



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

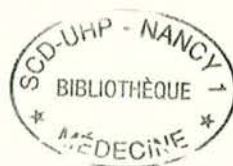
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

163234 A

UNIVERSITE Henri Poincaré, NANCY 1
2003

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 19



THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Générale

par

André BRUZZESE

le 18 Mars 2003

Infection à cytomégalo virus périnatale :
une nouvelle option thérapeutique ?

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Michel HASCOET		Président
M. le Professeur Philippe JUDLIN	}	
M. le Professeur Alain LE FAOU	}	Juges
M. le Docteur Emmanuel EICHER	}	

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
troisième cycle de Médecine Générale

par

André BRUZZESE

le 18 Mars 2003

Infection à cytomégalovirus périnatale :
une nouvelle option thérapeutique ?

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean-Michel HASCOET		Président
M. le Professeur Philippe JUDLIN	}	
M. le Professeur Alain LE FAOU	}	Juges
M. le Docteur Emmanuel EICHER	}	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier FEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie : hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie : transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN

Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET

Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER

Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

Université de Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)

Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)

Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des

Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

A notre Maître et Président du jury de thèse

Monsieur Jean-Michel HASCOET, professeur de pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de nous accompagner tout au long de sa réalisation avec patience. Nous apprécions votre rigueur intellectuelle, votre esprit de synthèse et l'étendue de vos connaissances.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre grande admiration, notre reconnaissance et notre profond respect.

A nos Juges,

M. le Professeur P. JUDLIN

Professeur de Gynécologie et Obstétrique

Nous sommes admiratif devant l'étendue de vos connaissances dont nous avons pu profiter lors de l'enseignement du module de Gynécologie Obstétrique.

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à notre travail en acceptant de le juger. Nous sommes honoré de votre présence en ce jour.

M. le Professeur A. LE FAOU

Professeur de Bactériologie, Virologie et Hygiène

Nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement au cours de l'enseignement du module de Virologie.

Nous sommes heureux que vous ayez accepté de juger cette thèse et vous en sommes très reconnaissant.

M. le Docteur E. EICHER

Docteur en Pédiatrie

Vos grandes qualités de clinicien ainsi que votre sens aigu de l'humain sont pour nous des exemples à suivre. Nous apprécions votre rigueur intellectuelle, votre disponibilité et votre accueil toujours chaleureux. Nous vous en sommes particulièrement reconnaissant. Vous nous avez encouragé dans le choix et la réalisation de ce travail et nous vous remercions d'accepter de le juger.

Ce travail est dédié tout particulièrement,

A ma chère épouse Virginie et à notre fils Tessio, que j'aime tant,

A mon père, absent à jamais mais présent pour toujours dans mes pensées,

A ma mère et ma soeur, Antoinette, avec toute ma tendresse et mon affection,

A mon frère, qui à toujours été là pour me soutenir,

A mes beaux-parents, avec qui j'ai la joie de partager ce moment,

A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Sommaire

INTRODUCTION	p.15
OBSERVATION MEDICALE	p.16
CYTOMEGALOVIRUS	p.23
Historique	p.23
Épidémiologie	p.25
Virologie	p.30
Généralité	p.30
Structure Cellulaire	p.30
Classement	p.31
Structure de l'ADN viral	p.33
Réplication virale	p.33
Réponse immunitaire	p.34
Mécanisme d'échappement	p.36
Clinique des infections congénitales à CMV	p.38

Infections asymptomatiques	p.38
Infections symptomatiques chez la mère	p.39
Infections symptomatiques chez le fœtus et le nouveau-né	p.40
Infections périnatales	p.44
Diagnostic différentiel de l'infection congénitale à CMV	p.45
Séquelles des infections congénitales et périnatales	p.46
Pronostic de l'infection congénitale	p.46
Période fœtale	p.47
Pronostic à long terme à la naissance	p.49
Diagnostic	p.50
Virologique	p.50
Sérologique	p.52
Anatomo-pathologique	p.54
Diagnostic en pratique	p.55
Infection maternelle	p.55
Contamination fœtale	p.57
Infection du nouveau-né	p.58

Molécules thérapeutiques disponibles	p.59
Ganciclovir	p.59
Foscarnet	p.65
Cidofovir	p.68
Autres Molécules utilisées ou en cours de développement contre le cytomégalovirus.	p.73
Immunothérapie	p.75
Prévention	p.77
Intérêt du dépistage	p.77
Mesures hygiènes	p.79
Vaccination	p.80
DISCUSSION	p.85
CONCLUSION	p.92
BIBLIOGRAPHIE	p.96

Introduction

L' infection à cytomégalo virus est mondialement répandue. Elle fait partie des infections de la famille des Herpes Viridae. Sa prévalence augmente d'autant plus que le milieu socio-économique est faible. De ce fait, 50% des femmes qui en sont issues, entament une grossesse à CMV + [8-9].

Ce dernier persiste à l'état latent dans l'hôte, par conséquent des infections secondaires peuvent survenir. Le retentissement clinique de ces primo infections, ou de ces infections secondaires, est le plus souvent minime.

Cependant chez des patients immunodéprimés ainsi que chez des fœtus et des nouveau-nés après transmission in utero, ce virus peut entraîner des malformations viscérales sévères.

Il s'agit de la plus fréquente des infections virales atteignant le fœtus, survenant chez 0,5 à 2% des femmes enceintes. En cas de primo infection, le taux de transmission fœtale est de l'ordre de 40%. Parmi les fœtus infectés, environ 10% seront symptomatiques à la naissance avec un risque élevé de mortalité post-natale ou de séquelles lourdes. Pour les enfants asymptomatiques à la naissance, il existe un risque de séquelles secondaires, notamment neurosensorielles (surdité), de l'ordre de 5 à 10%.

Depuis les progrès dans la prévention et le traitement de la Rubéole et de la Toxoplasmose, c'est actuellement la principale cause de handicap neurosensoriel chez le fœtus.

Pour l'heure, il n'existe pas de traitement reconnu in utero. Aucune molécule n'a prouvé son efficacité. De nombreuses recherches sont menées en ce sens, ainsi que dans la prévention et la vaccination .

Le cas d'une primo infection maternelle sévère à CMV dans le dernier mois de la grossesse a eu lieu à l'hôpital Maillot de Briey (54). La question de l'intérêt d'un traitement virustatique périnatal, pour bloquer une éventuelle transmission materno-fœtale, s'est posée.

L'objet de cette thèse est de rapporter ce cas, ainsi que les choix thérapeutiques de l'équipe médicale afin d'apporter une pierre à l'édifice d'un futur consensus sur ce sujet.

Observation médicale

La petite Tyssia K. est née le 17 septembre 2001 à 38 Semaines et 4 jours d'aménorrhée gravidique.

Sa mère, primipare, deuxième geste, était hospitalisée depuis le 31 Août 2001, dans le dernier mois de sa grossesse, pour un syndrome grippal avec myalgies et asthénie, ainsi qu'un syndrome fébrile modéré, entraînant des contractions utérines.

Sur le plan biologique on pouvait mettre en évidence une cytolysse hépatique (SGOT à 181 UI/l, SGPT à 365 UI/l), ainsi qu'un statut sérologique montrant une sérologie au cytomegalovirus positive avec :

- IgM fortement augmenté à 0,44 U/ml (pour un seuil de positivité >0,20 U/ml), IgG faiblement positif à 640 U/ml (pour un seuil de positivité >520 U/ml).
- L'antigénémie pp65 recherché par immunofluorescence sur sang prélevé était fortement augmentée (55 leucocytes contaminés par le virus).

Se posait alors la question d'extraire l'enfant de façon prématurée afin de limiter le temps d'exposition à la virémie maternelle évolutive, mais ce qui le privait de la possibilité de bénéficier des IgG maternelles (à des taux extrêmement faibles à ce moment là), où de continuer la grossesse avec ou sans traitement antiviral.

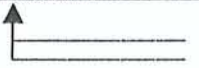
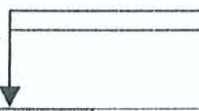
Après discussion collégiale, la décision de traiter la mère par ganciclovir a été prise. Le but était d'utiliser l'effet virustatique du CYMEVAN pour bloquer une éventuelle transmission materno-fœtale, cela permettant ensuite d'obtenir une protection fœtale

par un taux d'IgG protecteur, ainsi que de contrôler de la menace d'accouchement prématuré observée.

A ce jour, aucune toxicité fœtale au ganciclovir n'a été démontrée.

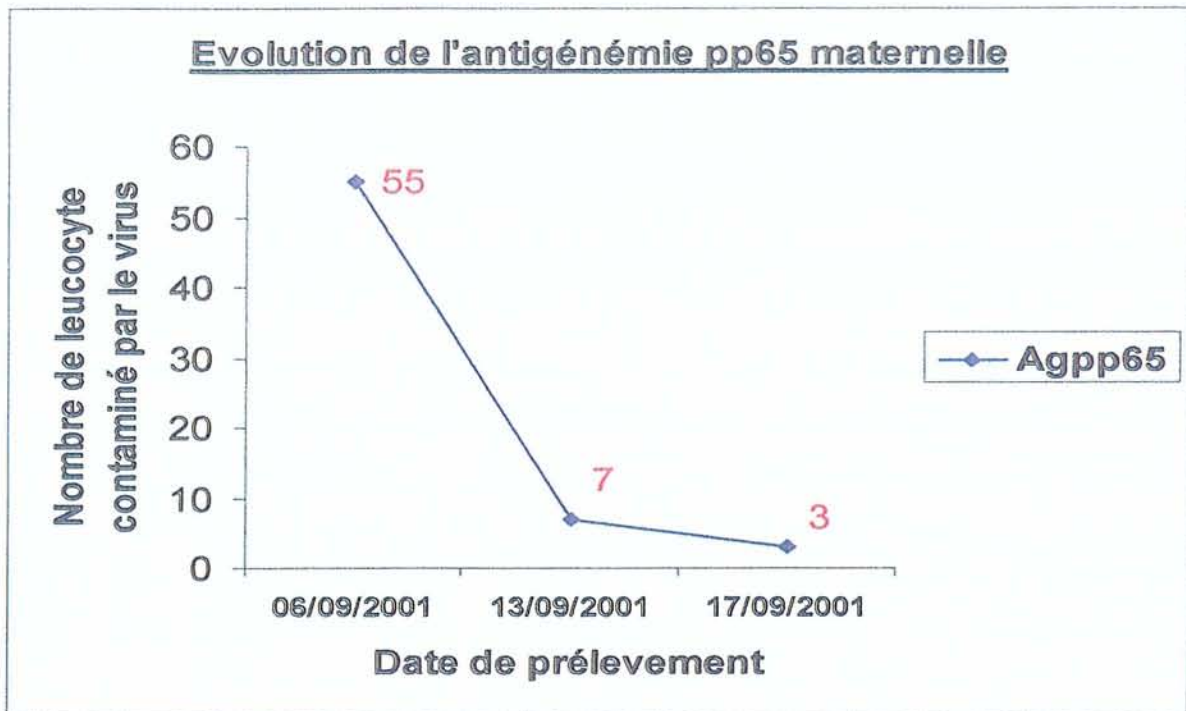
Des perfusions intra-vasculaires de CYMEVAN ont donc été administrées à la mère , à raison de 350 mg deux fois par jour (à douze heures d'intervalle), et cela du 6 au 16 septembre 2001, veille de l'accouchement provoqué.

Dans les suites, le traitement fut très bien supporté par la mère, avec une efficacité marquée à 48 heures par une amélioration de son état général. Aucun effet indésirable hématologique ou rénale du CYMEVAN n'a été retrouvé. Sur le plan biologique, nous pouvions observer une régression importante de la cytolysse hépatique.

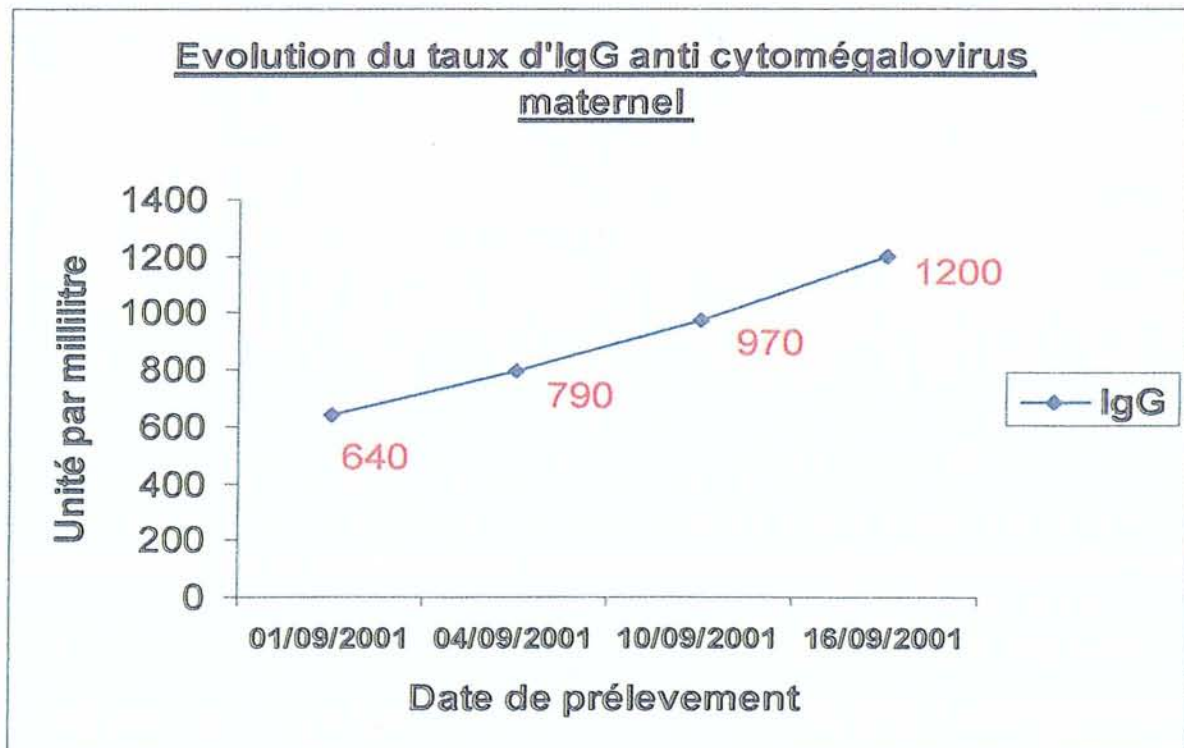
	Leucocytes	Polynucléaire Neutrophiles	Protéine C Réactive	SGOT	SGPT	PAL	Créatinine
Norme	5000 à 10000	2000 à 7500	0 à 6	10 à 42	10 à 60		71 à 106
Unité	10 ⁹ /l	10 ⁹ /l	Mg/l	UI/l	UI/l	UI/l	µmol/l
31/08/01	6900	3100	11,6	196	365		60
01/09/01	7000	3500		181	386	169	60
03/09/01	7900	5600		193	411	163	
04/09/01			9,8	232	419	168	
05/09/01				322	547	174	
06/09/01	7300	5100	10,5	309	623	195	
 Début des perfusions bi-quotidienne de CYMEVAN							
07/09/01				255	503	173	
10/09/01				111	324	177	51
13/09/01	6500	2800	4,6	82	230		49
 Fin des perfusions bi-quotidienne de CYMEVAN et date de l'accouchement provoqué							
17/09/01	6900	3400	3,7	57	161	195	56
19/09/01	5700	2900	0,5	36	82	154	

Evolution des examens biologiques de la mère.

Dans le même temps, l'antigénémie pp65 maternelle s'effondrait rapidement.



Le 17 septembre, le déclenchement de l'accouchement est décidé devant l'effondrement de l'antigénémie pp65 (seul 3 leucocytes contaminés par le virus sont retrouvés) et l'augmentation des IgG maternelles.



La petite K. Tyssia naissait avec un score d'Apgar à 9/10 à 1 minute et 10/10 à 5 minutes.

A la naissance, un dosage plasmatique du ganciclovir prélevé sur le sang de cordon a été effectué, adressé au service de toxicologie de l'Hôtel Dieu de Paris, et cela sur un prélèvement effectué 8 heures après une perfusion maternelle de 350 mg de CYMEVAN. Le dosage retrouvait un taux de 1,3 mg/l, correspondant à une concentration se situant dans une fourchette habituellement décrite dans la littérature comme thérapeutique et non toxique.

Les différents examens qui ont suivi avaient 2 objectifs :

- Rechercher une éventuelle toxicité hématologique due au passage trans-placentaire du ganciclovir et qui peut se manifester par des perturbations biologiques telles qu'une leuconéutropénie sévère ou une thrombocytopénie, ainsi que des atteintes rénales marquées par une augmentation de la créatininémie, réversibles à l'arrêt du traitement.
- Rechercher une transmission congénitale du cytomégalovirus à l'enfant. Cela a été effectuée par recherche directe du virus, ainsi que par une surveillance biologique à la recherche de perturbations habituellement retrouvées lors des infections néonatales à cytomégalovirus telle qu'une thrombocytopénie, une cholestase ou une cytolyse.

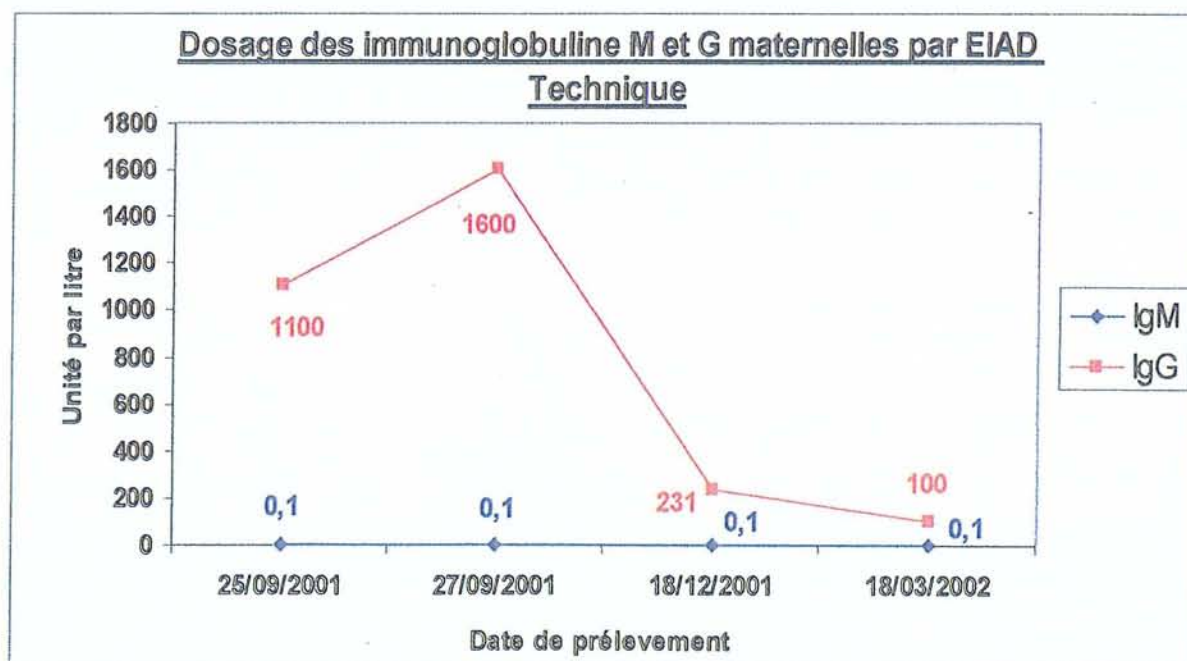
Sur le plan hématologique, la surveillance s'est faite sur plusieurs mois. Elle n'a pas retrouvé de perturbation induite par le CYMEVAN, ni de trouble du bilan hépatique pouvant résulter d'une contamination foetale.

	Leucocytes	Polynucléaire Neutrophiles	Plaquettes	SGOT	SGPT	PCR	Créatinine
Norme	5000 à 10000	2000 à 7500	150000 à 400000	10 à 42	10 à 60	0 à 6	71 à 106
Unité	10 ⁹ /l	10 ⁹ /l	10 ⁹ /l	UI/l	UI/l	Mg/l	μmol/l
18/09/01	19700	15700	370000	81	12	1,6	74
25/09/01	13000		217000	35	5	1	37
18/12/01	12600	3900	583000	42	27		33
19/03/02	6300	2900	413000	42	24		30

Une recherche de CMV dans les urines sur 3 jours, ainsi que sur des prélèvements divers ont été réalisés. Tous se sont révélés négatifs.

Prélèvement	leucocytes de sang prélevé	Urine	Urine	sang prélevé	Cellule estomac prélevé	liquide céphalo-rachidien
Technique de recherche utilisé	Antigénémie pp65 par immunofluorescence	Culture rapide	Culture cellulaire	Recherche du CMV par Polymerase Chain Reaction	Culture cellulaire	Recherche du CMV par Polymerase Chain Reaction
18/09/01	Négatif				Négatif	
19/09/01		Négatif	Négatif	Négatif		
20/09/01		Négatif	Négatif			
21/09/01		Négatif	Négatif			Négatif

Sur le plan immunologique, les différents dosages d'immunoglobulines réalisés par Enzyme Immuno-Assay Dade technique, retrouvèrent la présence, à des taux progressivement décroissant, d'IgG sans IgM probablement d'origine maternelle.



Sur le plan paraclinique, une surveillance régulière a été instaurée pour dépister d'éventuelles anomalies neurosensorielles. Des consultations oto-rhynolaryngologiques à la recherche d'une surdité, ainsi que des consultations ophtalmologiques recherchant principalement une chorioretinite furent réalisées.

	Fond d'Oeil	Audiométrie-PEA	EEG
20/09/01		Normal	
21/09/01			
25/09/01	Normal		Normal
23/10/01	Normal		
18/12/01	Normal		
15/01/02		Normal	
30/01/02		Normal	
19/03/02	Normal		
18/06/02		Normal	
25/06/02	Normal		

Une échographie transfontanelle réalisée à la naissance ne retrouva pas d'anomalie particulière.

