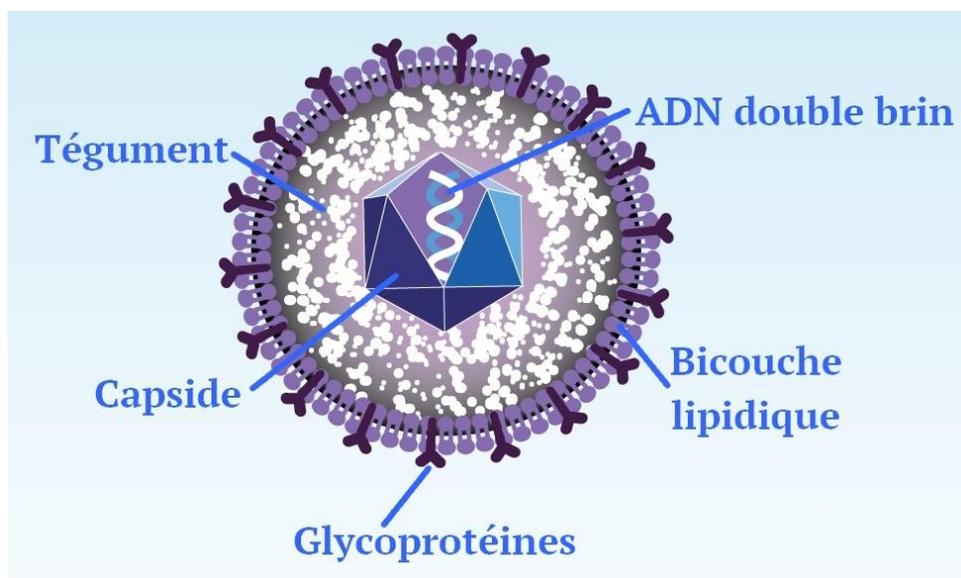


Figure 01 : Structure du Cytomégalovirus [5]

3-1 Enveloppe :

L'enveloppe est une bicouche lipidique qui provient du réticulum endoplasmique (RE) ou du compartiment intermédiaire RE/ Golgi. Elle contient huit glycoprotéines (gl) transmembranaires exprimées à la surface du virion, notamment: gL, gO, gB, gH, gM et gN.

Les quatre dernières sont essentielles pour la production des particules virales infectieuses. [6]

3-2 Tégument :

Appeler aussi matrice, se définit comme l'espace entre l'enveloppe lipidique et les protéines de capsid. Il est amorphe et non structuré, bien que des associations entre les protéines du tégument et la capsid aient été observées. [6]

Le tégument comprend un grand nombre des protéines (71 sur les 192 observées dans les virions infectieux). Bien que les protéines du tégument soient majoritairement virales, ce compartiment contient aussi des protéines cellulaires intégrées. [6]

En général, les protéines virales contenues dans le tégument sont phosphorylées.

Les principales phosphoprotéines sont : ppUL32 (pp150), qui constitue 20% des protéines de virion, ppUL83 (pp65), ppUL82 (pp71) et ppUL99 (pp28). [7]

3-3 La capsid :

La capsid icosaédrique se compose de 12 pentons, 150 hexons et 320 triplex.

Cinq protéines forment la capsid codées par cinq séquences :

-UL86 code pour la protéine MCP

- UL85 code pour la protéine MnCP
- UL46 pour la protéine MPP
- UL48-49 codent pour SCP
- UL80 pour des protéines d'assemblage. [6]

3-4 Génome :

Le génome du CMV est une molécule linéaire bicaténaire, enroulée autour d'un noyau des protéines ou core. [7]

Le génome du CMV comporte 230-250kpb. C'est le plus grand génome des herpès virus humain. [6]

Le génome se divise en 2 séquences uniques : une séquence courte unique (US) et une séquence longue unique (UL).

La région UL est encadrée par des séquences répétées TRL et IRL alors que les séquences TRS et IRS entourent la région US.

Les séquences répétées terminales sont toujours présentes. [6]

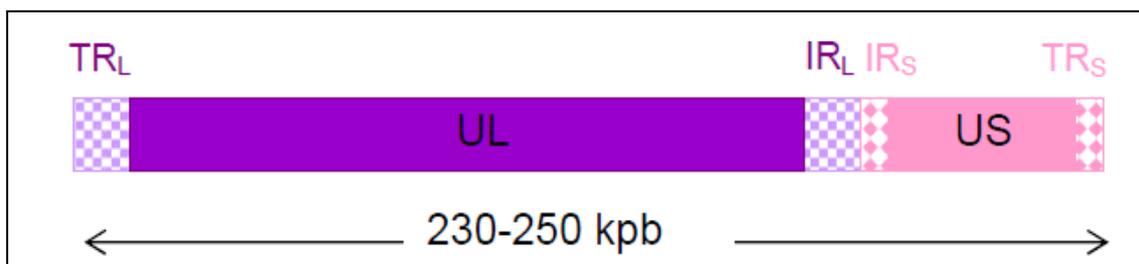


Figure 02 : Organisation schématique de génome de CMV [5]

- La particule virale comporte au totale 35 à 40 des protéines qui sont les protéines structurales virales auxquelles s'ajoutent des protéines cellulaires. [7]

4-Viabilité, Résistance physique-chimique

- Survie : perd rapidement son pouvoir infectant mais survit quelques temps (quelques heures à 7 jours) sur les supports inertes secs.

- Inactivation : virus fragile, il est détruit par l'ébullition, l'eau de Javel diluée, les agents chimiques de désinfection usuelle et également le savon.
- Moyens physiques : inactivé par la chaleur (56°C pendant 30 minutes) , serait résistant à la congélation à - 80°C mais inactivé par des cycles de congélation /décongélation. [8]

5 - Tropisme cellulaire de virus CMV

Le cytomégalovirus à 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.

CMV peut infecter une gamme des cellules remarquablement large au sein de son hôte, y compris les cellules parenchymateuses et les cellules du tissu conjonctif de pratiquement tous les organes et divers types de cellules hématopoïétiques. Les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses sont les cibles prédominantes de la réplication virale [9].

La pathogenèse des infections aiguës par le CMV est fortement influencée par cette large gamme des cellules cibles.

L'infection des cellules épithéliales contribue vraisemblablement à la transmission inter- hôte.

L'infection des cellules endothéliales et des cellules hématopoïétiques facilite la dissémination systémique au sein de l'hôte.

L'infection de types cellulaires omniprésents tels que les fibroblastes et les cellules musculaires lisses fournit la plate-forme pour une prolifération efficace du virus. [9]

6- Réplication

Le CMV ne se réplique que dans des cellules humaines.

In vitro, les cellules de choix pour l'isolement viral sont les fibroblastes embryonnaires.

La durée du cycle de réplication étudié dans les fibroblastes, est de 96 à 120 heures. [10]

6-1 Attachement et Pénétration

Les récepteurs du virus sont encore mal connus. Les protéoglycannes héparine sulfate, le récepteur pour l'EGFR et les intégrines 1 et 2 sont des co-récepteurs du virus.

Après la fusion non spécifique du virus au niveau des éléments de la matrice extracellulaire, les glycoprotéines d'enveloppe, interviennent dans la liaison du virus à ses récepteurs sur la membrane de la cellule hôte.

La fixation de gB et gH provoque un réarrangement de la membrane phospholipidique aboutissant au rapprochement des récepteurs EGFR et des intégrines.

Ce phénomène aboutit à la pénétration du virus par fusion des membranes. Cependant, un autre mode de pénétration a été décrit pour les cellules endothéliales et épithéliales, cette pénétration se faisant par endocytose et faisant intervenir spécifiquement les glycoprotéines gH et gI.

La fixation des glycoprotéines d'enveloppe sur leur récepteur respectif permet une activation du métabolisme cellulaire nécessaire à la réplication de l'ADN viral, avant même l'entrée du virus. [10]

6-2 Cycle productif :

6- 2-1 Expressions du génome viral :

L'expression des gènes viraux s'effectue de façon séquentielle au fur et à mesure que l'infection progresse, L'ARN polymérase II de la cellule hôte et ses composantes annexes contrôlent la transcription du génome viral. Cette polymérase est transactivée par des protéines virales, La traduction quant à elle dépend des ribosomes cellulaires.

Les premiers gènes à être exprimés sont, comme leur nom l'indique, les gènes précoces immédiats IE.

L'expression de ces gènes prépare la cellule hôte à la réplication et à l'expression du génome viral.

Les produits de ces gènes permettent de moduler des éléments autant cellulaires que viraux. Ils modulent la réponse immunitaire de l'hôte, régulent l'expression des gènes viraux et initient la réplication du génome viral.

Les gènes IE codent principalement pour des protéines régulatrices qui sont nécessaires à l'activation des gènes précoces retardés DE. [11]

Les gènes DE encodent pour des protéines essentielles à la synthèse de l'ADN viral. Les produits de ces gènes DE permettent aussi le maintien de la cellule hôte comme un environnement optimal à l'expression et la réplication du génome viral .L'expression des gènes DE permet aussi l'activation des gènes tardifs L. [11]

Les gènes L codent principalement pour des protéines essentielles à l'assemblage de la capsid, à l'encapsidation du génome viral, à la tégumentation initiale et à la sortie nucléaire des particules virales. [11]

6-2-2 Réplication du génome viral :

Une fois le génome viral entré dans le noyau de la cellule hôte, celui-ci se circularise. La synthèse de l'ADN viral s'initie à l'origine de réplication.

Elle s'effectue de façon continue créant une longue chaîne d'ADN qui possède plusieurs unités répétées du génome viral appelées concatémères.