Pour conclure, on peut dire qu'à ce jour, avec plus d'un an de recul, le développement psychomoteur de cette petite fille se déroule parfaitement.

Cytomégalovirus

I. Historique.

Les premières descriptions de la lésion histologique de la maladie des inclusions cytomégaliennes furent d'abord attribuées à un protozoaire ou à la syphilis.

Celle-ci furent faites en 1904 par Jessionek et Kiolemeneglou [1], ont décrit des noyaux de grande taille « en œil de hibou » dans le foie, les reins, les poumons d'un enfant mort-né.

Dans le même temps, Ribber a découvert également ces cellules pathologiques dans les reins d'un nouveau-né et dans les glandes parotides d'enfants plus âgés à l'autopsie.

Les premières hypothèses de l'origine virale de la maladie des inclusions cytomégaliennes furent émises en 1921 par Lipschutz [2] après que celui-ci ait comparé les lésions cellulaires présentes dans les glandes salivaires humaines et animales à des cellules infectées par le virus de l'Herpes.

En 1956, Smith [3] isola le cytomégalovirus murin dans des fibroblastes embryonnaires de souris et obtint la réplique du cytomégalovirus humain dans des fibroblastes humains en culture à partir de la glande salivaire d'un nourrisson atteint. Parallèlement, Rowe [4] a isolé le virus de tissu adénoïdien provenant d'enfants ayant subi une adénoïdectomie et la souche de référence AD169 est directement issue de ces travaux.

L'année suivante, en 1957, Weller [5] a isolé le virus des urines et du foie d'enfants atteints de Maladie des inclusions cytomégaliennes et en 1961, il propose le terme de Cytomégalovirus pour désigner le virus isolé des glandes salivaires.

En 1965, pour la première fois, l'infection à Cytomégalo­virus est décrite chez l'homme immunocompétent. Par la suite l'apport du microscope électronique et l'étude du génome viral permettront de classer ce nouveau virus dans la famille des Herpes Viridae.

II. Epidémiologie.

Les infections à cytomégalovirus sont endémiques et surviennent tout au long de l'année. La séroprévalence est très variable selon les pays. Elle diffère selon la méthode biologique utilisée pour le diagnostic, les ethnies, l'âge [6] ou le statut socio-économique [7]. Elle est proportionnelle à l'âge et à la parité et inversement proportionnelle au statut socio-économique. Le pourcentage d'adultes ayant des anticorps contre le cytomégalovirus atteint jusqu'à 90% dans certaines régions du monde.

En France, environ 40 à 50% des adultes de 25 à 30 ans ont des anticorps anti-cytomégalovirus humain [8-9] avec un gradient Nord-Sud [9].

<u>Région</u>		<u>Séroprévalence</u>
France	Entre 4 mois et 5 ans Entre 6 ans et 25 ans Entre 25 et 30 ans Gradient Nord-Sud	16% 23% 40 à 50% 37 à 51%
Amérique du Nord & Europe		50 à 70%
Asie, Afrique & Amérique du Sud		90%

Le réservoir de virus est strictement humain et un contact intime est nécessaire du fait de la fragilité du virus qui est sensible à la chaleur et à la dessiccation. Le virus est présent chez l'hôte infecté dans les leucocytes du sang circulant et peut être excrété dans l'urine, la salive, les larmes, le sperme, le lait maternel et les sécrétions cervico-vaginales.

La transmission peut se faire par voie orale, aéro-pharyngée, sexuelle, par transfusion de sang non déleucocyté (risque de 3 à 12 infections pour 100 unités de

sang), allogreffe de moelle ou d'organe (infection observée chez les 2/3 des receveurs) et de la mère au fœtus ou au nouveau-né.

Ainsi le mode d'acquisition de la séropositivité au cytomégalovirus est différente suivant le niveau socio-économique :

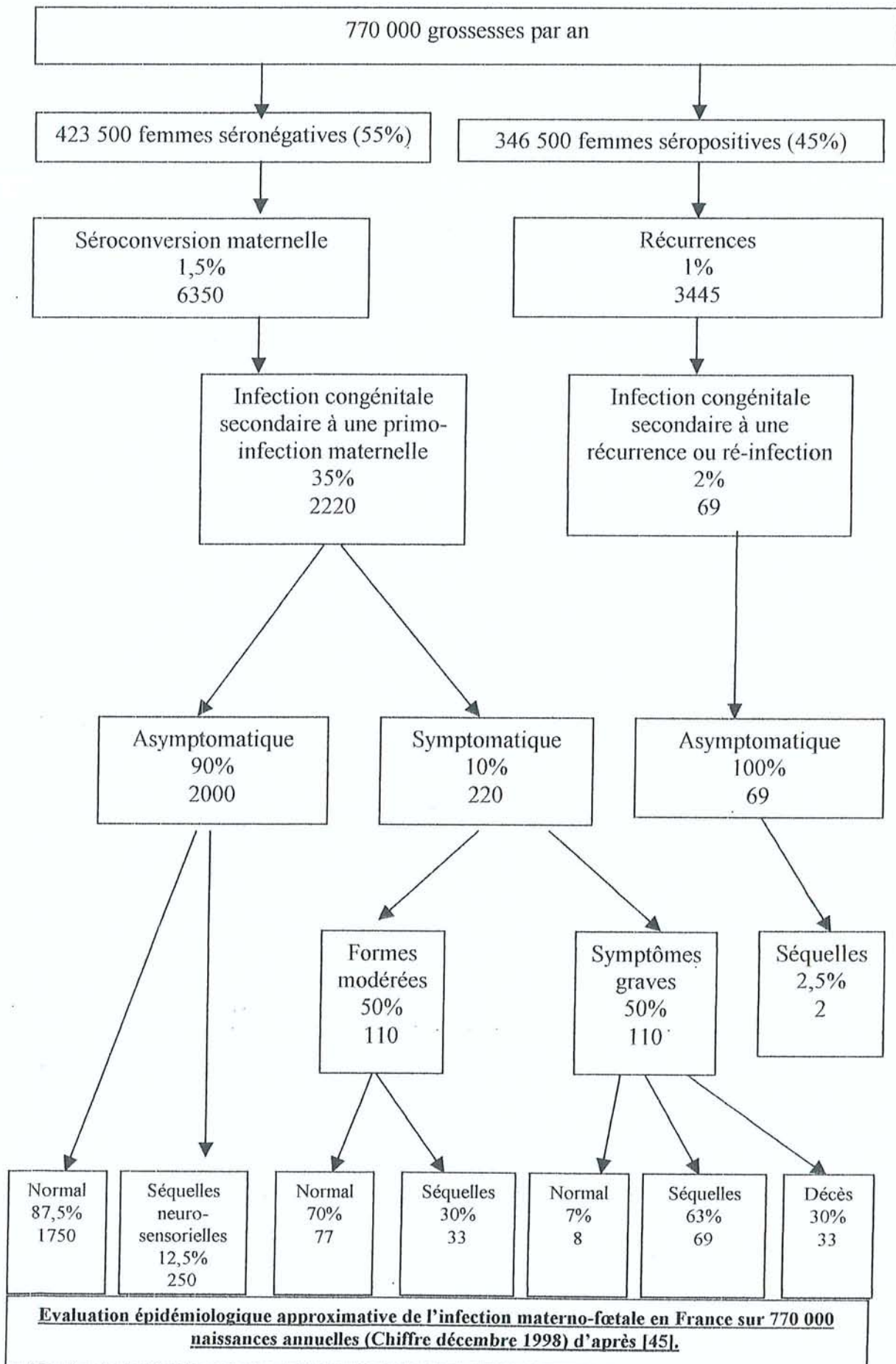
- Dans les pays du 1/3 monde : acquisition principalement durant l'enfance par transmission orale (salive, lait), hygiène défailante, promiscuité et allaitement.
- Dans les pays développés : acquisition principalement après la puberté par transmission sexuelle [10].

Les femmes enceintes s'infectent essentiellement à l'occasion de relations sexuelles et par contact avec de jeunes enfants ou des patients immunodéprimés. Une primo infection est susceptible de survenir chez 0,5 à 2% des femmes enceintes séronégatives [9-11]. Chez les femmes immunisées, une récurrence peut survenir dans environ 1 à 2% des cas [11].

Certaines situations de la femme enceinte constituent un risque accru d'expositions et donc d'infections [13-14] :

- Age inférieur à 20 ans.
- Infection à cytomégalovirus humain chez le partenaire [12].
- Présence au foyer d'un enfant de moins de 3 ans surtout s'il est gardé en crèche.
- Groupes professionnels à risque en contact avec des sujets excréant massivement le virus (enfants, immunodéprimés, ...) comme puéricultrices, infirmières, instituteurs, éducateurs, personnels de garderie (taux de primo infection est de 4 à 10 fois plus élevé).

Environ 1% des nouveau-nés sont infectés in utero et 8 à 60% s'infectent pendant les 6 premiers mois de vie [15], notamment par contact avec les sécrétions cervicales infectées lors de l'accouchement (15 à 34% des mères infectées excrètent le virus dans les sécrétions cervicales en fin de grossesse), ou par absorption de lait maternel infecté [16].



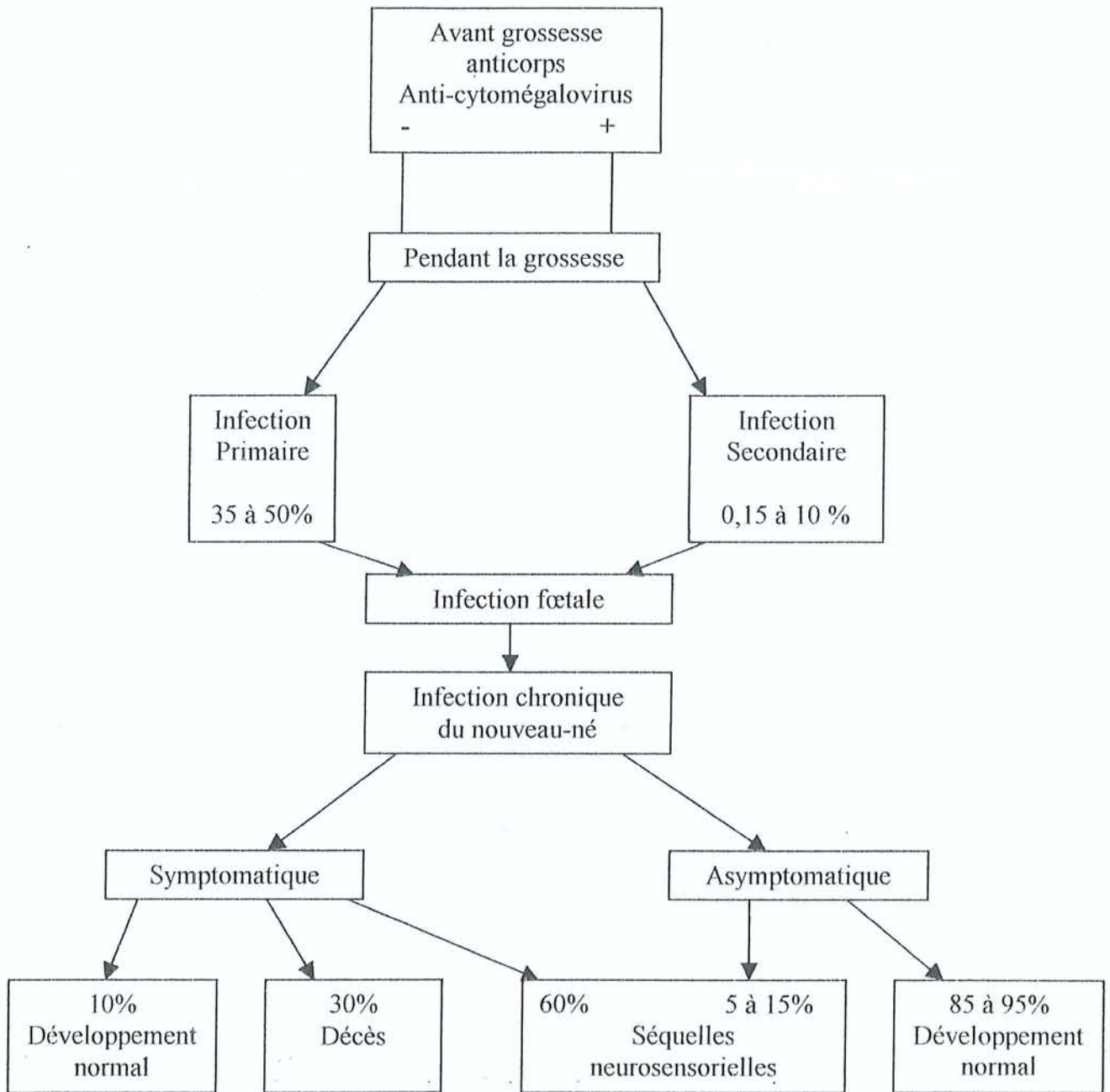
Le taux de transmission materno-fœtale est constant tout au long de la grossesse, et est de l'ordre de 35 à 50% en cas de primo infection maternelle et de 0,15 à 10% en cas de récurrence.

Le taux d'anticorps chez la mère ne protège que partiellement le fœtus qui souffre dans ce cas d'une forme moins sévère d'infection responsable de séquelles sensorielles rares et mineures [17-18]. Les modalités de la transmission materno-fœtale procèdent par voie :

- Hématogène : à l'occasion de la virémie, par passage de leucocytes altérés de la mère au placenta.
- Transplacentaire (placentite) : infectant le liquide amniotique, l'oropharynx puis les organes cibles. Les passages répétés transnasaux expliqueraient les lésions cérébrales successives.
- Ascendante : Cervicale puis liquide amniotique qui est la modalité principale des formes récurrentes.

En résumé, l'infection à cytomégalovirus est la plus fréquente des infections virales atteignant le fœtus survenant chez 0,5 à 2% des femmes enceintes. En cas de primo infection, le taux de transmission fœtal est de l'ordre de 40%. Parmi les fœtus infectés, environ 10% seront symptomatiques à la naissance avec un risque élevé de mortalité post natale ou de séquelles lourdes. Pour les enfants asymptomatiques à la naissance, il existe un risque de séquelles secondaires, notamment neurosensorielles (surdité), de l'ordre de 5 à 10%.

Depuis les progrès dans la prévention et le traitement de la Rubéole et la Toxoplasmose, c'est actuellement la principale cause de handicap neurosensoriel chez le fœtus.



Transmission materno-fœtale de l'infection à cytomégaloVirus.

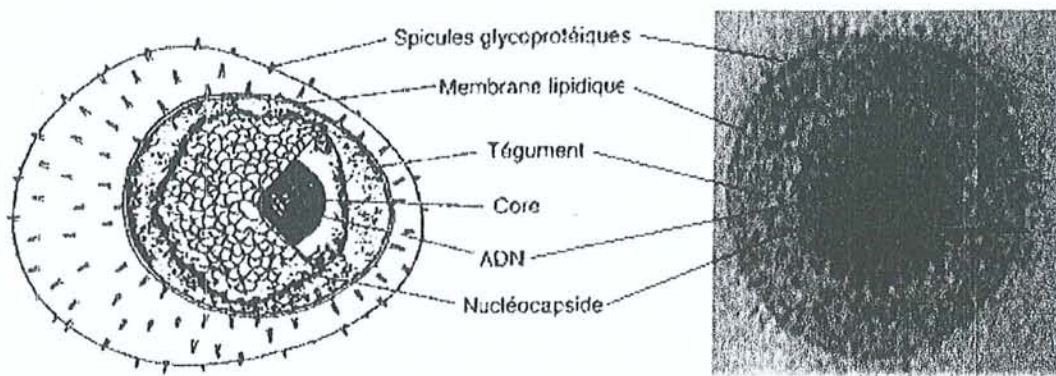
III. Virologie.

1. Généralités.

Le cytomégalovirus est aussi appelé Herpes Virus 5 (HHV 5). Il se classe dans la sous famille des Betaherpesviridae, caractérisée par une étroite spécificité d'hôte, un long cycle de réplication et une multiplicité des sites de latence. Les génomes de divers isolats sans relation épidémiologique ont entre 80% et 90% d'homologie.

2. Structure.

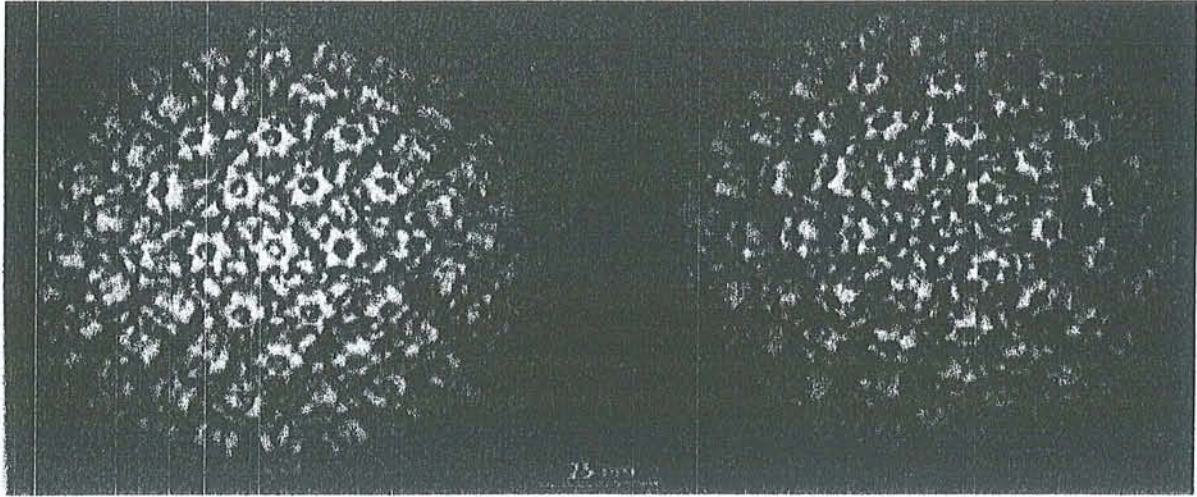
Celle-ci est commune à la famille des Herpesviridae qui comporte 8 virus différents.



**Schéma représentatif du
cytomégalovirus humain.**

**Coupe au Microscope
Electronique.**

Particule enveloppée de 180 à 200 nm de diamètre. Le tégument, constitué de protéines dont la phosphoprotéine pp65, sépare la membrane d'une capsidie icosaédrique. L'enveloppe porte des glycoprotéines cibles des anticorps neutralisant. Le génome est constitué d'un ADN linéaire double brin, commune à cette famille de virus.



Structure de la Capside.

3. Classement.

Il existe 2 types de classification des virus de la famille Herpesviridae :

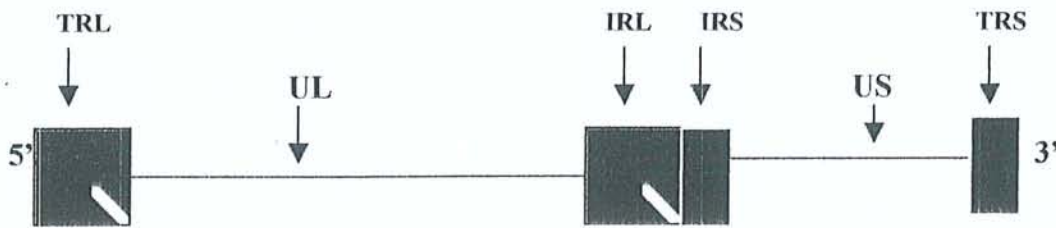
- α , β et γ en fonction du tropisme in vitro et in vivo, de la durée du cycle virale et de l'effet cytopathogène.
- A à E en fonction de la complexité du génome.

Dans la première classification, le CMV appartient au sous groupe β :

- α herpesvirinae : HHV1 \Rightarrow Herpes Simplex Virus 1 (Taille du génome 153 kpb)
 HHV2 \Rightarrow Herpes Simplex Virus 2 (Taille du génome 159 kpb)
 HHV3 \Rightarrow Varicelle Zona Virus (Taille du génome 134 kpb)
- β herpesvirinae : HHV5 \Rightarrow Cytomégalovirus (Taille du génome 240 kpb)
 HHV6 \Rightarrow Herpes Virus Human 6 (Taille du génome 160 kpb)
 HHV7 \Rightarrow Herpes Virus Human 7 (Taille du génome 145 kpb)
- γ herpesvirinae : HHV4 \Rightarrow Epstein Barr Virus (Taille du génome 186 kpb)
 HHV8 \Rightarrow Herpes Virus Human associé au Sarcome de Kaposi.

Dans la deuxième classification, le CMV appartient au sous-groupe E.

4. Structure de l'ADN viral.



L'ADN du cytomégalovirus est le plus grand au sein des Herpesviridae avec 240 kpb. Il possède 2 blocs de séquence unique, UL (long) et US (court).

- Le bloc UL débute par une séquence répétée TRL (Terminal Repeat Long) et se termine par cette même séquence inversée IRL (Inverted Repeat Long).
- Le Bloc US débute par une séquence répétée TRS (Terminal Repeat Short) et se termine par cette même séquence inversée IRS (Inverted Repeat Short).

UL et US peuvent adopter deux orientations différentes ce qui explique l'existence de quatre formes isomériques pour cet ADN.