CMV produits 6 protéines virales qui formeront le complexe de réplication.
[11]

6-3 Maturations, Bourgeonnement et Libération de nouveau virion

Avant d'être encapsidé dans la nucléocapside, l'ADN concatémérique doit être clivé en multiples génomes unitaires.

Cette étape de clivage est effectuée par le complexe terminase, une fois que chacune possède leur molécule d'ADN linéaire, les nucléocapsides transférée du noyau au cytoplasme via la rupture de la lamina nucléaire.

Une fois les nucléocapsides se retrouvant au cytoplasme, de multiples voies cellulaires sont dérégulées pour la formation du virion complet et mature.

À ce moment de l'infection, au cytoplasme, la machinerie sécrétoire (RE, Golgi et machinerie endosomale) forme le complexe cytoplasmique d'assemblage viral (AC).

C'est dans l'AC que la capsid acquière les protéines du tégument à sa surface ainsi que son enveloppe virale. Les particules infectieuses matures sont alors relâchées, en même temps que les corps denses, dans l'espace extracellulaire.

Les virions peuvent désormais infecter les cellules voisines et peuvent aussi entrer en phase de latence au sein de l'hôte. [11]

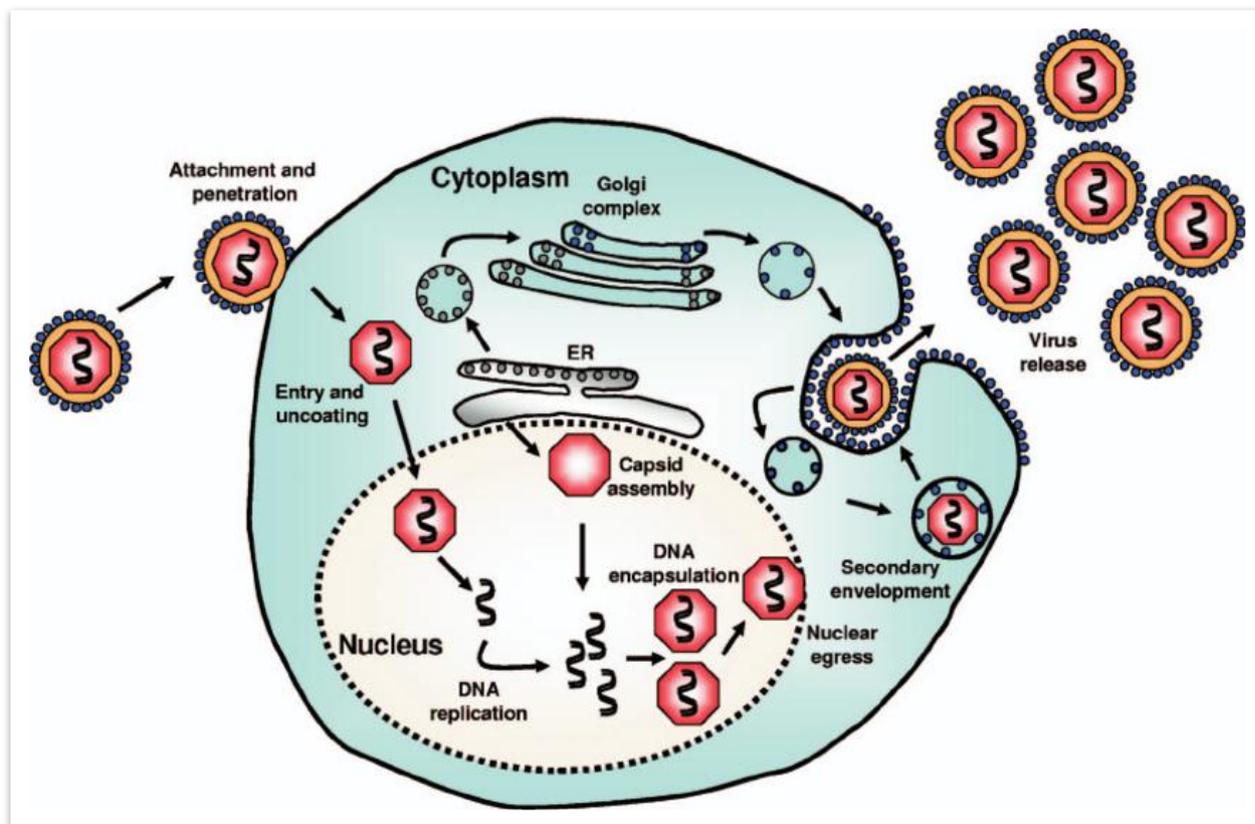


Figure03 : Cycle de vie de CMV dans une cellule humain [12]

7- Latence et Réactivation du CMV

Après la primo infection le virus persiste à l'état latent dans l'organisme. Les sites de latence sont multiples et encore mal connus.

La latence s'établit notamment dans les cellules endothéliales, dans les progéniteurs médullaires et dans les monocytes circulants.

Le virus est également présent à l'état latent dans de nombreux tissus au niveau des cellules épithéliales, des cellules de muscle lisse, dans les monocytes du sang périphérique.

Les mécanismes moléculaires de maintien de la latence sont peu connus. Des transcrits sens et anti sens des régions très précoce majeurs ont été décrits dans

les pro-géniteurs de la moelle osseuse au cours de la phase de latence, alors qu'ils sont absents dans les cellules qui répliquent le virus.

Au cours des infections secondaires, réinfections ou réactivations (favorisée par une immunodépression ou une stimulation immunitaire allogénique). [7]

L'incidence des réactivations est très difficile à évaluer. Une excrétion virale au niveau du col utérin et des urines a peut être mise en évidence chez des femmes enceintes séropositives, cette réactivation atteindrait jusqu'à 30% des femmes au 3eme trimestre de la grossesse. Elle est cliniquement asymptomatique. [13]

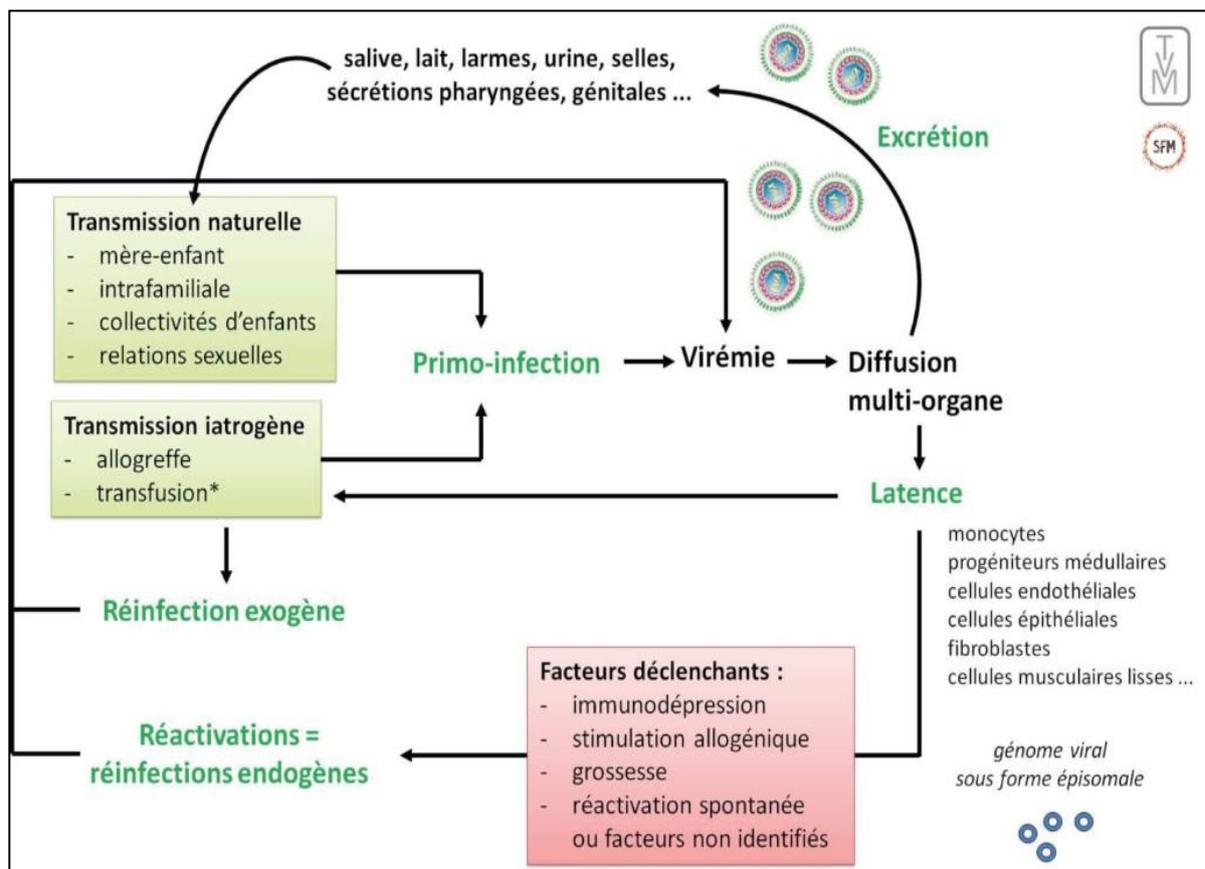


Figure04 : Physiopathologie de l'infection aux CMV [7]

8- Epidémiologies

8-1 Répartitions géographiques

Le cytomégalovirus humain (CMV) est un virus strictement humain, ubiquitaire, qui infecte plus de 70% des habitants de la planète. Son pouvoir pathogène, le plus souvent discret et sous-estimé. [14]

La séroprévalence du CMV varie de 30 à 70 % dans les pays développés et peut monter à 100% dans les pays en voie de développement.

Cette prévalence augmente avec l'âge des individus, la prévalence est plus importante chez les femmes que chez les hommes. [14]

Elle est plus importante dans les pays défavorisés et dans les classes sociales les plus basses des pays développés. [6]

8-1-1 Situation dans le monde :

Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année, sans recrudescence saisonnière.

La séroprévalence de l'infection à CMV est fonction de l'âge et corrélée avec le niveau socio-économique et l'origine ethnique.

Dans les pays à niveau socioéconomique élevé, la séroprévalence du CMV est basse <20% chez l'enfant pour atteindre des valeurs de l'ordre de 50% chez les jeunes adultes et de 80% dans la population âgée. Plus de 50% des femmes en âge de procréer sont séronégatives dans les pays Industrialisés.

En 2010, la séroprévalence chez les femmes françaises de 15 à 49 ans était évaluée à 45,6%.

En comparaison dans les pays en voie de développement, l'acquisition du CMV se fait précocement dans la vie par l'allaitement et du fait d'une promiscuité plus importante.

Le pourcentage d'adulte ayant des anticorps vis-à-vis du CMV atteint 90 à 100% dans certaines régions du monde. [15]

8-1-2 situation en Algérie :

Vu la bénignité de l'infection à cytomégalovirus chez les sujets immunocompétents et en étant une maladie à déclaration non obligatoire contrairement à de nombreuses maladies telle que l'hépatite B, aucune étude statistique n'a été faite en Algérie officiellement concernant cette infection, c'est-à-dire elle n'est pas enregistré dans le registre des maladies à prévention et dépistage obligatoire. Mis à part quelques études de recherche, lors d'une étude rétrospective réalisée au CHU Mustapha Pacha portant sur la recherche des anticorps de type IgG anti-CMV par les méthodes ELISA et chimiluminescences, la séroprévalence a été estimée à 83% chez les enfants dont la tranche d'âge est de 15 mois à 5ans. 99 % des 103 femmes en âge de procréer (âge moyen : 34 ans) étaient immunisées contre le CMV. [16]

8-1-3 Situation dans les états Unis :

Le cytomégalovirus (CMV) est l'une des principales causes d'infection congénitale aux États-Unis, affectant entre 0,2% et 2,2% de tous les nouveau-nés.

Chaque année aux États-Unis, près de 35 000 nourrissons naissent infectés par le CMV, et près de 8000 de ces nourrissons subissent des séquelles, notamment une perte de vision, une perte auditive, un retard mental, d'autres anomalies neurologiques et la mort .

Le risque d'infection congénital est plus élevé chez les femmes séronégatives qui ont une primo-infection à CMV pendant la grossesse que chez les femmes séropositives qui subissent une réactivation ou une réinfection.

Les estimations de la séroprévalence du CMV aux États-Unis varient considérablement, allant de 21% à 95% de la population. [17]

8-1-4 Situation en France :

En France, la séroprévalence de l'infection à CMV est voisine de 50 %. Trois études françaises ont montré que 43 à 52 % des femmes enceintes sont séronégatives et que 0,6 à 1,4 % acquièrent une infection primaire pendant leur grossesse.

L'incidence des infections secondaires est peu documentée du fait de la grande difficulté du diagnostic.

Parmi les infections materno-fœtales, l'infection à CMV est la plus fréquente et touche 0,32 et 0,65 % de l'ensemble des nouveau-nés. [8]

8-2 Mode de transmission :

Lors de la primo-infection, le virus est excrété dans la salive, les sécrétions respiratoires, les urines, les larmes, les sécrétions cervicaux-vaginales, le sperme et le lait maternel.

Le virus, sensible à la chaleur et à la dessiccation, perd rapidement son pouvoir infectieux dans le milieu extérieur.

La transmission nécessite donc un contact étroit ou intime.

Le virus est transmissible par voie naturelle :

- **Verticalement** de la mère à l'enfant, par voie trans-placentaire, pendant l'accouchement ou en post-partum (notamment lors de l'allaitement)

- **Horizontalement** par contact direct avec les liquides biologiques contaminés (voies orale, aéro-pharyngée, sexuelle).

• Certains sujets excrètent de grande quantité de virus :

- Sujets en cours de primo-infection.

- Personnes immunodéprimées.

- Enfants infectés in utero, qui excrètent le virus dans les urines et la salive pendant les premières années de vie.

- Enfants de moins de 3 ans en collectivité.

La transmission peut également avoir lieu lors de réactivation avec passage du virus dans les différents liquides biologiques, dans un contexte souvent asymptomatique.

La contamination iatrogène survient essentiellement après transplantation d'organe ou greffe des cellules souches hématopoïétiques alors que le virus est en phase de latence dans les produits du don. [4]

8-3 Facteur du risque de transmission du CMV

Des facteurs associés à une prévalence plus élevée de l'infection congénitale à CMV ont été identifiés mais ils sont peu spécifiques et peu prédictifs :

- Age jeune lors de la première grossesse (< 20 ans) qui présente trois fois plus de risque que l'ensemble des femmes enceintes.
- Niveau socio-économique bas.
- L'exposition aux jeunes enfants est un risque connu de primo-infection, la séroprévalence chez ces femmes exposées est modérément supérieure à celles des femmes sans exposition (les femmes exposées aux jeunes enfants sont 1,2 à 1,6 fois plus souvent infectées que les femmes non exposées). [18]

Ainsi que la crèche est connu pour être un lieu de transmission majeur du CMV chez le jeune enfant et du jeune enfant infecté vers son entourage adulte, femmes enceintes séronégatives, conjoints, ou enfants d'une fratrie.

Les études sur la prévalence de l'excrétion virale en crèche sont peu nombreuses et parcellaires. [14]

Dans une crèche peuvent se côtoyer des enfants d'origines socio-économiques différentes ou des enfants porteurs asymptomatique d'infection congénitale, qui excrètent d'importantes quantités de virus dans les urines, et représentent un réservoir important de virus. [14]

Les contacts entre les enfants sont rapprochés à un âge qui constitue le pic de transmission du CMV.

Ainsi la contamination se fait aussi dans le sens jeunes enfants - parents.

Les enfants vivant en communauté contaminent fréquemment leurs mères.

-L'étude sérologique de 67 parents séronégatifs faisant garder leur(s) enfant(s) en crèche a montré que 14 d'entre eux ont acquis une séropositivité au CMV. [14]

En comparaison aucun parent d'un groupe de contrôle de 31 personnes gardant leur enfant chez eux n'a montré une séroconversion pendant cette même période.

Tous les parents contaminés avaient un enfant qui excrète le CMV dans sa salive.

L'étude montre que dans une crèche donnée, il n'y avait pas de corrélation entre le statut marital, la situation professionnelle, le sexe, la race, l'âge ou le nombre d'années d'études chez les parents et la prévalence d'une séropositivité. [14]

- Le contact avec un conjoint/partenaire infecté constitue le risque le plus élevé (la femme à 1,72 fois plus de risque de faire une primo-infection) surtout si celui-ci est en cours de primo-infection (6,5 fois plus de risque). [18]

Chapitre II:

Risque congénital

CHAPITRE II : Risque congénital**1-Infection materno- fœtale :**

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV varient selon le statut immunitaire du sujet.

Si l'infection est souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent, elle peut avoir des conséquences graves chez l'immunodéprimé ou dans le cadre des infections materno-fœtales. [4]

1-1 La primo-infection (femme séronégative) :

La primo-infection maternelle survient chez 0,6 à 1,4% des femmes séronégatives, 75% sont asymptomatiques ou avec des manifestations non spécifiques (fièvre, asthénie, céphalées, rhinites) et la prévalence globale de la transmission materno-fœtale est de 30 à 40%. [19]

Par ailleurs, une infection précédant de quelques semaines la conception ne permet pas d'exclure totalement un risque d'infection congénitale puisque la virémie peut être persistante.

Un délai de quatre à huit semaines en moyenne après la contamination maternelle est nécessaire pour que s'établisse l'infection placentaire ou placentite puis la transmission virale au fœtus[19].

A partir de la 21ème semaine aménorrhée (SA), du fait de la maturation rénale, le fœtus infecté excrète du virus dans le liquide amniotique ce qui permet le diagnostic d'infection fœtale par analyse de ce dernier.

Le taux de transmission augmente au troisième trimestre et inversement le taux d'anomalie congénitale est majeur lors des deux premiers trimestres.

En effet, les infections du premier trimestre (36%) entraînent plus de séquelles que celles du second trimestre (25%) ou du troisième trimestre. [19]

1-2 Réactivation/Réinfection (femme séropositive) :

Des études ont prouvé la possibilité de transmission de l'infection au fœtus par des femmes déjà immunisées.

La présence des anticorps maternels diminue le taux de transmission de l'infection qui ne survient que dans 0,5 à 3 % des cas; elle paraît plus fréquente chez les femmes qui ont les taux d'excrétions virales cervicales les plus élevés.

L'infection est alors le plus souvent asymptomatique à la naissance.

Les réinfections sont plus rares et plus difficiles à mettre en évidence.

Il faut pour cela faire une analyse moléculaire du génome viral, permettant de faire la preuve d'infections consécutives par des souches différentes. [13]

1-3 Infection fœtale

Infection fœtale symptomatique se manifeste par des anomalies multiples et non spécifiques. Les manifestations les plus fréquentes sont un retard de croissance, un oligo-amnios, anasarque, des images hyperéchogènes intra-abdominales, et des anomalies neurologiques (dilatation ventriculaire, calcification intracrânienne, Microcéphalie). [20]

Devant de telles anomalies, il convient de penser au diagnostic d'infection à CMV et d'en apporter la preuve par une ponction du liquide amniotique.