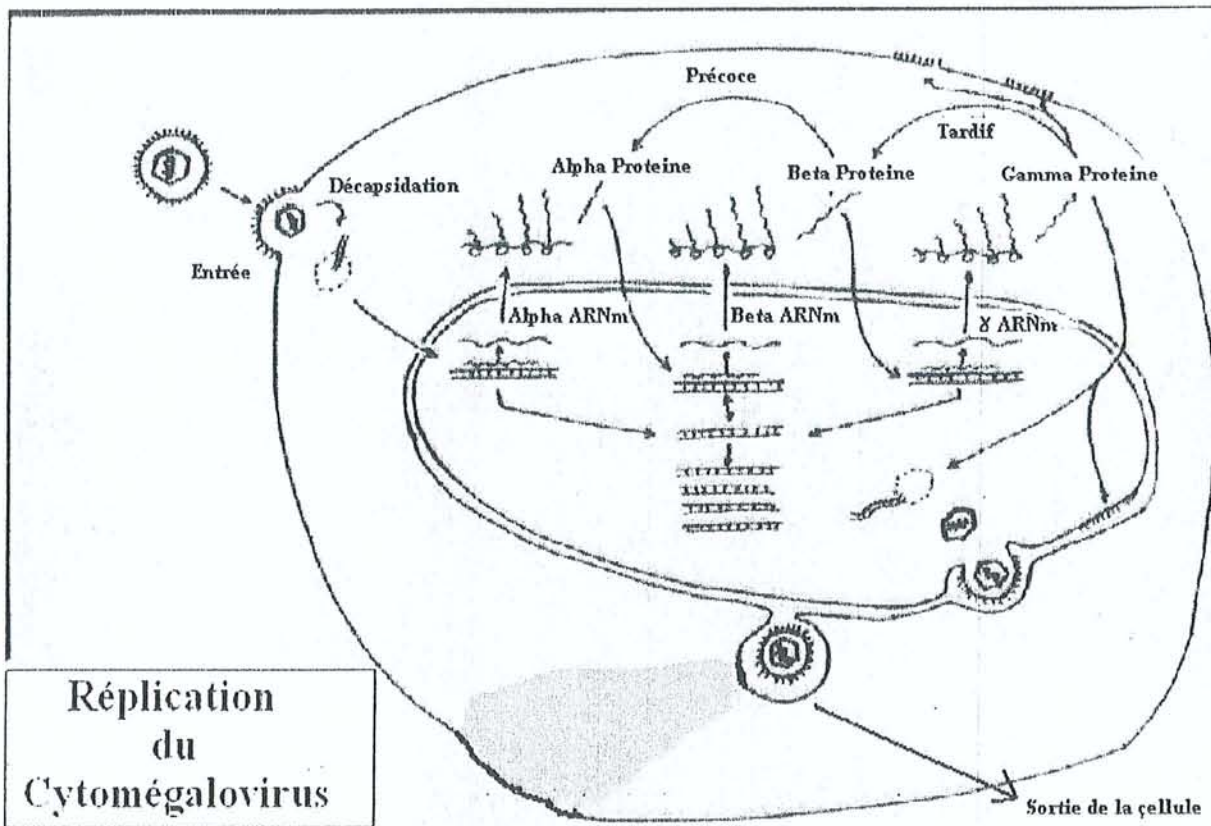
Le séquençage de la souche AD169 isolé par Rowe en 1956, retrouve 204 gènes codant contre 208 pour la souche Towne qui a subi moins de passage en culture.

Trois types de gènes sont codés à partir de ce génome :

- Gènes exprimés en phase très précoce codant les protéines les plus précoces : IEA (Immediate Early Antigen) qui induisent l'élargissement de la cellule infectée et régulent les transcriptions ultérieures.
- Gènes exprimés en phase précoce codant les protéines précoces : EA (Early Antigen) qui induisent l'effet cytopathogène et assurent la synthèse d'ADN.
- Gènes exprimés en phase tardive codant les protéines tardives : LA (Late Antigen) qui sont des protéines et des glycoprotéines de structures.

5. Réplication Virale.

La réplication virale dure 96 à 120 heures, ce qui est long, comparé à l'Herpes Virus Simplex (18 à 20 heures). C'est un cycle lytique qui aboutit à la destruction de la cellule infectée après environ 4 jours.



On peut observer cette réaction in vivo dans les cellules épithéliales ganglionnaires (reins, foie, glandes salivaires, épithélium digestif, parenchyme digestif, parenchyme pulmonaire, pancréas), les cellules musculaires, osseuses, les monocytes, les lymphocytes activés, et les cellules endothéliales. In vitro, celles-ci ne se rencontrent que dans les fibroblastes embryonnaires humains en phase S, l'infection d'autres cellules non permissives se traduit par une interruption du cycle.

La fixation précoce du virus se fait sur des récepteurs membranaires spécifiques de la cellule cible par l'action des glycoprotéines B et H présentes sur la membrane virale qui se lient à une protéine membranaire de la cellule, permettant la fusion des deux enveloppes membranaires et entraînant la pénétration de la capsidie dans le cytoplasme. Ensuite, l'ADN viral entre dans le noyau cellulaire et synthétise l'ARNm.

Une partie des protéines va dans le noyau pour fabriquer les capsides immatures correspondant aux inclusions nucléaires. A la 48^e heures, on observe l'apparition des nucléocapsides par incorporation de l'ADN viral synthétisé dans les capsides. Celle ci comporte deux protéines principales :

- la protéine majeure de capside ou MCP peu immunogène.
- la protéine mineure de capside mCP qui permet l'ancrage de l'ADN à l'intérieur de la capside.

Elles s'enveloppent à partir du feuillet interne de la membrane nucléaire puis migrent dans le cytoplasme où elles forment une inclusion cytoplasmique. Elles acquièrent les protéines de téguments qui comprend une vingtaine de phosphoprotéines. Les principales étant la pp65 et la pp150 qui sont très immunogènes mais dont la fonction n'est pas connue.

Puis le virus sort de la cellule emportant au passage un peu de membrane cellulaire sur laquelle sont fixées des glycoprotéines virales formant ainsi l'enveloppe virale. Huit glycoprotéines constituent principalement cette enveloppe. La glycoprotéine B représente 50% des protéines de l'enveloppe, elle est formée d'un complexe de deux glycoprotéines, la gp55 et la gp116. Elle permet la pénétration du virus dans la cellule, la transmission de cellule à cellule et la fusion de cellules infectées. Une autre glycoprotéine, la gH permet la fusion du virus à la membrane cellulaire, et intervient aussi dans la transmission du virus de cellule à cellule.

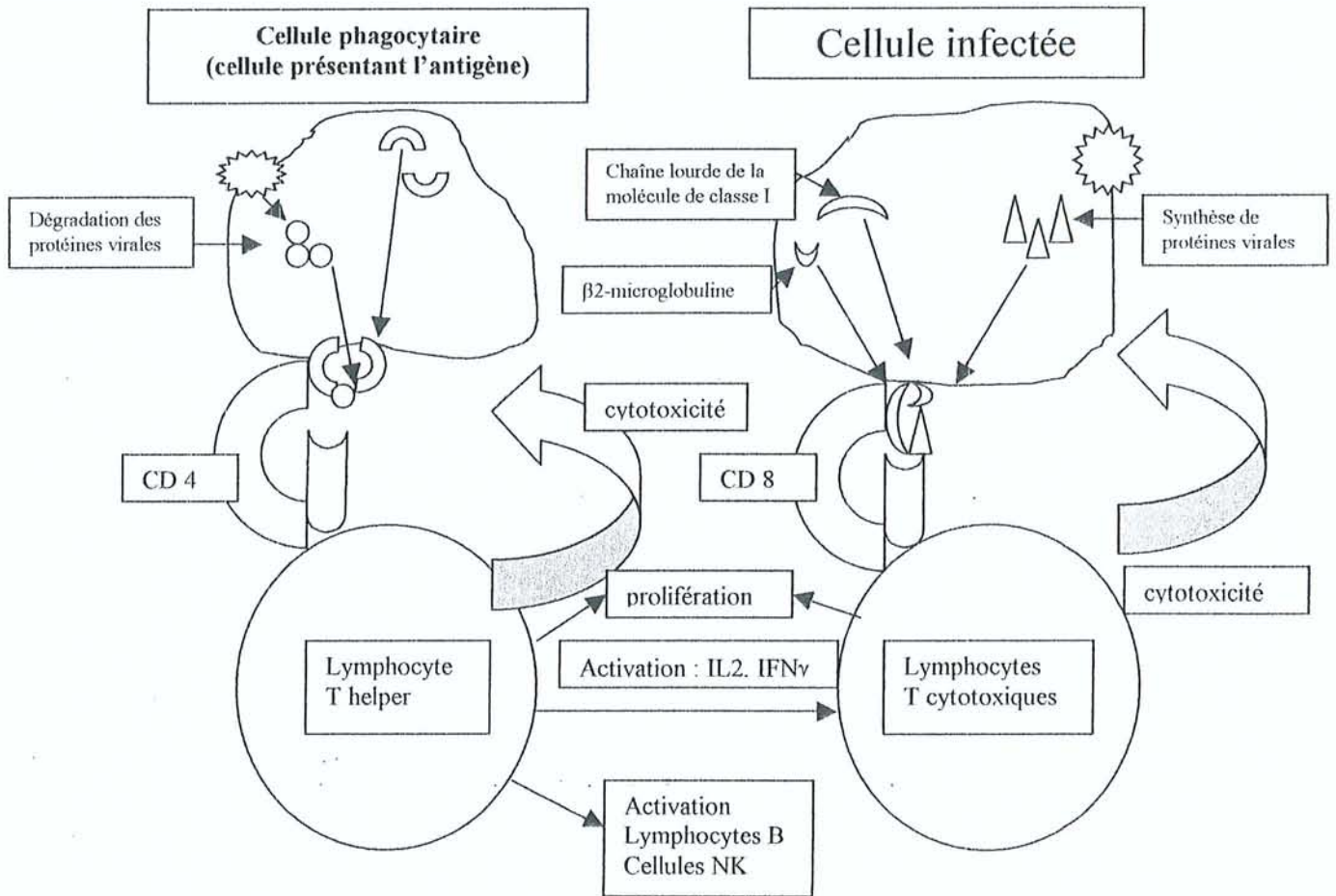
L'activité neutralisante des anticorps anti-CMV dans le sérum est liée pour beaucoup à la protéine gB en empêchant la pénétration du virus et la transmission de cellule à cellule, ce qui en fait un candidat sérieux au vaccin.

6. Réponse immunitaire.

Le CMV est un virus qui persiste à l'état latent pendant toute la vie. Il a acquis des gènes cellulaires permettant d'éviter son éradication. Il a développé des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire pendant sa réplication, et comme les antigènes viraux ne sont pas exprimés pendant la phase de latence, il ne peut être éradiqué.

L'immunité non spécifique est le rôle des macrophages, interférons α et β , ainsi que des cellules NK.

Les macrophages ont un rôle primordial contre l'infection même s'ils participent aussi à la dissémination du virus dans l'organisme. Les interférons α et β réduisent la réplication virale.



Mécanisme de réponse immunitaire antivirale à médiation cellulaire (d'après « Les Herpès Virus Humains » Vincent Maréchal, Michel Segondy, Jean-Claude Nicolas ; collection Option Bio)

L'effet immunosuppresseur du cytomégalovirus se fait à plusieurs niveaux :

A. Sur les cellules immunocompétentes qui sont rapidement détruites après l'infection : celle-ci concerne une petite proportion de grands lymphocytes granulaires d'où, une diminution de la réponse de la prolifération de ces cellules à l'infection et le risque d'infections opportunistes bactériennes ou mycosiques. Il existe une augmentation des CD 8+ avec inversion du rapport CD 4+ / CD 8+ et une diminution de l'activité cytotoxique. Le cytomégalovirus infecte les monocytes

mais ne s'y multiplie pas. Le monocyte serait un site de latence. Par contre, après différenciation en macrophage, le cytomégalovirus se multiplie pouvant alors disséminer dans l'organisme. L'infection du macrophage entraîne une altération de la phagocytose, de la présentation d'antigène et de la sécrétion de cytokines expliquant qu'elle est la cause majeure des perturbations des réponses immunitaires. Le virus pénètre dans les polynucléaires mais ne semble pas s'y répliquer. Mais cette cellule n'intervient pas dans l'élimination virale.

- B. Sur les Cytokines dont la sécrétion est modifiée par l'infection. De plus, en fonction du type de cytokine, on constate une augmentation ou une diminution de la production de cytomégalovirus.
- C. Sur le système HLA où le cytomégalovirus inhibe la production des molécules de classe I et II du système HLA. Des gènes viraux sont responsables de la synthèse de glycoprotéines qui vont se fixer sur les molécules de classe I présentes dans la cellule et empêchent ainsi leur présentation à la surface de la cellule. L'IFN γ qui entraîne normalement une augmentation de l'expression des protéines de classe II est inhibé par le cytomégalovirus. De plus, le virus stimule la production d'IFN α qui lui inhibe la production de molécules de classe II.

7. Les mécanismes d'échappement du cytomégalovirus à la réponse immunitaire.

La réponse aux anticorps : Le virus est intracellulaire et la diffusion se fait de cellule à cellule, ce qui explique qu'il est protégé de l'action des anticorps. La fixation de β 2-microglobuline à la surface du virion le protégerait aussi de l'action des anticorps.

La réponse cellulaire : Le virus inhibe l'expression des molécules de classe I et II permettant ainsi d'échapper à l'action des lymphocytes T cytotoxiques et helper. Il a aussi développé un mécanisme d'échappement vis-à-vis des cellules NK. La phosphoprotéine ppUL83 (ou pp65) phosphoryle la protéine IE72 qui normalement se fixe avec les molécules de classe I pour être reconnu par les lymphocytes T CD 8. Normalement la cellule NK a une action cytotoxique parce qu'il y a une absence de molécules de classe I du groupe HLA à la surface de la cellule infectée par un virus secondaire à une altération de l'expression de cette molécule. Mais au sein de la

cellule infectée, le gène UL18 synthétise une protéine homologue des molécules de classe I, inhibant l'activité cytotoxique de cette cellule.

L'échappement à l'action des cytokines : Trois gènes du CMV (UL27, UL33, US28) codent des analogues des récepteurs des cytokines permettant la séquestration de cytokines à l'intérieur de la cellule.

IV. Clinique des infections congénitales à cytomégalovirus.

1. Les infections asymptomatiques.

Elles représentent 90% des infections congénitales à cytomégalovirus. Pour 90% d'entre elles, il n'y aura pas de séquelles. Le diagnostic est fait par la recherche d'une virurie avant dix jours de vie. La gravité de ces infections provient du risque de séquelle neurosensorielle. Par définition, il n'y a pas de signe clinique à l'examen à la naissance mais l'infection peut déboucher sur une surdité, un retard psychomoteur et on recherchera de façon systématique une chorioretinite si on a la chance d'avoir fait le diagnostic par la recherche systématique du virus. Les formes avec séquelles sont d'autant plus fréquentes que l'infection est précoce avec 46% au premier trimestre, 8% au deuxième trimestre et 3,7% au troisième trimestre.

1.1 Surdité.

Elle est retrouvée dans 7% des cas, de sévérité variable. L'infection congénitale à CMV serait responsable de 22% des surdités chez l'enfant. Dans 20%, l'apparition de la surdité est tardive entre 2 et 5 ans et parfois progressive. La surveillance auditive fréquente et prolongée est donc indispensable pour détecter une surdité et permettre ainsi un appareillage précoce ou un enseignement adapté par exemple.

1.2 Retard mental, troubles du comportement.

Il survient dans 2 à 7% des cas. Il semble que le retard mental soit lié aux troubles auditifs. Les enfants sains à un an sur le plan neurologique et auditif ne présenteront pas de retard mental.

1.3 Chorioretinite, microphthalmie, cécité, nécrose rétinienne.

Elles sont très rares dans ces formes asymptomatiques.

2. Les infections symptomatiques chez la mère.

En cas de primo infection, elles représentent près de 10% des cas. La symptomatologie et la gravité sont variables. La forme la plus souvent rencontrée est le syndrome mononucléosique à cytomégalovirus. Sa phase d'incubation est de 15 à 30 jours et la phase d'invasion correspond à la virémie.

A la phase d'état, les signes peuvent être nombreux et variées. Celle-ci dure de 2 à 6 semaines. L'excrétion virale maternelle augmente au cours de la grossesse avec 2,6% au cours du premier trimestre et 7,6% au cours du troisième trimestre [19].

2.1 Les signes généraux.

- Fièvres aiguës, isolées supérieur à 39°, le plus souvent en plateau.
- Frissons, sueurs (50%).
- Céphalées, myalgies (50%).
- Asthénie.
- Arthralgies, dorsalgies.
- Douleurs abdominales, diarrhées.
- Ictère.

2.2 Les signes physiques.

Le plus souvent par une éruption morbiliforme ou rubéoliforme. Devant l'absence d'angine et d'adénopathie en début d'infection, on fait le diagnostic différentiel avec une mononucléose infectieuse.

Les formes neurologiques ont généralement bon pronostic. Elles s'expriment sous forme d'atteintes du système nerveux central (méningo-encéphalite), atteintes du système nerveux périphérique (syndrome de Guillain Barré, polyradiculonévrite, myélite, myéloradiculite [20]), atteinte du nerf facial et des nerfs respiratoires nécessitant dans 50% des cas une ventilation assistée avec une récupération de la fonction respiratoire en quatre mois.

2.3 Les signes biologiques.

- Lymphocytose relative ou absolue, quasi-constante qui peut persister plusieurs mois.
- Neutropénie possible.
- Lignée rouge non atteinte sauf en cas d'anémie hémolytique.
- Thrombopénie modérée inconstante.
- Syndrome inflammatoire discret avec une PCR augmentée.
- Cytolyse hépatique apparaissant deux semaines après le début de la fièvre et disparaissant sur trois mois.
- Choléstase pure.
- Atteintes viscérales autres exceptionnelles chez le sujet sain, et visibles chez les immunodéprimés.

3. Les infections symptomatiques chez le fœtus et le nouveau-né.

Elles concernent 10% des infections congénitales. Les risques sont majeurs en début de grossesse avec possibilité de fausses couches, d'infections congénitales consécutives à une infection in utero conduisent à des embryopathies, voir ultérieurement des fœtopathies. L'immaturation (cellulaire en particulier) du fœtus expliquent la gravité des lésions acquises. 50% des formes sont graves avec atteinte du système réticulo-endothélial associée à une atteinte neurologique. Le pronostic de ces formes est avant tout vital avec un taux de mortalité de l'ordre de 30% et un taux élevé de séquelles chez les survivants. Le diagnostic doit en principe être évoqué par le pédiatre et il doit demander une recherche du cytomegalovirus au moins dans les urines. Ces atteintes sont nombreuses et sont cités ci-dessous par ordre décroissant de fréquence.

3.1 Signes physiques.

- Pétéchies et purpura : 76%. Elles apparaissent parfois de façon retardée quelques heures après la naissance. La thrombopénie est fréquente en général entre 20 000 et 60 000/mm³ ne justifiant pas de transfusion de

plaquettes. Parfois, il n'existe pas de thrombopénie, et le purpura traduit alors une atteinte vasculaire endothéliale.

- Ictère : 67%. Il peut apparaître dès la naissance mais parfois il apparaît secondairement vers le troisième mois posant le problème du diagnostic différentiel avec l'atrésie des voies biliaires.
- Hépatomégalie : 60%. Elle est importante avec perturbation du bilan hépatique prolongée. Elle est difficile à affirmer in utero et peu s'associer à des modifications de l'échogénicité hépatique et à une ascite [21]. Ces anomalies sont les signes d'une hépatite et d'une atteinte disséminée du système réticulo-endothélial que confirmeraient les anomalies biologiques avec augmentation des enzymes hépatiques, altération de l'hémostase [22].
- Splénomégalie : 60%. Elle est fréquente, parfois isolée. Elle explique en partie le purpura mais il est également d'origine centrale.
- Microcéphalie : 53%. Parfois elle ne persiste pas surtout si elle est proche du 5^{eme} percentile dans le cadre d'un retard de croissance intra-utérin. D'autres lésions du système nerveux central existent telles que l'atrophie cérébrale, porencéphalie, trouble de la giration, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, calcifications intra-cérébrales. Le pronostic à long terme est sombre en raison du risque important de handicap [23,24].
- Retard de croissance intra-utérin : 50%. Il est global, non spécifique et porte sur la croissance du crâne, ce qui est inhabituel dans les autres étiologies de retard de croissance (vasculaires notamment) en dehors des anomalies chromosomiques.
- Hypotonie et somnolence : 27%.
- Surdité : 25%. Elle est plus fréquente et plus sévère que dans les formes asymptomatiques. Elle est généralement bilatérale et profonde. Dans 80%

des cas, le défaut se développe ou s'aggrave après la première année témoignant de la persistance du virus pendant très longtemps au niveau de l'oreille interne et expliquant peut-être l'efficacité du ganciclovir sur le risque de surdité.

- Mauvaise succion : 19%.

- Atteinte visuelle : 19%. La chorioretinite est la plus fréquente des atteintes avec des zones d'atrophie chorio-rétinienne, des atteintes de l'épithélium pigmentaire et des cicatrices pigmentées sur le pourtour de la lésion. D'autres atteintes visuelles peuvent être observées comme l'atrophie papillaire, la rétinite pigmentaire, le strabisme, l'atrophie du nerf optique, l'anophtalmie, la cataracte ou le nystagmus. Ces anomalies peuvent apparaître secondairement justifiant un suivi prolongé.

- Convulsions : 7%.

- Pneumopathie : 1%. Elle est sévère dans les infections périnatales du prématuré. Aucun critère ne fait l'unanimité pour mettre en cause formellement le CMV comme responsable de ces pneumopathies [25].

- Défaut dentaire : La coloration de la première dentition apparaît jaunâtre, opaque avec une fragilisation de l'émail.

- Manifestations digestives : A l'échographie fœtale on peut retrouver une hyperéchogénéité du grêle qui est la conséquence probable d'une entéropathie survenant au stade initial de l'infection et disparaissant secondairement sans laisser de séquelle. Des lésions intestinales plus graves peuvent entraîner une péritonite méconiale par perforation responsable d'une ascite et de calcifications péritonéales [21-27], d'entérocolite ulcéro-nécrosante et d'œsophagite ont été décrits.

- Anomalies osseuses : elles se présentent sous forme de bandes claires métaphysaires sur les os longs, de stries longitudinales sur extrémité distale des fémurs [26].
- Malformations : Il n'y a pas d'effet tératogène spécifique attribuable au CMV.

3.2 Signes Biologiques.

- Augmentation des transaminases dans 83% des cas.
- Thrombopénie inférieure à 100 000 par mm³ dans 77%.
- Bilirubine directe supérieure à 40 mg/l dans 69%.
- Hyperprotéïnorachie supérieure à 1.2 g/l dans 46% des cas d'infections congénitales à CMV.
- La fréquence des IgM spécifiques est de 70%.