L'infection fœtale est en fait le plus souvent asymptomatique. Son diagnostic ne peut alors être fait que par ponction du liquide amniotique après mise en évidence d'une primo-infection maternelle. [20]

Le pronostic d'une infection fœtale encore asymptomatique au moment du diagnostic est extrêmement difficile à établir, Il repose sur la datation de la primo-infection et surtout de la surveillance en échographie souvent complétée par une IRM. [20]

2-Infection néonatale :

La fréquence de l'infection néonatale est variable selon les pays (de 0.5% à 2% des naissances).

De nombreuses formes cliniques sont possibles, mais au total 80-90 % des enfants infectés auront un développement strictement normal. [20]

✓ **Infection symptomatique**

La forme multi viscérale est rare (1 pour 10000 naissances). Elle associe une hypotrophie ou une prématurité (35 à 50% des cas), une atteinte hépatique avec hépato-splénomégalie, ictère, purpura (70 à 80%) et une atteinte du système nerveux quasi constante.

Une chorioretinite est présente dans 15% des cas et d'autres anomalies sont plus rares telles que celles du premier arc branchial. La mortalité de ces formes est de 30% environ, survenant dès les premiers mois de vie et d'autant plus fréquente qu'il existe une atteinte neurologique.

La majorité des enfants développent des séquelles sévères: Microcéphalie, retard mental, surdité [20].

Le caractère symptomatique de l'infection à la naissance est associé à une plus forte incidence de risque de surdité : celle-ci concerne 32,8 % des enfants infectés symptomatiques. Dans les formes néonatales symptomatiques, la surdité est bilatérale, sévère à profonde dans 71,2 % des cas ; ceci implique habituellement le recours à un appareillage auditif ou à une implantation cochléaire [21].

A l'inverse, en cas d'infection congénitale à CMV asymptomatique, la surdité est le plus souvent unilatérale (57 % des cas).

Dans cette présentation, la surdité peut être elle aussi sévère à profonde et justifie alors le recours à un appareillage auditif dans 42,6 % des cas.

Le mode de présentation néonatale conditionne aussi le délai moyen d'apparition de la surdité.

La surdité peut être présente d'emblée ou apparaître secondairement chez 9 à 18 % des enfants infectés.

La survenue est habituellement plus précoce en cas d'infection symptomatique.

En effet, l'âge moyen de diagnostic est de 15 mois chez les enfants symptomatiques et de 20 mois chez les enfants asymptomatiques.

La surdité secondaire peut être d'apparition tardive, classiquement jusqu'à 72 mois, mais elle peut être observée bien au-delà.

La surdité est typiquement d'aggravation progressive (jusqu'à 81 % des cas): le faible recul clinique de certaines études ne permet pas toujours de prendre en compte cette aggravation. [21]

✓ Infection asymptomatique :

L'infection à CMV est asymptomatique dans 90 à 95% des cas et passe totalement inaperçue en absence de dépistage systémique. Des séquelles neurosensorielles surviennent secondairement chez 10 à 15 % des enfants, mais on manque encore de donnée pour préciser ce risque [20].

La surdité est le handicap le plus souvent retrouvé, elle est uni- ou bilatérale, plus ou moins sévère, d'apparition retardée, progressive ou non.

Les anomalies auditives seraient moins fréquentes et moins sévères en cas d'infection maternelle récurrente qu'en cas de primo infection .On à aussi rapport  des cas de retard psychomoteur, de chorioretinite, des défauts de l'émail dentaire [20].

Ces séquelles surviennent d'autant plus facilement et sévèrement que l'enfant a été infecté à la suite d'une primo –infection du premier trimestre [20].

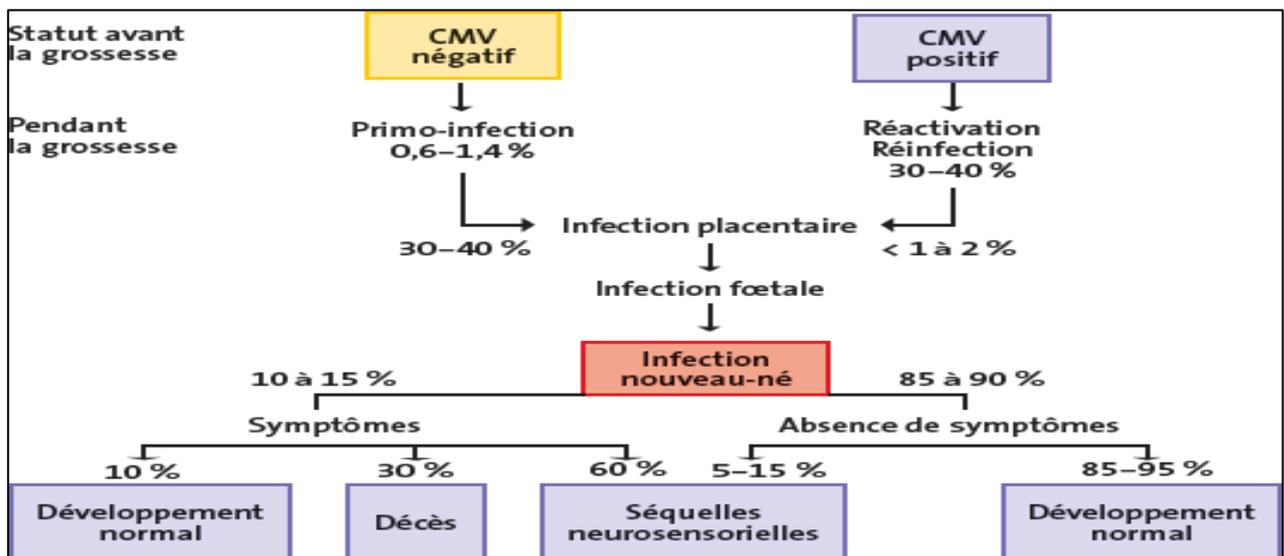


Figure05:Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV [19].

Chapitre III:

Diagnostic de l'infection congénitale

CHAPITRE III : Diagnostic de l'infection congénitale**1-Prélèvement :****1-1 chez la mère :**

Le virus entier (CMV), son génome ou ses antigènes sont recherchés Principalement dans le sang, mais aussi dans divers échantillons tels que, le liquide amniotique, les tissus fœtaux

1-2 chez le nouveau-né:

Le virus est recherché principalement dans les urines ou la salive.

-Le sang est prélevé sur un anticoagulant (héparine pour la culture, EDTA Pour la recherche d'acides nucléiques) ou sur tube sec pour la sérologie. Et acheminé rapidement au laboratoire à température ambiante [4].

Quand ils sont destinés à l'isolement viral en culture cellulaire, la détection acide nucléique virale par des techniques de biologie moléculaire, les Échantillons cliniques autres que le sang sont recueillis dans un milieu de transport et dans des conditions particulières de temps et de température, puis immédiatement acheminés au laboratoire. [4]

2-indication :

- Ces prélèvements cités ci-dessus sont pour objectifs :
 - Diagnostic de primo-infection requis en particulier chez les femmes enceintes pour distinguer l'infection primaire de l'infection secondaire.
 - Surveillances virologiques des femmes enceintes séropositives
 - Diagnostic de l'infection de fœtus et de nouveau-née.

2- Techniques de diagnostics

2-1 Sérologie IgG / IgM :

Après une période d'incubation de 28 à 60 jours (40 jours en moyenne), l'infection à CMV induit la production d'IgM suivie par une production d'anticorps IgG.

Les techniques sérologiques actuellement utilisées en pratique quotidienne pour le diagnostic de l'infection maternelle sont de type immuno-enzymatiques.

Les tests ELISA permettent la détection soit des anticorps totaux, soit des anticorps de type IgG ou IgM séparément. Ils sont très sensibles.

De nombreuses trousse sont commercialisées pour la détection des IgM, les techniques d'immunocaptures sont à privilégier car elles limitent le risque des réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde.

Comme source protéique antigénique, les trousse utilisent soit :

- Des lysats des cellules infectées : lysats peu précisément définis sur le plan antigénique et qui peuvent comporter des protéines ayant des homologies avec les antigènes des autres herpes virus

- Soit des protéines recombinantes ou peptides synthétiques correspondant aux déterminants antigéniques essentiels de la réponse humorale.

Du fait de la diversité de ces préparations antigéniques, des discordances entre les différents kits commerciaux sont observées, en particulier pour les valeurs proches du seuil.

La détection des IgM anti-CMV permet de suspecter une primo-infection mais n'indique pas toujours une primo-infection récente à CMV.

Les IgM anti-CMV peuvent en effet :

- Persister pendant six à neuf mois chez certaines femmes enceintes après la phase aiguë de primo-infection.
- Etre détectée pendant une infection secondaire (réactivation ou réinfection).
- Etre la conséquence d'une réactivité croisée avec des IgM résultant d'une primo-infection avec un autre virus par exemple Parvovirus B19, Epstein-Barr virus.
- Etre observée du fait d'une stimulation poly clonale du système immunitaire. [19]

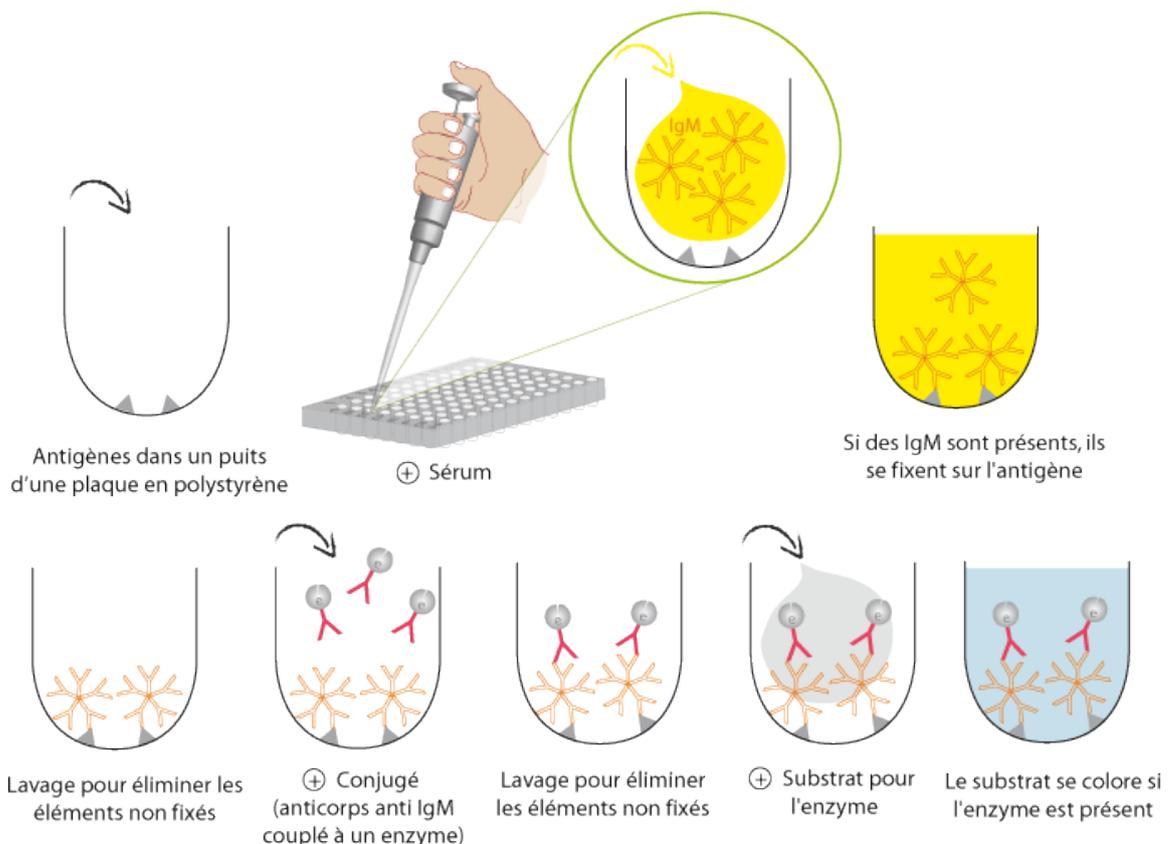


Figure 06 : Test immuno-enzymatique pour la reconnaissance des IgM [23].

2-2 Test de mesure avidité IgG :

Le test d'avidité des IgG anti-CMV est utilisé afin de repérer une primo-infection chez la femme enceinte.

L'avidité mesure la force de liaison (affinité fonctionnelle) des IgG anti-CMV synthétisés en réponse à une infection.

Les anticorps produits au cours de l'infection primaire ont une affinité plus faible pour l'antigène que dans le cas d'une infection non primaire. En effet, l'avidité des anticorps IgG augmente progressivement avec le temps après une immunisation. Ce phénomène est connu comme étant une maturation de la réponse immune humorale.

Donc, les IgG de faible avidité sont une indication d'une infection récente (primaire), alors que les IgG de forte avidité sont une indication d'une infection antérieure récurrente ou d'une réinfection.

Le test avidité IgG anti-CMV mesuré par chimiluminescence (CMIA) pour mesurer qualitativement et semi-quantitativement l'avidité des IgG anti-CMV dans le sérum ou le plasma humain. Brièvement, deux aliquotes d'antigène de CMV et la seconde avec un tampon sans l'antigène. La première réaction sert à éliminer les IgG de haute avidité par compétition avec l'antigène et la deuxième sert de référence pour la quantité totale d'IgG anti-CMV. Chacune des aliquotes est alors combinée avec des microparticules paramagnétiques couvertes d'un lysat de virus CMV. La quantité d'IgG anti-CMV liée aux particules magnétiques est mesurée en chimiluminescence par l'utilisation d'un anti-IgG humain couplé à l'acridinium (purifié à partir d'un modèle murin).

Ainsi:

- La réaction de chimiluminescence qui en résulte est mesurée en unités de lumière relative (RLU).

- L'avidité des IgG anti-CMV de l'échantillon est calculée en utilisant les mesures RLU des deux réactions : $Avidité (\%) = 100 \times [1 - (Avidité\ 1 / Avidité\ 2)]$.

- L'interprétation des résultats de la trousse, exprimés en pourcentage d'avidité des IgG anti-CMV, est faite comme suit :

1- < 50 % : faible avidité

2- 50 % à 59,9 % : avidité intermédiaire (zone grise).

3- ≥ 60 % : forte avidité [24]

2-3 Détection du génome (ADN) viral par PCR

Les techniques d'amplification de l'ADN génomique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sont communément utilisées pour la détection de l'ADN viral.

Les techniques de PCR en temps réel ont aujourd'hui supplanté les techniques de PCR classique (dites en point final) car plus sensibles, plus précises, plus reproductibles et adaptées aux grandes séries.

En effet, la PCR en temps réel permet de faire simultanément l'amplification du gène d'intérêt (gène qui codant pour la protéine ppUL83) et l'analyse des produits d'amplification, ce qui réduit la durée du test par rapport à celle d'une PCR classique. [22]

Le risque de faux positif par contamination est également réduit avec l'utilisation de la PCR en temps réel en comparaison de la PCR classique.

En outre, ces techniques sont de plus peu affectées par les conditions de stockage et de transport, contrairement à la culture cellulaire.

Des trousse commercialisées sont actuellement disponibles et certaines sont adaptées à une automatisation complète.

L'obtention des résultats est rapide, ils peuvent être disponibles en moins de trois heures (de l'extraction à l'obtention des résultats) [22].

La technique de PCR est réalisable en Algérie dans l'institut Pasteur, départements de virologie, annexe de Sidi Fredj.

2-4 Culture cellulaire

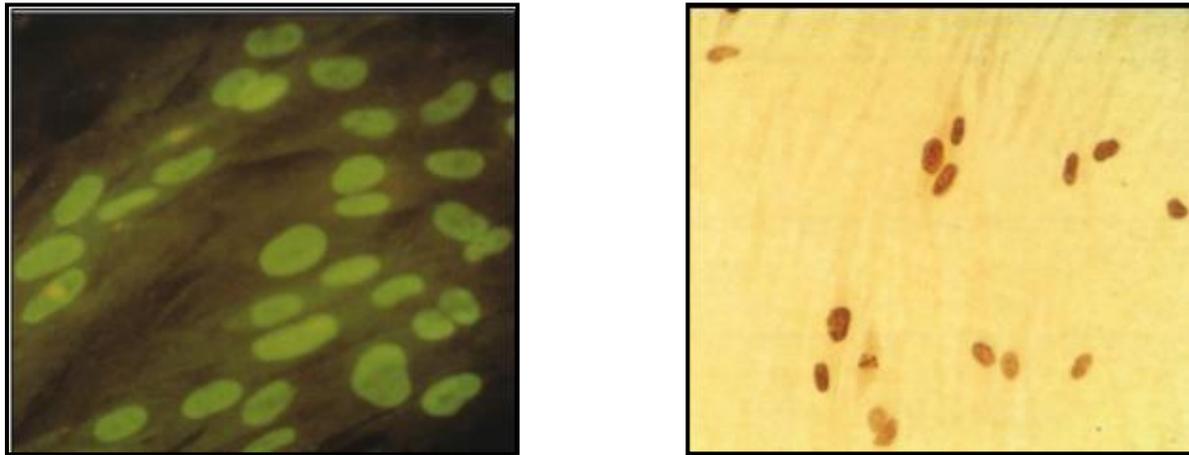
L'isolement du virus en culture est réalisable uniquement sur la lignée diploïde humaine embryonnaire MRC5 (fibroblaste embryonnaire humaine).

Classiquement, la présence du CMV entraîne un effet cytopathique caractéristique. Mais les lésions cellulaires ne sont pas visibles avant la 2-3 semaine et la recherche dans les cultures des antigènes précoces du CMV réalisée par immuno-marquage (anticorps E13) permet de déceler la présence du virus après 2-3 jours de culture. [25]

Une culture rapide est possible. Elle associe une centrifugation d'inoculum sur les fibroblastes et la détection par immuno-cytochimie . [7]

On révèle les résultats après 24 heures par IF (immunofluorescence) ou IP (immuno-peroxydase) [7].

L'isolement en culture cellulaire permet la conservation des souches pour ultérieurement étudier, si besoin, leur sensibilité aux antiviraux. [7]



(A)

(b)

Figure 07 : Détection de CMV par culture rapide sur MRC5. [26]

(a): Détection par IF

(b): Détection par IP

3- Stratégie de dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse

3-1 Dépistage et diagnostique de la primo infection maternelle :

Le dépistage systématique de l'infection par le CMV pendant la grossesse n'est actuellement pas recommandé dans la plupart des pays européens (dont la France), et seules des mesures d'hygiène peuvent être proposées pour réduire significativement l'incidence des infections maternelles par le CMV.