L'absence d'IgM n'élimine donc en rien le diagnostic. De plus, sa présence n'a pas de valeur pronostique. La virémie est souvent encore positive à la naissance mais sa présence ou l'importance de la charge virale n'a pas de valeur pronostique. Par contre, une PCR positive dans le liquide céphalorachidien est un élément de mauvais pronostic.

3.3 Signes Radiologiques.

Au niveau neuroradiologique, des calcifications cérébrales sont retrouvées dans 77% des cas. Dans ce cas, au scanner cérébral on retrouve d'autres anomalies dans 56% des cas comme une dilatation ventriculaire, une anomalie de gyration ou une atrophie corticale [27].

4. Infections périnatales.

L'infection périnatale est fréquente en rapport principalement avec une transmission pendant l'accouchement et l'allaitement maternel. Elle est le plus souvent asymptomatique.

4.1 Signes cliniques.

- Hépto- splénomégalie.
- Rash cutané.
- Plus rarement une lymphadénopathie.
- Ictère.
- Troubles digestifs avec diarrhée et ballonnement abdominal.

Chez le prématuré, l'infection peut être plus symptomatique et aggraver une situation déjà délicate. Il faut alors redouter l'apparition d'une pneumopathie survenant habituellement entre la quatrième et la douzième semaine [25]. Elle peut entraîner des lésions pulmonaires chroniques et surtout aggraver une dysplasie broncho-pulmonaire. On voit alors apparaître une augmentation des besoins en oxygène voire une détresse respiratoire nécessitant une reprise de la ventilation mécanique. On signale aussi la recrudescence d'apnées.

4.2 Signes biologiques.

Principalement, apparition d'une thrombopénie ou une leuconéutropénie.

5. Diagnostique différentiel de l'infection congénitale à CMV.

5.1 Toxoplasmose congénitale .

Les calcifications cérébrales sont alors plus diffuses et plus visibles à la radiographie du crâne.

5.2 La rubéole congénitale.

Elle est devenue rare grâce à la vaccination (50 cas en France par an) et peut avoir la même présentation clinique mais il s'y associe souvent des malformations cardiaques.

5.3 Infection à Herpes Simplex virus.

Elle est le plus souvent due à une transmission néonatale et le début est plus symptomatique que le CMV avec un taux de mortalité élevé sans traitement. L'infection congénitale se caractérise par une microcéphalie, des calcifications intracrâniennes, une hépatosplénomégalie et une chorioretinite. Il existe des lésions vésiculeuses permettant d'isoler le virus ou des cicatrices.

5.4 La syphilis congénitale.

Elle est en augmentation, peut se manifester, si elle n'est pas traitée, par un ictère avec hépatosplénomégalie mais les infections fréquentes des os longs font la différence.

5.5 Sepsis Bactérien.

Il présente en plus un ictère, des difficultés à boire, une léthargie et des troubles de la régulation thermique. Il s'exprime souvent par un tableau de collapsus en période néonatale.

V. Séquelles des infections congénitales et périnatales à cytomégalovirus.

1. Infections congénitales.

Séquelles	Pourcentage de formes symptomatiques	Pourcentage de formes asymptomatiques
Surdité	58	7.4
Surdité bilatérale	37	2.7
Chorioretinite	20.4	2.5
QI < 70	20.4	2.5
Microcéphalie	37.5	1.8
Convulsions	23.1	0.9
Paresie ou paralysie	12.5	0
Décès	5.8	0.3

2. Infections périnatales.

Chez le nouveau-né à terme, il ne semble pas exister de séquelle à long terme d'une infection à CMV survenant dans les deux premiers mois de vie. Par contre chez le prématuré, l'infection à CMV est associée de façon significative à un handicap (faiblesse neuromusculaire, retard mental, déficit visuel et auditif) à l'âge de trois ans.

VI. Pronostic de l'infection congénitale.

La date de la primo-infection maternelle est un facteur pronostic. Plus celle-ci est précoce et plus les séquelles risquent d'être lourdes avec 46% au premier trimestre, 8% au deuxième trimestre et 3,7% au troisième trimestre. Le pronostic est plus sombre pour celles parvenant avant 24 SA. Les lésions sont dues à une interférence dans l'organogenèse si l'infection est précoce, soit à l'affection d'organes déjà formés si l'infection est plus tardive.

Mais la date de la contamination fœtale est également importante. Le délai entre la primo-infection maternelle et la contamination fœtale est difficile à connaître mais l'atteinte est logiquement plus légère si ce délai est long, cela permettant aux

anticorps IgG maternels de passer la barrière placentaire et ainsi d'avoir un effet protecteur.

1. Le pronostic en période fœtale.

En cas de diagnostic d'infection maternelle à cytomégalovirus, le pronostic peut être discuté tout d'abord in utero dans le cadre d'un Conseil Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal ou se discutera la poursuite ou non de la grossesse.

Pendant la grossesse, c'est l'imagerie notamment avec l'échographie et l'IRM fœtale qui est sensée le mieux répondre à la question du pronostic. L'échographie permet de voir de nombreux types de lésions :

- Microcéphalie, porencéphalie, dilatation ventriculaire nette avec oligoamnios, hypoplasie cérébelleuse. Elle sont non spécifiques, d'apparition tardive et témoignent de lésions irréversibles. Leur topographie et leur gravité sont directement liées à la date de l'infection du fœtus.
- Calcifications péri ventriculaires et parfois sous corticales qui sont de mauvais pronostic.
- Aspect de méningo-encéphalite virale avec images en candélabre, hyperéchogénités radiaires siégeant dans les thalami et dessinant les vaisseaux lenticulo-striés, témoins d'une vascularite [29,30].
- Aspect de germinolyse sous épendymaire avec lésions kystiques multilocionnées siégeant au niveau des zones germinales, peu différentes des aspects observés au décours des hémorragies sous-épendymaires [31].
- Hypotrophie, retard de croissance intra utérin non vasculaire.
- Hyperéchogénité du grêle qui est la conséquence d'une entéropathie, pouvant évoluer vers une régression sans séquelle ou vers une péritonite méconiale.

- Hépatosplénomégalie difficile à visualiser in utero mais parfois associée à une échogénicité hépatique ou à une ascite.
- Hyperéchogénicité placentaire.
- Des signes de souffrance fœtale chronique sévère sont associés à une atteinte neurologique sévère à la naissance.

Dans le cas d'anomalie échographique isolée ou en cas d'absence d'anomalie, c'est la répétition de ces échographies à un rythme mensuel associée à une IRM fœtale principalement dans le troisième trimestre de la grossesse qui permettra de faire un pronostic. Il faudra tout de même se garder d'être trop optimiste puisque des lésions neuro-sensorielles peuvent se révéler en période post natale.

Malgré tout, on peut dire que les lésions cérébrales visibles en imagerie sont le plus souvent associées à l'évolution vers des séquelles alors qu'un suivi échographique fœtal normal associé à une IRM in utero normale est un argument de bon pronostic.

Les anomalies biologiques fœtales sont associées à une infection disséminée et ont un intérêt surtout s'il existe peu de signes échographiques inquiétants évoquant ainsi une atteinte plus importante. Mais il faut se garder de porter une trop grande valeur à la biologie. Par exemple, une hépatite isolée à CMV affirmée par une augmentation des transaminases qui guérit le plus souvent sans séquelle n'évoque pas une maladie disséminée.

Les valeurs prédictives positives et négatives des anomalies échographiques in utero demandent à être étudiées par une étude prospective des fœtus infectés pour établir un pronostic et même peut-être discuter la prise en charge curative néonatale.

2. Pronostic à long terme à la naissance.

Il ne peut pas être fait avec précision comme c'est souvent le cas en neurologie pédiatrique. Un examen normal à la naissance n'élimine pas le risque de séquelles graves. Les anomalies de développement se révèlent, le plus souvent, progressivement au cours de la première année de la vie.

Il semblerait qu'un examen normal à l'âge d'un an, permet d'affirmer l'absence de séquelles ultérieures sur le plan psychomoteur [32].

Sur le plan sensoriel auditif, une étude montre la constitution progressive des lésions pouvant évoluer jusqu'à 70 mois [33].

Sur le plan oculaire, la chorioretinite continue à évoluer jusqu'à plusieurs semaines après la naissance justifiant un examen du fond d'œil initial et au moins chez les enfants symptomatiques, une surveillance ultérieure annuelle.

Une recherche positive par PCR du CMV dans le liquide céphalorachidien à la naissance est corrélée avec un développement neurologique défavorable [34].

La notion d'une microcéphalie à la naissance chez un enfant présentant une infection congénitale symptomatique à CMV est le marqueur le plus prédictif d'un mauvais développement neurologique. Par contre à la naissance, un périmètre crânien normal par rapport à la taille et un scanner cérébral normal garantissent un bon développement neurologique [35].

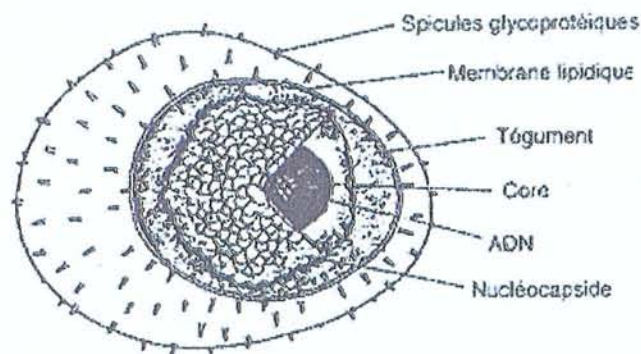
	Forme symptomatique	Forme Asymptomatique	Surveillance post natale
Retard Mental	50%	10 à 15%	12 mois
Surdité	25%	7% à 15%	70 mois
Lésions oculaires	19%		12 mois

VII. Diagnostic.

1. Virologique.

1.1 Cytologie.

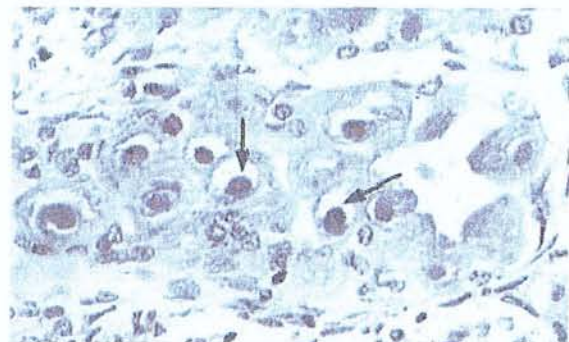
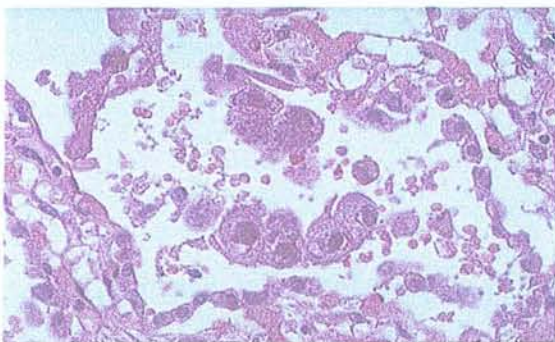
C'est historiquement, la première technique utilisée dès 1904 par Jessionek et Kiolemeneglou [1], qui décrivent des cellules infectées de grande taille présentant une énorme inclusion intranucléaire séparée de la membrane nucléaire formant l'image classique en «œil de hibou».



Elles furent retrouvées dans le foie, les reins et les poumons d'un enfant mort-né. Cette technique reste intéressante dans les biopsies d'organes.

1.2 Culture.

Permet de mettre en évidence au microscope après une à trois semaines de culture l'effet cytopathogène caractéristique de l'infection à cytomégalovirus.

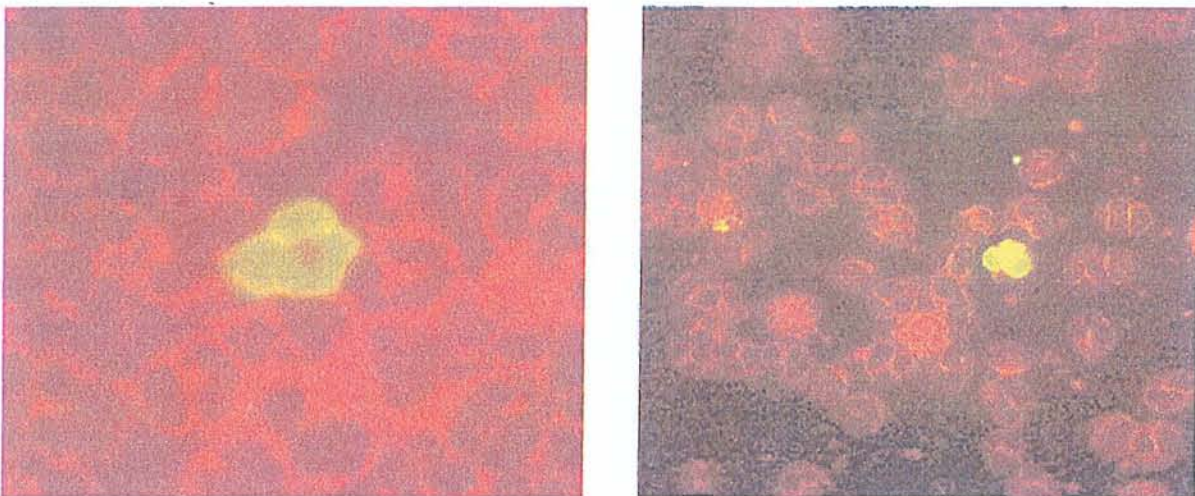


Elle est faite sur fibroblastes humains embryonnaires, le seul moyen pour conserver du virus, où l'on retrouvera des foyers ovalaires à croissance lente selon le grand axe des fibroblastes formés de cellules réfringentes augmentées de volume avec un aspect en « ban de poissons ». La spécificité de cette technique est grande.

La culture rapide associe une centrifugation de l'inoculum qui favorise l'adsorption du virus sur des fibroblastes en monocouche et une détection après 24 à 48 heures de protéines très précoces par une méthode immunoenzymatique. C'est une technique plus sensible que l'isolement classique et surtout pour des prélèvements contenant du virus extracellulaire. C'est pourquoi la recherche de virurie utilise cette technique.

1.3 Antigénémie.

C'est la recherche en immunofluorescence indirecte de la protéine pp65 dans le noyau des polynucléaires.



Détection directe par immunofluorescence de la pp65-68 du CMVH dans les polynucléaires du sang périphérique (technique de l'"Antigénémie").
Pr Y. Pérol et V. Caro. Laboratoire de virologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France.

C'est une technique rapide, peu onéreuse, mais elle connaît de faux négatifs en cas de prélèvement tardif car les protéines sont rapidement détruites. Le laboratoire peut répondre en six heures.

On ne détecte que les antigènes intranucléaires caractérisés par la présence de la protéine de tégument pp65 dans les noyaux des polynucléaires. Une cyto-centrifugation permet de réaliser un spot de 200 000 cellules. Des anticorps monoclonaux spécifiques se fixent sur la protéine et sont révélés par immunofluorescence. La lecture se fait au microscope et la quantification s'exprime

en nombre de noyaux marqués pour $2 \cdot 10^5$ leucocytes examinés. Cette technique peut s'appliquer sur du sang mais aussi (avec une sensibilité moins grande) sur du liquide céphalorachidien, le liquide amniotique ou sur un lavage broncho-alvéolaire, tout du moins si le nombre de cellules est suffisant. L'intérêt de cette technique est son caractère quantitatif.

1.4 Détection des acides nucléiques viraux.

Les études ne révèlent que les infections actives même si l'on sait qu'à l'état latent le génome du virus est présent. L'ADN viral est révélé après amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR, polymérase chain reaction) ou par hybridation à partir de leucocytes, et par PCR à partir du plasma ou même à partir de méconium de nouveau-nés [36]. Les délais sont de 1 à 2 jours. Ce sont des techniques très sensibles. La technique par PCR serait l'examen actuellement le plus sensible pour affirmer l'infection. Les ARN messagers viraux sont détectés par PCR inverse ou par NASBA (nucleic acid sequence-based amplification).

1.5 Quantification de l'ADN.

Elle n'est pas toujours réalisable en fonction des laboratoires. L'intérêt de cette technique réside dans le suivi de l'infection, ce qui fait qu'il est réduit dans les infections congénitales à cytomégalovirus puisque le but est d'authentifier l'infection. Néanmoins, on peut penser que la quantification virale peut avoir un intérêt pronostique. Si ce facteur est prouvé, la quantification virale pourra être un indicateur de traitement.

Il existe différentes méthodes faisant toutes intervenir la PCR. L'unité utilisée est le nombre de copies de génome soit par nombre de leucocytes, soit un volume donné de sang, de plasma ou de sérum, par micro gramme d'ADN total.

2. Sérologiques.

Seule la séroconversion permet d'affirmer la primo-infection chez la mère, à condition de disposer d'une sérologie récente négative.

La détection des anticorps, le plus souvent de phosphoprotéines constitutionnelles du tégument de type pp65 et pp150, se fait à partir de la recherche des anticorps spécifiques de type immunoglobulines G (IgG) sur un échantillon de sérum, par une technique sensible comme le test immuno-enzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) [37]. L'agglutination passive de particules de latex sensibilisée par des antigènes viraux est rapide et simple mais on note 5% de faux négatifs. Elle permet de distinguer les IgG et les IgM.

La seule présence d'IgM ne permet pas de conclure formellement à une infection récente car ceux ci peuvent persister dans l'organisme de façon prolongée, avec un délai moyen de trois mois dans 25% des cas, ou réapparaître à l'occasion de récurrence, voire d'une stimulation non spécifique provoqué par d'autres infections qu'à cytomégalovirus [18]. Chez le nouveau-né, l'absence d'IgM n'élimine pas le diagnostic et l'on peut craindre une contamination fœtale alors que l'infection maternelle était anténatale. Donc la présence d'IgM est le témoin d'une infection active, mais n'est pas un critère fiable de primo-infection.

L'étude de l'avidité des IgG, c'est à dire la mesure de la dissociation de la liaison anticorps- antigène en présence d'urée, permet de situer l'infection dans le temps et permet donc de donner un pronostic puisque celui-ci est différent s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une récurrence. Un indice des IgG synthétisées par l'organisme inférieure à 30% correspond à une primo-infection datant de moins de trois mois. Si cet indice se situe entre 30 et 50%, ceci correspond à une infection récente mais plus difficile à dater. Pour les infection anciennes et les infections secondaires en cours de développement, celui-ci est compris entre 60 et 100% [38].

Marqueurs de la dissémination du virus dans le sang.		
Méthodes de mise en évidence.		
Définition	Compartiment	Méthode
Virémie	Leucocytes	Culture
Antigénémie pp65	Leucocytes	Détection des antigènes intracellulaires
ADNémie Leucocytaire	Leucocytes	PCR Hybridation ADN Branché
ADNémie Plasmatique	Plasma	PCR
ARNémie	Cellules nucléées	RT-PCR NASBA
Sérologie	IgM-IgG	ELISA

PCR : Polymérisation en chaîne ; RT-PCR : PCR Inverse ; NASBA : nucléic Acid Sequence-based amplification ; ELISA : Enzyme-linked immunosorbent Assay.

3. Anatomo-pathologique.

Le plus souvent, le diagnostic de primo-infection congénitale se fait par l'isolement du cytomégalo virus dans les urines du nouveau-né à condition que la recherche en soit effectuée précocement avec une sensibilité de 100%. La recherche d'antigénémie et la mise en évidence de l'ADN sont malgré tout habituellement recherchées mais elles ne sont pas nécessaires pour affirmer le diagnostic.

3.1 Système nerveux central.

La recherche se fait par l'étude du liquide céphalo-rachidien par PCR qui a en cas d'atteinte authentifiée une sensibilité de 90% et une spécificité de 94%. Celle-ci se fait après s'être assuré d'une virémie négative afin d'éviter d'inoculer le virus lors de la ponction. La présence d'ADN viral dans le liquide céphalo rachidien aurait un intérêt pronostic [39]. Le prélèvement de choix serait la biopsie des lésions cérébrales qui n'est pas réalisable pour des raisons éthiques évidentes.

3.2 Localisation Hépatique.

En cas d'infection hépatique, pour réaliser le diagnostic d'hépatite à CMV, il faudrait réaliser une biopsie hépatique où l'anatomopathologiste retrouverait la présence de cellules à inclusions. Un diagnostic par immunohistochimie en mettant en évidence les antigènes du CMV au sein de la biopsie est aussi possible. La PCR dans ce cas n'est pas un bon examen pour conclure compte tenu du risque de contamination.

3.3 Localisation pulmonaire.

C'est l'association d'une pneumopathie interstitielle radiologique associée à la recherche par immunofluorescence d'inclusions spécifiques après 48 heures de culture de liquide broncho-alvéolaire pulmonaire par aspiration trachéale chez le nouveau-né.



Détection d'antigènes très précoces du CMVH par immunofluorescence sur culture de cellules MRC-5 infectées (48h) à partir d'un échantillon de LBA à l'aide de l'anticorps clone E13.

Dr Mazon, Laboratoire de Virologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

En fait aucun argument ne permet d'incriminer le cytomégalovirus comme responsable de la pneumonie [25] comme la virurie n'affirme pas une cystite.

3.4 Localisation rétinienne.

Un examen du fond d'œil permettra le diagnostic en recherchant principalement des zones d'atrophie chorio-rétinienne avec atteinte de l'épithélium pigmentaire et présence de cicatrices pigmentées sur le pourtour de la lésion correspondant à une chorioretinite.

4. Diagnostic en pratique de l'infection materno-foetale.

4.1 Infection maternelle.

Le diagnostic de primo infection chez la mère peut être fait soit en présence d'un contexte clinique évocateur ou d'une anomalie foetale, soit grâce à un dépistage systématique en cours de grossesse.

4.1.1 Biologie.

Principalement, on peut retrouver une lymphopénie ou une lymphomonocytose, une thrombopénie et une augmentation transitoire des Transaminases.