Néanmoins, la recherche d'IgG en début de grossesse est parfois pratiquée afin de déterminer le statut sérologique de la mère, notamment lorsque les patientes exercent une profession à risque (personnel de crèche, infirmière, puéricultrice, etc) ou ont déjà des enfants.

Le diagnostic de l'infection maternelle peut également être effectué en cas des symptômes maternels. Enfin, de nombreuses infections par le CMV au cours de la grossesse passent inaperçues, mais, en présence d'anomalie échographique évocatrice, une infection maternelle/congénitale par le CMV doit être envisagée et recherchée.

La viruémie maternelle n'est pas un bon outil pour le diagnostic de primo-infection par le CMV, puisqu'elle est aussi souvent positive à l'occasion de réactivation, qui n'est à l'origine que de très rares cas des infections congénitales symptomatiques. Le diagnostic de la primo-infection par le CMV chez la femme enceinte repose donc essentiellement sur la sérologie.

La présence des IgG spécifiques signe un contact avec le virus mais, interprété isolément, leur titre n'est en aucun cas indicatif de la date de survenue de la primo-infection maternelle.

Quant à la détection des IgM spécifiques, elle n'est pas nécessairement corrélée à une infection récente.

En effet, même si les IgM sont pratiquement toujours mise en évidence dans les primo-infections récentes. Elles peuvent également être détectées du fait des réactions croisées (avec le virus EBV, par exemple), mais également au cours d'infection secondaire, ou à l'occasion d'une stimulation poly clonale non spécifique du système immunitaire.

Il est donc clairement établi que la détection des IgM spécifiques est insuffisante pour faire le diagnostic de primo-infection et que leur présence peut être difficile à interpréter.

Pour ces raisons, le recours à la mesure de l'avidité des IgG spécifiques et à l'étude comparative des sérums antérieurs et/ou ultérieurs est donc le plus souvent nécessaire pour préciser le caractère éventuellement post-conceptionnel de l'infection. [27]

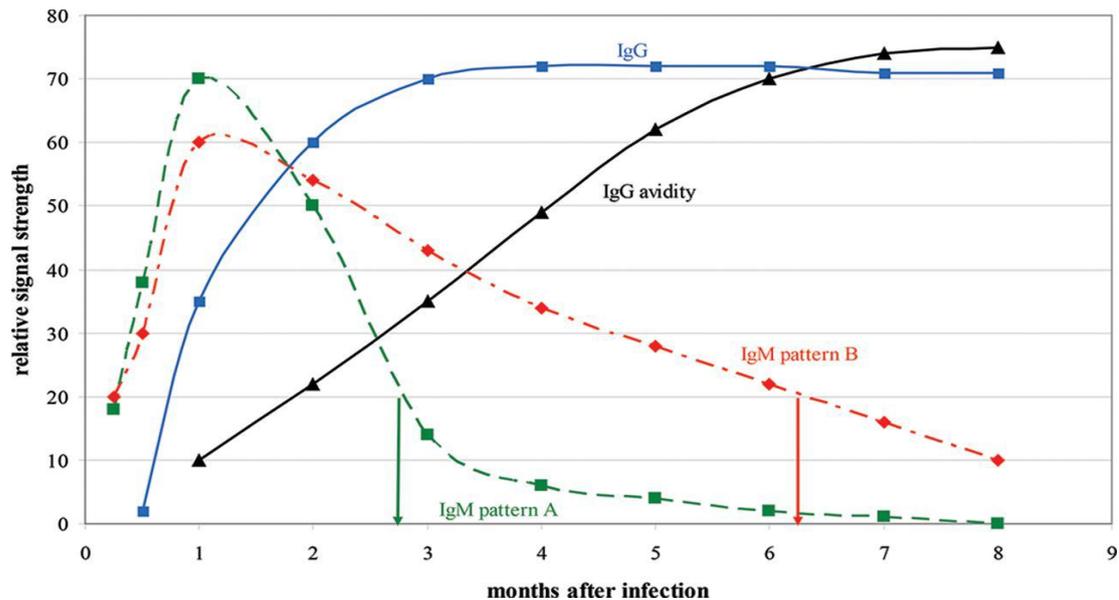


Figure 08 : Distribution de l'apparition des anticorps en fonction du temps. [28]

4-Stratégie de diagnostic de l'infection congénitale :

4-1 Diagnostic par imagerie médicale :

La surveillance échographique mensuelle ou bimensuelle du fœtus par un échographiste spécialisé permet la mise en évidence des signes d'atteinte cérébrale (microcéphalie ou stagnation du périmètre crânien, calcifications intracrâniennes).

• Les signes les plus évocateurs mis en évidence par échographie sont :

- Une hyperéchogénicité de l'intestin grêle
- Une hépato-splénomégalie

CHAPITRE III : Diagnostic de l'infection congénitale

- Un retard de croissance global

- Des anomalies cérébrales avec hydrocéphalie, une microcéphalie, des dilatations ventriculaires et des calcifications cérébrales. Le halo ventriculaire sera alors très évocateur de l'atteinte cérébrale liée au CMV.

Devant des anomalies échographiques, le risque de handicap et le niveau de leur sévérité ne sont pas connus ce qui rend l'information à transmettre aux parents difficile.

La réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du cerveau fœtal vers 32 SA permet d'affiner le pronostic en repérant les anomalies de migration neuronale et de giration.

En cas d'infection fœtale prouvée, la présence des anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM à une valeur prédictive positive de risque des lésions cérébrales de 100% et l'absence sur les deux tests exclue le risque à 88%.

Lors des paramètres échographiques normaux, le nouveau-née sera probablement asymptomatique à la naissance et nécessite une simple surveillance tout le long de la grossesse du fait du risque des séquelles tardives. [19]

4-2 Diagnostic prénatale par amniocentèse :

La détection de l'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique est la seule méthode permettant le diagnostic de certitude de l'infection du fœtus qui excrète alors le virus dans ses urines.

La spécificité de la PCR CMV dans le liquide amniotique est proche de 100 % avec les méthodes de PCR automatisées en temps réel.

Après une séroconversion, une réactivation ou une infection secondaire, le processus conduisant à l'excrétion du CMV dans l'urine fœtale dure en moyenne 6 à 8 semaines et un intervalle entre la primo-infection maternelle et l'amniocentèse d'au moins 8 semaines est recommandé.

L'amniocentèse doit également être réalisée une fois que la miction fœtale est bien établie et donc pas avant 17 semaines.

La sensibilité du diagnostic prénatal par PCR est de 85 et 90 % selon les séries. Ces faux négatifs du diagnostic prénatal sont probablement dus à une transmission tardive du virus après un intervalle de temps supérieur à 8 semaines et jusqu'à 19 semaines entre l'infection maternelle et l'amniocentèse. [29]

Une fois l'infection fœtale à CMV a été diagnostiquée et confirmé, une surveillance échographique doit être mise en place, incluant une évaluation de l'anatomie et de la croissance fœtale. [19]

Les nouveau-nés après un diagnostic prénatal négatif mais un diagnostic positif à la naissance ont un excellent pronostic. Par conséquent, le diagnostic prénatal doit être confirmé par un diagnostic néonatal avec PCR CMV dans l'urine ou dans la salive. Il n'y a pas de faux positif de l'amplification du génome viral par PCR dans le liquide amniotique. [24]

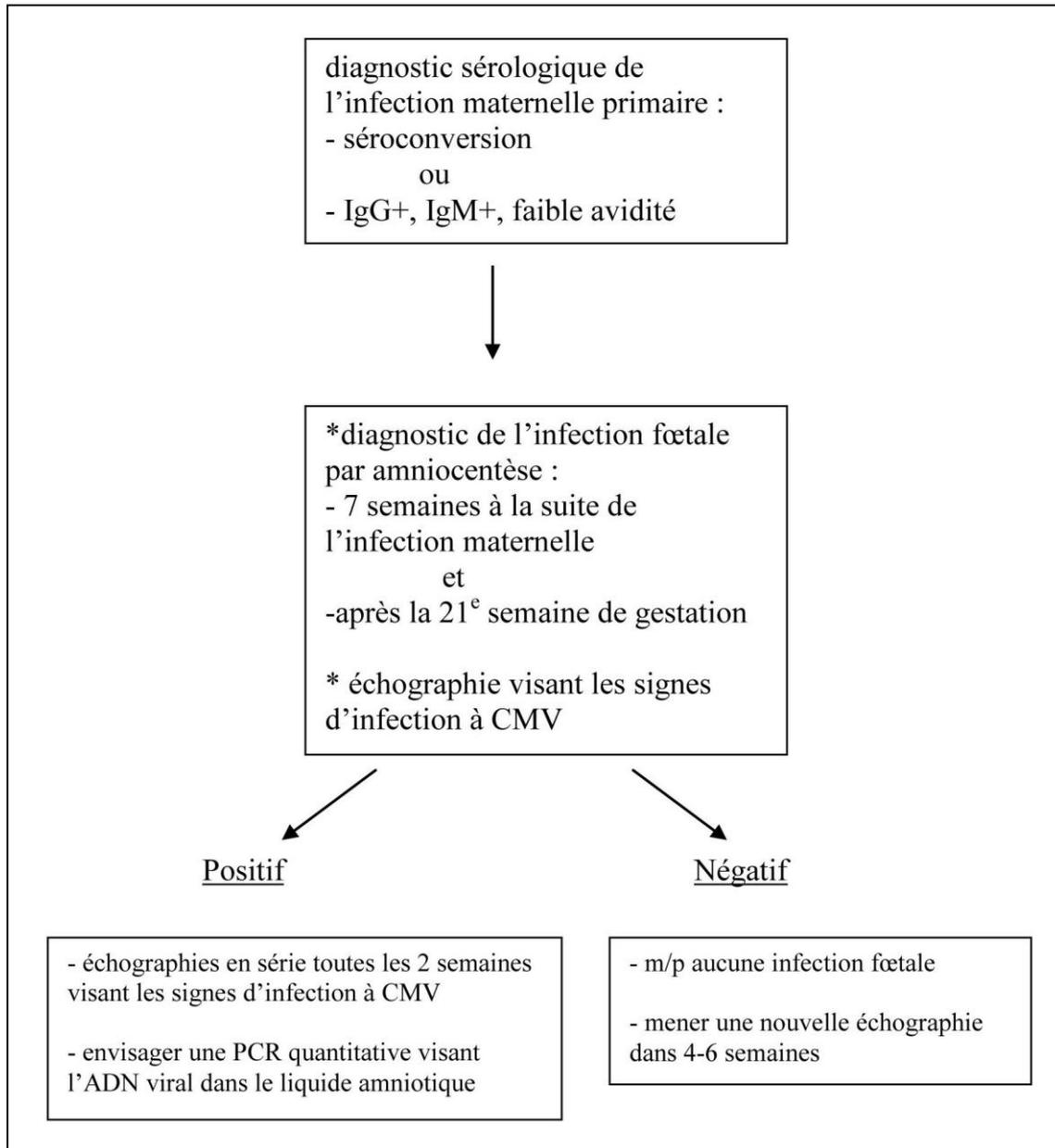


Figure09 : Algorithme du diagnostic prénatal d'infection congénitale à CMV

[1]

4-3 Diagnostic néonatal chez le nouveau-né :

Le diagnostic néonatal doit être fait lorsqu'une primo-infection maternelle a été diagnostiquée notamment au premier trimestre ou lorsque le nouveau-né présente des symptômes évocateurs : hypotrophie, troubles neurologiques, hépatomégalie, splénomégalie, thrombopénie.

Il serait aussi souhaitable d'instaurer un diagnostic néonatal chez les nouveau-nés ayant échoué au test auditif réalisé en maternité dans le cadre du dépistage universel de la surdité.

Actuellement, cette stratégie n'est pas instaurée en France mais certains pays l'ont mis en place, notamment certains États des USA.

En effet, l'infection congénitale à CMV explique environ 25 % des déficits auditifs de l'enfant et 10 % des surdités bilatérales.

Une PCR CMV dans la salive prélevée dans les 15 premiers jours de vie est actuellement la technique de choix pour le diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau-né.

Le prélèvement doit être fait dans les 15 premiers jours de vie pour ne pas risquer de diagnostiquer par excès des infections congénitales qui seraient des infections postnatales précoces.

La recherche de l'ADN viral dans la salive est équivalente en terme de sensibilité à celle dans les urines et le prélèvement salivaire est beaucoup plus facile à obtenir qu'un prélèvement d'urine.

Il faut cependant bien connaître les risques de faux positifs liés au prélèvement salivaire. En effet, celui-ci peut être contaminé par de l'ADN du CMV provenant des sécrétions vaginales ou du lait maternel.

Ainsi, le prélèvement salivaire doit être réalisé à distance des tétées.

Une PCR CMV positive dans un prélèvement salivaire doit toujours être contrôlée dans un autre prélèvement (salivaire ou urinaire) notamment lorsque la charge virale est faible. En effet, dans notre étude et dans d'autres, la charge virale médiane des échantillons salivaires positifs non confirmés dans un 2eme

prélèvement était significativement beaucoup plus faible que celle des échantillons salivaires positifs.

La PCR CMV dans le sang total à la naissance ne permet de détecter qu'environ 90 % des nouveau-nés infectés congénitalement car environ 10 % de ceux-ci ne sont pas virémiques (données personnelles, cohorte pédiatrique française). Cependant, les nouveau-nés qui auront des séquelles à 1 ou 2 ans sont le plus souvent virémiques [30].

4-4 Diagnostic tardif :

Lorsque le diagnostic néonatal n'a pas été pratiqué et qu'un jeune enfant présente des signes cliniques compatibles avec une infection congénitale à CMV (signes neurologiques ou surdité), le seul moyen de certitude pour faire le diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV est de tester le sang séché conservé sur les cartes de Guthrie.

En sachant qu'en France les cartons de Guthrie sont conservés entre 6 mois et 2 ans suivant les centres.

La PCR CMV sur sang séché à une sensibilité très variable d'une technique à l'autre de 30 à 95 %. [30]



Figure 10: Test de guthrie sur un nouveau-né de 3 jours [4]

Chapitre IV:

Traitement et prise en charge

CHAPITRE IV : Traitement et prise en charge**1-Molécule anti virale :**

À l'heure actuelle, certains médicaments antiviraux ont été approuvés pour le traitement clinique des infections à CMV.

Les médicaments actuellement disponibles pour le traitement antiviral des infections à CMV comprennent les inhibiteurs de l'ADN polymérase virale, tels que l'analogue nucléosidique ganciclovir(GCV), l'analogue nucléotidique cidofovir et l'analogue pyrophosphate foscarnet.

Tous ces médicaments ont une faible biodisponibilité orale et des toxicités liées à la dose, et par conséquent, de nouveaux agents antiviraux avec une efficacité améliorée et moins d'effets secondaires doivent être développés. Plusieurs médicaments ayant une activité anti-CMV sont évalués pré-cliniquement ou cliniquement, y compris une série de composés benzimidazoles ribosides montrant une inhibition efficace dans le processus de réplication du CMV tel que la maturation de l'ADN génomique.

Un autre candidat inhibiteur attractif était l'oligonucléotide phosphorothioate fomivirsen, qui se lie spécifiquement à des séquences complémentaires des principaux sites de transcription immédiate précoce du CMV afin qu'il inhibe l'expression du gène viral.

Cependant, ces composés inhibiteurs attendent actuellement un examen plus approfondi avant de pouvoir être utilisés en clinique.

Actuellement, le ganciclovir reste le premier traitement de choix pour les infections à CMV, Le letermovir a été approuvé pour la prophylaxie des infections à CMV chez les patients.

Plusieurs nouveaux médicaments ont été développés mais ont toujours échoué dans la phase III et d'autres essais cliniques seraient nécessaires, y compris le maribavir et le brincidofovir.

Le valnoctamide, un stabilisateur neuroactif de l'humeur qui inhibe l'infection à CMV dans le cerveau en développement et atténue les dysfonctionnements neurocomportementaux à un potentiel anti-CMV. [31]

2-Prise en charge de la mère au cours de la grossesse :

2-1 Prise en charge thérapeutique :

À ce jour, aucun traitement pendant la grossesse n'a été validé mais deux pistes thérapeutiques basées l'une sur l'utilisation d'antiviraux, l'autre sur l'administration d'immunoglobulines spécifiques et sont en cours d'étude. [4]

- **Concernant les antiviraux**, les molécules couramment utilisées pour le traitement curatif de l'infection à CMV chez l'immunodéprimé (GCV, valganciclovir, foscarnet, cidofovir) ne sont pas utilisables en cours de grossesse du fait de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité chez l'homme.

Le valaciclovir apparaît actuellement comme la seule molécule candidate du fait de leur biodisponibilité élevé chez la femme enceinte et chez le fœtus. [22]

-Perfusion d immunoglobuline G anti-CMV :

L'activité des immunoglobulines reposant à la fois sur une action directe sur la virémie maternelle et sur une augmentation du ratio CD4+ /CD8+. [25]

Ces immunoglobulines sont parfois proposées seules ou en association avec la chimiothérapie antivirale sous forme d'immunoglobulines polyvalentes ou d'immunoglobulines spécifiques anti-CMV. [4]

2-2 Prise en charge médicale :

Malgré les progression remarqué dans le domaine du diagnostic de l'infection fœtale à CMV, il n'y a aucun traitement efficace et l'option de l'interruption médicale de grossesse est souvent proposé lorsqu'une infection fœtale est détectée par échographie(des lésions cérébrales grave) ou amniocentèse, ou lorsque le fœtus est confirmé ou suspecté . [1]

Dans les pays européens (dont la France) la loi locale autorise l'interruption médicale de grossesse mais en Algérie cela est interdit.

3-Traitement du nouveau-né à la naissance :

La valeur d'un traitement précoce est largement reconnue, mais la prise en charge des infections congénitales néonatales n'est pas encore claire.

Plusieurs études cliniques ont montré que l'utilisation du ganciclovir pour une thérapie antivirale est bénéfique pour le pronostic général et auditif à la naissance, mais elle ne concerne généralement qu'un petit nombre des patients souffrant d'atteintes graves. [21]

L'une des premières études menées chez des enfants symptomatiques à la naissance par :

Kimberlin et al [32] en 2003 a montré l'avantage d'un traitement de 6 semaines de GCV à 12 mg/kg/j sur la préservation de l'audition, cet effet semble se maintenir pendant les 2 premières années.

En effet, 39 % des patients ont eu une amélioration de l'audition, 48 % sont restés stables et 13 % ont vu leur audition se dégrader à distance après une amélioration initiale (21 % vs 68 % de surdité progressive à un an, $p < 0,01$). D'autre part l'auteur à observer la diminution du risque épileptique.

Amir et al [33] en 2010 ont suggéré que la prescription de valganciclovir pendant une année faisant suite au traitement initial de 6 semaines de

ganciclovir chez des enfants symptomatiques améliorerait le pronostic fonctionnel auditif (de 54 % d'oreilles à audition normale à 87 % à un an). Lors de l'analyse des niveaux de surdité, il a été remarqué une amélioration chez 57 % des patients, une stabilité de l'audition chez 38 % d'entre eux.

Seul un patient a eu une dégradation auditive.

Plus récemment, Kimberlin et al [34] ont prouvé que par rapport à 6 semaines de traitement, un traitement prolongé du valganciclovir pendant 6 mois permettait une meilleure préservation de l'audition.

Les résultats des diverses études encouragent le traitement antiviral à long terme des nourrissons atteints d'une infection congénitale à CMV afin de maintenir l'audition et même voir de l'améliorer.

Alors que chez les nourrissons asymptomatique, Yilmaz et al en 2011[35] ont proposé un traitement antiviral par voie orale chez un nourrisson initialement asymptomatique présentant une surdité précoce, l'audition de cet enfant s'est progressivement améliorée sous traitement.

Chapitre IV:

Prévention contre l'infection à CMV

Chapitre V : Prévention contre l'infection à CMV**1- Mesure d'hygiène personnelle :**

La prévention de l'infection à cytomégalovirus (CMV) chez la femme enceinte et chez le nouveau-né repose sur les mesures d'hygiène, qui doivent être appliquées quel que soit le statut sérologique de la future mère, pour prévenir les infections maternelles (primo-infections et réinfections).

Il faut limiter le contact avec les urines, la salive et les larmes des jeunes enfants, aussi il est recommandé aux femmes enceintes ou en désir de grossesse, leur conjoint et leur entourage de :

- Ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas goûter ou finir le repas des enfants de moins de 3 ans.

- Ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette, serviette) avec des enfants de moins de 3 ans.

- Ne pas embrasser sur la bouche ou les larmes des enfants de moins de 3 ans. Et limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans.

- Se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines ou après chaque contact avec la salive (couche, pot, pyjama mouillé, jouets, repas, bain, ...) ou les sécrétions nasales, des enfants de moins de 3 ans.

- Il est recommandé également d'utiliser un préservatif en cas où le conjoint est suspect d'infection à CMV (syndrome grippal, fièvre fatigue et céphalées). [18]

2-Mesure d'hygiène professionnelle :

Toutes les femmes enceintes ou ne pouvant exclure une grossesse devraient être informées et averties par leur employeur des éventuels risques accrus d'infection au CMV sur leur lieu de travail, de leur conséquences possibles pour l'enfant à naître et de l'importance des mesures d'hygiène décrites ci-dessus. En plus des mesures d'hygiène, il faut éviter autant que possible le contact professionnel étroit entre les femmes enceintes et les enfants de moins de 3 ans. [36]

Conclusion

Conclusion

L'infection congénitale à CMV est la cause la plus fréquente des malformations et des troubles du développement congénitaux non génétiques, principalement la surdité.

Le contact avec les enfants en bas âge constitue le principal facteur de risque de transmission du CMV chez la femme à l'âge de procréer.

La transmission du CMV au fœtus peut se faire directement via le placenta. Le taux de transmission augmente avec l'âge gestationnel et serait maximal au 3^{ème} trimestre.

La majorité des infections primaires maternelles à CMV sont asymptomatiques, plus rarement des signes non spécifiques et grippaux apparaissent.

Actuellement, Le dépistage de l'infection à CMV n'est pas recommandé systématiquement en raison de la possibilité d'une réinfection, ou l'absence d'une prise en charge thérapeutique avérée et garantie. En cas de suspicion d'infection à CMV pendant la grossesse, le diagnostic repose essentiellement sur la sérologie par la recherche anticorps de type IgG ou IgM et la mesure de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV afin de dater le moment de l'infection.

Si l'infection est confirmée, la femme enceinte doit faire l'objet de suivi par des échographies afin de détecter une éventuelle atteinte cérébrale. La confirmation se fait par la détection du génome virale par PCR dans le liquide amniotique ou dans les urines après la naissance dans un délai de 15 jours.

Le dépistage d'une infection primaire à CMV pendant la grossesse permet la prévention de la surdité en instaurant un schéma thérapeutique à base de ganciclovir chez le nouveau-né.

Référence

bibliographique

Référence bibliographique

1. Yoav Yinon, Dan Farine, Mark H. Yudin : Directive clinique de la SOGC Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse .n 240 avril 2010
2. Muriel Faure-Della Corte, Cytomégalovirus humain:variabilité recombinaison et protéine pul 40, 13 décembre 2010.
3. Zurkinden, R. Impact fœtal de la charge virale en cytomégalovirus dans le liquide amniotique et le sang fœtal lors d'infection congénitale (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine) 2016.
4. www.wikipedia.org
5. Sébastien hantz, David boutolleau, le cytomégalovirus humain (CMVH) disponible sur : https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2019/02/Virus_Cytomegalovirus.pdf Consulter le: 30/04/2021
6. Maude rolland, thèse : physiopathologie de l'infection par le cytomégalovirus sur les progénitures neurales humaines, université Toulouse 3 Paul sabatler ,5 décembre 2016.
7. Jean-Marie huraux, Henri agut, jean-chaude nicoles, hélène peigue la feuille, traite de virologie médicale, chapitre 12 cytomégalovirus.
8. Efficatt-infection à cytomégalovirus .agent pathogène 10 /2017 Disponible sur : www.inrs.fr/EFFICATT.
9. Thomas E shenk, mark F .stinski, cytomégalovirus humain, springer berlin, Heidelberg, 2008.
10. Sébastien COTIN, Cytomégalovirus humain, mutations de résistances, et nouveaux antiviraux, université de limoge, école doctorale science-technologie-santé.26 avril 2011.
11. Andréa Allaire, mémoire, étude du mécanisme moléculaire de résistance antivirale du cytomégalovirus humain et des mutations de l'ADN

polymérase UL54 qui lui sont associées. université de Sherbrooke, octobre, 2017.

12. Tania Crough, Rajiv Khanna, immunology of human cytomegalovirus: from bench to bedside clin microbiology review 2009, 22:76-98.
13. C. Francual, F. Rozenberg et A. Gelot, Infection materno-foetale à cytomegalovirus, 1996.
14. Epidémiologie de l'excrétion du cytomégalovirus humains dans la salive des enfants accueillis en crèche en France. Protocole de recherche biomédicale .Version n°3 du 20 Janvier 2009.
15. Séroprévalence de l'infection à cytomégalovirus et infection congénitale en métropole et dans le département d'outre-mer, université de Limoges, présenter le 19 octobre 2017 par Audrey Hermellai, Marchetti.
16. Impact de cytomégalovirus sur les femmes enceintes, outils de diagnostic et prise de conscience en Algérie .université BOUIRA 2020.
17. Clinical infectious diseases, volume 43, numéro 9,1 en novembre 2006, page v.
18. Haut conseil de la santé publique.
19. Morgane Clabé, thèse d'obtention d'un diplôme d'état de docteur en pharmacie: infection à CMV chez la femme enceinte : surdité congénitale et rôle de prévention .science de vivant 2019.
20. Christine Francoual, Jacques Bouillie, Sophie Parot –les bras. livre pédiatrie en maternité 3^{ème} édition 2008 (med/science Flammarion Paris) chapitre pathologie infectieuse p.240-242.
21. Natacha Teissier .atteint neurosensorielle de l'infection congénitale à cytomégalovirus service disponible sur Science Direct le 9 décembre 2019.

- 22.**Haut autorité de santé. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus Novembre 2015.
- 23.**www.virologie-uclouvain.be/fr/chapitres/diagnostic-viral/techniques-diagnostiques.
- 24.**Mesure l'avidité de l'immunoglobuline G spécifique au cytomégalovirus par dosage immunologique microplaquitaire en chimiluminescence 2015 avis d'évaluation de l'analyse par l'INNSE publié le 22février 2016
- 25.**Infection virale en obstétrique, René Gabriel, cytomégalovirus, février 2001.
- 26.**Renée Cartier Diagnostique virologique://www.slideplayer.fr/slide/5210848/.
- 27.**C. Vauloup-Fellous, A.G. Cordier, les infections materno-fœtale. la lettre de l'infectiologie Tome XXIX - no 2 - mars-avril 2014
- 28.**Prince H, Lappé-Nixon. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy.PubMed NCBI. Clin Vaccine Immunol. Oct 2014
- 29.**Y. Ville, V. Faure-Bardon, JF. Magny M. Leruez-ville diagnostic et prise en charge prénatals de l'infection congénitale à Cytomégalovirus*Prénatal diagnosis and management of congenital cytomegalovirus infection disponible le 1er octobre 2019 sur. <https://www.elsevier.com/open-access/userlicense/1.0/>.
- 30.** Marianne Leruez-Ville¹, Yves Ville², Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte, revue francophone des laboratoires février 2019 Elsevier Masson.
- 31.**Shiu-Jau Chen, Shao-Cheng Wang, Yuan-Chuan Chen, agent anti- viraux comme stratégies thérapeutique contre les infections a cytomégalovirus, publiée en ligne 23decembre 2019.

- 32.**Kimberlin DW, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2003;143:16-25
- 33.**Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatric*. 2010; 169:1061-7.
- 34.**Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015; 372:933-43.
- 35.**Yilmaz Ciftdogan D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Trop Pediatric*. 2011; 57:132-4.
- 36.**L. Schäffer, N. Ochsenbein, M. Boulvain, D. Baud, L. Raio, A. Duppenhaler^a, B. Martinez de Tejada, S. Iff^b, B. Danuser^c, S. Tercanli, D. Surbek, Cytomégalovirus (CMV) et grossesse. avis d'expert n47 juin 2016.