4.1.2 Sérologie.

Elle permet de différencier une infection primaire d'une infection secondaire. En présence d'un contexte de séroconversion prouvée (ce qui nécessite un bilan sérologique antérieur à la grossesse ou les IgG été négatifs), la seule présence d'IgM peut suffire avec les réserves émises dans le chapitre V.2. Dans un contexte suspect sans notion sérologique antérieur disponible, il faut coupler l'avidité des IgG au dosage IgG/IgM et suivre l'évolutivité des sérologies 21 jours plus tard.

4.1.3 Virémie.

La recherche de la dissémination virale dans le sang qui risque de contaminer le fœtus peut être faite par culture, par mise en évidence par l'antigénémie pp65 ou l'ADNémie leucocytaire par PCR. Elle apparaît deux à trois semaines après le contage. Elle est intermittente, de durée variable et inconstamment retrouvée. Elle n'a pas de valeur prédictive du risque de transmission au fœtus.

4.1.4 Virurie.

Son existence est un argument en faveur d'une infection récente, ou d'une récurrence, mais ne permet pas de dater l'infection, car l'excrétion peut persister de façon prolongée. Elle témoigne d'un risque de contamination fœtale notamment par voie ascendante.

4.2 Contamination foetale.

4.2.1 Amniocentèse.

Le diagnostic doit être fait dans un centre habilité au diagnostic anténatal. Elle apportera la preuve formelle de la contamination du fœtus [40].



Détection d'antigènes très précoces du CMVH sur un examen direct de liquide amniotique à l'aide de l'anticorps clone E13
Dr Mazon, Laboratoire de virologie, Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Elle doit être réalisée à partir de 22 semaines d'aménorrhée et au moins quatre semaines après la primo-infection maternelle [41], délai pour que le fœtus sécrète du virus et pour éviter au maximum les faux négatifs [42] et après s'être assuré d'une PCR maternelle négative juste avant (pour éviter une contamination maternelle). Le diagnostic sera réalisée par culture rapide et PCR. Le couplage de ces deux technique présente une spécificité de 100% et une sensibilité de 80% [43-44].

4.2.2 Cordocentèse.

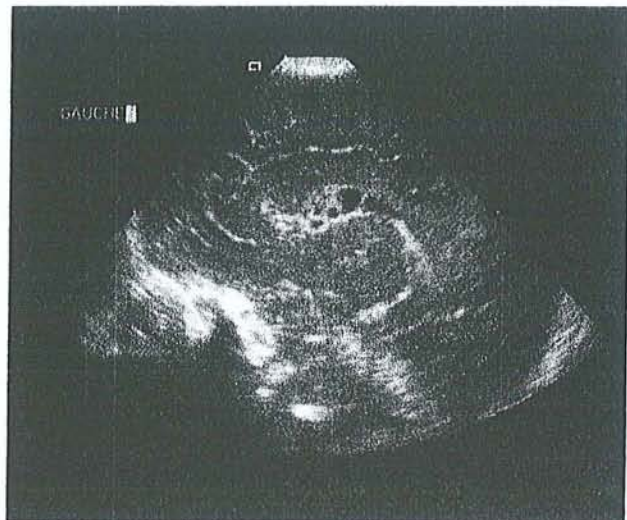
La virémie et présence d'IgM foetale est inconstante et souvent retardée. Devant la faible sensibilité de ces données et la dangerosité de ce geste invasif fait de la cordocentèse un examen peu utilisé.

4.2.3 Radiologique.

Les principales anomalies retrouvées à l'échographie (hyperéchogénéité du grêle, calcifications péritonéales, hyperéchogénéité hépatique, ascite, retard de croissance in utero, anomalies cérébrales, ...) prennent toute leur valeur à l'occasion d'une infection maternelle ou d'une infection fœtale prouvée, et sont arguments de mauvais pronostic. Elle peut être couplé à une imagerie par résonance magnétique (IRM) pratiquée au troisième trimestre de la grossesse pour compléter l'évaluation d'éventuelle lésions cérébrales.



Échographie transfontanellaire : image en « candélabre » intrathalamique (coupe parasagittale) d'après [45].



Échographie transfontanellaire : plusieurs petites images pseudo-kystiques juxtaventriculaires de « germinolyse » sous-épendymaire (coupe parasagittale) d'après [45].

4.3 Infection du nouveau-né.

La virurie, ou recherche de virus dans les urine permet d'affirmer l'infection congénitale, à condition que la recherche en soit effectuée rapidement au cours de la première semaine de vie, afin d'éliminer une contamination post-natale (transfusion, allaitement, autre nouveau-né infecté à la maternité)

La présence d'IgG traduit le passage passif des anticorps maternels. La présence d'IgM dès la naissance affirme l'infection materno-fœtale mais son absence ne l'élimine pas.

VIII. Molécules thérapeutiques disponibles.

Trois molécules sont principalement utilisées contre le cytomégalovirus. Ce sont toutes les trois des antiviraux virustatiques.

La recherche de molécule antivirale contre le cytomégalovirus est devenu essentielle durant ces vingt dernières années. Cela d'autant plus depuis l'essor spectaculaire des infections secondaires dûs au CMV dans le syndrome d'immunodéficience acquise, du développement des greffes d'organes et de moelle osseuse et devant le peu d'efficacité des molécules utilisées ultérieurement comme l'adénosine arabinoside ou l'aciclovir.

Cet élan de recherche fut un peu freiné depuis 1996 par l'apparition de la trithérapie et donc de la baisse de l'incidence des infections secondaires à CMV dans le SIDA.

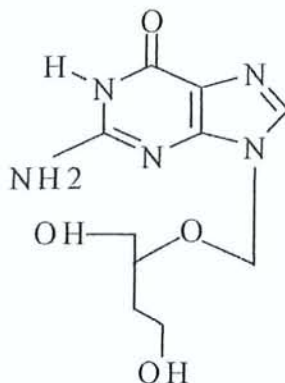
1. Le ganciclovir.

C'est la première molécule virustatique réellement efficace contre le cytomégalovirus mise au point en 1983. Il est commercialisé pour la première fois aux Etat-Unis en 1984, et en France en 1988.

Il s'agit d'un nucléoside synthétique analogue de la 2'-déoxyguanine.

1.1 Dénomination.

Son nom chimique est le 9(1,3 dihydroxy 2 propoxyméthyl) guanine ou DHPG.



Son nom commercial est CYMEVAN® (Laboratoire Roche) et VITRASERT® (forme injectable intra-vitréenne).

1.2 Forme galénique.

Par voie parentérale :CYMEVAN® 500 mg lyophilisat, flacon de 10 ml commercialisé en France depuis 1988.

Per Os : CYMEVAN® 250 mg et 500 mg gélule commercialisé en France depuis 1991.

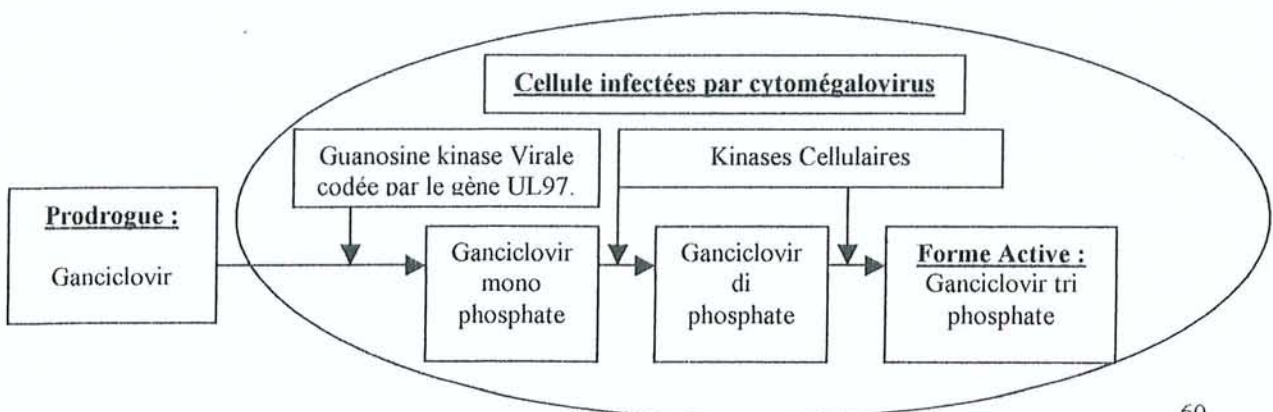
1.3 Spectre d'action.

Le ganciclovir est un nucléoside actif in vitro sur les virus du groupe des herpes Virus :

- Herpes Simplex Virus 1 et 2.
- Varicelle Zona Virus.
- Ebstein Bars Virus.
- Cytomégalovirus.
- Herpes Virus Humain 6 & 7.

1.4 Propriétés Pharmacodynamiques.

Le ganciclovir est une prodrogue qui est métabolisé dans les cellules infectées en molécule active.



La molécule de ganciclovir triphosphate, forme active du produit , inhibe l'ADN polymérase et s'incorpore à l'ADN (grâce à sa propriété d'analogue nucléotidique), bloquant la synthèse de l'ADN viral. Du fait de son caractère virustatique, ce blocage est levé dès l'arrêt de la mise en contact du médicament et du virus.

1.5 Indications thérapeutiques (VIDAL® 2002).

1.5.1 Pour la forme Parentérale.

Syndrome d'Immuno-Déficience Acquisée (SIDA) : Traitement des infections disséminées à cytomégalovirus au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques.

En transplantation :

- Traitement des atteintes viscérales suivantes chez les greffés de moelle et de transplantés d'organes : pneumonies, colites et autres atteintes du tube digestif, rétinies.
- Traitement précoce, exclusivement chez les greffés de moelle allogénique.
- Traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à cytomégalovirus en raison d'un traitement immunosuppresseur lourd, si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV, particulièrement en transplantation cardiaque.

1.5.2 Pour la forme Per Os.

- Traitement d'entretien des rétinies à cytomégalovirus stabilisées par au moins 3 semaines de traitement d'attaque par voie parentérale lorsque le maintien d'une administration intraveineuse est contre-indiqué ou irréalisable.

- Traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection à cytomégalo­virus en raison d'un traitement immunosup­presseur, à l'exception des trans­plantations pulmonaires.

Dans le VIDAL® 2002, il est dit que le CYMEVAN® n'est pas indiqué pour le traitement des infections à cytomégalo­virus congénitales ou néonatales et que son utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité absolue en raison de ses effets oncogènes à long terme et de ses effets toxiques sur la reproduction.

1.6 Propriétés Pharmacocinétiques.

L' élimination du CYMEVAN® se fait essentiellement par voie rénale, et de ce fait , la posologie doit être réduite en fonction des taux sériques de créatinine et de la clairance de la créatinine.

- Biodisponibilité : faible, de l'ordre de 6 à 9 .
- Après perfusion de 5mg/kg en 1 heure chez l'adulte à fonction rénale normale :
Cmax : 8,3 µg/ml après la première heure de perfusion ;
Cmin : 0,50 µg/ml 12 heures après le début de la perfusion ;
clairance systémique moyenne : 3,64 ml/min/kg ± 1,86 ;
- après administration de 5 mg/kg deux fois par jour pendant 12 à 14 jours :
Cmax : 7,09 µg/ml ± 3,45 à la fin de la première perfusion ;
Cmin : 0,85 µg/ml ± 0,57, 7 heures après la première perfusion ;
à la fin de la deuxième perfusion, les taux plasmatiques moyens sont :
1,22 µg/ml ± 0,46 ;
Ces administrations répétées n'ont pas entraîné d'accumulation plasmatique.
- Demi-vie : 2,9 heures ± 1,3 pour la forme intraveineuse, de 4,8 heures pour la forme per os en raison de l'absorption digestive progressive et de 17 heures pour la forme active triphosphaté intracellulaire.

- Liaison aux protéines plasmatiques faible, de l'ordre de 2%, d'où le peu d'interaction médicamenteuse.
- Passage de la barrière hémato-méningée variant de 24 à 70% en fonction du moment de prélèvement par rapport à l'injection.
- Excrétion rénale par filtration glomérulaire de l'ordre de 90% pour le Cymévan intra veineux retrouvés sous forme non métabolisée dans les urines chez les patients ayant une fonction rénale normale et de l'ordre de 85% dans les selles pour la forme orale.

1.7 Effets Indésirables.

Il sont principalement hématologiques avec :

- leuconéutropénie sévère (Polynucléaires neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$) chez 40% des patients .
- thrombocytopénie chez 4% des patients.
- une anémie en cas de traitement prolongé chez 2% des patients.

Ils sont parfois neuropsychiques avec malaises, rêves anormaux, ataxie, coma, crises convulsives, psychose, somnolence, tremblements, céphalées, nervosité, paresthésies, étourdissements chez 5% des patients.

Rénale avec augmentation de la créatininémie dans 16% des patients. Celle ci est réversible à l'arrêt du traitement.

Intestinaux chez 15% des patients avec nausées, vomissements, anorexie, diarrhée, hémorragies, douleur abdominales, cytolyse et cholestases anictériques.

Autres effets indésirables, les plus fréquemment observés : fièvre, rashs cutanés, perturbations des tests de la fonction hépatique chez 2% des patients.

Enfin, les plus rares, survenus chez 1% des patients ou moins sont frissons, œdèmes, arythmie, hypertension, hypotension, éosinophilie, hypoglycémie, dyspnée, alopecie, prurit, urticaire, décollement de rétine chez les patients atteints d'une rétinopathie à CMV, hématurie, augmentation du taux d'urée sanguine, inflammation, douleur, phlébite au point d'injection.

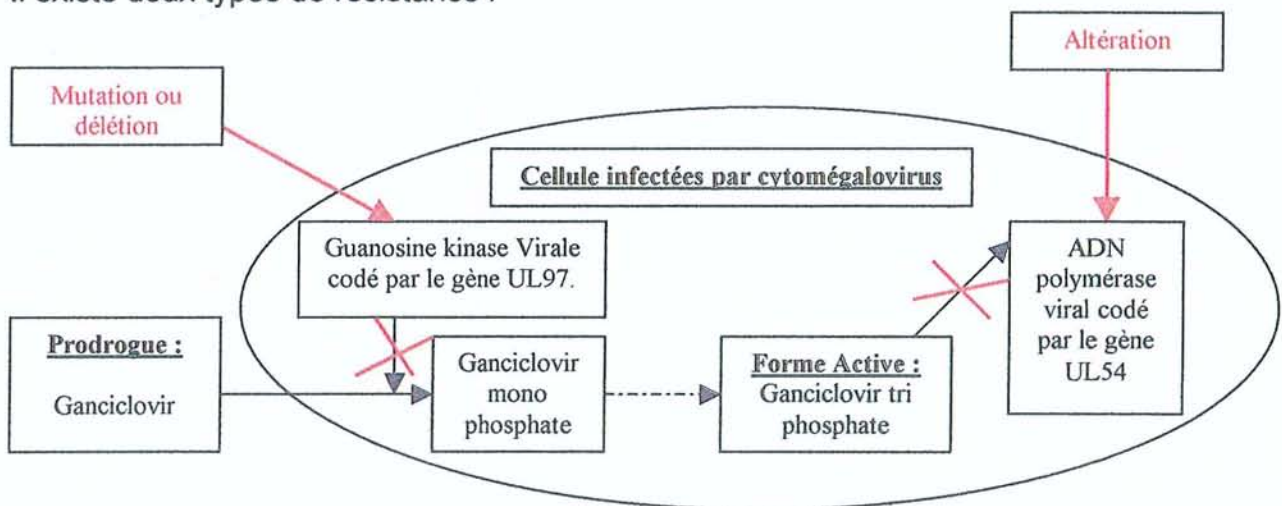
1.8 Potentiel cancérogène et mutagène.

Le ganciclovir a une action mutagène et doit être considéré comme un agent cancérogène possible. Les études chez l'animal ont également montré une embryolétalité et une tératogénicité.

Enfin, des études chez l'animal ont montré une inhibition de la spermatogenèse qui peut être irréversible et une stérilité chez la femelle qui peut être définitive.

1.9 Mécanisme de résistance.

Il existe deux types de résistance :



On peut avoir une mutation ou une délétion du gène UL97 codant pour la guanosine kinase qui permet la phosphorylation en ganciclovir mono-phosphate. Ce mécanisme de résistance est spécifique au ganciclovir.

L'autre possibilité est une altération du gène UL54 qui code pour l'ADN polymérase virale, cible du ganciclovir tri-phosphate.

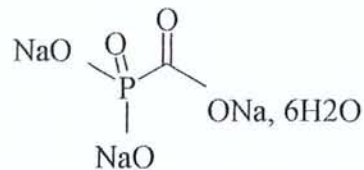
Ces résistances sont rares (environ 2% des cas) et surviennent principalement après un traitement prolongé à dose réduite.

2. Le Foscarnet.

C'est le deuxième anti-CMV, commercialisé en France dès 1991. C'est un analogue des pyrophosphates.

2.1 Dénomination.

Son nom chimique est Acide Phosphonoformique.



Son nom commercial est FOSCAVIR® (Laboratoire AstraZeneca).

2.2 Forme galénique.

Par voie parentérale : FOSCAVIR® Solution injectable pour perfusion à 6 g/250 ml, flacon de 250 ml.

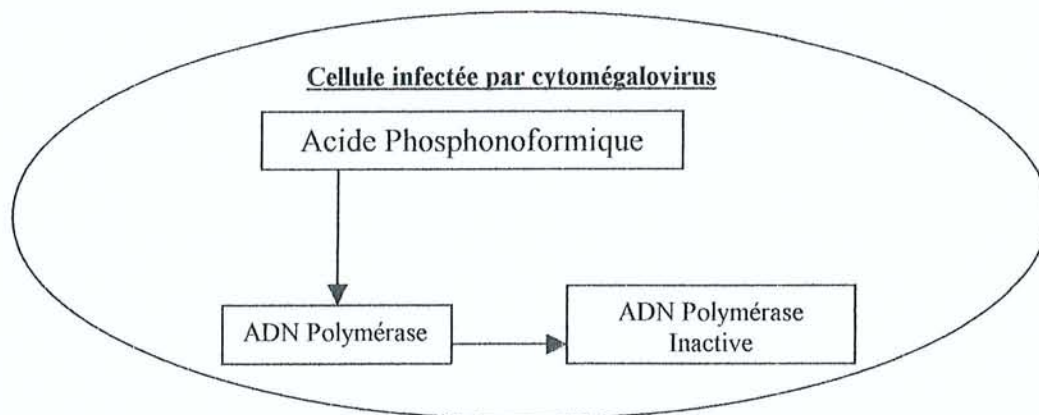
2.3 Spectre d'action.

Le foscarnet est un analogue des pyrophosphates actif in vitro sur :

- Herpes Simplex Virus 1 et 2.
- Varicelle Zona Virus.
- Ebstein Bars Virus.
- Cytomégalovirus.
- Herpes Virus Humain 6, 7 & 8.
- HIV.
- Hépatite B Virus.
- Virus de la grippe.

2.4 Propriétés Pharmacodynamiques.

Le foscarnet est une molécule directement active. Elle intervient directement sur les récepteurs de pyrophosphate de l'ADN polymérase du cytomégalovirus pour en bloquer sa réplication.



2.5 Indications thérapeutiques (VIDAL® 2002).

Traitement des infections disséminées à cytomégalovirus au cours du sida, et plus particulièrement rétiniennes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques et traitement d'attaque des infections muco-cutanées à Herpès simplex virus (HSV) résistants ou insensibles à l'aciclovir chez les patients immunodéprimés.

2.6 Propriétés Pharmacocinétiques.

Le foscarnet diffuse dans les tissus. Sa demi-vie de distribution est de l'ordre de 2 à 4 heures chez les patients à fonction rénale normale.

Il est fortement fixé au niveau de l'os et faiblement au niveau des protéines plasmatiques (< 20%). Il passe dans le LCR et des concentrations de l'ordre de 10 à 70% de la concentration plasmatique ont été retrouvées chez les patients infectés par le VIH. Le volume de distribution total est de 5 l/kg. Le foscarnet n'est pas métabolisé dans l'organisme. Le foscarnet est principalement éliminé au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance rénale est d'environ 130 ml/min et est étroitement liée à la clairance de la créatine.

2.7 Effets Indésirables.

On observe principalement des troubles de la fonction rénale par nécrose tubulaire aiguë. La fréquence des complications rénales est fortement abaissée par l'hydratation concomitante impérative. Ces troubles sont réversibles dans un délai de 1 à 10 semaines après arrêt du traitement.

Des perturbations électrolytiques existent puisque le foscarnet chélate les ions métalliques (Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} , Zn^{++}). Une hypocalcémie, parfois symptomatique, est observée dans un tiers des cas du fait d'une baisse importante du calcium ionisé. Cette baisse serait influencée par la vitesse de perfusion du foscarnet. Sont également observées : hypokaliémie, hypophosphorémie et hyperphosphorémie, et exceptionnellement hypercalcémie.

Les autres troubles possibles sont des paresthésies des extrémités, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, pancréatite), une élévation de l'amylase sérique, des ulcérations génitales qui disparaissent à l'arrêt du traitement, des convulsions, une anémie, des céphalées, des vertiges, une asthénie, un rash maculo-papuleux, une thrombophlébite, un allongement de l'intervalle QT pouvant être à l'origine de troubles du rythme cardiaque et enfin un diabète insipide.

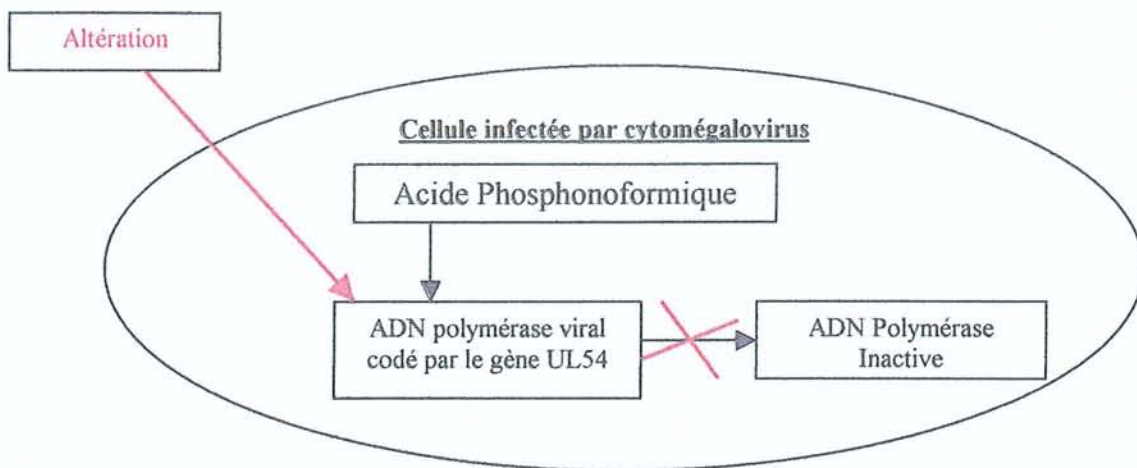
Il n'a pas été mis en évidence de toxicité médullaire du foscarnet.

2.8 Potentiel mutagène.

Nous ne possédons pas actuellement de données fiables pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du foscarnet lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Mais compte tenu de sa néphrotoxicité, il est déconseillé tout au long de la grossesse.

2.9 Mécanisme de résistance.

Il n'existe qu'un seul type de mécanisme de résistance. Il apparaît par mutation ou l'altération du gène UL54 qui code pour l'ADN polymérase virale qui est elle même la cible directe du foscavir. Ce phénomène est rare et se produit uniquement après à un traitement prolongé.



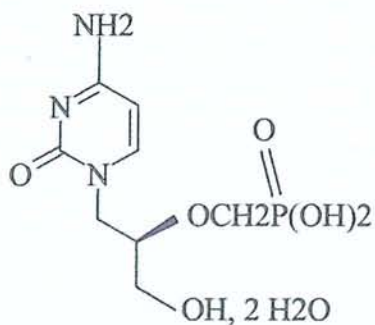
3. Le Cidofovir.

Il est commercialisé pour la première fois aux Etats-Unis et en France en 1997.

C'est un analogue nucléotidique de la cytidine.

3.1 Dénomination.

Son nom chimique est le 1-(3 hydroxy 2 (phosphonylméthoxy) propyl) cytidine ou HPMPC.



Son nom commercial est VISTIDE® (Laboratoire Pharmacia & Upjohn SA).

3.2 Forme galénique.

Par voie parentérale : VISTIDE® Flacon de 5 ml à usage unique.

3.3 Spectre d'action.

Le cidofovir est un analogue nucléotidique de la cytidine qui présente une activité in vitro et in vivo sur :

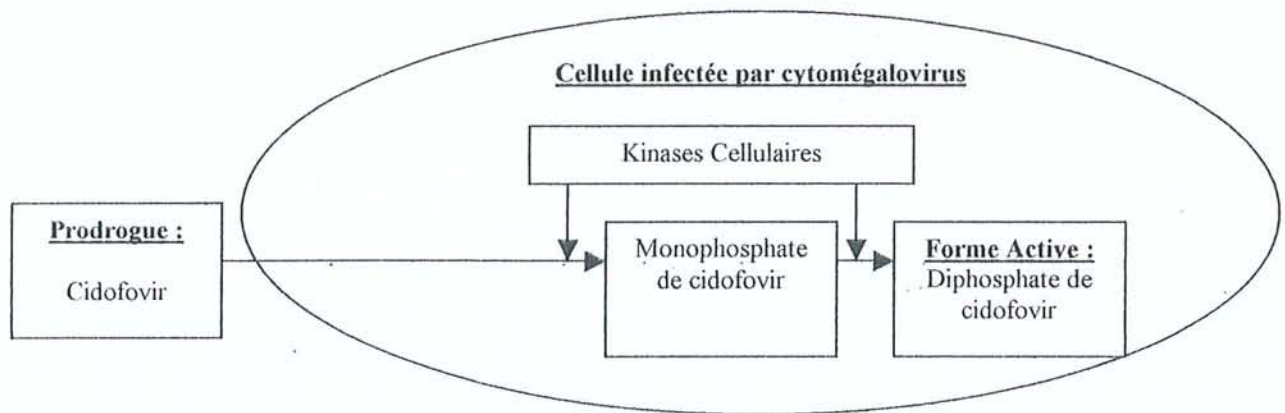
- Herpes Simplex Virus 1 et 2,
- Varicelle Zona Virus,
- Ebstein Bars Virus,
- Cytomégalovirus,
- Herpes Virus Humain 6 , 7 et 8,
- Papovavirus (papilloma et polyoma),
- Les adenovirus,
- Les poxvirus,
- Hépatite B.

3.4 Propriétés Pharmacodynamiques.

Le cidofovir empêche la réplication du cytomégalovirus par inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral par blocage de l'ADN-polymérase du cytomégalovirus par le diphosphate de cidofovir, métabolite intracellulaire actif du cidofovir. L'incorporation du cidofovir dans l'ADN viral résulte en une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral.

Le cidofovir pénètre dans les cellules où il est phosphorylé en monophosphate de cidofovir et ensuite en diphosphate de cidofovir. En outre, il se forme du phosphate de cidofovir-choline. A l'inverse du ganciclovir, le métabolisme du cidofovir n'est pas tributaire des infections virales (pas d'intervention de la protéine virale du gène UL97) et il n'est pas non plus facilité par celles-ci.

Les effets antiviraux prolongés du cidofovir sont dus à la demi-vie des métabolites ; le diphosphate de cidofovir subsiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17-65 heures et le dérivé phosphate-choline à une demi-vie de 87 heures.



3.5 Indications thérapeutiques (VIDAL® 2002).

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (Sida) ne présentant pas d'insuffisance rénale.

Dans l'attente d'une plus grande expérience d'utilisation, le cidofovir ne doit être utilisé que lorsque les autres thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

3.6 Propriétés Pharmacocinétiques.

Après perfusion de 5 mg/kg de cidofovir sur 1 heure, administrée avec du probénécide (qui inhibe la sécrétion tubulaire et diminue la toxicité rénale) par voie orale, le pic sérique de cidofovir dans le sérum est de 19,6 µg/ml.

La fixation in vitro du cidofovir aux protéines du plasma ou aux protéines du sérum est inférieure ou égale à 10%.

Les effets antiviraux prolongés du cidofovir sont dus à la demi-vie des métabolites ; le diphosphate de cidofovir subsiste à l'intérieur des cellules avec une demi-vie de 17-65 heures et le dérivé phosphate-choline avec une demi-vie de 87 heures.

Le cidofovir est éliminé à 90% par voie rénale sous forme inchangée, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

3.7 Effets Indésirables.

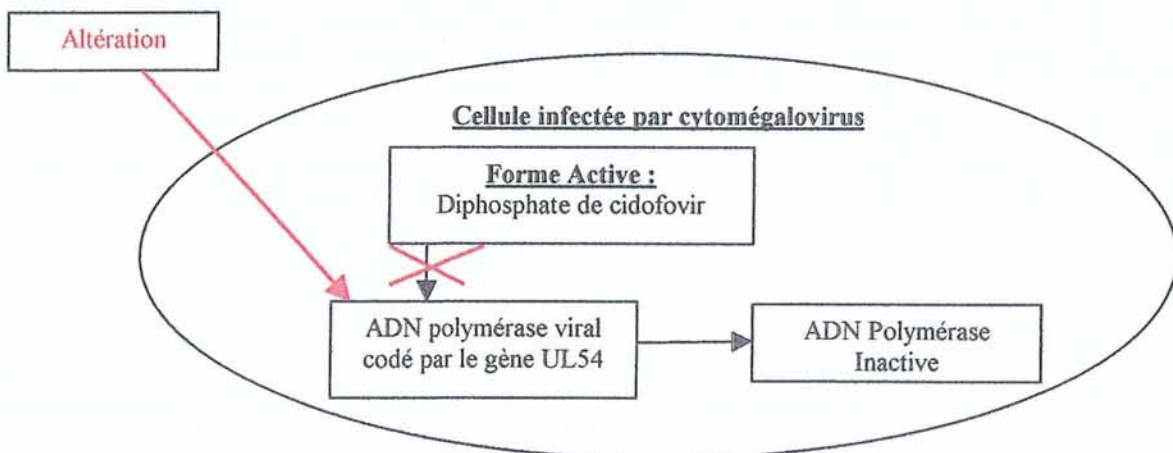
Il s'agit principalement de troubles de la fonction rénale par atteinte tubulaire proximale qui peut être irréversible. Il peut également exister une fièvre (43%), une asthénie (32%), des nausées avec vomissement (26%), une éruption cutanée (19%), une neutropénie (18%) ou une alopecie (12%).

3.8 Potentiel mutagène.

Le cidofovir est embryotoxique chez l'animal. à des doses infra-thérapeutiques avec apparition d'anomalies externes, des tissus mous et du squelette chez le lapin. Chez la femme enceinte, aucune étude n'a été réalisée. Il ne doit donc pas être utilisé au cours de la grossesse. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen efficace de contraception pendant le traitement par le cidofovir et après l'arrêt de celui-ci.

3.9 Mécanisme de résistance.

C'est un mécanisme rare qui apparaît par mutation ou l'altération du gène UL54 qui code pour l'ADN polymérase virale qui est elle-même la cible directe du cidofovir.



Molécule	ganciclovir	Foscarnet	cidofocir
Nom commerciale	CYMEVAN®	FOSCAVIR®	VISTIDE®
Date de 1^{ère} mise sur le marché	Etats-Unis : 1984 France : 1988	France : 1991	Etats-Unis & France : 1997
Voie administration	Parentérale & Per Os	Parentérale exclusive	Parentérale exclusive
Spectre d'action	Herpes Simplex V 1 & 2 Varicelle Zona Virus Ebstein Bars Virus Cytomégalovirus Herpes Virus H 6 & 7	Herpes Simplex V 1 & 2 Varicelle Zona Virus Ebstein Bars Virus Cytomégalovirus Herpes Virus H 6, 7 & 8 HIV, Hépatite B, Grippe	Herpes Simplex V 1 & 2 Varicelle Zona Virus Ebstein Bars Virus Cytomégalovirus Herpes Virus H 6, 7 & 8 Hépatite B, Adénovirus
Pharmacodynamique	▶ Prodrogue métabolisé dans cellule infectés. ▶ Inhibition de l'ADN polymérase viral.	▶ Molécule directement active. ▶ Inhibition de l'ADN polymérase viral.	▶ Prodrogue métabolisé dans cellule infectés ▶ Inhibition de l'ADN polymérase viral.
Mécanisme de résistance	▶ Mutation ou délétion du gène UL97 ▶ Altération du gène UL54	Mutation ou altération du gène UL54	Mutation ou altération du gène UL54
Indications Thérapeutiques	▶ Infection à CMV au cours du SIDA ▶ Traitement prophylactique et curatif des infection à CMV post transplantation	▶ Infection à CMV au cours du SIDA ▶ Traitement d'attaque des infection à HSV chez les immunodéprimés	Traitement de la rétinite à cytomégalovirus au cours du SIDA
Pharmacocinétique	Elimination rénale ½ vie : 2,9 heures en IV 4,8 heures en PO Passage dans le LCR	Elimination rénale ½ vie : 3 heures Passage dans le LCR	Elimination rénale ½ vie : 17 à 65 heures
Principaux effets Indésirables	Hématologiques Rénales Intestinaux	Rénales Electrolytique	Rénales Généraux Intestinaux
Potentiel Mutagène	▶ Action mutagène. ▶ Action cancérigène, tératogène et anomalie de la spermatogénèse.	Pas de donné fiable actuellement.	▶ Pas de donné fiable actuellement. ▶ Embryotoxique chez l'animal.

Récapitulatif pharmacologique des trois principales molécules anti-cytomégalovirus.

4. Autres Molécules utilisées ou en cours de développement contre le cytomégalovirus.

4.1 Valganciclovir.

Il s'agit d'une prodrogue du ganciclovir oral, appelé aussi ganciclovir valiné, développé par le laboratoire Roche. Il présente une activité similaire à celle du ganciclovir sur le cytomégalovirus ainsi qu'une activité sur les autres virus du groupe herpes et sur le virus de l'hépatite B.

Cet ester valiné du ganciclovir est rapidement converti en ganciclovir après traversée de la barrière digestive et, du fait de sa bonne biodisponibilité de l'ordre de 61%, les taux de ganciclovir sont similaires à ceux obtenus par voie intraveineuse.

Il est préconisé en première intention dans les rétinites à cytomégalovirus liée au SIDA de l'adulte.

La possibilité d'utiliser ce traitement pendant plusieurs mois chez le nouveau-né en relais du traitement intraveineux est intéressante. Actuellement, il n'est pas encore disponible.

4.2 Adéfovir.

Il s'agit d'un analogue nucléosidique phosphorylé de l'adénine, développé par le laboratoire Gilead sous le nom de PREVEON®.

Il est actif in vitro sur le cytomégalovirus, dont les souches résistantes au ganciclovir, ainsi que sur les autres virus du groupe herpes, le VIH et sur le virus de l'hépatite B.

Son mode d'action sur le cytomégalovirus passe par l'inhibition de l'ADN polymérase. Sa biodisponibilité est bonne de l'ordre de 30% et augmente jusqu'à 41% avec l'alimentation.

Son activité anti-cytomégalovirus est additive avec celle du ganciclovir, de cidofovir et du foscarnet. Il n'existe pas de résistance croisée avec le ganciclovir mais elle est possible entre adéfovir et foscavir.

Il est nécessaire d'adjoindre à ce traitement une supplémentation en carnitine en raison d'une diminution des taux de carnitine observé sous adéfovir.

4.3 Lobucavir.

Il s'agit d'un analogue nucléosidique dérivé de la guanosine, développé par les laboratoires Bristol Myers Squibb.

Il est actif in vitro sur le cytomegalovirus, ainsi que d'autres virus du groupe herpes, les virus VIH1/VIH 2 et sur le virus de l'hépatite B. Il possède une activité similaire au ganciclovir sur le cytomegalovirus. Sa biodisponibilité est bonne de l'ordre de 30%, mais l'absorption est saturable. Sa tolérance par voie orale est bonne, sans anomalie clinique ou biologique, à l'inverse de la voie intraveineuse où des hépatites ont été rapportés.

Son développement actuel est ciblé sur la prévention et la prophylaxie des infections à cytomegalovirus.

4.4 Benzimidavir.

Il s'agit d'une molécule nommée également 126 3W 94, développé par le laboratoire Glaxo Wellcome & Smith.

Il est actif in vitro et chez le rat sur le cytomegalovirus et sur l'Ebstein Barr Virus. Sa cible est le gène UL89 du CMV entraînant une inhibition de la synthèse de l'ADN viral de façon dose dépendante. Cette inhibition ne fait pas intervenir l'ADN polymérase d'où une activité conservée sur les souche résistantes au ganciclovir et au foscarnet.

Sa biodisponibilité est bonne de l'ordre de 70%, sa demi-vie de 1,1 heure. Il est éliminé à 90% dans les fécès et à 6% dans les urines. Sa toxicité est modérée et essentiellement médullaire.

4.5 Valaciclovir (ZELITREX®).

Il s'agit d'un ester vanilé de l'aciclovir, développé par le laboratoire Glaxo Wellcome & Smith. Sa très bonne biodisponibilité permet d'avoir des taux sériques 6 fois plus élevés que ceux obtenus avec l'aciclovir.

Le valaciclovir est transformé sous l'action d'une hydrolase en aciclovir et valine très rapidement.

La tolérance de l'aciclovir utilisé en début et en fin de grossesse dans la varicelle et dans les infections à Herpes est bonne pour le fœtus. Aucune majoration du risque de malformation fœtale n'a été mise en évidence dans la littérature.

Depuis 1999, il possède l'autorisation de mise sur le marché pour la prophylaxie des infections à cytomégalovirus chez les patients greffés d'organes.

4.6 Les anti-sens anti-Cytomégalovirus.

Il s'agit de polynucléotides correspondant à certaines parties de gène du CMV, développé par plusieurs laboratoires (ISIS PHARMA, HYBRIDON).

Leur action passe par une inhibition des gènes cibles entraînant une diminution de synthèse des ARN messagers de ces gènes dans les cellules infectées par le cytomégalovirus, ainsi qu'une inhibition de la synthèse des protéines cibles. Il n'existe pas de résistance croisée avec le ganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir. Leur activité est très spécifique au cytomégalovirus et est beaucoup plus puissante que celle du ganciclovir (x 50).

Après injection intraveineuse, leur demi-vie est courte, à l'inverse de leur administration intra-vitréenne dans les rétinites à cytomégalovirus où leur demi-vie dépasse 20 heures dans le vitré et 85 heures dans la rétine, permettant ainsi un traitement hebdomadaire.

5. Immunothérapie.

L'intérêt des Immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques est principalement préventif.

Dès 1986, on rechercha les bénéfices de l'utilisation d'immunoglobulines spécifiques anti-cytomégalovirus en prophylaxie des greffes de moelle [46]. En raison du petit nombre de l'effectif utilisé (97 patients) l'effet démontré n'a pas été significatif.

A l'inverse deux autres études [47,48] ont permis de mettre en évidence un intérêt prophylactique des immunoglobulines polyvalentes par la réduction des infections à cytomégalovirus sur des adultes greffés.

Chez l'enfant, une étude recherchant l'intérêt de l'utilisation des immunoglobulines spécifiques anti-CMV versus placebo dans la prévention des infections à cytomégalovirus chez les prématurés [49] ne retrouve pas de différence dans le

nombre des infections dans les deux groupes. Mais là aussi, le nombre de cas utilisait n'été pas suffisant pour que l'étude soit significative.

Des recherches sont en cours actuellement sur la possibilité d'utiliser des anticorps monoclonaux de la même façon que ceux utilisés contre le Virus Respiratoire Syncytial (SYNAGIS®). Ces anticorps seraient dirigés contre la glycoprotéine H du cytomégalo virus et auraient un intérêt préventif ainsi que curatif.

Dans le cadre des infections congénitales à cytomégalo virus, l'intérêt des Immunoglobulines est limité puisqu'au moment du diagnostic, l'infection est déjà présente depuis plusieurs semaines ce qui a permis la production d'anticorps maternelles ou fœtales. Elles peuvent permettre éventuellement une optimisation d'une immunité humorale déficiente.

Au contraire, dans le cas d'infection périnatale, ce type de traitement a un intérêt puisqu'il permet d'utiliser l'immunité humorale avant que celle-ci soit développée de façon efficace par le nouveau-né ou le nourrisson.

Quoi qu'il en soit, depuis 1994, et les lois du 04.01.93 et du 21.01.94 relatives à la sécurité en matière de transfusion et de médicaments, les immunoglobulines anti-cytomégalo virus ne peuvent plus être produites faute d'autorisation de mise sur le marché.

Actuellement en France, la seule immunothérapie utilisable est l'immunoglobulines polyvalentes non spécifiques du cytomégalo virus.

IX. Prévention.

1. Intérêt du dépistage.

Jusqu'à ce jour, aucun dépistage à grande échelle n'a été mis en place dans le monde devant les réserves émises sur l'efficacité d'un tel dépistage et l'absence de traitement anténatal disponible actuellement. Les objectifs seraient :

- D'éviter la survenue de séroconversions chez les femmes enceintes, par des mesures d'hygiène, voire d'éviction professionnelle. Pour cela, la détermination du statut sérologique de ces femmes en début de grossesse serait nécessaire.
- D'éviter la naissance d'enfants affectés de handicaps lourds dus au cytomégalovirus. Pour cela il faudrait dépister les séroconversions en cours de grossesse, faire le diagnostic de transmission materno-foetale et surtout pouvoir reconnaître les situations à risque de handicap majeur.
- Assurer un dépistage néonatal systématique de l'infection.

Dés 1992, une étude [50] recommande un dépistage limité lors de la conception pour les femmes à haut risque d'acquisition du cytomégalovirus, à savoir le personnel de crèche, les mères d'enfants d'âge inférieur à deux ans, les primipares âgées de moins de vingt ans particulièrement si il existe des antécédents de maladie sexuellement transmissible.

Dans la situation actuelle, en l'absence de tout dépistage, la majorité des infections passent inaperçues, le diagnostic se faisant rétrospectivement devant des signes neurosensoriels dans la petite enfance où occasionnellement en cours de grossesse devant des signes cliniques maternels ou échographiques.

L'inconvénient de cette situation est la méconnaissance de la majorité des infections à cytomégalovirus, ainsi que l'incidence constante des séquelles post natales.

Mais, étant donné le faible risque de séquelles pour les nouveau-nés après transmission materno-fœtale (10% des cas) le non dépistage systématique permet surtout l'absence de tout retentissement psychologique parental.

Exemples de Recommandations pour les femmes enceintes séronégatives à haut risque d'acquisition du cytomégalovirus d'après [49].

Groupe	Test sérologique	Précaution pendant la grossesse
Personnel de crèche.	Sérologie de la mère et de l'enfant à la conception ou en prévision d'une grossesse	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Ne pas s'occuper d'enfants < 2 ans. ▶ Eviter les contacts rapprochés ▶ Lavage fréquent des mains ▶ Port de gants si exposition à l'urine
Mère d'enfant > 2 ans gardés en crèche.	Sérologie de la mère et de l'enfant à la conception ou en prévision d'une grossesse.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Lavage fréquent des mains. ▶ Eviter les baisers avec l'enfants. ▶ Port de gants lors du change des couches.
Adolescentes et jeunes primipares avec antécédents de M.S.T.	Sérologie à la conception.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Eviter les partenaires sexuels multiples pendant la grossesse. ▶ Utilisation de préservatifs pendant la grossesse.

En 2001, la possibilité de traiter par valaciclovir (ZELITREX®) des femmes enceintes présentant une primo-infection à cytomégalovirus dans le but d'éviter la transmission materno-fœtale a été proposé [51]. Si les études à venir confirment cette possibilité thérapeutique, l'intérêt du sérodiagnostic en période néonatale deviendrait intéressant.

L'autre intérêt possible du dépistage sérologique vis-à-vis du cytomégalovirus, est la prévention de la transmission périnatale de l'infection de la mère à un enfant prématuré. En effet une telle infection chez ces enfants peut se révéler fatale [52]. Le dépistage sérologique de ces mères permettrait de les sensibiliser à des conseils d'hygiène simple comme par exemple se laver les mains soigneusement, ne pas faire de baisers à l'enfant sur la bouche, mettre un masque si elle tousse, ne pas allaiter son enfant sans traitement préalable par pasteurisation du lait maternel [53].

Actuellement il existe un consensus pour ne pas rechercher le statut sérologique des femmes enceintes vis à vis du cytomégalovirus.

2. Mesures hygiènes.

Actuellement, en l'absence de traitement efficace et de vaccination, la meilleure arme contre la propagation de l'infection à cytomégalovirus est la prévention par mise en place de mesures d'hygiènes. Ces mesures d'hygiène seront plus particulièrement ciblées sur les populations de femmes séronégatives à risque qui devront limiter le contact avec les urines, la salive, les larmes des jeunes enfants de moins de trois ans :

- Femmes enceintes en contact familial ou professionnel avec des enfants de moins de 3 ans, gardés en crèche ou bénéficiant de tout autre mode de garde collectif.
- Les conjoints des femmes ciblés ci-dessus, afin qu'ils ne s'infectent pas et ne risquent pas d'infecter leur conjointe.
- Les personnels travaillant en contact avec des enfants de moins de 3 ans, en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers.

Ces mesures ont été émises par le ministère de la santé dans un avis du conseil supérieur d'hygiène publique de France du 8 mars 2002, et celles-ci furent diffusées dans l'ensemble des structures à risque. Il est donc recommandé de :

- Ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas finir les repas des enfants de moins de 3 ans.
- De ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) avec les enfants de moins de 3 ans.

- De limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans.
- De se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines (couche, pot, pyjama ...) des enfants de moins de 3 ans.
- Les personnels travaillant en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers utiliseront, de préférence, une solution hydro-alcoolique pour une désinfection des mains, après contact avec un liquide biologique.

3. Vaccination.

Depuis de nombreuses années, les recherches s'orientent dans cette direction. En effet, la meilleure des préventions pour les infections virales à cytomégalovirus serait la vaccination. Celle ci stimulerait à la fois l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

Puisque les primo-infections à CMV sont beaucoup plus symptomatiques que les réactivations, une immunisation préalable ferait baisser le risque de transmission au fœtus de 40 à 2%, le risque de séquelles de 20 à 8% ainsi que le risque de séquelles classifiées comme graves [11].

Plusieurs caractéristiques biologiques font du cytomégalovirus un bon candidat pour la vaccination :

- Le cycle de réplication est lent, et cette lenteur pourrait permettre à l'individu vacciné dans le cadre d'une ré-infestation avec un sous type différent de CMV, de laisser le temps à son organisme de re-développer ses défenses.
- La région présentant les protéines les plus immunocompétentes est conservée pour les nombreux et différents sous types de CMV, permettant à partir d'un même vaccin une réponse adaptée à plusieurs sous types du virus.

- L'exposition au virus est fréquente dans la population et l'immunité conférée par la vaccination pourrait être stimulée, ce qui augmenterait la durée et la qualité de la protection.

La grande difficulté actuelle dans la mise au point de ce vaccin, est la réalisation d'essai clinique sur un grand nombre de sujet, en raison du taux de séroconversion bas de l'ordre de 2%. Cela suppose donc des études cliniques lourdes à la logistique difficile.

Historiquement, les premières tentatives s'orientèrent vers la production de vaccin vivant atténué. Dans les années 1970, furent utilisées deux souches : La souche AD-169 rapidement abandonné et la souche Towne 125. Cette dernière provient à l'origine de la souche Towne isolée dans les urines d'enfants ayant contacté une infection à cytomégalovirus. Cette souche subit 125 passages en culture sur des cellules embryonnaires humaines pour en atténuer ses effets pathogènes.

Dans les premiers essais [54], l'injection sous cutanée chez des volontaires sains a été bien tolérée. Cette vaccination produit une réduction de l'incidence de la maladie après inoculation, mais ne l'empêche pas. Effectivement, la réponse immunitaire humorale était là, mais à des taux inférieurs à celle engendrée par l'infection naturelle. La réponse cellulaire quand à elle, ne persistait pas. De plus, le virus injecté ne se retrouvait pas dans les sécrétions des sujets témoignant que le virus ne persistait pas à l'état latent.

Chez les transplantés rénaux, dans une étude randomisée contre placebo en double insu [55], le taux d'infection est le même après vaccination qu'après utilisation de placebo mais la sévérité de l'infection est réduite dans 89% des cas , identique à celle présentée par les patients naturellement immunisés.

Enfin, une étude chez les femmes adultes séronégatives en contact avec des enfants infectés [56] fut réalisée. Il s'agissait de femmes ayant des enfants en crèche afin de sensibiliser l'essai puisqu'il s'agit d'un facteur de risque d'acquisition de l'infection. La moitié de ces femmes a reçu le vaccin et l'autre moitié a reçu un placebo. Là également les résultats ne furent pas convainquants puisque non seulement le taux de mère infectée par le cytomégalovirus après vaccination était identique à celui des mères non vaccinées, mais il a été également démontré que

dans les mêmes situations la protection conférée par une immunisation antérieure naturelle (femme séropositive) était supérieure à la vaccination.

La souche Towne est progressivement abandonnée devant ces résultats mitigés, ainsi que devant le risque lié à la présence permanente dans l'organisme d'un virus de la famille des Herpes virus présentant un risque de réactivation. Pour pallier cette dernière observation, des équipes travaillent actuellement sur la production de souches hybrides composé de la combinaison de la souche Towne 125 et d'une souche sauvage, non atténuée et donc plus immunogène, dénommé Toledo [57]. Le but est de créer génétiquement un hybride capable de copier l'infection naturelle tout en n'entraînant pas d'infection latente.

D'autres équipes orientent leurs recherches vers la production et l'utilisation de vaccins issus de génie génétique et dirigés contre certaines sous unités de l'enveloppe du virus, et en particulier contre la glycoprotéine B (gB). L'activité neutralisante des anticorps anti-cytomégalovirus dans le sérum est liée pour beaucoup à la glycoprotéine B qui est présente à la surface de l'enveloppe du virus. Ce vaccin créé génétiquement à partir d'une protéine ne présente pas de risque de primo-infection ni d'infection latente. Le gène codant pour la gB a été inséré dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois et ils obtinrent ainsi une lignée cellulaire capable de synthétiser la protéine. Un adjuvant (MF-59) a été ajouté à la protéine pour en augmenter l'immunogénicité.

Une étude préliminaire de phase I contre placebo en double aveugle a été réalisé au Etats-Unis chez des femmes saines [58]. Le schéma vaccinal retenu était une injection à J0, puis à 1, 6 et 18 mois. La dose optimale de gB fut définie à 30 mg. La vaccination entraîna une réponse immunitaire humorale et cellulaire. Aucun effet indésirable sérieux n'a été révélé. La même équipe réalise actuellement une autre étude sur des femmes issues d'un milieu défavorisé qui reçoivent après leur première grossesse soit le vaccin soit un placebo et on recherchera à la naissance du deuxième enfant si ce dernier présente une infection congénitale à cytomégalovirus.

Une autre étude de phase I a été réalisé chez des enfants de 12 à 35 mois [59]. On leur administra 3 injections, à 0, 1 et 6 mois, de 20 microgrammes de vaccin à base de gB. Le but de l'étude est de montrer que l'immunisation de jeune enfant permet de baisser la transmission du CMV d'enfant à enfant et d'enfant à mère, et ainsi de réduire les risques d'infections maternelles durant la grossesse. Les résultats

démontrèrent qu'après 3 vaccinations, la réponse immunitaire de ces enfants était plus forte que celle retrouvée dans les infections naturelles des adultes, et même plus importante que celle présentée par 149 adultes ayant reçu le même schéma vaccinal dans un autre essai. Et tout cela avec une très bonne tolérance.

Dans le même ordre d'idée, la glycoprotéine H (gH) peut également être une voie de recherche.

Une autre piste de recherche vise à insérer des séquences d'ADN codant pour des protéines immunogènes dans un virus non pathogène pour l'homme mais capable de transcrire des gènes précoces [60]. Les gènes sont insérés dans la région qui reste transcrite et des protéines antigéniques sont synthétisés. Pour cela on se sert d'un poxvirus spécifique des oiseaux appelé canarypox qui a la particularité de ne pas se multiplier sur les cellules mammifères mais qui exprime des protéines non structurales précoces. Une première étude a été réalisée avec le gène d'une glycoprotéine de la rage inséré dans le génome du canarypox et a prouvé l'effet de la vaccination en protégeant l'animal de l'inoculation d'épreuve.

L'idée est donc de créer un vaccin avec canarypox recombiné contenant plusieurs gènes codant des glycoprotéines de structure du cytomégalovirus (principalement la glycoprotéine B), et ainsi avoir une réponse immunitaire humorale importante sans effet pathogène pour le receveur du vaccin.

Des études actuelles recherchent un schéma vaccinal idéal [61,62] combinant le vaccin canarypox-gB avec le vaccin issu du génie génétique à base de glycoprotéine B et son adjuvant MF-59. Après avoir essayé plusieurs schémas vaccinaux, aucun n'a vraiment montré de bénéfice réel par rapport aux autres.

Une autre possibilité est l'insertion d'ADN viral codant des phosphoprotéines de cytomégalovirus très immunogène au sein de plasmide bactérien [63]. Les premières recherches utilisèrent le gène de la phosphoprotéine 65 (pp65) dont on sait qu'elle possède une activité de protéine kinase. Celui-ci fut modifié génétiquement pour bloquer son activité kinase sans pour autant altérer ses épitopes et donc sa capacité immunogène. En effet les protéines kinases ont un rôle théorique important dans la régulation et la croissance des cellules saines et malignes et l'idée d'insérer ces kinases au sein de cellules saines par le biais d'un vaccin sans en connaître les effets secondaires était impossible à réaliser.

Actuellement, sur le même principe, des recherches sont menées en utilisant l'ADN viral codant pour la phosphoprotéine 89 [64].

La dernière piste explorée est l'utilisation de lipopeptide synthétique sans adjuvant contenant un antigène de leucocyte humain épitope de la phosphoprotéine pp65 du cytomégalovirus. On savait déjà que son administration parentérale induisait une réaction immunitaire [65]. Une équipe américaine a démontré également son efficacité à déclencher la réponse immunitaire après administration intra-nasale [66]. Cette technique, permettrait de réaliser une immunisation en utilisant les muqueuses des sujets (intra-nasale ou sublinguale), ce qui en ferait une vaccination simple, indolore et économique.

Discussion

Après avoir fait le point sur l'état actuel des connaissances, la question qui se pose est celle de l'utilité d'un traitement périnatal dans les infections à cytomégalo virus se déclarant durant la grossesse.

Nous avons vu précédemment, qu'actuellement aucun dépistage n'est réellement pertinent puisque dès lors qu'une infection maternelle est diagnostiquée, nous ne possédons pas sur le plan thérapeutique, de molécule possédant cette indication, pour détruire le virus ou pour en bloquer la réplication virale, chez les femmes enceintes.

Nous ne sommes en mesure que de surveiller, à l'aide d'échographies mensuelles, l'évolution au cours de la grossesse, à la recherche d'éventuelles malformations ou anomalies qui feraient discuter d'une interruption de celle-ci.

Chez l'adulte immunocompétent et non immunocompétent, ainsi que chez le nouveau-né (prématuré ou non) présentant une infection à cytomégalo virus, le traitement par ganciclovir, grâce à son action virustatique, permet de bloquer sa réplication et donc son évolution naturelle.

C'est pourquoi l'action d'une telle molécule chez ces femmes permettrait d'éviter, probablement, une transmission materno-fœtale. Son utilisation dans ce contexte est séduisante mais celle-ci est freinée par l'absence de données quant à son action sur le fœtus humain. Effectivement, seuls les modèles animaux ont fait l'objet d'études. Cela, dès 1992 [67], où une équipe a recherché les effets embryotoxiques suite à des injections répétées de ganciclovir chez des rates enceintes. On pouvait retrouver chez les nouveau-nés mâles, des atrophies testiculaires et des altérations macroscopiques des tissus cérébraux, hépatiques et rénaux. Ces mêmes effets secondaires sont rencontrés dans une étude comparable réalisée en 1997 [68].

On ne sait pas, à l'heure actuelle, si ces effets indésirables et ces complications retrouvés suite au traitement par ganciclovir, sont transposables au modèle humain.

Il s'agit, en tout état de cause, d'effets observés lorsque ce traitement est administré en début de gestation, en phase d'embryogenèse.

Le cas de cette mère et de son enfant, exposé en préambule, posait clairement dans l'état actuel des connaissances sur le sujet, un problème éthique.

Quelle attitude adopter pour faire face à cette menace d'accouchement prématuré, dans le contexte d'infection maternelle sévère et évolutive à cytomégalovirus, en sachant qu'il n'existe pas de consensus, ni de traitement reconnu efficace in utero ? L'équipe soignante devait apporter une réponse rapide et argumentée à cette situation. Pour cela, des concertations multicollégiales ont été organisées entre les médecins de pédiatrie, de médecine interne, de gynécologie de l'hôpital de Briey, ainsi que les médecins du service de néonatalogie de la maternité régionale de Nancy.

Au décours de ces discussions, deux attitudes thérapeutiques ont été envisagées.

La première, consistait à extraire l'enfant de façon prématurée. Les principaux avantages considérés étaient les suivants :

- Limiter le temps d'exposition du fœtus à la virémie maternelle évolutive et donc restreindre le risque d'une éventuelle transmission materno-fœtale.
- Par la suite, traiter la mère par ganciclovir, sans risque d'effets secondaires du traitement pour l'enfant.

Les inconvénients d'une telle décision étaient :

- D'avoir un risque accru de transmission materno-fœtale au moment de l'accouchement, et donc augmenter par la même occasion, les risques d'atteinte neurosensorielle du fœtus [16].
- Ne pas laisser assez de temps au fœtus pour lui permettre de se constituer un stock suffisant d'IgG maternelles protectrices contre le cytomégalovirus.

La deuxième option thérapeutique possible a été de poursuivre la grossesse et d'instaurer chez la mère un traitement virustatique par ganciclovir. Là encore, il

subsistait des points positifs et des points négatifs. Les avantages étaient principalement :

- Permettre au fœtus d'obtenir une protection fœtale par un taux d'IgG maternel protecteur vis à vis du cytomégalovirus (le plus élevé possible).
- Bloquer par l'action virustatique du ganciclovir (cf VIDAL®) une éventuelle transmission materno-fœtale de l'infection.
- Traiter efficacement la mère de son infection et donc, mieux contrôler la menace d'accouchement prématuré observée.

L'inconvénient de cette décision était surtout l'utilisation déconseillée mais non contre-indiquée (cf VIDAL®), de CYMEVAN® chez cette femme enceinte de huit mois. En effet, du fait de la méconnaissance de ces effets secondaires chez le fœtus humain, cette variable ne pouvait être maîtrisée. Cependant, nous savions que chez le nouveau-né (prématuré ou non) présentant une infection à cytomégalovirus, l'utilisation de ganciclovir entraînait des effets indésirables, principalement hématologiques et rénaux.

Après réflexion, la deuxième conduite thérapeutique a été retenue à partir des arguments suivants : certes, les effets secondaires du ganciclovir chez le nouveau-né traité en post-natal sont bien connus, mais nous savons également que ceux-ci sont modérés et rapidement réversibles à l'arrêt du traitement.

Ensuite, la tératogénicité citée dans le VIDAL®, sur la base d'études animales, n'a pas de valeur significative au stade de 37 semaines d'aménorrhée gravidique (stade de grossesse où la patiente a présenté sa séroconversion). A ce stade, l'embryogenèse du fœtus est terminée et cette contre-indication devient sans objet.

Connaissant le pouvoir virustatique du ganciclovir sur la réplication du cytomégalovirus, il nous a semblé logique de l'utiliser pour bloquer une éventuelle transmission materno-fœtale, même si cet effet n'a pas encore été étudié.

Deux études furent publiées en 1993 [69] et 1994 [70]. Elles démontrèrent le passage trans-placentaire du ganciclovir. Ce dernier traverse le placenta par simple

diffusion, à une vitesse variable en fonction de l'épaisseur de la membrane d'échange, qui est elle-même corrélée avec le stade d'avancement de la grossesse. A l'équilibre, les taux sanguins sont identiques chez la mère et le fœtus.

En ce qui concerne notre observation, d'après ces deux études, le risque de passage trans-placentaire à des doses toxiques du ganciclovir chez le fœtus était faible comme l'a confirmé le dosage fait au cordon à la naissance de l'enfant.

Enfin, depuis dix ans, il existe une demi-douzaine de cas rapportés dans la littérature internationale, faisant état de l'utilisation de ganciclovir chez des femmes enceintes. Nous avons vérifié l'absence d'effet délétère lié à cette molécule dans ces observations publiées.

En 1994, a été publié le premier cas d'utilisation de ganciclovir en prénatal [71]. Il s'agissait d'une jeune femme de 19 ans, enceinte de 13 semaines d'aménorrhée et présentant une primo-infection à cytomégalovirus. Lors de sa 24^e semaine de gestation, le diagnostic d'infection fœtale a été effectué à partir d'un prélèvement sanguin fœtal. Une thrombopénie, associée à une augmentation importante de γ -Glutamyl Transferase, y a été détecté. Les échographies ne présentaient pas de signes d'appel malformatif ou neurologique. Un traitement par ganciclovir perfusé dans la veine ombilicale par cordocentèse a été réalisé au rythme d'une injection quotidienne pendant 12 jours. Cette voie fut privilégiée afin de minimiser les risques de toxicité maternelle inhérents à l'utilisation de cet antiviral. Rapidement, les signes biologiques de l'infection fœtale régressèrent. Les suites immédiates du traitement se déroulèrent sans complications particulières. La mère accoucha à 32 semaines d'aménorrhée, d'un enfant mort né, dont la cause fut imputée à une hypoxie intra-utérine. L'autopsie de l'enfant révéla que des infiltrations histologiques de cytomégalovirus avaient eu lieu dans les reins, le cœur et le pancréas. Le cerveau, quant à lui, était non infecté.

Rétrospectivement, nous pouvons nous demander le bien fondé d'une telle indication, dont le rapport bénéfice/risque thérapeutique ne paraît pas évident. En effet le fœtus présentait une probable hépatite à cytomégalovirus, mais on sait que celle-ci régresse spontanément sans séquelle. Nous savons également que le fœtus ne présentait pas de malformation neurologique aux contrôles échographiques. L'utilisation du ganciclovir par cordocentèses répétées engendre d'autres risques liés à la technique bien plus importants pour le fœtus que la contamination elle-même. Principalement les risques de fausse couche ou d'infection secondaire, qui peuvent

compliquer de tels gestes, et cela d'autant plus que l'on sait que l'infection à cytomégalovirus et l'utilisation de ganciclovir peuvent entraîner des leuconéutropénie et donc potentialiser les risques d'infection secondaire.

En 1995 [72], l'observation d'une femme enceinte développant une primo-infection à cytomégalovirus, 6 semaines après une transplantation rénale, elle-même effectuée à 10 jours de gestation, a été rapportée. Une injection intravasculaire quotidienne de ganciclovir fut réalisée chez la mère, et cela durant 2 semaines. L'enfant naquit à 32 semaines d'aménorrhée, il ne présentait aucun effet tératogène.

Un autre cas a été décrit en 1998 [73], celui d'une femme enceinte présentant une hépatite à cytomégalovirus importante et pour laquelle un traitement intravasculaire court de ganciclovir n'entraîna aucun effet indésirable, que ce soit chez la mère ou chez l'enfant.

La même année fut publié [74] le cas d'une femme de 29 ans transplantée du foie. Son statut sérologique vis à vis du cytomégalovirus était négatif, alors que celui du donneur était positif. Un traitement par ganciclovir, administré en intraveineux, a été débuté après la transplantation, suivi d'un relais per os. Ce traitement per os a été maintenu durant les trois premiers mois de sa grossesse. La mère présentant par la suite une pré-éclampsie, l'accouchement a été déclenché à 30 semaines d'aménorrhée. L'enfant a présenté des problèmes respiratoires ne nécessitant pas de ventilation mécanique, mais il n'a présenté aucune complication biologique ou morphologique attribuable à l'utilisation du ganciclovir.

Ces différentes observations nous montrent qu'apparemment la tératogénicité du ganciclovir dans l'espèce humaine n'est pas une constante, puisque aucun cas n'a encore été rapporté. Cela même lorsque les prises d'antiviral sont effectuées lors du premier trimestre de grossesse qui est le moment où le développement fœtal est le plus susceptible de connaître des malformations. Toutefois, le risque démontré chez l'animal et le trop faible nombre de cas publiés ne nous semble pas de nature à admettre une telle indication à ce stade des connaissances.

Enfin, en 1999, la littérature rapporte le cas d'une femme de 29 ans, HIV positive, enceinte de 30 semaines d'aménorrhée, qui a développé une ré-infection au cytomégalovirus [75]. Un traitement par ganciclovir oral a été ajouté à divers traitements antiviraux pris jusque là. L'enfant est né 4 semaines plus tard. Les premiers prélèvements sanguins retrouvèrent une absence d'IgM et les recherches

dans les urines furent négatives jusqu'au vingtième jours, date à laquelle celle-ci se positivèrent. L'examen du placenta avait permis de révéler le passage trans-placentaire du ganciclovir, ce qui en fait le premier cas de passage in vivo démontré chez l'homme. Par la suite les différents examens réalisés chez l'enfant ne retrouvèrent aucun déficit neurosensoriel.

L'observation de l'hôpital de Briey, viens se rajouter aux précédentes observations. Nous pouvons estimer que le rapport bénéfices/risques a été bien évalué puisque :

- Une étude minutieuse des observations publiées sur ce sujet dans la littérature a été effectuée et n'a pas trouvé d'élément contre-indiquant l'utilisation du ganciclovir dans le contexte dans lequel notre patiente se situe.
- La décision a été prise après concertation multicollégiale dont certains spécialistes extérieurs non impliqués directement dans les soins de la mère, ce qui garantit une meilleure objectivité.
- La grossesse s'est située à la fin du 3^e trimestre d'où, un faible risque de toxicité lié au passage trans-placentaire du ganciclovir vers le fœtus.
- Le ganciclovir a déjà été utilisé chez des nouveau-nés prématurés sans effet secondaire majeur ou irréversible.
- Une surveillance clinique et biologique étroite fut réalisée chez la mère tout au long du traitement antiviral.
- L'équipe médicale fut prête à tout moment à interrompre le traitement et à extraire le fœtus.
- Il est à mentionner que la future maman a été informée sur les deux options possibles et a adhéré au choix effectué par l'équipe soignante. Dans l'état actuel des connaissances, cet accord éclairé de la patiente nous semble éthiquement indispensable.

Au final, les différentes injections de ganciclovir réalisées chez la mère, se sont déroulées sans complication et ont permis de faire rapidement chuter la virémie. A la naissance de l'enfant, aucune toxicité hématologique du CYMEVAN® ne fut retrouvée, et cela comme on pouvait l'escompter fortement compte tenu du dosage du médicament à des valeurs thérapeutiques habituelles retrouvé dans le sang de cordon prélevé à la naissance. A ce jour, aucun signe de contamination fœtale au cytomegalovirus, ni d'effet secondaire attribuable au ganciclovir, que ce soit sur le plan clinique, biologique ou para clinique n'a été observé, et cela après deux ans de recul.

Compte tenu de la faiblesse des connaissances disponibles, un suivi prolongé de l'enfant est programmé et cela en accord avec la famille. Ainsi, une surveillance neurosensorielle devra être prolongée et cela jusqu'à ce que la petite fille atteigne au moins l'âge de 5 ans.

Ces différents cas ne suffisent pas actuellement pour prouver que l'utilisation du ganciclovir, dans le but de bloquer une transmission materno-fœtale du cytomegalovirus, soit efficace et sans risque d'effets secondaires délétères.

Nonobstant cela, les bons résultats maternels et fœtaux de l'utilisation de cette molécule, à l'hôpital de Briey, dans son contexte de fin de 3^e trimestre de grossesse, permet de faire réfléchir sur l'utilité de la réalisation d'une étude à grande échelle pour permettre peut-être, de donner une réponse thérapeutique à ces situations qui sont actuellement difficiles sur le plan éthique et médical pour les équipes soignantes, ainsi que psychologique pour les parents.

Conclusion

L'infection materno-fœtale à cytomégalo­virus humain constitue un véritable problème de santé publique par sa fréquence et de sa gravité.

Depuis les progrès dans la prévention et le traitement de la Rubéole et la Toxoplasmose, c'est actuellement la principale cause de handicap neurosensoriel chez le fœtus.

Dans l'état actuel des connaissances, à l'exception des mesures d'hygiène, nous sommes désarmés. Il n'existe à ce jour aucune vaccination et aucun traitement validé pour bloquer cette éventuelle transmission materno-fœtale alors que plusieurs traitements potentiels existent mais n'ont pas été étudiés dans cette indication. D'où l'absence de dépistage systématique, en début de grossesse, comme il en existe pour la toxoplasmose ou la rubéole.

Seule la surveillance échographique permet de repérer les atteintes fœtales graves responsables de séquelles neurologiques sévères, ce qui permet de proposer aux familles une interruption thérapeutique de grossesse.

Des efforts de recherche importants sont réalisés pour combler ces vides thérapeutiques, et la perspective de pouvoir utiliser dans un proche avenir, une vaccination efficace est grande.

Sur le plan médicamenteux, le traitement fœtal serait théoriquement le mieux adapté puisque précoce et donc pouvant intervenir avant des atteintes neuro-sensorielles sévères.

Les différents cas retrouvés dans la littérature, ainsi que l'observation de l'hôpital de Briey, pose la question du bien fondé de l'utilisation du ganciclovir, prescrit pour bloquer une transmission mère-fœtus. Nous ne retrouvons aucune observation relatant la survenue d'effets secondaires embryotoxiques du ganciclovir sur les fœtus (et cela contrairement aux mentions inscrites dans le VIDAL® sur la base d'essai chez l'animal), mais peut-être que celles-ci ne donnèrent jamais lieu à des publications.

Le cytomégalovirus humain est un virus strictement humain, le support animal ne paraît donc pas adapté à la réalisations d'études sur le sujet. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective sur une large population humaine, mais on comprend aisément les limites éthiques qu'elle poserait. Toutefois, l'utilisation du ganciclovir au delà de la période d'embryogenèse est une possibilité intéressante évitant le risque tératogène potentiel du produit.

Pour l'instant, les mesures d'hygiène simple semblent le meilleur moyen pour prévenir l'infection.

Il serait peut-être souhaitable de proposer aux femmes enceintes, un dépistage du statut sérologique vis à vis du cytomégalovirus, pour mieux sensibiliser les femmes séronégatives à ces mesures d'hygiènes simples mais extrêmement efficaces.

Enfin, nous sommes actuellement à une période où la recherche est très active sur tous les fronts pour combattre les infections périnatales à cytomégalovirus, et l'on peut espérer voir apparaître à moyen terme des molécules thérapeutiques efficaces et mieux tolérées par l'homme.

Sur la base du cas survenu à l'hôpital de Briey et surtout son très bon dénouement, peut-être que l'utilisation du ganciclovir dans de tels cas, peut constituer une alternative d'attente à l'arrivé de ces nouvelles futurs molécules et éviter que, au 3^e trimestre de la grossesse en particulier, des nouveau-nés pauci-symptomatiques à la naissance, ne développent secondairement des séquelles neuro-sensorielles invalidantes.

Bibliographie

1. Jesionek A., Kiolemenoglou B. Über einen Befund von Protozoernatigen gebilden in den Organen eines heriditarluetischen Fetus. Munch. Med. Wochenschr. 1904 ; 51 : 1905-7.
2. Lipschutz B. Untersuchungen über die Atiologie der Krankheiten der Herpesgruppe. Arch. Dermatol. Syph. (Berlin) 1921 ; 136 : 428-82.
3. Smith MG. Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from humain salivary gland virus disease. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 ; 92 : 424-30.
4. Rowe WP, Hartley JW, Waterman S, Turner HC, Huebner RJ. Cytopathogenic agents resembling humain salivary gland virus recovered from tissue cultures of human adenoids. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956 ; 92 : 418-24.
5. Weller TH, Micaulay JC, Craig JM, Wirth P. Isolation of intranuclear inclusion producing agents from infants with illnesses resembling cytomegalic inclusion disease. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957 ; 94 : 4-12.
6. Bodéus M., Hubinont C. Goubau P. 'increased risk' of cytomégalo­virus transmission in utero during late gestation. Obstet. Gynecol. 1999 ; 93 : 658-60.
7. Mustakangas P., Sarna S., Ammälä P., Mutttilainen M., Koskela P., Koskiniemi M. Human cytomegalovirus seroprevalence in three socioeconomically different urban areas during the first trimester: a population-based cohort study. Int. J. Epidemiol. 2000 ; 29 : 587-91.

8. Ruellan-Eugene G. et al. Evaluation of virological procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection : avidity of IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum. *J. Med. Virol.* 1996 ; 50 : 9-15.
9. Gratacap-Cavallier B. et al. Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte. Etude séro-épidémiologique prospective chez 1018 femmes en Isère. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1998 ; 27 : 161-6.
10. Gambarotto K., et al. Primo-infection à cytomégalovirus et femmes enceintes : étude épidémiologique portant sur 1 100 femmes à Limoges. *Path. Biol.* 1997 ; 45 : 453-61.
11. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 326 : 663-7.
12. Numazaki K., Fujikawa T., Chiba S. Relationship between seropositivity of husbands and primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J. Infect. Chemother.* 2000 ; 6 : 104-6.
13. Adler S.P. Cytomegalovirus and child day-care : risk factors for maternal infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1991 ; 10 : 590-4.
14. Ista A.S., Demmler G.J., Dobbins J.G., Stewart J.A. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease : a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin. Infect. Dis.* 1995 ; 20 : 665-70.
15. Mazon MC. Cytomégalovirus. *Rev. Prat.* 1999 ; 49 : 2222-6.
16. Mazon MC. Conséquences néonatales des maladies sexuellement transmises. Conduite à tenir devant une infection à cytomégalovirus. *Med. Mal. Infect.* 1994 ; 24 : 485-95.

17. Hohlfeld P., Vial Y., Maillard-Brignon C., Vaudaux B., Fawer C.L. Cytomegalovirus fetal infection : prenatal diagnosis. *Obstet. Gynecol.* 1991 ; 78 : 615-8.
18. Donner C., Liesnard C., Content J., Busine A., Aderca J., Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet. Gynecol.* 1993 ; 82 : 481-6.
19. Fowler KB., Stagnol S., Pass RF. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 326 : 663-7.
20. Alla P., De Jaureguiberry JP., Legier HP., Valance J., Jaubert D. Myeloradiculite à cytomegalovirus au cours d'une grossesse. *Rev. Med. Interne.* 1999 ; 20 : 514-6.
21. Yamashita Y., Iwanoga R., Goto A. Congenital cytomegalovirus infection associated with fetal ascites and intrahepatic calcifications. *Acta. Paediatr. Scand.* 1989 ; 78 : 965-7.
22. Drose J.A., Dennis M.A., Thickman D. Infection in utero : ultrasound finding in 19 cases. *Radiology.* 1991 ; 178 : 369-74.
23. Barkovich AJ., Lindan C.E. Congenital cytomegalovirus infection of the brain : imaging analysis and embryologic considerations. *Am. J. Neuroradiol.* 1994 ; 15 : 703-15.
24. Boppana S.B., et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1997 ; 99 : 409-14.

25. Damay M., Mathe J.C., Courprie C., Chevalier J.Y., Sardet A., Garbarg-Chenon A., Boccon-Gibod L., Costil J. Pneumopathies à cytomégalo­virus en réanimation pédiatrique. Arch. Pediatr. 1994 ; 1 : 137-42.
26. Alessandri J.L., Breton A., Montbrun A., Bratzlawsky C., Tuail­lon J., Tilmont P. Anomalies osseuses et foetopathie à cytomégalo­virus. Arch. Pediatr. 1995 ; 2 : 650-3
27. Stagno S. Cytomegalovirus. In : Remington J.S., Klein J.O. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 4th edition W.B. Saunders, 1995 : pp312-53
28. Huang Y.C., et al. Ileal perforation caused by congenital or perinatal cytomegalovirus infection. J. Pediatr. 1996 ; 129 : 931-4.
29. Ries M., Deeg K.H., Heininger U. Demonstration of perivascular echogenicities in congenital cytomegalovirus infection by colour Doppler imaging. Eur. J. Pediatr. 1990 ; 150 : 34-6.
30. Estroff J.A., Parad R.B., Teele R.L., Benacerraf B.R. Echogenic vessels in the fetal thalami and basal ganglia associated with cytomegalovirus infection. J. Ultrasound. Med. 1992 ; 11 : 686-8.
31. Ramenghi L.A., Domizio S., Quartulli L., Sabatino G. Prenatal pseudocysts of the germinal matrix in preterm infants. J. Clin. Ultrasound. 1997 ; 25 : 169-73.
32. Ivarsson S.A., Lernmark B., Svanberg L. Ten-year clinical, developmental and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. J. Pediatr. 1997 ; 99 : 800-3.
33. Fowler K.B., McCollister F.P., Dahle A.J., Boppana S., Britt W.J., Pass R.F. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J. Pediatr. 1997 ; 130 : 624-30.

34. Troendle, Atkins, Demmler, Williamson, McDonald, Ista, Buffone. Polymerase Chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J. Inf. Dis.* 1994 ; 169 : 1334-7.
35. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Llorente AM, Sellers-Vinson S, Reynolds A, Bale JF jr, Gerson P, Yow MD. Early predictors of neurodevelopmental outcome symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2001 ; 138 : 3, 325-31.
36. Villanueva ME., Svinarich DM., Gonik B., Ostrea EM. Jr. Detection of cytomegalovirus in the meconium of infected newborns by polymerase chain reaction. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2000 ; 8 : 166-71.
37. Weber B., Berger A., Rabenau H. Human cytomegalovirus infection : diagnostic potential of recombinant antigens for cytomegalovirus antibody detection. *J. Virol. Methods.* 2001 ; 96 : 157-70.
38. Boeckh M., Boivin G. Quantification of cytomegalovirus : Methodologic aspects and clinical applications. *Clin. Microb. Rev.* 1998 ; 11 : 533-54.
39. Atkins J.T., et al. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J. Inf. Dis.* 1994 ; 169 : 1334-7.
40. Lazzarotto T., Varani S., Guerra B., Nicolosi A., Lanari M., Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J. Pediatr.* 2000 ; 137 : 90-5.
41. Liesnard C., Donner C., Brancart F., Gosselin F., Delforge ML., Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection : prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet. Gynecol.* 2000 ; 95 : 881-8.

42. Catanzarite V., Danker W.M. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection : false negative amniocentesis at 20 week's gestation. *Prenat. Diagn.* 1993 ; 13 : 1021-5.
43. Revello M.G., et al. Polymerase chain reaction for prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *J. Med. Virol.* 1995 ; 47 : 462-6.
44. Antsaklis AJ., Daskalakis GJ., Mesogitis SA., Koutra PT., Michalas SS. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *B.J.O.G.* 2000 ; 107 : 84-8.
45. Vial-Courmont M., Guérot-Boithias C., Audibert F., Grangeot-Keros L. Infection materno-fœtale à cytomégaloVirus. *Med. Ther. Pédiatr.* 1998 ; 1 : 489-98.
46. Raleigh A. Bowden, Merlin Sayes, Nancy Flournoy, Barbara Newton, Meera Banaji, E. Donald Thomas, Joel D. Meyers. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1986 ; 314 : 1006-10.
47. Glowacki LS, Smail FM. Meta-analyse of immune globulin prophylaxis in transplant recipients for the prevention of symptomatic cytomegalovirus disease. *Transplant. Proc.* 1993 ; 25 : 1408-10.
48. Snyderman DR, Werner BG, Dougherty NN. Cytomegalovirus immune globuline prophylaxis in liver transplantation : a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1993 ; 119 : 984-91.
49. Snyderman, Barbara, Werner, Meissner, Chesseman, Schwab. *Ped. Inf. J.* 1995 ; 14 : 32-40.
50. Adler SP. Cytomegalovirus and pregnancy. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1992 ; 4 : 670-5.

51. Jacqz Aigrain E. Diagnostic et prise en charge de l'infection à cytomégalovirus chez le fœtus et le nouveau-né ; Arch. Pediatr. 2001 ; 8 : 250-2.
52. Vochem M., Hamprecht K., Jahn G., Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998 ; 17 : 53-8.
53. De La Gastine G., Guillois B., Laloum D., Laporte E., Freymuth F. Infection à cytomégalovirus du prématuré secondaire à une contamination par le lait maternel. Arch. Pediatr. 1998 ; 5 : 1290-1.
54. Strern H. Live cytomegalovirus vaccination of healthy volunteers : eight-years follow-up study. In Plokin SA, Michelson S., Pagano JS, et al (eds). CMV : Pathogenesis and Prevention of Human Infection. Birth Defects . Original Series, vol 20. New-York, Alan R. Liss. 1984 ; pp263-9.
55. Raleigh A. Bowden, Merlin Sayes, Nancy Flournoy, Barbara Newton, Meera Banaji, E. Donald Thomas, Joel D. Meyers. Cytomegalovirus immune globulin and seronegative blood products to prevent primary cytomegalovirus infection after marrow transplantation. N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 : 1006-10.
56. Adler SP, Starr SE, Plotkin SA et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. J. Inf. Dis. 1995 ; 171 : 26-32.
57. Gonczol E., Plotkin S. Development of a cytomegalovirus vaccine : lessons from recent clinical trials. Expert opinion on biological therapy. 2001 ; 1 : 401-12.
58. Pass RF., Duliege AM., Boppana S., Sekulovich R., Percell S., Britt W., Burke RL. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. J. Inf. Dis. 1999 ; 180 : 970-5.

59. Mitchell DK., Holmes SJ., Burke RL., Duliege AM., Adler SP. Immunogenicity of a recombinant human cytomegalovirus gB vaccine in seronegative toddlers. *Ped. Inf. Dis. J.* 2002 ; 21 : 133-8.
60. Plotkin SA. Cytomegalovirus vaccine. *Am. Heart J.* 1999 ; 138 : 484-7.
61. Bernstein DI., Schleiss MR., Berencsi K., Gonczol E., Dickey M., Khoury P., Cadoz M., Méric C., Zahradnik J., Duliege AM., Plotkin S. Effect of previous or simultaneous immunization with canarypox expressing cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B (gB) on response to subunit gB vaccine plus MF59 in healthy CMV-seronegative adults. *J. Inf. Dis.* 2002 ; 185 : 686-90.
62. Gonczol E., Plotkin S. Development of a cytomegalovirus vaccine : lessons from recent clinical trials. *Expert Opinion on Biological Therapy.* 2001 ; 1 : 401-12.
63. Yao ZQ., Gallez-Hawkins G., Lomeli NA., Li X., Molinder KM., Diamond DJ., Zaia JA. Site-directed mutation in a conserved kinase domain of human cytomegalovirus-pp65 with preservation of cytotoxic T lymphocyte targeting. *Vaccine.* 2001 ; 19 : 1628-35.
64. Morello CS., Ye M., Spector DH. Development of a vaccine against murine cytomegalovirus (MCMV) consisting of plasmid DNA and formalin-inactivated MCMV, that provides long-term, complete protection against viral replication. *J. Virol.* 2002 ; 76 : 4822-35.
65. BenMohamed L., Wechsler SL., Nesburn AB. Lipopeptide vaccines - yesterday, today, and tomorrow. *Lancet Infect. Dis.* 2002 ; 2 : 425-31.
66. BenMohamed L., Krishnan R., Auge C., Primus JF., Diamond DJ. Intranasal administration of a synthetic lipopeptide without adjuvant induces systemic immune responses. *Immunology.* 2002 ; 106 : 113-21.

67. Chahoud I., Mayer M., Ebel S. Postnatal evaluation after prenatal ganciclovir exposure in rats. *Arch. Pharmacol.* 1992 ; 34 : 345.
68. Klug A., Merker HJ., Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997 ; 16 : 505-11.
69. Henderson GI., Hu ZQ., Yang Y., Perez TB., Devi BG., Frosto TA., Schenker S. Ganciclovir transfer by human placenta and its effects on rat fetal cells. *Am. J. Med. Sci.* 1993 ; 306 : 151-6.
70. Timitilli A., Castagnola E., Fiorio P., Garaventa A., Ranieri E., Verrina E., Giacchino R. Ganciclovir for treatment of cytomegalovirus infection in pediatrics. *Giornale di Malattie Infettive e Parassitarie.* 1993 ; 45 : 1051-5.
71. Revello G., Percivalle E., Baldanti F., Gerna G., Kustermann A., Nava S., Nicolini U. Prenatal treatment of congenital human cytomegalovirus infection by fetal intravascular administration of ganciclovir. *Clin. Diagn. Virol.* 1993 ; 1 : 61-7.
72. Miller BW., Howard TK., Gose JA., Mostello DJ., Holcomb WL. Jr, Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation.* 1995 ; 60 : 1353.
73. Minguenez M., Gonzalez A., Perez F. Severe cytomegalovirus hepatitis in a pregnant woman treated with ganciclovir. *Scan. J. Inf. Dis.* 1998 ; 30 : 304-5.
74. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation.* 1999 ; 67 : 758-9.
75. Brady, Witte RC., Frame DP., Schleiss PT., Mark R. Transplacental passage of cytomegalovirus in a woman with AIDS : role of antepartum ganciclovir. *Pediatric Research.* 1999 ; 45 : 267A.

Ouvrage :

Maréchal V., Segondy M., Nicolas J.C.

Les Herpès Virus Humains.

Paris : Elsevier, 1999.- 550p.- (Collection Option Bio)



VU

NANCY, le 20 février 2003

Le Président de Thèse

Professeur **J.M. HASCOËT**

NANCY, le 20 février 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 26 février 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

L' infection à cytomégalo virus est mondialement répandue. Elle fait partie des infections de la famille des Herpes Viridae. Sa prévalence augmente d'autant plus que le milieu socio-économique est faible. De ce fait, 50% des femmes qui en sont issues, entament une grossesse à CMV +. Il s'agit de la plus fréquente des infections virales atteignant le fœtus, survenant chez 0,5 à 2% des femmes enceintes. Chez des fœtus et des nouveau-nés après transmission in utero, ce virus peut entraîner des malformations viscérales sévères. Depuis les progrès dans la prévention et le traitement de la Rubéole et de la Toxoplasmose, c'est actuellement la principale cause de handicap neurosensoriel chez le fœtus. Pour l'heure, il n'existe pas de traitement reconnu in utero. Aucune molécule n'a prouvé son efficacité. Le cas d'une primo infection maternelle sévère à CMV dans le dernier mois de la grossesse a eu lieu à l'hôpital Maillot de Briey (54). La question de l'intérêt d'utiliser un traitement virustatique périnatal, pour bloquer une éventuelle transmission materno-fœtale, s'est posée. L'objet de cette thèse est de rapporter ce cas, ainsi que les choix thérapeutiques de l'équipe médicale afin d'apporter une pierre à l'édifice d'un futur consensus sur ce sujet.

Prenatal cytomegalovirus infection : a new therapeutic option ?

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2003

**MOTS CLEFS : Cytomégalo virus – Grossesse – Transmission materno-fœtale –
Traitement virustatique.**

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex