

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1993

THESE N° 77



LA FOETOPATHIE A CYTOMEGALOVIRUS.  
A PROPOS DE 2 CAS PROBABLES.

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 7 Décembre 93.

PAR

**Brigitte ROY**

Née le : 9 Juillet 1963 à PARTHENAY (79).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **BOUQUIER**.....Président  
Monsieur le Professeur **BAUDET**.....Juge  
Monsieur le Professeur **BOULESTEIX**.....Juge  
Monsieur le Professeur **DENIS**.....Juge  
Monsieur le Docteur **EYRAULT**.....Membre invité  
Monsieur le Docteur **RONAYETTE**.....Membre invité

ex: 3

Sibil:

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S  
F A C U L T E   D E   M E D E C I N E

ANNEE 1993

THESE N° 77

LA FOETOPATHIE A CYTOMEGALOVIRUS.  
A PROPOS DE 2 CAS PROBABLES.

T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 7 Décembre 93.

PAR

**Brigitte ROY**

Née le : 9 Juillet 1963 à PARTHENAY (79).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **BOUQUIER**.....Président  
Monsieur le Professeur **BAUDET**.....Juge  
Monsieur le Professeur **BOULESTEIX**.....Juge  
Monsieur le Professeur **DENIS**.....Juge  
Monsieur le Docteur **EYRAULT**.....Membre invité  
Monsieur le Docteur **RONAYETTE**.....Membre invité

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD  
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur PIVA  
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

. PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophthalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et traumatologie
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et informatique médicale
BRETON Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DARDE Marie-Laure	Parasitologie
De LUMLEY-WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique Thérapeutique et Rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie et traitement de l'image
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale

GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie, Embryologie, Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
LABROUSSE Claude	Rééducation Fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie Pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie et transfusion
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PERDRISOT Rémy	Biophysique et traitement de l'image
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie, Gastrologie, Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
PRALORAN Vincent	Hématologie et transfusion
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie moléculaire
ROUSSEAU Jacques	Radiologie et traitement de l'image
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique et traitement de l'image
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE, CHEF DES SERVICES  
ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

S O M M A I R E

+ - + - +

**INTRODUCTION**

**OBSERVATIONS CLINIQUES**

**CHAPITRE I : LE CYTOMEGALOVIRUS (CMVH)**

I - HISTORIQUE

II - VIROLOGIE : GENERALITES SUR LE CMVH

III - PATHOGENIE - PHYSIOPATHOLOGIE

IV - ANATOMOPATHOLOGIE

V - EPIDEMIOLOGIE

**CHAPITRE II : LA FOETOPATHIE A CMVH**

I - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION  
A CMVH CHEZ LA FEMME ENCEINTE

II - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA  
FOETOPATHIE A CMVH CHEZ LE NOUVEAU-NE

III - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION  
CONGENITALE A CMVH

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

V - TRAITEMENT

**CHAPITRE III : LES MESURES PREVENTIVES ACTUELLEMENT  
PROPOSEES**

I - INTERET DU DEPISTAGE D'UNE FOETOPATHIE  
A CMVH CHEZ LE NOUVEAU-NE

II - DEPISTAGE DE L'INFECTION CONGENITALE  
IN UTERO

III - DEPISTAGE D'UNE INFECTION A CMVH CHEZ  
LA FEMME. DOIT-ON ETABLIR UN STATUT  
IMMUNITAIRE CHEZ LA FEMME EN AGE DE  
PROCREER ?

IV - EBAUCHE D'UNE POLITIQUE DE PREVENTION  
DES INFECTIONS CONGENITALES A CMVH ET  
VACCINATION

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

A **Jeff, Caroline** et **François** qui partagent ma vie.  
Pour leur amour.

A mes parents qui ont accepté mes décisions,  
pour leur aide et leur compréhension.

A **Florence** et **Annette**, pour leur affection.

A **Nicole** et à ma belle-famille pour leur soutien.

A tous mes amis, à tous ceux que j'aime.

A la mémoire de **Pascal**.

A notre Président de thèse,

Monsieur le Professeur **BOUQUIER.**

Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de Service.

Nous sommes très touchés de l'honneur  
que vous nous faites. Vous nous avez toujours  
reçu avec gentillesse et courtoisie, nous  
guidant de vos conseils et partageant votre  
savoir.

Veillez accepter nos remerciements et  
notre profond respect.

A nos Maîtres et jury de thèse,

A Monsieur le Professeur **BAUDET**.

Professeur des Universités de Clinique Obstétricale  
et Gynécologie,  
Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux,  
Chef de Service.

En acceptant de juger ce travail aussi  
spontanément, vous nous faites un très grand  
honneur.

Daignez trouver ici l'expression de  
notre respectueuse admiration.

A Monsieur le Professeur **BOULESTEIX**.

Professeur des Universités de Pédiatrie,  
Médecin des Hôpitaux,  
Chef de Service.

Nous sommes très honorés que vous  
acceptiez de juger cette thèse. Nous avons  
apprécié la qualité et la rigueur de votre  
enseignement.

Soyez assuré de notre profonde  
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur **DENIS**.

Professeur des Universités de Bactériologie  
Virologie,  
Biologiste des Hôpitaux,  
Chef de Service.

Nous vous remercions de siéger dans ce  
jury.

Veillez trouver ici l'expression de  
notre respectueuse admiration et de notre  
profonde gratitude pour l'aide précieuse et la  
disponibilité que vous nous avez témoigné.

A Monsieur le Docteur **Jean-Pierre EYRAULT.**

Acceptez notre gratitude et recevez  
toute notre sympathie.

A Monsieur le Docteur **RONAYETTE.**

Pour votre profond dévouement et votre  
aide amicale.

Nous vous exprimons ici nos  
remerciements et notre profond respect.

Que soient associés à ces remerciements,

Madame le Docteur **Sylvie RANGER**, pour son aide spontanée et précieuse.

**Martine**, qui a achevé ce travail, pour votre gentillesse et votre disponibilité.

**Jean-Luc**, pour sa participation amicale.

INTRODUCTION

Depuis le contrôle de la rubéole congénitale, l'infection à cytomégalovirus constitue sans doute la cause la plus fréquente d'embryopathie infectieuse.

Afin d'étayer cette étude, il convient dans un premier temps de rappeler les caractéristiques du cytomégalovirus (CMVH) appartenant à la famille des herpès virus et son mode de répllication au sein des cellules cibles.

D'autre part, la physiopathologie complexe de l'infection à CMVH chez la mère, les phénomènes de latence et la contamination inconstante du fœtus in utero permettent d'expliquer les difficultés que nous avons rencontrées pour aborder l'épidémiologie.

D'un point de vue clinique, deux observations pédiatriques, dont le diagnostic n'a pu être confirmé par manque d'arguments, viennent illustrer certaines formes d'expression clinique de la foetopathie. La difficulté diagnostique de cette infection semblerait provenir du grand polymorphisme de ses manifestations et notamment de l'absence de tout symptôme à la naissance dans la plupart des cas. Nous essaierons d'élaborer les signes d'appel pouvant évoquer cette foetopathie.

D'autre part, d'un point de vue virologique, que peut-on attendre des examens biologiques complémentaires, qu'il s'agisse de méthodes directes ou bien de sérodiagnostic ?.

Enfin, en raison de l'échec des tentatives thérapeutiques, peut-on élaborer une conduite à tenir afin de dépister l'affection permettant ainsi une meilleure prise en charge ? De quelles mesures préventives disposons nous actuellement ?.

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION N° 1

Elodie C., née le 26.10.1992

- Née à terme : 40 semaines d'aménorrhée
  - Apgar 1' = 4 (désobstruction, ventilation au masque)
  - 3' = 7
  - 5' = 10
- Poids : 2, 790 kg
- Mère : 27 ans, deuxième pare, deuxième geste
  - 1er enfant, urétérocèle, polykystose rénale.
  - Grossesse sans problème.
  - Immunisations toxoplasmose, rubéole anciennes.
  - Accouchement : voie basse, présentation sommet,  
Liquide teinté à la rupture, bradycardie foetale.
- Examen néonatal : purpura, hépato-splénomégalie, sub-ictère, forte suspicion de foetopathie.  
Transfert en réanimation néo-natale.
- A l'arrivée :
  - . température 36°1 C ; dextro : 0,9 g/l
  - . poids 2,730 kg ; taille 47 cm ;  
périmètre cranien 33 cm.
  - . bonne hémodynamique
  - . abdomen légèrement ballonné, hépatomégalie avec débord de 3 cm, splénomégalie très importante avec débord de plus de 5 cm, rate perçue dans la fosse iliaque gauche et au niveau de l'ombilic.
  - . ictère net, cutanéomuqueux, purpura pétéchial diffus.

- . bonne impression neurologique, réflexes archaïques présents mais discrète hypotonie
- Bilan initial :
- . ionogramme sanguin, urée, créatinine normaux
  - . bilirubine Totale/Conjuguée à 153/140 mmol/l, puis 269/248 mmol/l
  - . TGO à 450 UI/l,  
TGP à 210 UI/l,
  - . plaquettes 18 000/mm<sup>3</sup>
  - . facteur II < 10 %, facteur V = 100 %,  
facteur VII + X < 10 %
  - . LCR : 40 éléments, Protéines : 1,90  
méningite in utéro probable
  - . Recherche CMVH dans les urines : positive. La sérologie à CMVH et la recherche de CMVH dans le sang n'ont pas été réalisées
  - . Radiographie du squelette normale

Ce tableau clinique et biologique est évocateur d'une foetopathie à CMVH.

- Evolution :
- . aggravation neurologique à la 12ème heure avec des convulsions cliniques et électriques.  
Cédation sous GARDENAL 20 mg/kg et DILANTIN pendant 48 heures.
  - . Puis mauvais comportement neurologique : hypotonie et diminution de la réactivité.

Electroencéphalogramme :

souffrance diffuse importante avec persistance d'une activité critique bien qu'il n'existe plus de mouvements anormaux.

Echographie trans-fontanelle :

calcifications péri-ventriculaires (cf photos p 68), intra-cérébrales et petite dilatation des ventricules.

- . sur le plan hépatique :  
ictère et perturbation de l'hémostase,  
augmentation des transaminases.
  
- . sur le plan sanguin :  
chute du taux de plaquettes à 7 000/mm<sup>3</sup>.
  
- . enfin, dégradation neurologique et décès à J9.

EN CONCLUSION : en raison de la positivité de la virurie à CMVH, le diagnostic de foetopathie à CMVH a été retenu comme probable. Cependant une virémie positive et/ou une sérologie positive auraient été souhaitables pour affirmer ce diagnostic.

OBSERVATION N° 2

Cyril T., né le 21.01.93

- Adressé pour hypotrophie et souffrance périnatale dans le cadre d'une suspicion de foetopathie
  
- Né à 37 semaines d'aménorrhée
  - APGAR 1' = 7
  - 3' = 8
  - 5' = 10
  
- Poids 1, 630 kg
- Taille : 44 cm
- Périmètre cranien : 33 cm
  
- A l'arrivée : . température 36°6 C
  - . dextro : 0 (supplémenté en sucre)
  - . aspect général hypotrophique harmonieux
  - . ecchymose frontale de présentation
  - . purpura pétéchial : 30 éléments sur les zones convexes
  - . pas de malformation visible
  - . les autres fonctions, cardio-vasculaire, pulmonaire, ne montrent rien de particulier
  - . pas d'hépatosplénomégalie
  - . hypotonie globale mais bonne réactivité, mobilité pauvre, cri bon
  
- Biologie initiale : . A<sup>⊖</sup> test Coombs négatif
  - . Numération formule sanguine : globules rouges 4 300 000/mm<sup>3</sup>, globules blancs 30 800/mm<sup>3</sup>, Hémoglobine 7,3 g/100 ml, Hématocrite 51,7 %, plaquettes 34 000/mm<sup>3</sup>
  - . fibrinogène 1,5 g/l
  - . facteur II = 25 %
  - facteur V = 50 %

- . protides 54 g/l, CRP < 5 normale
- . glycémie 1,5 g/l après correction
- . calcémie 2,28 g/l
- . TGO/TGP : 158/53 UI/l
- . bilirubine totale/conjuguée :  
227/208 mmol/l
- . bactériologie des prélèvements négative
- . sérologie CMVH positive ; IgG = 43
- . CMVH dans les urines : recherche négative

Devant ce tableau d'hypotrophie importante avec une atteinte hépatique sévère (cholestase, cytolyse, troubles de la crase) et une thrombopénie, le diagnostic de foetopathie à CMVH est fortement évoqué en raison de la sérologie positive.

- Evolution :

- . 10ème heure : tableau de détresse respiratoire avec polypnée, tirage - silverman = 1  
Passage en Réanimation et supplémentation en oxygène sous HOOD  
Apparition d'une hépatomégalie de 1,5 cm
- . 15ème heure : éléments purpuriques supplémentaires  
ictère important  
foie : débord costal = 5 cm ;  
rate : débord costal = 2 cm
- . 24ème heure : nouvelle aggravation de la fonction respiratoire ; l'enfant est intubé et ventilé pendant quelques heures seulement, car rapidement amélioré donc extubé et mis sous HOOD.
- . 2ème jour : malgré une supplémentation en plaquettes et PPSB et mise sous CYMEVAN<sup>®</sup>, survenue d'une hémorragie digestive et trachéale.  
Persistance des éléments purpuriques.

Etat respiratoire stable sous oxygène.  
Hypotonie persistante à l'examen neurologique.

Echographie trans-fontanelle normale.

Electroencéphalogramme : petite souffrance  
cérébrale.

- . 4ème jour : ictère s'aggrave.  
Hépatosplénomégalie inchangée.
- . 5ème jour : découverte d'une fontanelle très bombante et  
d'une macrocéphalie.

Echographie trans-fontanelle en urgence :  
hémorragie intracérébrale gauche, brutale avec  
inondation ventriculaire et engorgement de  
l'hémisphère gauche à droite.  
Dégradation neurologique et décès.

AU TOTAL : suspicion de foetopathie virale à CMVH en  
raison du contexte d'hypotrophie importante, de l'atteinte  
hépatique sévère, de l'atteinte hématologique et de la sérologie  
positive. Mais, le diagnostic n'a pas pu être confirmé par absence  
d'arguments. En effet, l'évolution du taux des IgM n'a pu être  
réalisée en raison du décès rapide de l'enfant au 5ème jour.  
D'autre part, la sérologie de la mère n'ayant pas été réalisée,  
l'origine des IgG retrouvées chez l'enfant demeure incertaine.  
Etaient-ce les IgG propres de l'enfant ?, ou ceux de la mère ?.

CHAPITRE I :  
LE CYTOMEGALOVIRUS (CMVH)

## 1 - HISTORIQUE (51)

En 1881, RIBBERT décrit le premier, longuement, des inclusions cytoplasmiques dans les cellules d'un enfant décédé de syphilis.

Puis en 1905, TIETZE et en 1907, LOWENSTEIN, décrivent des inclusions identiques dans les cellules des glandes parotides des enfants. Au début, on pensait que ces inclusions étaient dûes à une infection à protozoaires.

Puis les dix années suivantes, il a été constaté des similitudes entre ces cellules et les cellules infectées par le virus de la varicelle ou l'herpès simplex, ce qui laissa supposer qu'il s'agissait d'une infection virale.

La nature exacte de ces inclusions fût mise en évidence quand, en 1926, KUTTNER et COLE confirmèrent l'étiologie virale de cette maladie.

FARBER et WOLBACH (1932) furent les premiers à employer le terme de "maladie virale des glandes salivaires" en raison de la capacité de ce virus à provoquer des inclusions nucléaires caractéristiques dans les cellules épithéliales des canaux des glandes salivaires.

SMITH en 1954 mit en culture le virus de ces glandes salivaires en utilisant des tissus embryonnaires de souris. Parce que le terme de maladie des glandes salivaires était impropre, WELLER et al. proposèrent le terme de cytomégalovirus.

En 1962, WELLER et HANSHAW furent les premiers à identifier les anomalies pathologiques spécifiques en rapport avec une infection périnatale à CMVH (111).

## 2 - VIROLOGIE : GENERALITES SUR LE CMVH

Les cytomégalo virus (CMVH) sont classés au sein de la famille des herpès viridae et appartiennent à la sous famille des  $\beta$  herpes viridae. Ils sont spécifiques de l'espèce animale qu'ils contaminent.

La cellule où se réplique le virus augmente de taille : de 25 à 35  $\mu$ , et se caractérise par la présence d'inclusions intranucléaires et d'une volumineuse inclusion intracytoplasmique, ce qui valut le nom au virus.

### A - MORPHOLOGIE DU VIRUS ET GENOME VIRAL

C'est un virus à DNA bicaténaire à symétrie isocédrique enveloppée.

a - L'acide nucléique appelé encore noyau ou nucléotide ou core central.

Il est fait d'un cylindre protéique sur lequel s'enroule en tore un DNA linéaire bicaténaire de poids moléculaire (PM) =  $155.10^6$  dalton. Il représente le génome viral.

Ce DNA (grâce à la microscopie électronique et à l'utilisation d'enzyme de restriction) est formé de 2 paires de séquences répétées et inversées qui entourent 2 séquences uniques et fondamentales (l'une longue = UL et l'autre courte = US). Ces deux dernières peuvent s'inverser l'une à l'autre, d'où la possibilité de 4 isomères différents.

Ce DNA n'est pas identique pour tous les CMVH, mais il existe au moins 80 % d'homologie entre les différentes souches de DNA et la souche de référence AD 169.

b - La capside

C'est une structure protéique antigénique à symétrie cubique isocédrique formée de 162 capsomères (150 hexomères formés de 6 sous unités protéiques + 12 pentamères formés de 5 sous unités protéiques. Elle entoure le core central (voir schéma).

c - Enveloppe ou peplos

Elle est constituée d'un double feuillet lipidique ayant à sa surface des glycoprotéines virales contre lesquelles réagissent les anticorps neutralisants.

Elle donne au virion la taille de 180 nm. Elle est séparée de la nucléocapside par une substance protéique : le tégument.

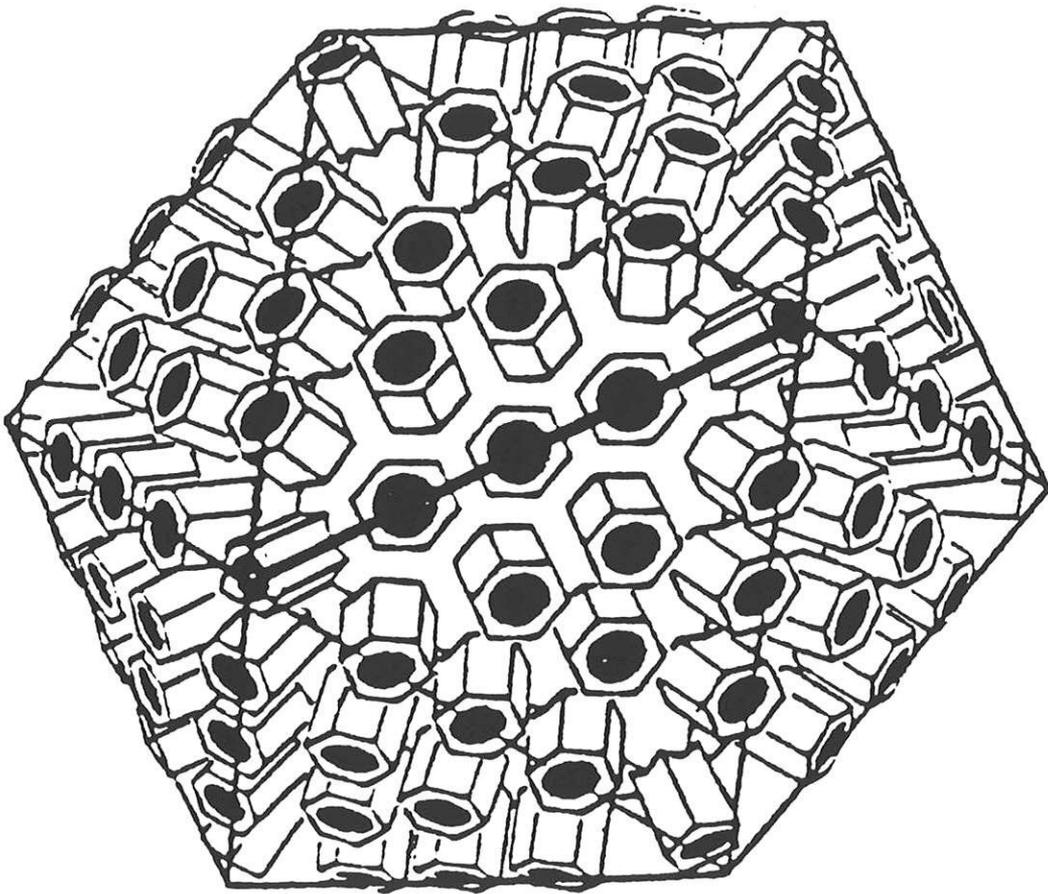
B - REPLICATION VIRALE

1 - le CMV comporte une spécificité d'hôte.

In vivo, de nombreux types de cellules peuvent être infectées : cellules épithéliales, musculaires, osseuses.

In vitro, la mise en culture de virions ne se fait qu'à partir de fibroblastes embryonnaires. D'autre part, la réplication virale ne se fait qu'en phase S de leur cycle cellulaire.

2 - le cycle de réplication virale est long : 72 à 96 heures doivent s'écouler entre le début de l'infection et la mise en évidence du virus.



CAPSIDE FORMEE DE 162 CAPSOMERES : 150 HEXOMERES  
12 PENTAMERES

### 3 - schéma de la répllication virale.

Le virus par l'intermédiaire de son enveloppe (108) est adsorbé par des récepteurs spécifiques présents sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte. Puis, il y a pénétration du virus dans la cellule hôte par fusion entre la membrane cytoplasmique et l'enveloppe virale. Le virus est alors décapsidé dans le cytoplasme, le DNA viral est transporté dans le noyau de la cellule où il code la synthèse de différentes protéines. Au sein des inclusions intranucléaires et grâce au DNA polymérase, qui permet la transcription, se réplique le DNA viral. Les nucléocapsides s'assemblent à partir de la 48ème heure. Dès la 64ème heure, ces nucléocapsides migrent du noyau et acquièrent téguments et enveloppes : ainsi sont constitués de nouveaux virions.

### 4 - morphologie de la cellule infectée

La cellule commence par s'arrondir, augmente de taille et il apparaît : - une inclusion cytoplasmique paranucléaire donnant un aspect réniforme au noyau,  
- et des inclusions intranucléaires où se réplique le DNA.

A partir de la 64ème heure, l'inclusion intracytoplasmique est constituée d'une couronne péricentriolaire de corps denses, plus volumineux que les virions enveloppés, formés de protéines et elle s'entoure d'un golgi abondant et dilaté. Cette inclusion intracytoplasmique est caractéristique des cellules infectées par le CMVH (elle n'est pas observée pour les autres herpes viridae).

Puis, les corps denses et les virions enveloppés sont expulsés dans les vacuoles lysosomiales et hors de la cellule.

## 5 - expression du génome

Au cours de la réplication virale, les synthèses d'acides nucléiques et de protéines vont se faire en 3 phases, permettant de définir 3 types de gènes répartis sur tout le génome viral.

### a - gènes d'expression très précoce IEA

Ils sont les premiers à être transcrits dès la 1ère heure et indépendamment de la synthèse d'autres protéines (46).

Ils comportent 4 unités : IE<sub>1</sub>, IE<sub>2</sub>, IE<sub>3</sub>, IE<sub>4</sub>, situées sur l'un des fragments de la séquence UL. Chacune de ces 4 unités code une ou plusieurs protéines dès la 1ère heure et ces protéines synthétisées persistent tout le long du cycle viral et sont intranucléaires (103).

### b - gènes d'expression précoce EA

Leur expression va dépendre des gènes très précoces. Ils codent pour des protéines précoces dont :

- . le DNA polymérase (43),
- . la phosphoprotéine PP65 du tégment, protéine majeure des corps denses.

### c - gènes d'expression tardive LA

Ils sont exprimés après le début de la réplication du DNA viral.

Ils codent pour des protéines de structure de la capsidie, du tégment et des glycoprotéines d'enveloppe

## 6 - les différentes protéines virales (50) (53)

Ce génome viral a la capacité de coder plus de 200 protéines dont on distingue :

- . les protéines non structurales,
- . les protéines structurales : - phosphoprotéines  
- glycoprotéines

. les protéines non structurales

Elles sont codées pour la plupart par des gènes précoces et très précoces, et certaines sont exprimées pendant la totalité du cycle.

Les protéines synthétisées pendant la phase très précoce jouent un rôle important (53) dans l'établissement de l'infection et la régulation de l'expression du génome viral car elle se lie au DNA de la cellule et en perturbe sa structure et son activité (22) (61).

Parmi les protéines synthétisées pendant la phase précoce, on retrouve :

- des phosphoprotéines,
- des glycoprotéines,
- des enzymes dont l'ADN polymérase viral

. les protéines structurales

Elles sont synthétisées à la phase tardive pour la plupart. Elles ont un rôle important dans la réponse immunitaire humorale et cellulaire.

Ces protéines de l'enveloppe sont les cibles des Ac neutralisants. Il en existe 35 à 40 classées en :

- phosphoprotéines localisées au niveau de la matrice,
- glycoprotéines d'enveloppe : 3 grandes familles : GcI  
GcII  
GcIII et  
sont impliquées dans la réponse immunitaire contre le CMVH.

### 3 - PATHOGENIE - PHYSIOPATHOLOGIE

On distingue essentiellement 3 grands mécanismes physiopathologiques des infections à CMVH :

- la primo-infection,
- les phénomènes de latence,
- les réactivations.

#### A - LA PRIMO-INFECTIION

##### \* aspect physiopathologique

L'entrée du virus dans l'organisme se fait selon diverses façons : par voie aérienne, par voie sanguine, par greffe d'organe ou de tissu contenant le virus à l'état latent, par voie sexuelle.

Lors de la primo-infection, le CMVH va disséminer par voie hémotogène. Cette virémie est strictement liée à la fraction leucocytaire du sang : le virus infecte les lymphocytes T et B, les monocytes et principalement les polynucléaires (55). Ces virémies sont asymptomatiques tant que le nombre de leucocytes infectés reste inférieur à 50 pour  $2 \cdot 10^6$  cellules (55).

Le virus atteint ainsi différents tissus où il va se répliquer : la stimulation de ces cellules mononuclées induit la synthèse d'antigènes précoces EA, d'antigènes tardifs L1, ainsi que la production de virions. La présence d'antigènes précoces nommés EA est démontrée dans les polynucléaires (38) (108).

L'infection des cellules réticulo-endothéliales des capillaires et des cellules épithéliales des canaux glandulaires provoque des lésions de vascularite oblitérante et ischémique, ainsi que des foyers inflammatoires dans les tissus glandulaires des organes cibles : les glandes salivaires, le rein, le poumon,

le système nerveux central, la peau, l'épithélium cochléaire, le tractus intestinal et l'épithélium rétinien.

Des virus et des cellules infectées sont excrétés dans la salive, les urines, les sécrétions digestives et respiratoires, les larmes, les sécrétions cervicales et le sperme.

Chez la femme enceinte, que l'infection soit primaire ou secondaire, symptomatique ou asymptomatique et quel qu'en soit le mécanisme et le type de contagion, il a été noté la présence de cellules mobiles porteuses de génome CMVH capables de synthétiser des antigènes précoces EA et susceptibles d'infecter le placenta et le fœtus même en présence d'anticorps neutralisants à titre élevé (55).

On pourra isoler le virus du placenta, découvrir des cellules cytomégaliennes dans les capillaires ou bien au sein d'infiltrats isolés en plein parenchyme villositaire (55). Cette placentite a été observée en l'absence d'infection des tissus fœtaux et au cours des grossesses gémellaires dizygotes. Il est des cas où seul un des fœtus est infecté (55).

Le fœtus infecté ne meurt qu'exceptionnellement. Il établit, du fait de son immaturité immunologique, une infection chronique, productive : le virus est ainsi éliminé dans le liquide amniotique (26) (44). Des grandes cellules à inclusions et des antigènes CMVH sont retrouvés dans l'épithélium de différents tissus du fœtus.

Si cette cytomégalie n'est pas mortelle dans les jours qui suivent la naissance, l'enfant reste virurique et virémique pendant des années (55).

\* mécanismes de défense

L'infection à CMVH va induire une immunodépression non spécifique suivie normalement d'un accroissement des mécanismes de défense. Cette immunodépression va se traduire par l'inversion du rapport OK T4 sur OK T8, par la négativité des tests cutanés d'hypersensibilité retardée et par une diminution de la réponse blastique à des mitogènes (70).

Ainsi, en réponse à l'infection à CMVH, vont se mettre en jeu des mécanismes de défense spécifiques, faisant intervenir essentiellement l'immunité à médiation cellulaire. En effet, les sujets atteints d'un déficit de cette immunité sont susceptibles de présenter des infections sévères à CMVH (70). Ainsi le contrôle de la réplication du virus va être assuré par les mécanismes de l'immunité cellulaire : les lymphocytes NK (natural killers), HLA restreints lysent les cellules infectées dès le début de l'infection. L'enfant atteint d'infection congénitale symptomatique va voir son nombre de cellules NK et de cellules NK activées diminuer, alors que ces cellules vont être augmentées chez l'enfant atteint d'une infection congénitale asymptomatique (55).

La capacité à développer une réponse spécifique cytotoxique à la fois HLA 1 et HLA 2 restreinte, est corrélée à la protection contre l'infection symptomatique. Les cellules infectées, exprimant des protéines très précoces, localisées principalement dans le noyau de la cellule et réexprimées à la face tardive du cycle de réplication, plus encore que les glycoprotéines tardives incorporées dans la membrane, seraient des cibles préférentielles des lymphocytes cytotoxiques en liaison avec les antigènes majeurs d'histocompatibilité de la classe I ou II (55).

Chez la femme séropositive au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse, une dépression de la réponse lymphocytaire proliférative en présence d'antigène CMVH purifié est habituelle. Cette dépression est progressive, transitoire et non corrélée à l'excrétion virale. En cas de primo-infection, l'absence de réponse blastogénique apparaît corrélée à la transmission de l'infection au fœtus.

Il est à noter que, chez le nouveau-né virurique, le nombre de cellules T4 et T8 ainsi que leur rapport, est normal, contrairement à l'adulte où on a un rapport OK T4 sur OK T8 inversé. Les seuls déficits contamment observés chez le nouveau-né vont être l'incapacité d'obtenir une réponse blastogénique (66) et l'inhibition de la production d'interféron  $\gamma$ . La nature du déficit immunitaire cellulaire chez l'enfant infecté in utero et symptomatique n'est pas connue.

#### \* conséquences sur l'organisme

Ces différents mécanismes immunitaires vont entraîner la production d'anticorps qui seront élaborés les jours qui suivent l'apparition des signes cliniques. Ces anticorps ont un rôle secondaire dans la guérison car ils n'empêchent ni la virémie, ni la virurie.

Les conséquences de ces mécanismes de défense seront donc (70) :

- l'infiltration des tissus par des cellules mononucléées responsables des manifestations cliniques viscérales et la présence de lymphocytes T dans le sang circulant.
- guérison de l'infection liée à la destruction des lieux de réplication virale par les lymphocytes T, les cellules K, les cellules NK. La guérison est également liée accessoirement à la neutralisation des virus circulants par des anticorps neutralisants.

En ce qui concerne le fœtus, la cible des anticorps médiant la lyse des cellules infectées en présence de complément n'est pas connue. Les nouveaux-nés infectés seraient inaptes à synthétiser des taux suffisants d'anticorps dirigés contre certaines protéines de l'enveloppe (60).

#### B - LATENCE : LES MECANISMES DE REACTIVATION ET LES PHENOMENES DE RECURRENCE

A la suite de la primo-infection, qu'elle soit symptomatique ou asymptomatique, le CMVH persiste pour la vie dans les tissus de l'hôte :

- Par hybridation in situ, la présence permanente ou intermittente d'ARN transcrits des gènes exprimés très précocément au cours du cycle de réplication (ces gènes sont appelés IE), est démontrée dans 0,1 à 3 % des lymphocytes T4 et T8 de donneurs séropositifs asymptomatiques. Des monocytes expriment également ces IE (55).
- Par immunocytochimie, la synthèse d'antigènes très précoces a été observée en l'absence d'infection productive dans les cellules épithéliales, réticulo-endothéliales et parenchymateuses de nombreux organes prélevés à l'autopsie de sujets séropositifs : rein, rate, poumons, foie, cerveau, ou dans les biopsies de moelle osseuse.

L'incapacité des réponses immunes à prévenir l'expression des gènes viraux conditionne donc des épisodes de réactivation qui vont être traduits par l'excrétion, en un ou plusieurs sites, de la même souche de CMVH que celle acquise lors de la primo-infection, c'est-à-dire caractérisée par le même profil de restriction du génome. Ainsi, en l'absence de cervicite, le CMVH a été isolé du col utérin de 9 à 10 % des femmes de 15 à 30 ans et dans leurs urines dans 2 à 5 % des cas. Cette prévalence

diminue avec les parités et l'âge : elle n'est plus observée au delà de 30 ans. L'excrétion pharyngée serait moins prévalente (98).

Une virémie secondaire récurrente et asymptomatique pourrait assurer la transmission placentaire. Elle ne serait qu'une modalité de la transmission du CMVH à partir du sang d'un donneur séropositif asymptomatique à un receveur susceptible. On peut également suggérer la possibilité d'infection ascendante ou de voisinage. Des endométrites à CMVH, des ovarites montrent que le CMVH peut infecter divers tissus uro-génitaux. On ne sait pas si le CMVH peut adhérer aux cellules germinales, y pénétrer, s'y répliquer (55).

Au cours du post-partum, alors que la prévalence et l'excrétion pharyngée et cervicale déclinent, la prévalence de la virurie reste élevée.

Le CMVH est également réactivé dans les glandes mammaires : 10 % des femmes séropositives excrètent du CMVH dans leur lait entre le 1er et le 6ème jour du post-partum et ce pourcentage augmente jusqu'à la treizième semaine. Le pouvoir infectieux du CMVH est bien conservé dans le lait (28).

L'infection post-natale du nouveau-né est donc très fréquente ; dans une population où 1 % des nouveaux-nés sont viruriques, 12 à 15 % le sont à l'âge de 1 mois (2).

### C - REINFECTION

L'incapacité des défenses immunologiques à prévenir la réinfection par une souche exogène est démontrée par l'excrétion de deux isolats aux profils de restriction différents en un même site ou en un site différent.

En l'absence d'immunosuppression, les réinfections survenant chez des personnes séropositives immunocompétentes sont asymptomatiques.

Chez la femme enceinte, la réinfection a pu être démontrée (96). Elle semble plus rare que la réactivation d'une infection endogène ou la persistance d'une infection chronique (45), mais, du fait du caractère infra-clinique habituel de la réinfection, il est difficile de la prouver : elle a été évoquée au cours de très exceptionnelles infections secondaires symptomatiques observées chez les nouveaux-nés, en particulier après une greffe d'organe.

#### 4 - ANATOMOPATHOLOGIE - ASPECT HISTOLOGIQUE (70)

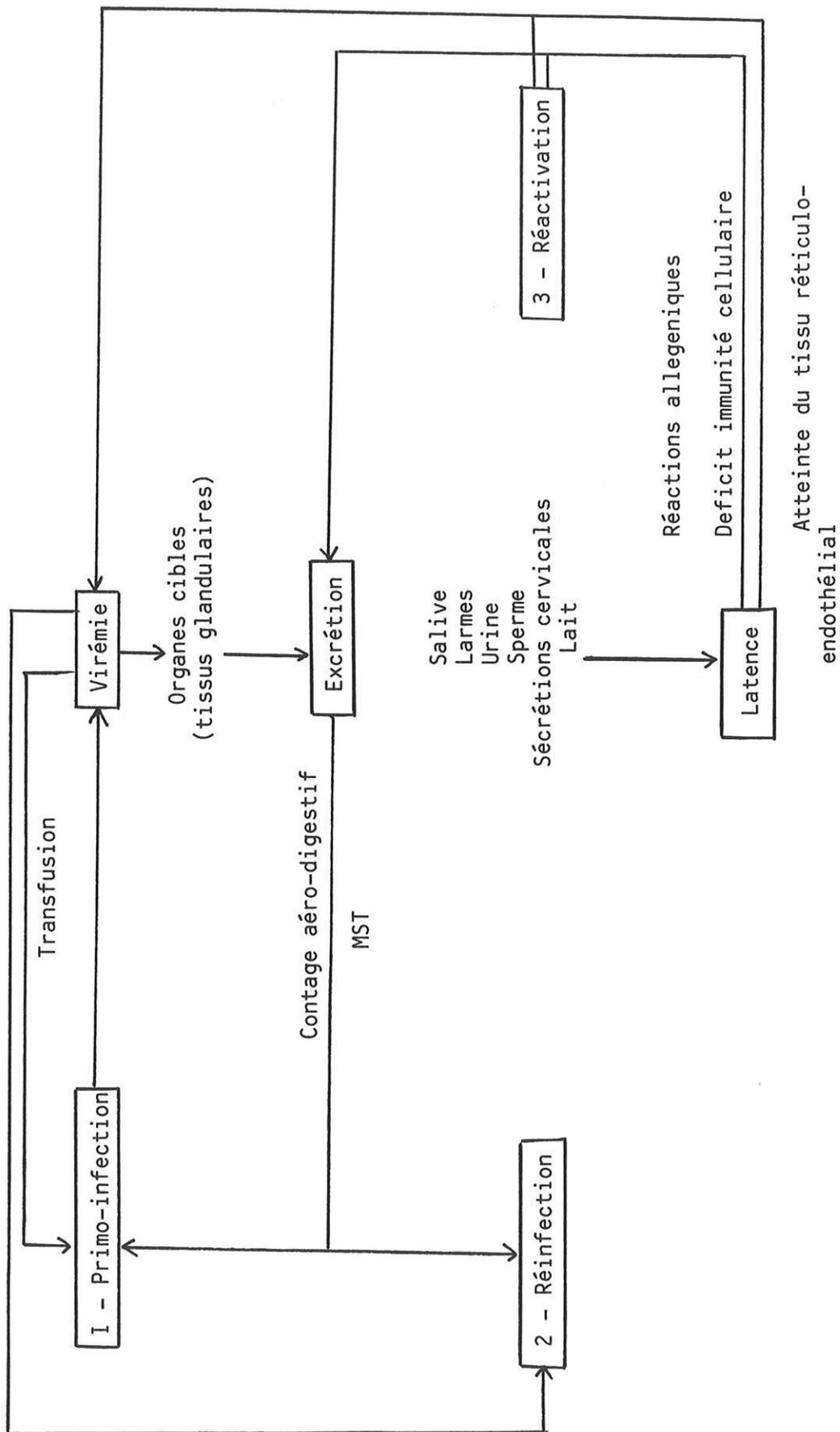
L'effet cytologique du CMVH sur les cellules des organes cibles de l'organisme a pu être étudié sur des cellules humaines fibroblastiques embryonnaires inoculées avec un matériel contenant le virus (sang, urine, prélèvement de gorge).

L'effet cytopathogène est obtenu en quelques jours, voire quelques semaines selon la richesse en virus du prélèvement. Les cellules infectées deviennent ovalaires et volumineuses d'où le terme "cytomégalie". Initialement, elles se regroupent en foyers au centre de la couche monocellulaire plutôt qu'à sa périphérie. Puis, ces foyers augmentent et se réunissent.

Après fixation et coloration, on y observe :

- une inclusion intranucléaire homogène et volumineuse entourée d'un halo clair, basophile ou éosinophile, volontiers réniforme et cernant un nucléole proéminent.
- une inclusion cytoplasmique paranucléaire souvent unique et volumineuse.

Physiopathologie des infections à CMVH



## 5 - EPIDEMIOLOGIE

Une bonne connaissance de l'épidémiologie des infections à CMVH est fondamentale si l'on veut bien connaître l'histoire naturelle de l'infection, prévenir efficacement la maladie néo-natale et évaluer les indications et l'efficacité des vaccins qui commencent à être mis au point. Or, les caractéristiques de l'infection à CMVH rendent ces connaissances épidémiologiques difficiles :

- le CMVH est un virus ubiquitaire.
- les infections acquises sont pratiquement toujours asymptomatiques et les situations à risque de contamination passent inaperçues.
- Après la primo-infection, l'excrétion du virus peut se prolonger pendant des mois et des années dans de multiples sites (urine, salive, lait, sperme, sécrétions cervicales).
- le CMVH reste latent dans les cellules de l'hôte où il peut être réactivé et à nouveau excrété dans des circonstances variées (baisse du contrôle immunitaire, facteurs hormonaux).
- En outre, les sources de contamination sont souvent imprécises et, comme cela sera vu plus loin, la contamination de l'enfant peut se faire très tôt, dès les premières semaines de vie ou même en période néonatale immédiate. De ce fait, il sera souvent difficile de préciser à postériori si un enfant a été contaminé pendant la grossesse, au moment de l'accouchement ou en période post-natale.

Cette étude épidémiologique a largement été élaborée par les nombreux travaux de STAGNO.

Avant d'évoquer les études épidémiologiques concernant la femme enceinte et le nouveau-né, nous avons cru bon de faire un rappel au sein de la population globale.

A - GENERALITES EPIDEMIOLOGIQUES AU SEIN  
D'UNE POPULATION GLOBALE

a - réservoir du virus (70)

Le réservoir du virus est strictement humain : le contamineur est un sujet excréteur de virus.

Après une infection primaire en général inapparente, le sujet infecté élimine le virus par les urines, la salive, les selles et les sécrétions génitales, et cela pendant des mois voire des années et ce, de façon continue ou intermittente.

Le contamineur peut être porteur de virus suite à une transfusion sanguine par des produits infectés ou à une greffe d'organe dans le cas d'un donneur positif.

b - répartition du virus (70)

La répartition de l'infection à CMVH est très variable selon le milieu socio-économique, indépendamment du lieu géographique.

- selon le milieu socio-économique

L'infection à CMVH est d'autant plus fréquente et plus précoce que les conditions socio-économiques seront plus défavorables mettant ainsi l'accent sur le rôle de la promiscuité et sur le manque d'hygiène.

Des études ont été réalisées par STAGNO (87) en Asie, en Afrique et dans les classes socio-économiquement défavorisées des USA (les noirs en particulier) et de l'Europe de l'ouest ; la plupart des enfants âgés de moins de 2 ans étaient infectés.

D'autre part, il réalisa des études en Israël dans les populations kibboutz où la sérologie atteint des taux de séropositivité bien plus élevés que dans le reste de la population montrant ainsi que la promiscuité jouait un rôle essentiel (87).

- selon l'âge

La séro-prévalence de l'infection à CMVH tend à augmenter en fonction de l'âge. Il a été toutefois retrouvé deux pics de plus grande fréquence.

\* Un certain nombre d'auteurs s'accordent pour dire que le premier pic se situe au cours de la période périnatale. Une étude réalisée par OXTOBY (64) dans des pays très différents sur le plan socio-économique, certains favorisés et d'autres défavorisés (Japon, Thaïlande, Guatemala, Finlande) a montré une virurie, chez des enfants de moins de 1 an, positive avec une fréquence de 36 à 56 %. Selon OXTOBY, cette infection est fortement corrélée à l'allaitement au sein. En effet, l'allaitement maternel semble plus répandu dans les pays où l'étude a montré un taux de virurie positive.

\* Après ce premier pic de séro-prévalence, le taux d'infection va s'accroître lentement durant l'enfance.

Selon CALAMY et ses Collaborateurs (21), la prévalence est de :

- . 19 % entre 1 et 3 mois,
- . de 13 % entre 4 et 6 mois,
- . de 19 % entre 7 et 12 mois,
- . de 15 % de 13 à 24 mois,
- . de 19 % de 2 à 3 ans,
- . de 23 % de 4 à 5 ans,
- . de 28 % de 6 à 10 ans,
- . de 27 % de 11 à 15 ans.

Une autre étude aux résultats différents fût réalisée en 1968 par STERN (104) et montre que seulement 5 à 10 % des enfants de moins de 4 ans étudiés dans une population générale étaient infectés et moins de 5 % de ces enfants entre 4 et 15 ans ont été retrouvés positifs.

\* Puis un second pic particulièrement net s'observe durant la période d'activité sexuelle, témoin de la transmission vénérienne du virus (7).

Ainsi, selon CARLSTROM et Coll., la prévalence atteint 33 % de 16 à 30 ans et 57 % de 31 à 50 ans. Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans les populations de femmes enceintes que nous allons étudier dans des chapitre ultérieurs.

Il semblerait ne pas y avoir d'incidence liée au sexe du moins chez l'enfant. La plus grande fréquence dans certaines races (noires, jaunes) traduit seulement un niveau socio-économique très bas. En effet, la plupart des études s'accordent à dire qu'il n'y a pas d'incidence raciale qui influe sur la séro-prévalence (70).

c - les différents modes de transmission

La transmission du virus est inter-humaine. Le CMVH est un virus relativement peu contagieux et sa transmission nécessite un contact étroit et prolongé (rapport sexuel, contagion oro-pharyngée ou transfusion sanguine) (52).

- transmission par voie aérienne

Le contamineur va transmettre le virus par des gouttelettes de sécrétion respiratoire ou salivaire infectées. Ainsi s'explique la relative fréquence de l'infection et de la séroconversion dans les crèches ou les collectivités d'enfants.

- transmission au cours de rapport sexuel

La transmission par voie vénérienne a été étudiée par un certain nombre d'auteurs cités dans l'étude de LARRY et GILSTRAP (51).

CHRETIAN et Coll. ont mis en évidence une transmission du CMVH entre des partenaires sexuels, mais pas entre les membres d'une même famille.

LANG et KUMMER ont également mis en évidence du CMVH dans le sperme.

JORDAN et Coll. et CHANDLER et Coll. ont retrouvé plus de CMVH dans la glaire cervicale des femmes qu'ils traitaient pour maladie sexuellement transmissible que chez les femmes venant pour un examen gynécologique ou obstétrical routinier.

DAVIS et Coll. démontrèrent une baisse significative de la prévalence des anticorps anti-CMVH chez des religieuses par rapport aux femmes ayant une activité sexuelle.

Il existe ainsi une relation entre la séropositivité à CMVH, l'augmentation de la fréquence des maladies sexuellement transmissibles et le nombre croissant des partenaires sexuels (51).

Au total, il y a une nette augmentation du taux d'anticorps anti-CMVH dans la population d'âge où l'activité sexuelle est maximale, c'est-à-dire de l'adolescence jusqu'à l'âge de 35 ans.

- transmission par transfusion sanguine

La transmission du virus par produit sanguin fût décrite dès 1966. Seuls des produits sanguins cellulaires sont infectants.

Les facteurs de risque sont :

- . le contenu élevé en leucocytes des produits transfusés,
- . la transfusion de sang frais,
- . le volume de sang transfusé,
- . le nombre de donneurs impliqués,
- . l'état immunitaire du receveur.

Ainsi le receveur va présenter une infection primaire à CMVH qui sera d'origine, soit à la présence de virus dans le sang transfusé, soit et surtout à la réactivation du CMVH présent à l'état latent dans les lymphocytes transfusés du donneur.

Il faudra en outre distinguer cette infection primaire de la réactivation d'un CMVH présent à l'état latent dans les lymphocytes du receveur. Cette réactivation d'un virus latent contracté à la suite d'une infection primaire plus ou moins ancienne serait déclenchée par l'apport de cellules étrangères histocompatibles (107).

La transmission du CMVH par transfusion, au sein d'une population immunologiquement déprimée, survient dans environ 2 % des cas (107).

L'infection à CMVH post-transfusionnelle doit être prévenue par la sélection des produits sanguins provenant de donneurs séronégatifs ou de produits déleucocytés par décongélation, congélation ou par filtration.

- transmission par greffe d'organe

La primo-infection est transmise dans 80 à 90 % des cas par le greffon et dans 10 % des cas par des transfusions de sang.

La réinfection par une nouvelle souche de CMVH concerne jusqu'à 86 % des transplantés rénaux séropositifs avant la greffe (107).

L'infection primaire est à distinguer de la réactivation d'un CMVH latent chez le receveur déclenché par les transfusions de sang ou surtout par le traitement immunosuppresseur que la transplantation d'organe implique.

La réactivation est plus fréquente que l'infection primaire et que la réinfection des sujets séropositifs par un CMVH provenant du greffon.

B - INCIDENCE DE L'INFECTION A CMVH CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Une série d'études épidémiologiques prospectives ont permis de déterminer la prévalence des anticorps anti-CMVH à l'âge de la procréation, l'incidence de la primo-infection en cours de grossesse, le taux de transmission de la femme au fœtus, la

nature et la fréquence des conséquences pathologiques de l'infection au fœtus, et les interactions de ces facteurs. Ces quatre derniers points seront étudiés dans un chapitre ultérieur.

La prévalence des anticorps sériques anti-CMVH à l'âge de la procréation va différer selon les populations étudiées. Les chiffres varient de 50 à 93 % selon l'origine géographique, la race, l'âge, le niveau socio-économique et certaines professions.

Dans les pays développés, en Amérique du Nord, en Europe de l'Ouest (55), le pourcentage des femmes séropositives âgées de 15 à 30 ans est de l'ordre de 40 à 50 %.

Les enquêtes de BOUE en France (15) et les études américaines de STAGNO (100) sont d'accord pour avancer que chez les femmes non immunisées, 4 % faisait une primo-infection en cours de grossesse.

Afin d'illustrer ces études épidémiologiques, nous proposons d'exposer dans le prochain chapitre l'étude que réalisa STAGNO en 1986.

a - Etude de la séconversion chez les femmes enceintes selon différents facteurs d'après STAGNO

\* étude de STAGNO (91)

STAGNO réalisa une étude prospective, sérologique et virale portant sur un nombre important de femmes qu'il étudia sur de nombreuses années et lors de leur grossesse.

Entre 1978 et 1984, il étudia un groupe de 12 140 femmes de niveau socio-économique moyen ou supérieur. Un examen

sérologique pour le CMVH a été fait dans le sang maternel à la première consultation prénatale et dans le sang maternel ou dans le sang du cordon au moment de l'accouchement. En cas de séronégativité au premier examen, une sérologie a été refaite à environ 18, 28 et 38 semaines d'aménorrhée. 1 645 de ces femmes ont été étudiées pendant plus d'une grossesse.

Par ailleurs, 4 078 femmes de bas niveau socio-économique ont été vues à partir de 1976. Chez toutes ces femmes, les anticorps anti-CMVH ont été titrés au moment de la première consultation prénatale et lors de l'accouchement.

Ces deux groupes de femmes sont différents à plusieurs points de vue :

- . tout d'abord, le groupe économiquement favorisé comporte 90 % de femmes blanches, 9,4 % de femmes noires et 0,6 % de femmes orientales et latino-américaines. Alors que dans le groupe de femmes économiquement défavorisées, 89,2 % sont de race noire.
- . l'âge moyen est plus bas dans le groupe de femmes défavorisées (21,3 ans contre 26,8 ans dans l'autre groupe).
- . dans le groupe des femmes favorisées, 96 % sont mariées contre 45,2 % des femmes défavorisées.
- . dans le premier groupe, la première consultation prénatale a eu lieu plus tôt que dans le second groupe (16,6 semaines contre 14,4 semaines pour le groupe favorisé).

La primo-infection à CMVH a été définie par une séroconversion et une sérologie positive avec présence d'IgM au premier examen.

On a considéré qu'il y avait infection récidivante lorsque le nouveau-né était infecté, que la mère avait une séropositivité connue au moins 9 mois avant la conception ou une séropositivité sans présence d'IgM avant la fin de la deuxième semaine.

Un examen d'urine à la recherche de CMVH a été effectué chez 8 545 nouveaux-nés du groupe économiquement favorisé et chez 2 579 nouveaux-nés du groupe défavorisé, avant le troisième jour de vie.

En cas de positivité, on a considéré qu'il y avait infection congénitale.

En cas de négativité initiale et de cultures virologiques positives pour les urines et/ou la salive à 2, 4 ou 6 mois de vie, on a considéré qu'il s'agissait d'une infection péri-natale.

Les signes cliniques ont été notés en cas de primo-infection à CMVH ou d'infection congénitale et les femmes qui ont avorté n'ont pas été étudiées.

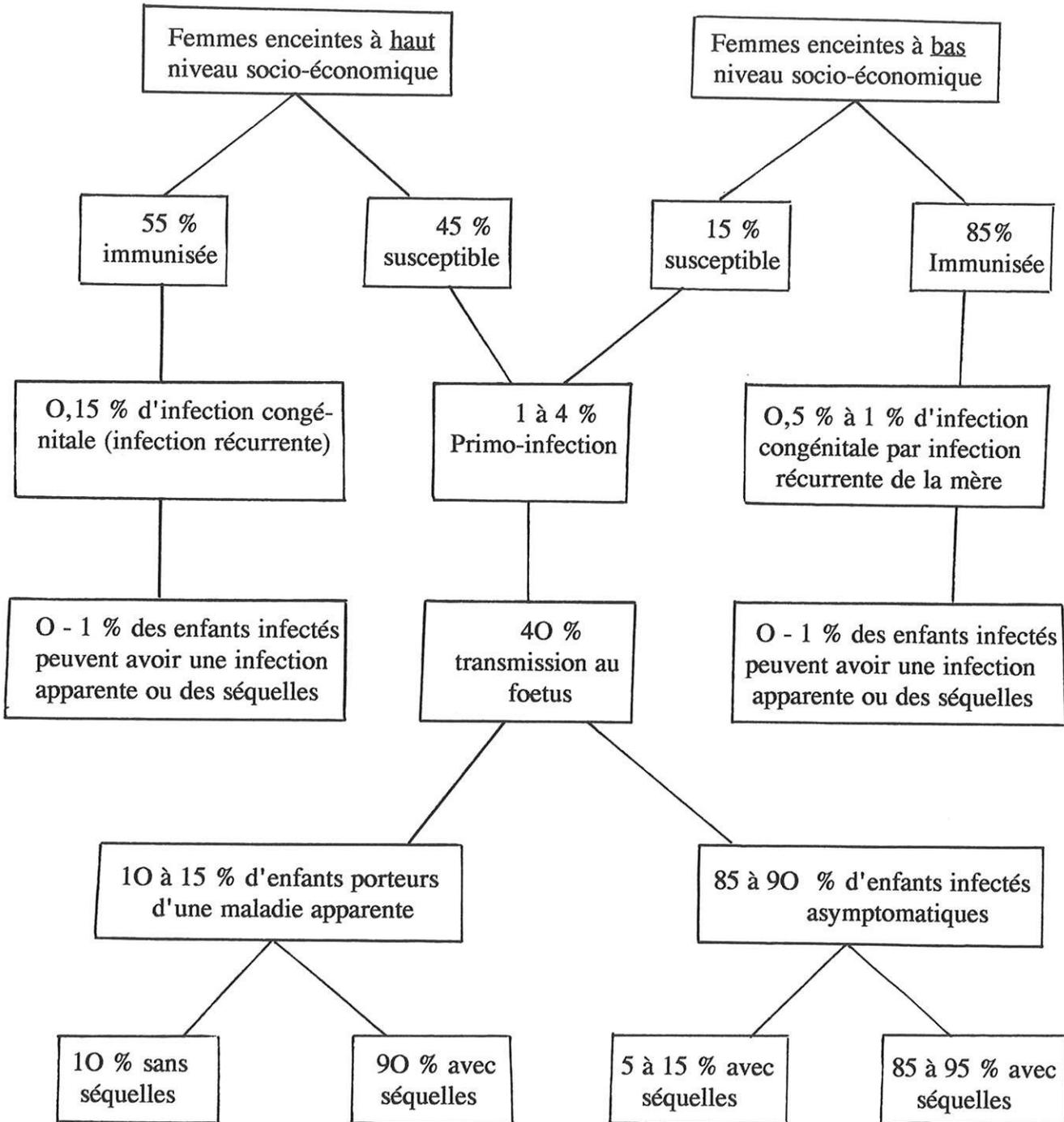
\* résultats de l'étude (cf tableau de STAGNO et WHITLEY P.) (101)

L'intérêt du travail de STAGNO a permis des confirmations bien étayées par rapport à des notions qui étaient basées sur des études plus limitées. En effet, son étude était prospective et portait sur un nombre important de femmes suivies pendant plusieurs années.

#### - le milieu socio-économique

La première remarque est la confirmation de l'importance des conditions socio-économiques sur la fréquence de l'infection.

RESULTATS DE L'INFECTION A CMVH DURANT LA GROSSESSE  
D'APRES STAGNO et WHITLEY (101)



Chez les femmes enceintes, les différences dans les fréquences de séropositivité sont à rapprocher des observations qui ont été faites dans la région parisienne : dans les classes moyennes de Birmingham, 53 % des mères étaient séropositives, à Paris, 40 à 50 % ; alors que dans les milieux défavorisés de Birmingham, 76 % étaient séropositives et à Paris, 85 à 90 % des femmes migrantes des milieux économiquement défavorisés, étaient positives.

Par contre, la fréquence des infections primaires décelées sérologiquement au cours de la grossesse, est paradoxalement plus élevée dans les milieux défavorisés (3,7 %), dont 25 % des femmes sont réceptives (c'est-à-dire séronégatives), que dans les classes moyennes (1,6 %) dont 50 % sont réceptives.

Ceci montre que le manque d'hygiène et la promiscuité augmente les risques d'infection comme il a été démontré dans les premiers mois de la vie dans le contage mère-enfant.

#### - le facteur racial

Un grand nombre d'auteurs n'inclut pas l'origine raciale comme facteur influençant la séroprévalence chez les femmes enceintes.

Cependant, STAGNO a révélé dans son étude concernant le groupe socialement favorisé, une différence significative entre la race blanche et la race noire et a montré une prévalence plus grande chez les femmes noires que chez les femmes blanches.

Par contre, dans le groupe défavorisé, aucune différence significative raciale n'a été constatée.

- le rôle des habitudes de vie

D'après STAGNO (91), un certain nombre de facteurs augmentent la probabilité de rencontrer un CMVH : la promiscuité, certaines habitudes sexuelles et les contacts multiples avec des nourrissons et des jeunes enfants. En effet, on a montré que la présence d'enfants au foyer augmentait le risque de primo-infection pendant la grossesse, ainsi parmi les femmes du groupe économiquement favorisé étudiées pendant plus d'une grossesse, le taux de séroconversion rapporté à l'année est de 2,3 % pour la première grossesse, 3,2 % pour la période s'étendant de la fin de cette grossesse au début de la grossesse suivante, 3,8 % pour la deuxième grossesse et de 4,1 % pour la période allant de la fin de cette grossesse au début de la grossesse suivante. Ainsi le risque de primo-infection augmente avec l'âge et le nombre de grossesses.

- influence de l'âge

Un des facteurs de risque des primo-infections pendant la grossesse serait l'âge de la mère inférieur à 25 ans (116).

- rôle de certaines professions

L'infection peut être favorisée dans certaines professions lors de contacts intimes avec les enfants dans les crèches et les garderies où la prévalence des excréteurs chroniques est élevée (1) (66) (89).

Le risque professionnel des soignantes séronégatives s'occupant des enfants en milieu hospitalier a été suggéré (27) (28) (32) (86), mais n'a pas été confirmé (115). Il est probablement très réduit par la pratique de bonnes mesures d'hygiène (11).

b - Réceptivité particulière de la femme enceinte à l'infection à CMVH

L'infection à CMVH se développe d'autant plus facilement qu'il existe une immunodépression chez le receveur. Depuis longtemps, les études épidémiologiques ont révélé une plus grande susceptibilité de la femme enceinte tant pour les infections primaires que pour les infections récurrentes.

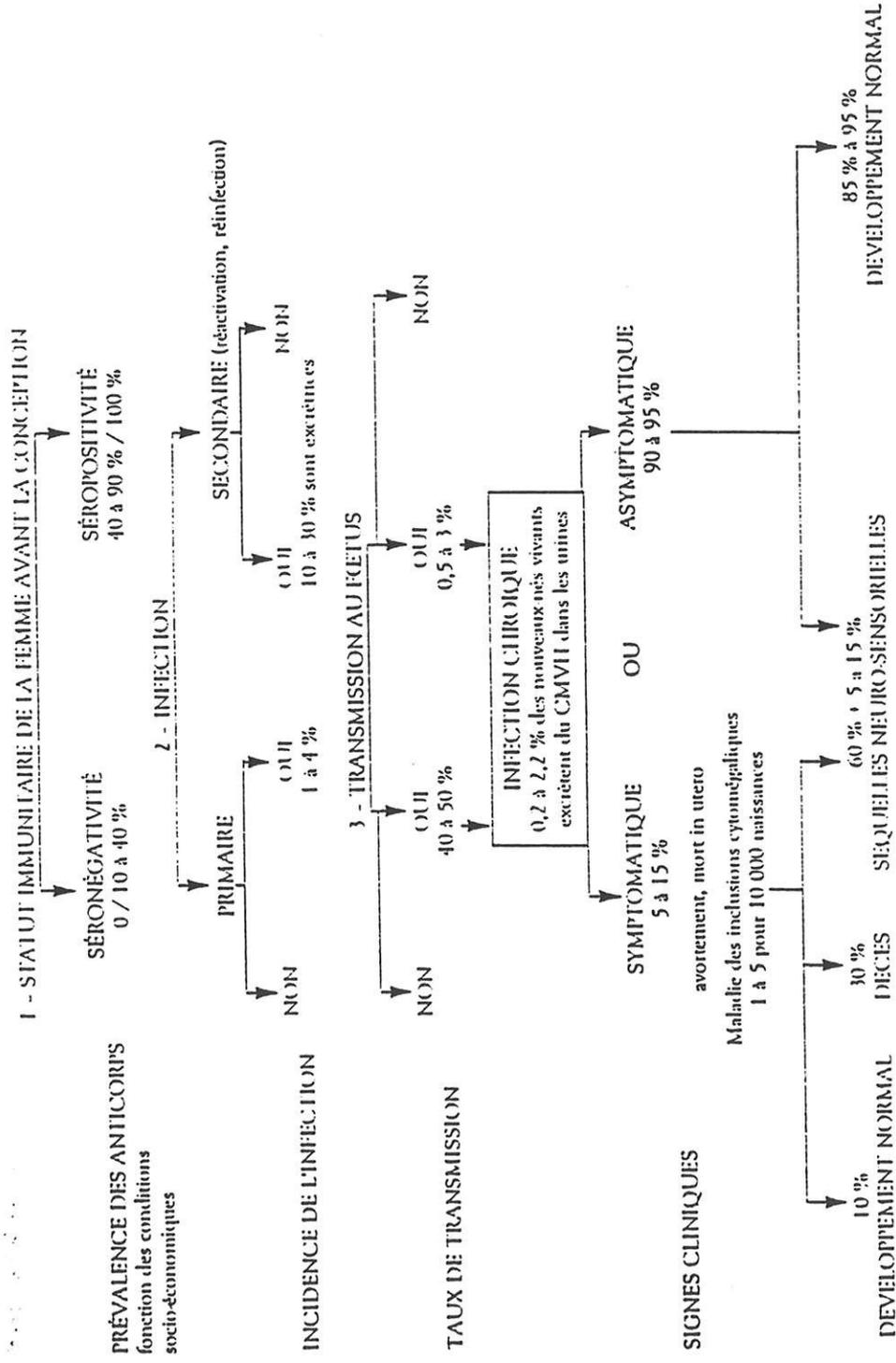
Les infections récurrentes, quelquefois observées à plusieurs reprises chez une même femme, ne sont apparemment pas modifiées par leur taux d'anticorps spécifiques IgG. Leur mécanisme de survenue est encore mal connu.

L'isolement au niveau du col utérin va permettre une approche de l'incidence des récurrences d'autant plus précise que l'étude par des enzymes de restriction de l'ADN permet une meilleure identification du CMVH. Cette technique d'étude permet de distinguer la réactivation d'un virus latent d'une réinfection exogène. Un certain nombre d'auteurs utilisèrent ainsi des enzymes de restriction pour mettre en évidence des infections à CMVH chez les mères et leurs enfants. Leur but était de savoir si les infections récurrentes étaient dûes à des réinfections par un CMVH antigéniquement différent ou bien s'il s'agissait d'une récurrence d'un CMVH antigéniquement identique à celui de la primo-infection. Ils trouvèrent que les souches de CMVH isolées chez les nouveaux-nés infectés étaient les mêmes que les souches de CMVH isolées chez les mères (55).

La réactivation au cours de la grossesse survient chez 1,1 à 1,8 % des femmes (34) (106).

Le risque d'infection in utero de l'enfant est très faible : 0 à 3 % et dépend du niveau social.

# INFECTION A CMVH ET GROSSESSE (55)



C - INFECTION CONGENITALE A CMVH D'UN POINT DE VUE  
EPIDEMIOLOGIQUE

Nous venons de voir que le risque de primo-infection durant la grossesse des femmes séronégatives, variable selon les différents facteurs étudiés ci-dessus, est compris entre 1 à 4 %. D'autre part, selon le niveau socio-économique, environ 50 % des femmes en âge de procréer sont séropositives au CMVH.

Qu'en est-il du taux de transmission au fœtus, de l'infection congénitale à CMVH et des conséquences qu'elle peut avoir sur les nouveaux-nés et les enfants ?.

a - Taux de transmission materno-foetale

- après une primo-infection de la mère

Le diagnostic d'infection congénitale à CMVH repose essentiellement sur l'isolement du virus dans les urines du nouveau-né au cours des premiers jours de la vie (3) (77) (96). En effet, le dosage des IgM n'est positif que chez 50 à 80 % des enfants ayant une virurie positive (19) (79).

En reprenant l'étude de STAGNO (91) et ses résultats, il y a eu 30 infections congénitales à CMVH parmi les nouveaux-nés des 77 femmes du groupe favorisé qui ont fait une primo-infection, soit 39 %, et 6 infections congénitales parmi les nouveaux-nés des femmes qui ont fait une primo-infection dans le groupe défavorisé, soit 31,5 %. La différence n'est pas statistiquement significative.

Il semblerait qu'il existe une sorte de barrière protectrice naturelle puisque la transmission trans-placentaire ne survient que dans un tiers des cas.

Plus récemment, des études ont permis de retrouver des taux de transmission foetale lors d'une primo-infection allant de 31 % à 39 % (91), de 43 % (2) et 50 % (106). Il n'est pas noté de différence significative entre les pays ou les groupes socio-économiques étudiés.

- après une infection secondaire chez la mère

Les primo-infections maternelles n'expliquent pas toutes les infections congénitales. D'après l'étude de STAGNO, 63 % des infections congénitales du groupe favorisé faisait suite à une primo-infection et 23 % des infections congénitales étaient secondaires à une récurrence. Dans le groupe défavorisé, 25 % des infections congénitales faisaient suite à une primo-infection contre 43 % qui étaient secondaires à une infection récurrente. Au total, le taux d'infection congénitale est de 0,55 % dans le groupe socio-économiquement favorisé et de 1,4 % dans le groupe défavorisé.

- influence du terme sur l'infection congénitale

D'après STAGNO, aucune influence du terme au moment de l'infection maternelle sur le taux de transmission in utéro n'a été mise en évidence.

La primo-infection a pu être approximativement datée chez 69 femmes (91) :

- . 33 de ces femmes ont été infectées entre la 4ème et la 22ème semaine d'aménorrhée.
- . 10 ont été infectées entre la 16ème et la 27ème semaine d'aménorrhée.
- . et 2 ont été infectées après la 23ème semaine d'aménorrhée.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur les taux de transmission in utéro entre les infections précoces et tardives.

En ce qui concerne la gravité de l'infection congénitale à CMVH, de nombreux auteurs s'accordent à dire qu'elle ne dépend pas du terme de l'infection maternelle. Des lésions graves ont été décrites après des primo-infections du premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse (31), mais le risque de séquelles semble cependant nettement plus élevé lors d'infections survenues durant les 20 premières semaines d'aménorrhée(91).

Afin d'illustrer cette remarque, nous allons reprendre l'étude de STAGNO :

- . les trois enfants porteurs d'une infection congénitale symptomatique à la naissance étaient nés d'une mère dont la primo-infection à CMVH avait eu lieu avant la 27ème semaine.
- . d'autre part, le suivi longitudinal des nouveaux-nés qui avaient une infection congénitale a montré des déficits modérés ou sévères chez les 3 nourrissons initialement symptomatiques ainsi que chez 5 nourrissons asymptomatiques à la naissance. Ces 5 nourrissons étaient nés de mère dont la primo-infection avait également eu lieu avant la 27ème semaine.
- . ainsi parmi les enfants des 23 femmes qui ont eu une primo-infection dans la première moitié de leur grossesse, 8 ont eu des atteintes cliniques significatives (déficit neurologique, déficience intellectuelle, surdité). Par contre, parmi les 12 nourrissons qui avaient une infection congénitale et dont la mère a eu une primo-infection après 27 semaines, aucun n'a présenté de symptômes à la naissance et un seul a présenté une complication secondaire bénigne (hypoplasie de l'émail dentaire).

Les infections congénitales faisant suite à une récurrence d'infection à CMVH n'ont pas eu de conséquences pour les nourrissons. Ces faits, qui suggèrent que la primo-infection précoce est plus grave pour l'enfant, sont toutefois insuffisants pour permettre de tirer des conclusions quant à l'avortement thérapeutique.

En conclusion, on peut dire que la primo-infection à CMVH survient chez 2 % des femmes enceintes environ, avec des chiffres variant de 0,4 à 13 % selon le milieu socio-économique.

Le taux de transmission foetale en cas de primo-infection maternelle est de l'ordre de 30 % avec des valeurs extrêmes allant de 0,1 à 52,4 % dans la littérature (109) et ce taux ne varie guère au cours de la grossesse.

La réactivation du virus au cours d'une grossesse survient chez 1,1 % à 1,8 % des femmes (34) (106) et la transmission au fœtus est alors de l'ordre de 0,55 % à 1,4 %.

b - les différents modes de transmission  
materno-foetale

- la transmission placentaire

La transmission du CMVH à l'embryon ou au fœtus est sans doute le plus souvent hématogène lors de la virémie au cours d'une primo-infection de la mère. Il y a passage trans-placentaire du virus, des leucocytes maternels infectés avec association inscontante d'une villite spécifique à plasmocytes (109). On peut ainsi isoler le virus du placenta et découvrir des cellules cytomégaliqes dans les capillaires ou au sein d'infiltrats isolés en plein parenchyme villositaire, c'est la placentite (55).

D'autres voies semblent possibles :

Relation entre l'infection à CMVH de l'enfant et les  
différents sites d'excrétion de CMVH de la mère  
d'après STAGNO

Site d'excrétion de CMVH de la mère	Nombre d'enfants infectés ----- % Nombre d'enfants exposés
LAIT	
Lait maternel (sein)	19/30 (63 %)
Lait maternisé	0/9 (0 %)
SECRETIONS CERVICALES	
3e trimestre + post-partum	8/14 (57 %)
3e trimestre	18/68 (26 %)
1e et 2e trimestres	1/8 (12 %)
URINE	0/11 (0 %)
SALIVE	0/15 (0 %)
FEMMES N'EXCRETANT PAS DE CMVH	
enfants alimentés au sein	0/125 (0 %)
enfants alimentés au lait maternisé	0/11 (9 %)

- . transmission inter-cellulaire au niveau de l'utérus avec contamination ascendante du fœtus à partir de la caduque, des membranes ou du col utérin.
  
- . placentite à CMVH avec chorio-amnionite secondaire et contamination du fœtus par déglutition.

La contamination in utero est de loin la plus grave.

Les risques de l'infection foetale et ses séquelles ne dépendent pas de la virulence de la souche CMVH, mais du moment de la grossesse comme nous l'avons remarqué précédemment. En outre, l'infection foetale et ses séquelles sont plus graves en cas de primo-infection qu'en cas de réactivation, sans doute par une protection relative et partielle de l'immunité maternelle (109).

#### - transmission par le lait maternel

Une étude fût réalisée dans une population de femmes d'origine géographique et de milieux socio-économiques très différents : Japon, Thaïlande, Guatemala et Finlande. Une virurie positive au CMVH a été retrouvée chez 36 à 56 % des enfants de moins de 1 an ; ce taux est nettement plus élevé que dans les pays où l'allaitement maternel est moins répandu (64).

Selon OXTOPY, l'infection post-natale (définie par une virurie positive au CMVH au delà de 1 mois) est corrélée à l'allaitement au sein en particulier si le virus est identifié dans le lait. La présence d'anticorps anti-CMVH dans le lait ou la capacité du lait à neutraliser le virus in vitro n'empêche pas la transmission à l'enfant. Il ne s'agit pas dans ce cas d'une infection congénitale, mais d'une infection péri-natale qui n'a pas de graves conséquences cliniques (64).

- transmission par la glaire cervicale

Les sécrétions cervicales sont un important réservoir de CMVH. La prévalence de l'infection cervicale chez la femme enceinte ou la femme en âge de procréer est à peu près la même : 3 à 5 %. De toute façon, il semble que le taux d'infection cervicale augmente au fur et à mesure que la grossesse avance, ceci pouvant s'expliquer par les modifications de l'immunité cellulaire survenant pendant la grossesse. Heureusement, les enfants ont peu de chances d'acquérir une infection congénitale par ce mode de transmission (92).

c - Conséquences pathologiques de l'infection materno-foetale

- conséquences pathologiques chez l'enfant d'une primo-infection maternelle en cours de grossesse

L'avortement est apparemment rare : 2,9 % en cas de primo-infection dans la première moitié de la grossesse contre 3,2 % dans une population de femmes séronégatives (91). La primo-infection chez la femme enceinte est le plus souvent asymptomatique. Elle n'est évoquée que dans 4 à 9 % des cas en présence d'un syndrome mononucléosique.

La maladie des inclusions cytomégaliqes généralisée est exceptionnelle chez l'enfant : 1 à 5 cas pour 10 000 naissances. Seulement 5 à 10 % des primo-infections sont symptomatiques à la naissance et seulement environ 5 % des nouveaux-nés infectés in utero ont une atteinte pluri-viscérale.

Connue en France depuis 1952, la maladie des inclusions cytomégaliqes associe une hépatosplénomégalie, un ictère, des pétéchiés, un retard de croissance intra-utérin ou une prématurité, une microcéphalie, des calcifications péri-

ventriculaires signant l'encéphalite, une chorioretinite avec ou sans atrophie optique et une pneumopathie interstitielle (dans moins de 1 % des cas). Ces différentes manifestations seront étudiées dans la partie clinique de cet exposé.

La mortalité est élevée : 30 % en quelques jours ou quelques semaines. 10 % pourront espérer un développement normal et 90 % des survivants seront des enfants infectés, excréteurs chroniques avec des troubles du développement : retard mental, hypotonie, parésie, surdité progressive uni ou bilatérale, retard de langage.

- conséquences pathologiques d'une infection secondaire en cours de grossesse chez l'enfant

Les infections secondaires sont en général asymptomatiques ; cependant quelques cas de maladies cytomégaliqes généralisées et sévères ont été rapportés chez des enfants nés de mère séropositive avant la conception.

Si la réactivation ou la réinfection en cours de grossesse sont le plus souvent sans conséquences apparentes à la naissance, le suivi de ces enfants normaux asymptomatiques mais viruriques, a montré que 5 à 15 % d'entre eux peuvent présenter, au cours des deux premières années de la vie, des anomalies du développement neurologique (séquelle d'une encéphalite infra-clinique acquise in utero). L'anomalie isolée la plus fréquente est la surdité unilatérale ou bilatérale une fois sur deux, dont le suivi audiométrique montre une aggravation même au delà de la deuxième année.

Dans 2 à 7 %, s'installent des manifestations neurologiques, les déficits neuro-musculaires, un retard mental voire microcéphalie et plus rarement une chorioretinite.

Le rôle de l'infection congénitale à CMVH dans les troubles mineurs du développement intellectuel est pour le moment inconnu.

- conséquences pathologiques de l'infection  
post-natale chez l'enfant

En dehors d'un CMVH transmis par transfusion, l'infection est presque toujours asymptomatique. Cependant, elle peut être responsable de pneumopathies du nourrisson survenant entre la 4ème et la 12ème semaine de vie, associées à des lésions pulmonaires chroniques. Il n'y aura pas de séquelles psychomotrices.

L'atteinte post-natale de l'enfant n'étant pas l'objet de notre étude, ce chapitre ne sera pas développé.

CHAPITRE II :  
LA FOETOPATHIE A CMVH

## I - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION A CMVH CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Dans les pays occidentaux, la primo-infection chez l'adulte survient le plus souvent entre 15 et 30 ans, ce qui explique sa fréquence chez la femme en âge de procréer. En reprenant nos deux observations, les sérologies de chacune des deux mères étaient inconnues.

La primo-infection chez la femme enceinte est asymptomatique dans plus de 90 % des cas et donc passe inaperçue.

Dans les rares cas de manifestations cliniques, le diagnostic est évoqué devant un syndrome mononucléosique sans agglutinines hétérophiles (91) associé à une fièvre persistante et isolée. Les caractères de cette fièvre sont qu'elle est durable (jusqu'à 3 semaines) et bien tolérée (70). Elle peut être associée à des céphalées, des myalgies, plus rarement des arthralgies, des douleurs abdominales avec ou sans nausées, vomissements, une diarrhée. La toux est fréquente, mais sans manifestation radiologique. Il peut parfois être observé :

- un rash maculo-papuleux du tronc et des membres qui reste transitoire, parfois un purpura pétéchial discret sans thrombopénie,
- le plus souvent, il n'y a pas d'adénopathie, ni de splénomégalie en cas d'infection spontanée.

Devant ce tableau de fièvre prolongée et le plus souvent isolée, le diagnostic d'infection à CMVH doit être évoqué et il doit être réalisé des sérologies virales et la recherche d'une virémie.

De plus, il convient d'argumenter le diagnostic par des examens complémentaires :

- l'hémogramme montre parfois une leucopénie au début de la fièvre, puis les leucocytes s'élèvent sans dépasser 10 000 à 15 000/mm<sup>3</sup>. Il existe une lymphocytose constante de 55 à 86 % faite de lymphocytes atypiques hyperbasophiles. On doit argumenter ce syndrome mononucléosique par des tests hépatiques qui montrent une augmentation quasi constante, mais modérée des transaminases.
- l'hypergamma globulinémie est fréquente.
- le MNI test et la réaction de Paul Bunnell Davidson sont négatifs.
- Le CMVH est présent dans le sang.
- les anticorps antiCMV apparaissent 3 à 20 jours après le début et atteignent leur pic 4 à 7 semaines après l'apparition de la fièvre.

L'évolution est spontanément favorable en 15 jours - 3 semaines. La fièvre s'amende, les tests hépatiques se normalisent, les lymphocytes atypiques disparaissent, mais les lymphocytes, la splénomégalie, si elle existe, et la virurie peuvent persister des mois (70).

Qu'elle soit asymptomatique (dans la grande majorité des cas) ou qu'elle soit symptomatique, la primo-infection de la femme enceinte est corrélée aux atteintes foetales les plus graves.

La survenue de la primo-infection à un âge gestationnel précoce, avant la 20ème semaine, semble favoriser le caractère symptomatique de l'infection du nouveau-né (2) (3) (91) (106), sa sévérité (19) et son évolutivité post-natale (91). D'autres études n'ont pas confirmé cette relation (116).

## **II - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION CONGENITALE CHEZ LE NOUVEAU-NE**

L'infection congénitale est le plus souvent asymptomatique, mais souvent source de séquelles. Parfois, elle réalise un tableau généralisé de maladie des inclusions cytomégaliqes mettant en jeu le pronostic vital du nouveau-né, ou bien, elle se manifeste le plus souvent par un tableau clinique atypique rendant le diagnostic difficile.

### **A - LA FORME ABORTIVE**

L'avortement est apparemment rare : 2,9 % en cas de primo-infection dans la première moitié de la grossesse contre 3,2 % dans une population de femmes séronégatives (91).

Cependant, les avortements sont plus fréquents chez les femmes dont un premier enfant a été atteint de cytomégalie congénitale (14).

Peu de morts in utero contemporaines d'une primo-infection symptomatique de la femme sont rapportées (26) ; il a été observé par l'équipe de MAZERON et PEROL l'expulsion d'un mort-né au 6ème mois de grossesse, suivie quelques jours après d'une hépatite avec syndrome mononucléosique et virémie.

En fait, le CMVH est trop rarement recherché dans ces circonstances (55).

### **B - LA FORME GENERALISEE SEPTICEMIQUE OU LA MALADIE DES INCLUSIONS CYTOMEGALIQUES DU NOUVEAU-NE**

C'est l'expression la plus sévère de l'infection à CMVH chez le nouveau-né mais non la plus fréquente (20) (71).

La forme généralisée touche 1 à 5 cas pour 10 000 naissances. 5 à 10 % des primo-infections de la femme enceinte sont symptomatiques chez l'enfant à la naissance et parmi celles-ci 5 % s'expriment par une forme généralisée.

Il s'agit d'un nouveau-né prématuré ou avec un faible poids de naissance, révélant un retard de croissance intra-utérin. Dès la naissance ou dans les heures qui suivent, il se constitue un tableau grave d'allure septicémique associé à des signes en rapport avec une atteinte des organes hématopoïétiques et du système nerveux.

WELLER et HANSHAW définissent les anomalies le plus souvent retrouvées comme étant l'hépatomégalie, la splénomégalie, la microcéphalie, l'ictère et les pétéchies (111).

L'atteinte prénatale (67), à un terme précoce de la grossesse, est surtout évoquée par la présence d'une microcéphalie avec ou sans calcifications cérébrales, un retard de croissant intra-utérin et une prématurité.

#### 1° - L'HEPATITE AVEC HEPATOSPLENOMEGALIE

Cliniquement, l'hépatomégalie peut être monstrueuse avec un débord costal allant de 4 à 8 cms pour HANSHAW et semble être toujours accompagnée d'un ictère à bilirubine conjuguée et non conjuguée. Les tests de cytolyse sont perturbés.

La splénomégalie est nette, mais rarement aussi importante que l'hépatomégalie.

L'évolution de cette hépatite est le plus souvent mortelle dans un contexte biologique de CIVD. La guérison peut survenir cependant et l'évolution vers la cirrhose paraît rare. Des calcifications hépatiques peuvent être retrouvées à la naissance (5).

L'observation n° 1 illustre parfaitement cette description avec l'existence dès la naissance d'une hépatosplénomégalie associée à des troubles de la crase sanguine et des perturbations biologiques hépatiques importantes.

### 2° - L'ATTEINTE HEMATOLOGIQUE (42) (63)

Le CMVH entraîne une thrombopénie par atteinte centrale de la moelle osseuse.

Cette thrombopénie (20 à 60 000 plaquettes) s'accompagne d'un purpura extensif qui apparaît dans les heures qui suivent la naissance, comme nous l'avons observé dans l'observation n° 1 où les plaquettes étaient à 18 000/mm<sup>3</sup>. On note fréquemment une anémie avec érythroblastose qui contribue à l'hépatomégalie majeure.

### 3° - L'ATTEINTE NEUROLOGIQUE

Elle est extrêmement fréquente (41) et témoigne d'une atteinte séquellaire intra utérine.

Le risque d'atteinte cérébrale de l'enfant est maximal quand la contamination de la mère se fait entre le 2ème et 3ème trimestre de la grossesse.

Le tableau réalisé est celui d'une méningo-encéphalite avec présence le plus souvent d'une microcéphalie qui est le signe neurologique majeur.

La présence d'une microcéphalie va le plus souvent être responsable de troubles du développement mental et neurologique avec retard psycho-moteur. Mais certains cas ont été décrits avec une intelligence normale par WELLER et Coll. (111) et MEDEARIS (57).

Le tableau clinique peut montrer en outre une hypotonie (41) (71), l'absence de réflexes archaïques (111), des convulsions, plus rarement une hydrocéphalie.

Elodie (observation n° 1) présentait à la naissance un comportement neurologique assez satisfaisant, mais qui s'est aggravé en 12 heures avec des convulsions et une dégradation responsable de son décès.

Le liquide céphalo-rachidien est sans anomalie particulière si ce n'est une lymphocytose.

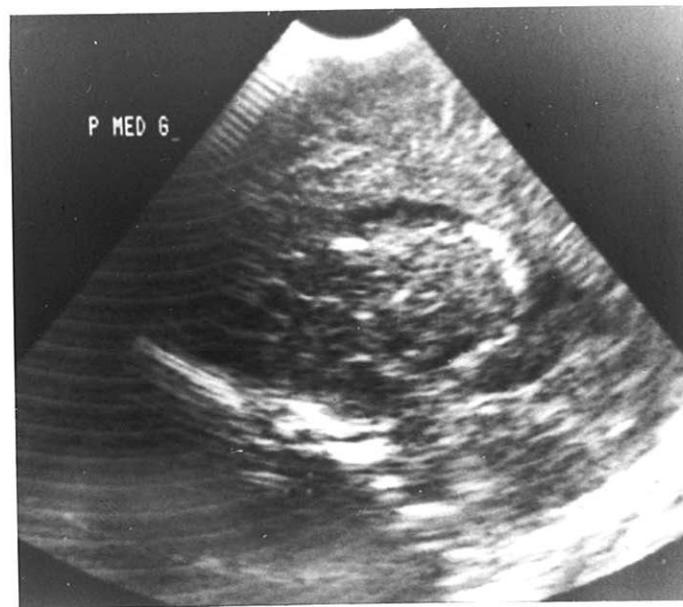
L'électroencéphalogramme est pathologique montrant des pointes ondes associées à des ralentissements diffus.

D'autre part, le bilan radiologique : radiographie du crâne, tomодensitométrie, échographie trans-fontanelle peuvent individualiser une atrophie cérébrale avec dilatation ventriculaire et la présence de calcifications péri-ventriculaires (cf photos p 68), séquelles d'une encéphalite foetale. La présence de ces calcifications témoigne d'une atteinte prénatale précoce dans la grossesse et assombrit fortement le pronostic neurologique de l'enfant dont le développement cérébral sera toujours perturbé. L'évolution est souvent fatale comme le montre le cas d'Elodie (observation n° 1). En outre, elle se fait avec des séquelles graves : retard mental, comitialité, insuffisance motrice cérébrale, pouvant aller jusqu'à la quadriplégie spastique.

#### 4° - L'ATTEINTE NEUROSENSORIELLE

L'atteinte oculaire la plus fréquente est la chorioretinite associée le plus souvent à une microphthalmie, une cataracte, rarement une nécrose rétinienne et des malformations de la chambre antérieure.

Le pronostic à long terme de ces anomalies est mauvais, entraînant un strabisme ou une cécité plus ou moins complète.



Photos 1 et 2  
Echographie trans-fontanelle

L'atteinte auditive est rarement présente à la naissance. La surdité apparaît le plus souvent secondairement dans 30 à 50 % des cas (41).

#### 5° - L'ATTEINTE PULMONAIRE

Elle est surtout représentée par une pneumopathie interstitielle qui toucherait moins de 1 % des enfants porteurs d'une infection symptomatique.

Par contre, on rencontre plus souvent une pneumopathie à CMVH lors d'une infection périnatale ce qui n'est pas l'objet de notre étude (88).

Les troubles respiratoires présentés par Cyril (observation n° 2) ayant nécessité une ventilation assistée, semblent être d'ordre neurologique plus que pulmonaire.

En remarque, nous pourrions rajouter que certains auteurs, notamment HANSHAW ont incriminé le CMVH d'un rôle tératogène (42) (94). En effet, certaines malformations ont été décrites chez des nouveaux-nés présentant des signes cliniques et biologiques d'une infection à CMVH : cardiopathies congénitales, uropathies malformatives, luxation de hanche, pieds bots, omphalocèle, atrésie de l'oesophage et du grêle ont été décrits chez des enfants viruriques. Aucune certitude n'a été apportée confirmant cette hypothèse.

#### C - FORMES FRUSTRES

Nous venons de voir que les infections congénitales symptomatiques généralisées (ou maladie des inclusions cytomégaliqes) représentaient environ 5 % des infections symptomatiques.

Il est important dans ce chapitre de décrire les autres manifestations symptomatiques du CMVH contracté in utéro. Ces manifestations cliniques sont le plus souvent frustres et atypiques, limitées à un ou quelques signes, mais beaucoup plus fréquentes que la maladie des inclusions cytomégaliqes généralisées. Pouvant réaliser des tableaux trompeurs, on distingue :

1° - L'HEPATITE A BILIRUBINE MIXTE ou forme ictérique avec hépatite néo-natale

L'ictère est un signe fréquent de l'infection symptomatique. Les taux de bilirubinémie sont très variables pouvant atteindre des chiffres très élevés dès le premier jour, ou bien, l'ictère est indécélable et l'élévation de la bilirubine va se faire de façon progressive jusqu'à l'ictère clinique.

L'ictère est parfois transitoire, commençant le premier jour de vie et disparaissant à la fin de la première semaine. Il peut être très fluctuant (42). Le plus souvent, il persiste plus longtemps que l'ictère physiologique.

L'élévation de la bilirubine concerne la bilirubine directe et indirecte. C'est la bilirubine directe qui augmente durant les premiers jours pouvant représenter jusqu'à 50 % de la bilirubine totale : ceci est caractéristique. Il est rare que ce soit la bilirubine indirecte qui augmente pour atteindre un taux suffisamment élevé nécessitant alors l'exsanguino transfusion.

Dans l'observation n° 2, il existait à la naissance des troubles biologiques hépatiques importants, témoins d'une cytolyse et d'une cholestase majeure avec des troubles de la crase sanguine.

## 2° - L'HEPATOSPLENOMEGALIE

C'est le signe probablement le plus souvent rencontré à la période néonatale (41) et l'hypertrophie de ces deux organes est souvent majeure. Le bord du foie est lisse, dépasse le rebord costal de 4 jusqu'à 7 cms. La persistance de cette hépatomégalie est variable ; elle peut persister toute la première année de vie, mais le plus souvent elle disparaît en deux mois.

La splénomégalie, présente dans la plupart des infections congénitales, peut être la seule anomalie présente à la naissance. Elle est parfois associée à un rash pétéchiol. Le débord costal peut atteindre 10 à 15 cms. La rupture splénique est rare. Elle persiste plus longtemps que l'hépatomégalie.

En reprenant le cas clinique d'Elodie (observation n° 1), dès la naissance, il a été observé une hépatosplénomégalie majeure alors que l'hypertrophie des deux organes n'est apparue que quelques heures après la naissance de Cyril (observation n° 2).

## 3° - LES FORMES HEMATOLOGIQUES AVEC PETECHIES ET PURPURA

Le CMVH a une action directe sur la moelle osseuse avec, pour conséquence, une baisse des plaquettes et un rash pétéchiol localisé ou généralisé (41) (63).

Les pétéchiol surviennent le plus souvent quelques heures après la naissance. Elles peuvent être transitoires et disparaître en 48 heures. Elles peuvent être la seule manifestation clinique de la maladie, mais elle sont le plus souvent associées à une hépatosplénomégalie. Cyril (observation n° 2), à la naissance, présentait quelques éléments purpuriques sur les parties convexes.

Les pleurs, la toux, la pose de garrot, les ponctions lombaires peuvent entraîner la réapparition du rash quelques mois après la naissance.

Les plaquettes peuvent être inférieures à 10 000, mais le plus souvent, elles oscillent entre 20 et 60 000. On peut dans certains cas avoir des pétéchies sans thrombopénie.

Dans nos deux observations, il a été constaté une thrombopénie associée à un purpura pétéchial.

#### 4° - LA MICROCEPHALIE (57) (67)

Elle est présente chez environ 50 % des enfants porteur d'une infection symptomatique.

Elle est définie par un périmètre crânien inférieur au 5ème percentile.

Selon STAGNO (91), si elle est associée à des calcifications intra-crâniennes (cf photos 1 et 2), le développement cérébral sera constamment perturbé.

Elle peut occasionnellement se compliquer d'une obstruction du 4ème ventriculaire et d'une hydrocéphalie.

Elle a été constatée dans nos deux observations cliniques.

#### 5° - L'ATTEINTE OCULAIRE

La principale atteinte oculaire est la chorioretine, avec ou sans strabisme et atrophie optique, présente chez 14 % des enfants nés avec une infection symptomatique (42) (67).

La microphthalmie, la cataracte, la nécrose de la rétine avec calcifications, la cécité, l'atteinte de la chambre antérieure ont également été décrits, mais surtout dans les infections généralisées.

On a comparé les lésions induites par la toxoplasmose et le CMVH ; elles seraient indifférenciables tant sur l'aspect de la chorioretinite que sur leur localisation (95).

Le CMVH comme le toxoplasme peut entraîner une lésion centrale de la rétine s'il y a atteinte de la macula ou une atrophie optique avec une baisse de l'acuité visuelle voire une cécité.

La chorioretinite peut être absente à la naissance et la survenue d'un strabisme dans la petite enfance peut la révéler. Aussi, il convient d'être vigilant et de rechercher une chorioretinite à CMVH dans ce cas afin de prévenir la survenue de lésions rétinienne.

#### 6° - L'ATTEINTE DE L'AUDITION

Elle serait le handicap le plus souvent retrouvé dans l'infection congénitale à CMVH, mais elle est rarement présente à la naissance, survenant secondairement dans 50 % des cas (41).

MEDEARIS (57) fût le premier à observer la présence d'une surdité chez les enfants atteints d'une infection congénitale à CMVH. Des études ultérieures ont confirmé cette observation et actuellement, le CMVH est la première cause de surdité chez l'enfant.

D'autre part, il est difficile de savoir combien d'enfants ayant fait une infection congénitale à CMVH (qu'elle soit

symptomatique ou asymptomatique) sont nés avec un déficit auditif en raison de la difficulté, voire de l'impossibilité, durant le premier mois de la vie à tester l'audition.

Selon l'étude de STAGNO (91), 60 % environ des sujets porteurs d'une infection symptomatique ont présenté un trouble auditif.

Il est remarqué que l'hypoacousie se révèle et s'aggrave surtout après la première année avec un maximum de troubles enregistrés entre la 2ème et 3ème année.

#### 7° - LES ANOMALIES DENTAIRES

L'infection congénitale à CMVH peut aussi être responsable d'un défaut de l'émail dentaire avec une atteinte préférentielle des dents de lait (94).

L'ensemble des dents est touché et prend une coloration jaune. L'émail est opaque, ramolli et tend à s'écailler. Les dents touchées tombent rapidement et vont être le siège de caries rampantes.

L'examen microscopique confirme la décoloration de l'émail et montre, surtout au niveau des incisives, la formation d'un excès de dentine.

En plus de l'aspect inesthétique, des troubles orthodontiques sont apparus, nécessitant des traitements adaptés.

#### 8° - LE RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN

Il a été rapporté chez 41 % des enfants porteurs d'infection symptomatique alors que la prématurité n'est observée que dans 34 % des cas (67).

En reprenant nos observations, notamment l'observation n° 2, c'est l'hypotrophie et la prématurité qui furent les premiers éléments de doute d'une foetopathie, confirmée à CMVH par la sérologie.

#### 9° - LES FORMES DIGESTIVES

Une observation (117) a été rapportée d'une pseudo-obstruction intestinale et d'une infection à CMVH des plexus mésentériques chez un nourrisson âgé de 2 mois avec ballonnement abdominal majeur et prolongé, d'apparition secondaire. La biopsie rectale a mis en évidence une hypoganglionose avec hyperplasie schwannienne et surtout la présence d'inclusions intranucléaires dans plusieurs cellules ganglionnaires. L'infection à CMVH a été confirmée par une virurie et la présence d'anticorps spécifiques de type IgG et IgGM. La sérologie de la mère est aussi fortement positive de type IgG.

Une observation d'un nouveau-né de 18 jours, très dysmature, décédé dans un tableau d'infection généralisée à CMVH, a été rapportée (118) : une iléostomie à J8 a été pratiquée du fait d'un ballonnement abdominal majeur et l'autopsie a retrouvé une infection à CMVH polyviscérale, une hypoganglionose colique étendue jusqu'à l'iléon terminal avec des inclusions à CMVH jusque dans le plexus mésentérique.

Le tropisme digestif du CMVH est connu par les Gastro-entérologues pour les adultes, mais moins pour les Pédiatres. Un rôle aggravant du virus a été discuté au cours de certaines entérocolites aiguës ulcéro-nécrosantes néonatales ou au cours des gastrites hypertrophiques type Menetrier (117) (118).

L'infection à CMVH doit être systématiquement recherchée lors de la constatation d'un pseudo-hirschsprung ou même au cours d'une authentique maladie de Hirschsprung.

## 10° - LES FORMES OSSEUSES

Des publications font état de lésions osseuses visibles radiologiquement sous forme de zones claires dans les métaphyses des os longs. Elles ne sont pas spécifiques.

Des auteurs (41) rapportent un cas de foetopathie à CMVH particulier par la diffusion des lésions osseuses et la présence de calcifications intrahépatiques.

L'ensemble des anomalies observées semble traduire une agression à la fin de la vie intra-utérine en rapport avec le CMVH.

Les lésions osseuses ont évolué de façon parallèle aux autres symptômes de l'infection à CMVH ; elles ont été transitoires et ont disparu en quelques mois sans séquelle.

## **D - LES FORMES ASYPTOMATIQUES ET LEUR EVOLUTION**

80 à 90 % des enfants ayant fait une infection in utero sont asymptomatiques dans les jours qui suivent leur naissance. Cependant 5 à 15 % de ces enfants vont développer ultérieurement des complications dont la plus fréquente est la survenue d'une surdité. D'autres séquelles, à type de retard psychomoteur avec difficultés scolaires et défaut de l'émail dentaire, peuvent se rencontrer.

Il est difficile d'évoquer l'origine exacte des atteintes tardives : infection congénitale latente ou infection post-natale.

Ces troubles seraient révélés au cours des deux premières années de la vie (49) (58) (79) (82) (95).

Une étude prospective fût réalisée par STAGNO, dont les résultats figurent au tableau p 80. Il étudia la survenue des séquelles chez les enfants asymptomatiques.

D'autres études ont été menées par KUMAR et Coll., SAIGAL et Coll., MELISH, HANSHAW et PEARL et Coll. ; leurs résultats semblent concorder avec ceux de STAGNO.

Ainsi de nombreux auteurs (56) (58) (95) (112) mettent la surdité au premier rang de ces déficits neurosensoriels. Sa fréquence est difficile à estimer en raison des différences dans les méthodes de dépistage et de la nécessité de longues études longitudinales.

Le CMVH est le premier agent viral responsable des surdités congénitales chez l'enfant.

La surdité est le fait d'une infection in utero.

Le dépistage des surdités congénitales, auparavant systématique, est actuellement réservé aux naissances et aux grossesses à risque.

Etant donné que environ 90 % de ces affections sont asymptomatiques à la naissance, une question se pose : quels sont les moyens qu'il conviendrait d'utiliser pour dépister les enfants porteurs d'une telle atteinte ?.

Tout d'abord, une surveillance doit être effectuée :

- ces enfants devront rester sous contrôle médical régulier car l'affection peut se traduire tardivement par un retard ou une absence de langage ou des troubles du comportement.

- l'examen audiométrique est particulier en raison du jeune âge de l'enfant dont les réponses sont très variables. Du fait de cette difficulté, il devra être réalisé par un médecin très averti.

Selon l'étude de STAGNO (cf Tableau p 80), la surdité est bilatérale dans près de 40 % des cas et la baisse de l'audition de 50 à 100 dB peut avoir des conséquences néfastes sur la réussite scolaire. Dans 2 à 7 % des cas d'atteinte auditive, il a été constaté des troubles du développement neurologique.

Une autre étude (24) fût réalisée par CONBOY et Coll. comprenant le suivi de 18 patients en âge scolaire ayant fait une infection congénitale à CMVH asymptomatique, sans trouble auditif. Ces enfants ont été soumis à divers tests d'évaluation intellectuelle et les résultats étaient semblables aux normes nationales.

La conclusion de cette étude est que les enfants porteurs d'une infection congénitale à CMVH asymptomatique sans trouble auditif n'ont aucun risque de développer un retard mental. D'autre part, les enfants sans trouble auditif ont peu de chance de faire une chorioretinite.

#### **E - EVOLUTION ET PRONOSTIC DES FORMES ASYMPTOMATIQUES**

Les chances de survie des enfants porteurs d'une infection à CMVH symptomatique avec un développement intellectuel et auditif normal sont faibles.

La mortalité est de 30 %. le pronostic à long terme de ces enfants est réservé : 30 à 80 % ont des troubles du développement. Environ 60 % ont un déficit auditif, 50 % un déficit neurologique, 40 % un quotient intellectuel inférieur à 70

et 15 % développent une chorioretinite qui peut évoluer et entraîner des troubles visuels sévères pouvant aller jusqu'à la cécité complète.

Séquelles à long terme de la maladie des inclusions cytomégaliqes d'après CONBOY (24).

DEFICIT AUDITIF		59 %
ANOMALIES NEUROLOGIQUES		50 %
MICROCEPHALIE		34 %
CHORIORETINITE		16 %
QUOTIENT INTELLECTUEL INFÉRIEUR A 70		41 %

Cette étude de CONBOY, plus récente, fût réalisée chez 32 enfants âgés de 19 mois à 17 ans, porteurs d'une infection congénitale symptomatique à la naissance.

En conclusion, ces observations montrent la nécessité d'un suivi longitudinal de ces patients ayant présenté une infection congénitale à CMVH. Des évaluations précises des différentes fonctions sensorielles (audition, acuité visuelle), du développement psychomoteur et des capacités scolaires doivent être réalisées afin de reconnaître les signes d'une infection tardive à CMVH.

Un tableau récapitulatif recouvre les résultats de l'étude de STAGNO concernant les séquelles d'une infection asymptomatique à CMVH et les signes cliniques évocateurs d'une infection congénitale symptomatique.

Récapitulatif des complications apparaissant les vingt premières années de la vie chez des sujets présentant, à la naissance, une infection congénitale à CMVH, symptomatique et asymptomatique d'après l'étude réalisée par PASS, STAGNO et MYERS (67).

COMPLICATIONS	% d'atteinte	
	92 enfants symptomatiques	267 enfants asymptomatiques
DECES	30 %	0 %
MICROCEPHALIE	48 %	4 %
RETARD PSYCHOMOTEUR	70 %	4 %
TROUBLES AUDITIFS	61 %	5 %
unilatéral	30 %	64 %
bilatéral	70 %	36 %
stable	43 %	64 %
évolutif	57 %	36 %
CHORIORETINITE	14 %	2 %
DEFAUT DE L'EMAIL DENTAIRE	27 %	4 %
INFECTIONS BACTERIENNES	4 %	5 %
TOTAL des sujets présentant une ou plusieurs complications	92 %	6 %

### III - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION CONGENITALE A CMVH

#### A - LES METHODES ET TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

Elles correspondent à la mise en évidence du virus, de ses antigènes ou de son DNA dans les milieux de culture ou directement dans les produits pathologiques : sang, urine ou LCR de l'enfant.

##### 1° - DIAGNOSTIC DIRECT

###### a - La culture cellulaire

L'isolement du virus sur culture cellulaire reste la méthode de référence à laquelle est comparée toute nouvelle méthode.

In vitro, le CMVH ne se réplique, en produisant des virions à titre élevé, que dans les fibroblastes humains embryonnaires type MRC5.

Les fibroblastes sont mis en culture en monocouche 48 heures avant d'être infectés dans un milieu contenant 10 % de sérum de veau foetal qui se fixe sur le tégument (le sérum de veau augmente l'infectivité en apportant de la  $\beta_2$  microglobuline) (102).

###### b - L'isolement du virus sur culture

Il est révélé par :

\* l'observation d'un effet cytopathogène (ECP) caractéristique.

Classiquement, celui-ci est observé à l'état frais au microscope optique inversé et est caractérisé par des foyers de cellules ovalaires, réfringentes, volumineuses, à croissance lente et contenant une volumineuse inclusion intranucléaire séparée d'un halo clair donnant un aspect en "oeil de chouette" et une inclusion intracytoplasmique paranucléaire (70). L'effet cytopathogène n'est décelable qu'après plusieurs cycles de réplication cellulaire, c'est-à-dire qu'un délai de 8 à 20 jours est habituellement nécessaire, mais il peut aller jusqu'à 6 semaines.

\* La mise en évidence du virus par techniques rapides.

Les techniques de diagnostic rapide ont supplanté la technique classique décrite ci-dessus. Celles-ci associent la centrifugation de l'inoculum et la mise en évidence de CMVH dans les cellules infectées par différents procédés immunocytochimiques. Un anticorps monoclonal, dirigé contre les Ag précoces EA et IEA (54), détecte les cellules infectées et est révélé soit par immunofluorescence (cette technique est pratiquée à LIMOGES dans le laboratoire de Virologie du Professeur DENIS), soit par immunoenzymologie dès la 24ème heure du premier cycle de réplication (6).

Outre leur rapidité, ces techniques ont l'avantage d'être quantitatives. La virémie est ainsi démontrée en 48 heures et la virurie en 24 heures. La présence d'une seule cellule infectée dans le sang ou l'urine permet d'argumenter le diagnostic.

c - La détection directe sur produit pathologique en l'absence de culture

\* Microscopie électronique :

Après centrifugation, le virus peut être identifié au microscope électronique à condition que le titre soit supérieur à  $10^6$  /ml. Cette technique n'est pas d'usage courant au diagnostic.

\* préparations cytologiques sur lames

L'infection à CMVH est évoquée au microscope optique à partir de préparations cytologiques ou histologiques sur lame par la présence de cellules géantes ayant une inclusion intra-nucléaire séparée par un large halo clair de la membrane nucléaire. La sensibilité et la spécificité de cette technique est accrue par l'utilisation d'anticorps monoclonaux révélés par immunofluorescence ou immunoperoxydase.

Ces techniques directes peuvent être réalisées sur un prélèvement amniotique (81) (85) (mais également sur un prélèvement de lavage alvéolaire et sur des biopsies diverses), sur un prélèvement placentaire ou sur un culot urinaire d'un nouveau-né.

\* L'antigénémie (à l'étude dans le laboratoire du  
Professeur DENIS à LIMOGES)

Plus récemment, il est possible de détecter la présence d'un antigène viral dans le noyau des polynucléaires neutrophiles des nouveaux-nés virémiques (donc à partir d'un prélèvement sanguin) (38) (108). Cette antigénémie est aussi mise en évidence par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques sur des lames de centrifugation. Cette technique est rapide ; les résultats sont obtenus en 3 heures et elle est quantitative.

\* Méthode d'hybridation

Les acides nucléiques ADN et ARN messagers, extraits des virus ou des leucocytes infectés, sont révélés par hybridation à l'aide d'une sonde génomique moléculaire en dot blot.

Cette technique est moins sensible que la culture. Elle permet de caractériser des souches et donc de différencier réinfection et réactivation. Elle est surtout utilisée pour les études épidémiologiques.

\* la PCR : réaction de polymérisation en chaîne

La technique d'amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne permet de recopier en un à plusieurs millions d'exemplaires un segment de DNA spécifique et donc d'atteindre une sensibilité intéressante (la révélation se fait aussi par hybridation à l'aide de sonde génomique).

Selon les auteurs et les techniques utilisées, cette méthode appliquée aux leucocytes permet de révéler les génomes de virus latents ou bien une virémie avec dans ce cas une sensibilité supérieure à celle de l'isolement (4) (47).

2° - DIAGNOSTIC INDIRECT = SEROLOGIE

Les anticorps sériques apparaissent lors de la primo-infection et persistent indéfiniment. Ils ne préviennent ni des réactivations, ni d'une réinfection par une autre souche exogène.

La sérologie prend toute sa valeur si elle est réalisée sur plusieurs prélèvements faits à 10 - 15 jours d'intervalle.

La réponse humorale lors de la primo-infection est caractérisée par la synthèse d'IgG, d'IgM et parfois d'IgA spécifiques ; les IgM peuvent persister plus de 16 semaines.

a - Détection des IgM

Elle est réalisée par technique ELISA ou par immunocapture. Cette dernière technique permet d'éliminer les fausses réactions positives dues aux facteurs rhumatoïdes ou aux facteurs antinucléaires (48).

b - Détection des IgG

La réaction de fixation du complément utilisée auparavant pour la mise en évidence des anticorps totaux est actuellement abandonnée, car peu sensible, au profit d'autres techniques :

- \* l'agglutination passive de particules de latex sensibilisées à l'antigène CMVH : technique rapide et simple, mais risque de faux négatifs (7) (16).
  
- \* la technique d'immunofluorescence ELISA (réalisée dans le laboratoire du Professeur DENIS à LIMOGES) utilise comme antigène un extrait de noyaux de cellules infectées ou des protéines de matrice : de grande sensibilité, mais coûteuse.
  
- \* Western Blott : l'immunoanalyse des protéines immunogènes extraites des lysats cellulaires infectés et l'étude de la cinétique de la réponse immune aux 10 à 15 principaux immunogènes sont en cours de développement. La détermination des séquences codantes de ces protéines immunogènes et des cibles préférentielles de la réponse immune, leur expression en protéines recombinantes ou en peptides synthétiques donneront le jour à des techniques sérologiques positives, spécifiques et indicatives du caractère primaire ou secondaire de l'infection (59) (80) (83).

## B - INTERPRETATION DES RESULTATS - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE DU NOUVEAU-NE

Le diagnostic virologique repose essentiellement sur l'isolement du virus dans les urines du nouveau-né les premiers jours de vie, mais aussi dans le sang ou le liquide céphalorachidien.

La présence d'IgM chez un nouveau-né au cours des premiers jours de vie n'est qu'un élément de présomption d'infection congénitale. D'après VAN LIERDE et ses Coll. (110), 50 à 80 % des nouveaux-nés ayant une virurie positive ont des IgM anti CMVH.

En effet, selon la date de la contamination in utero, les IgM peuvent apparaître plus tardivement, ce qui implique la nécessité d'un contrôle de sérologie à 10 - 15 jours d'intervalle.

D'autre part en cas d'immaturité immunologique, la présence d'IgM peut être transitoire et difficilement détectable.

Une recherche d'IgM anti CMVH négative ne permet pas de refuser le diagnostic de foetopathie à CMVH, mais doit faire pratiquer un deuxième prélèvement et une recherche d'IgG.

D'autre part, la présence d'IgM et d'IgA anti CMVH dans le sang du cordon signe une infection congénitale : des IgM sont présents dans 89 % des infections congénitales prouvées par une virurie positive du nouveau-né. Un taux élevé et leur persistance sont corrélés à l'infection symptomatique et à sa gravité (39) (40).

La présence d'IgG chez un nouveau-né, comme dans l'observation n° 2, fait discuter l'origine des anticorps.

En effet, il convient de distinguer les IgG d'une mère séropositive transmis à son enfant, des IgG propres du nouveau-né. Il est alors souhaitable de réaliser une sérologie chez la mère (ce qui n'a pas été fait dans l'observation n° 2) et de comparer le taux d'IgG à celui de l'enfant. Si le taux IgG de l'enfant est nettement supérieur : il est fort probable que nous soyons en présence d'une infection congénitale. Sinon, et dans tous les autres cas, il faut réaliser des sérologies dans les mois à venir afin de suivre les courbes d'évolution des IgG chez l'enfant. En sachant que si leur taux se maintient ou s'il se majore, nous sommes probablement en présence d'une contamination. S'il diminue progressivement, il faut penser à une transmission des anticorps par la mère.

En cas de découverte tardive de signes pathologiques évocateurs d'une infection congénitale à CMV, des Ac précipitants sont présents à titre élevé avec une anti P49 abondante, qui semble uniquement présente chez l'enfant symptomatique (69).

Il reste difficile, voire impossible de différencier une infection post-natale d'une infection congénitale quand on ne dispose pas de prélèvements faits dans la période néonatale.

L'infection congénitale asymptomatique est établie par la mise en évidence d'une virurie positive dans les 2 premières semaines de la vie, mais la recherche de la virurie par isolement est de pratique trop peu courante et trop coûteuse pour être utilisée à large échelle (nous y reviendrons dans chapitre ultérieur).

#### IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant un nouveau-né atteint d'un syndrome ictéro-hémorragique avec hépatosplénomégalie, le diagnostic de foetopathie à CMVH doit être évoqué d'emblée. Cependant, il faudra éliminer :

- une incompatibilité par iso-immunisation Rhésus ou ABO en recherchant des agglutinines irrégulières,
- une toxoplasmose congénitale. Les symptômes sont voisins, cependant s'il y a des calcifications cérébrales, elles sont plus disséminées dans le cortex cérébral et la microcéphalie est plus rare. Les tests sérologiques feront le diagnostic, mais les deux infections peuvent coexister.
- l'herpès du nouveau-né, qui est plus rare que l'infection à CMVH, peut être différencié par les études virologiques. Il s'accompagne de quelques vésicules cutanées cliniquement évocatrices.
- la rubéole congénitale peut reproduire les mêmes manifestations cliniques que la foetopathie à CMVH à l'exception des calcifications périventriculaires. Elle est fréquemment associée à une malformation congénitale ou à une cataracte, et la chorioretinite de la rubéole est différente : plus diffuse, d'aspect "poivre et sel". Les sérologies feront le diagnostic.
- une septicémie du nouveau-né à streptocoques B, à listeria monocytogènes ou à entérobactéries. Le diagnostic est confirmé par la positivité des hémocultures de la mère, du nouveau-né et du sang du cordon.
- une syphilis congénitale ne sera qu'exceptionnellement soupçonnée en présence d'images d'ostéochondrite et d'épiphyse des os longs. Seule, la pratique des sérologies permettra de confirmer cette hypothèse.

## V - TRAITEMENT

### A - TRAITEMENT SPECIFIQUE

Bien qu'aucune thérapeutique antivirale efficace n'ait été utilisée en clinique chez le nouveau-né atteint d'une foetopathie à CMVH, divers agents antiviraux ont été préconisés dans l'attente d'un traitement efficace (23). Il s'agit :

- des dérivés nucléotidiques :  
iodoxuridine, floxuridine, cytosine, arabinoside, adenine, acyclovir.

Aucun de ces traitements n'a d'action clinique bénéfique chez le nouveau-né infecté et leur taux de toxicité est élevé.

- d'INTERFERON

En 1966, il y eut des essais, afin de traiter les foetopathies à CMVH, d'administration intraveineuse d'INTERFERON humain d'origine lymphocytaire. L'administration d'un tel traitement pendant une durée de 10 jours a permis d'entraîner une disparition transitoire de la virurie, mais la virémie persistait.

- les facteurs de transfert

L'administration répétée de facteurs de transfert préparés à partir des lymphocytes d'un sujet ayant une bonne immunité cellulaire contre le CMVH a permis d'obtenir la guérison d'une chorioretinite évolutive survenue dans les suites d'une greffe de rein. Aucune étude n'a été portée concernant la foetopathie à CMVH.

- récemment un dérivé de l'ACYCLOVIR, le GANCYCLOVIR (CYMEVAN\* des laboratoires SYNTHEX)

Ce dernier produit a été retenu comme ayant une activité in vitro contre le CMVH. Il agit en bloquant la production de DNA viral en s'opposant à la DNA-polymérase.

Des études contrôlées et non contrôlées limitées à des adultes immunodéprimés et à des sujets HIV+ ont montré que cette molécule était efficace cliniquement pour traiter certaines manifestations des maladies à CMVH en particulier les chorioretinites et les atteintes intestinales. Le GANCYCLOVIR diminue la sécrétion urinaire du virus et le taux de virémie pendant son administration, mais cette action cesse à l'arrêt du traitement entraînant une récurrence de la maladie. Un traitement continu peut être proposé, mais cette éventualité est limitée par sa toxicité (23) essentiellement médullaire (risque de leuconéutropénie, anémie, thrombopénie) ce qui limite son utilisation.

Aucune étude sur l'utilisation de GANCYCLOVIR pour le traitement des infections congénitales ou péri-natales à CMVH n'a été conduite.

- le FOSCARNET (FOSCAVIR\* des laboratoires ASTRA)

Il s'agit d'un antiviral qui réduit la réplication virale in vitro en s'opposant à la DNA-polymérase.

L'utilisation de cette molécule est limitée par l'existence d'une néphrotoxicité importante (23). Elle est actuellement considérée comme un traitement expérimental et ne pourrait en aucun cas être utilisée dans le traitement des enfants infectés.

#### B - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Actuellement, il n'y a pas de traitement spécifique efficace, les traitements sont donc symptomatiques :

- transfusion de sang pour anémie,
- transfusion de plaquettes pour thrombopénie,
- exsanguino transfusion en cas d'hémolyse sévère ou de coagulopathie de consommation,
- antibiothérapie adaptée en cas de surinfection bactérienne.

CHAPITRE III :  
LES MESURES PREVENTIVES  
ACTUELLEMENT PROPOSEES

En raison de la gravité de la maladie congénitale, des inclusions cytomégaliqes du nouveau-né, de ses complications évolutives et de l'échec de toute tentative thérapeutique spécifique, en raison de la fréquence des infections congénitales asymptomatiques et du risque important de séquelles neurologiques et neurosensorielles graves, quels sont actuellement les moyens de prévention de cette maladie ?. Quelles sont les possibilités et quel est l'intérêt d'un dépistage chez l'enfant et la femme, et quel avenir peut on espérer d'une vaccination ?.

## I - INTERET DU DEPISTAGE D'UNE INFECTION A CMVH CHEZ LE NOUVEAU-NE

### **A - INTERET DE DEPISTAGE (55)**

Selon MAZERON et PEROL, il est souhaitable d'organiser le dépistage de l'infection congénitale chez le nouveau-né ; cela paraît une évidence chez un nouveau-né symptomatique et cela semble tout à fait convaincant chez un nouveau-né asymptomatique pour les raisons suivantes :

- passé 3 semaines de vie, il est très difficile de différencier une infection post-natale d'une infection congénitale ; or, le pronostic est très différent. l'infection post-natale (hormis l'infection post-transfusionnelle du prématuré) n'entraîne pas de séquelles neurosensorielles.
- en cas de découverte d'une surdité, d'un retard psychomoteur ou d'une autre anomalie au cours de la première année de vie, il est difficile d'établir le rôle d'une infection congénitale à CMVH étant donné la fréquence de l'infection post-natale. Cette distinction est pourtant essentielle dans l'intérêt des familles, d'un projet parental ultérieur et l'intérêt de l'enfant atteint.

- la précocité de la prise en charge d'un handicap, en particulier la surdité, conditionne l'adaptation sociale et le niveau des acquis relationnels et intellectuels. Les troubles de l'infection congénitale à CMVH sont progressifs, liés à une infection chronique et évolutive et sans doute justiciable d'un traitement antiviral approprié. Le CYMEVAN\* (ganciclovir ou DHPG), le FOSCARNET\* (PFA ou phosphonofornate) ont montré leur intérêt dans le traitement des immunodéprimés (12). Des molécules moins toxiques sont à l'étude (84). En rappel, ces deux molécules, en raison de leur toxicité, ne sont pas utilisées chez le nouveau-né.
  
- enfin, le nouveau-né infecté est un exréteur de virus : il peut donc être à l'origine de contaminations horizontales qui sont facilement évitables par des mesures d'hygiène simples, sans être pour autant cause de discrimination. Les molécules antivirales, en contrôlant l'excrétion virale (12), pourraient contribuer à diminuer ce risque.

## B - LES MOYENS

Le dépistage peut être réalisé par :

- 1 - la recherche de la virurie et de l'excrétion salivaire dès la naissance.

La virurie est démontrable par isolement. Le résultat est obtenu dans les 24 heures, mais cette technique connaît un certain nombre de limites : elle exige de bonnes conditions de conservation pour la viabilité du virus dans l'urine. D'autre part, la disponibilité des cultures cellulaires est trop coûteuse pour être généralisée.

- 2 - les techniques sérologiques.

La recherche d'un taux élevé d'IgM dans le sang du nouveau-né a l'intérêt de dépister les diverses infections ayant pu survenir in utéro. Cette quantification est simple, mais la sensibilité et la spécificité de ce critère sont faibles. Un taux d'IgM supérieur ou égal à 20 mg/dl ne serait observé que chez un tiers des nouveau-nés dont l'infection congénitale à CMVH est prouvée par l'observation d'une virurie (55).

3 - la recherche de facteurs rhumatoïdes.

La recherche des facteurs rhumatoïdes (IgM anti IgG) détecte 40 % des infections congénitales à CMVH infracliniques avec moins de 1 % de faux résultats positifs, à condition de prendre en considération le fait que des facteurs rhumatoïdes sont également élaborés dans la rubéole, la toxoplasmose, la syphilis congénitale et à la fin du premier mois de vie chez les enfants non infectés (55).

4 - la recherche d'AgCMVH dans l'urine du nouveau-né par technique immunoenzymatique n'a pas été réalisable jusqu'à présent puisque la  $\beta_2$  microglobuline recouvre les virions et masque les sites antigéniques.

5 - enfin, la recherche des acides nucléiques viraux dans les urines est en cours de développement.

**II - DEPISTAGE DE L'INFECTION CONGENITALE A CMVH**  
**IN UTERO : LES PREUVES DE TRANSMISSION DE**  
**L'INFECTION AU FOETUS**

**A - LES ARGUMENTS BIOLOGIQUES**

La détection de la répllication du CMVH chez la femme en cours de grossesse n'apporte pas la preuve de transmission au foetus.

En présence de signes cliniques ou d'antécédents d'infection à CMVH, l'observation d'une virurie ou de CMVH dans les sécrétions génitales n'est qu'un argument de potentialité contaminatrice dont la fréquence ne permet aucun pronostic.

L'observation d'une virémie à l'occasion de signes cliniques de primo-infection ou dans des circonstances particulières (greffes d'organe par exemple) traduit, certes, la dissémination hémotogène et suggère l'infection du placenta et du foetus, mais n'affirme pas la contamination au foetus.

\* Prélèvement de liquide amniotique : la détection du virus ou des structures virales dans le liquide amniotique recueilli par amniocentèse à partir de la 8ème - 10ème semaine, témoigne de la transmission et de l'excrétion virale du foetus (25) (44), mais ne saurait préjuger du degré de répllication dans les organes de l'enfant et les conséquences.

\* Prélèvement et sérologie sur sang foetal

La disponibilité d'un échantillon de sang foetal, obtenu par cordocentèse au delà de la 17ème - 20ème semaine, permet d'affirmer l'infection du foetus in utero en détectant des virus, des IgM spécifiques et surtout des stigmates indirects de l'atteinte foetale : thrombopénie, augmentation des gammaGT... Toutefois, en dehors des risques propres de la cordocentèse (1 à 2 %), celle-ci pourrait assurer la transmission du virus ; elle n'est donc pas conseillée (55).

D'autre part, la recherche d'IgM spécifiques dans le sang du cordon est couteuse et nécessite le contrôle d'un résultat positif sur le sérum du nouveau-né de 24 à 48 h afin d'exclure la contamination du sang du cordon par du sang maternel après fuite placentaire. Un taux élevé d'IgM dans le sang du cordon est observé chez 3 % des nouveaux-nés en l'absence d'infection.

## B - LES CRITERES ECHOGRAPHIQUES

L'absence de marqueurs biologiques d'infection symptomatique du fœtus rend d'autant plus utile la surveillance échographique.

L'échographie biométrique foetale permet le diagnostic des retards de croissance du fœtus susceptible d'être infecté par le CMVH et l'étude échographique des structures cérébrales peut révéler des lésions anténatales.

On peut soupçonner une foetopathie devant :

- un retard de croissance intra-utérin,
- une hypotrophie avec microcéphalie,
- une dilatation ventriculaire,
- une ascite exceptionnellement,
- des malformations.

Bien qu'il n'existe aucun critère échographique spécifique d'une infection à CMVH, l'existence de ces signes doit faire pratiquer certaines recherches notamment une recherche biologique de maladie congénitale à CMVH.

### III - DEPISTAGE D'UNE INFECTION A CMVH CHEZ LA FEMME. DOIT-ON ETABLIR UN STATUT IMMUNITAIRE CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER ?

Pour répondre à cette question, il est nécessaire d'apprécier non seulement le potentiel informatif des tests sérologiques, mais encore les bénéfiques et/ou les effets pervers apportés par la connaissance du statut immunitaire de la femme par rapport au CMVH.

Quelles mesures préventives, quelle attitude thérapeutique éventuelle, découleraient de cette connaissance ?.

## A - DANS LE CAS OU LA FEMME EST SERONEGATIVE AVANT LA CONCEPTION

Il convient alors de mettre en oeuvre tous les moyens nécessaires pour prévenir d'une éventuelle contamination.

### 1 - ASSURER LA PREVENTION D'UNE PRIMO-INFECTION

\* En premier lieu, prévenir d'une infection à CMVH par transfusion sanguine en sélectionnant les donneurs séro-négatifs (114), ou en utilisant des globules rouges déglycérólés (17) ou du sang déleucocyté (8) (35).

Toute transfusion en cours de grossesse, toute transfusion intra-utérine de nouveau-né, prématuré ou non, même né de mère séropositive, doivent être de sang séronégatif ou déleucocyté.

Ces mesures sont impératives et tant qu'elles ne sont pas respectées partout et toujours, il est bon que la connaissance du statut immunitaire de la jeune femme permette de sensibiliser son entourage familial et médical à ce risque particulièrement élevé.

\* D'autre part, nous connaissons maintenant la transmission par voie sexuelle de cette infection et la prévention de la contamination doit être assurée par l'usage de préservatifs : il est des circonstances où cette notion peut être utile notamment à une jeune femme particulièrement exposée par la primo-infection symptomatique récente de son partenaire et motivée par l'attente d'un enfant ou désir d'enfant, d'autant plus que dans cette éventualité, il est sage de différer la grossesse pendant quelques mois.

\* Enfin, il conviendra d'observer des pratiques d'hygiène rigoureuses en évitant les contacts avec les excréments des jeunes enfants notamment pour les femme travaillant dans des garderies, collectivités d'enfants ou services de pédiatrie.

La séronégativité constatée chez la jeune femme travaillant dans un environnement où circule le CMVH est une occasion de rappeler le risque encouru en cas de grossesse et de responsabiliser les comportements du personnel. Par contre, cette connaissance peut être angoissante ou perturber la vie quotidienne d'une femme qui préfère écarter les sources de contaminations potentielles pour un risque théorique mal défini.

## 2 - DESPISTER UNE EVENTUELLE PRIMO-INFECTION EN COURS DE GROSSESSE

\* En présence d'un syndrome mononucléosique chez une femme enceinte ou d'une pathologie foetale évocatrice, il convient de rechercher une étiologie. Le rôle du CMVH sera confirmé par la mise en évidence :

- d'une sérologie significative, c'est-à-dire un titre d'Ac multiplié au moins par 4 sur 2 prélèvements sanguins faits à 15 jours d'intervalle. L'obligation légale faite aux laboratoires de conserver par congélation à moins 30°C les sérums pendant 1 an doit permettre - dans le cas où le sérum précédant la grossesse ou prélevé à son début témoigne de l'absence d'Ac - de détecter une séroconversion et de dater la primo-infection quand l'intervalle entre les 2 sérums est court (55).
- d'autre part, la recherche d'une virémie ou d'une virurie.
- et la recherche d'IgM sériques spécifiques qui a été proposée comme critère diagnostique de la primo-infection au cours de la grossesse (40). Leur présence témoigne en

effet d'une infection active, mais ils ne sont présents que dans 73 % des infections primaires, peuvent persister pendant des mois (33) et sont également retrouvés dans 11 à 73 % des infections secondaires (62) (99). Leur présence n'est donc pas un critère fiable de primo-infection sauf chez la femme antérieurement connue comme séronégative ; c'est-à-dire en cours de séroconversion, chez qui seule, ce dosage sera demandé.

Le dosage d'IgM anti p 60-66 et anti p 100 serait un bon marqueur de primo-infection (13) (50), ainsi que la détection d'IgM dirigés contre la protéine structurale p 45-47 localisée à la surface de la capsid (13). Mais ces techniques d'immunoanalyse sont encore peu appliquées au diagnostic des infections en cours de grossesse.

Au cas où la primo-infection chez la femme enceinte est confirmée par séroconversion et si la virémie est positive à CMVH, aucun traitement efficace n'est possible à ce jour. En admettant qu'à l'avenir, on dispose d'une molécule efficace, non toxique, administrable à une femme enceinte, il faudrait prouver que son administration empêche la transmission in utero. De plus, les molécules actuelles inhibent la réplication des virus, mais n'assurent pas leur éradication.

L'interruption volontaire de grossesse ne semble pas justifiée sur le plan statistique (101). Cette décision conduirait à l'avortement de beaucoup d'enfants qui auraient été normaux. Cependant, la femme et le couple doivent être dûment informés des risques.

\* En l'absence de signes cliniques évocateurs, la recherche d'une séroconversion par une sérologie mensuelle serait à l'origine d'un plus grand nombre de diagnostics erronés que de diagnostics de primo-infection.

## B - DANS LE CAS OU LA FEMME EST SEROPOSITIVE AVANT LA CONCEPTION

D'après l'étude de MAZERON et PEROL (55), il n'est pas possible d'éliminer totalement l'éventualité d'une infection congénitale par réinfection ou réactivation endogène. Cette question intéresse surtout la femme ayant des antécédents de primo-infection pathologique ou qui a un enfant atteint d'infection congénitale à CMVH. Nous ne disposons pas de moyens biologiques ou génétiques permettant d'identifier les facteurs conditionnant la transmission et la pathogénicité, ni de moyens pour prévenir une réactivation.

Il est habituel, mais empirique, de lui conseiller d'attendre quelques mois avant la conception, mais cette attitude ne repose sur aucune donnée objective autre que la connaissance de l'action immunosuppressive de cette infection et de la persistance de l'excrétion après une infection aigue.

### **\* faut-il réaliser une surveillance ? et laquelle ?.**

Actuellement, aucune surveillance particulière que celle d'une grossesse normale ne s'impose, hormis peut-être une surveillance échographique plus serrée et une psychothérapie.

La recherche d'IgM spécifiques est à proscrire absolument car, ni un résultat négatif ou ni un résultat positif n'ont de valeur prédictive suffisante de "rassurant" ou "d'inquiétant" et n'ont pas de sanction thérapeutique.

Les recherches de virurie sont aussi à proscrire car la constatation d'une virurie ne peut être qu'un facteur d'inquiétude pour la femme et n'est indicateur ni de transmission, ni de pathogénicité.

Pour conclure, dépister chez toutes les femmes enceintes, ou susceptibles de l'être, une infection à CMVH lors d'une première visite est à proscrire car c'est le plus mauvais moment pour le faire. D'autre part, la connaissance du statut immunitaire avant la grossesse ou à son début a un intérêt limité et peut avoir des conséquences psychologiques néfastes chez la femme.

Plus particulièrement, l'étude du statut immunitaire a été réalisée chez les femmes travaillant dans des crèches, garderies et auprès de soignantes (milieu hospitalier...). Celui-ci n'a d'intérêt que si les souches de CMVH sont isolées et caractérisées par leur profil de restriction de façon à établir l'identité ou la non identité des souches isolées des enfants et de la souche acquise par un membre du personnel.

#### **IV - EBAUCHE D'UNE POLITIQUE DE PREVENTION DES INFECTIONS CONGENITALES A CMVH ET VACCINATION**

##### **A - MESURES GENERALES**

Le contrôle des infections congénitales à CMVH est nécessaire, mais il ne passe pas par le dépistage sérologique. Il ne sera possible qu'au prix de recherches importantes (78).

La compréhension des mécanismes de défaillance immunitaire, qui conditionnent la transmission du virus de la mère au fœtus et du développement dans un nombre limité de cas d'une répllication virale invasive et chronique, conditionne les progrès thérapeutiques.

Le dépistage des nouveaux-nés infectés in utero serait souhaitable. Il ne sera possible de le généraliser que lorsque des techniques directes rapides et simples de recherche du virus et de ses structures, auront été développées.

Les dons de sang au bénéfice de femmes enceintes, des foetus in utero et des nouveaux-nés doivent impérativement provenir de donneurs séronégatifs ou être déleucocytés. Si la femme est séronégative, cette mesure est particulièrement impérative. Une recherche de la transmission possible du CMVH par insémination artificielle devrait être conduite.

L'arme indispensable est représentée par une vaccination qui devient l'objet du dernier chapitre.

## **B - VACCINATION**

Actuellement, deux types de vaccins vivants ont été étudiés depuis une dizaine d'années : la souche AD169 isolée en Angleterre par ELEK et STERN (30) et le vaccin TOWNE mis en évidence par PLOTKIN et ses collaborateurs (74) (75) aux USA.

Un troisième vaccin composé de sous unités virales est à l'étude.

### **1 - LA SOUCHE TOWNE**

Elle a été isolée après culture de CMVH sur des fibroblastes embryonnaires issus de la 125ème réplique.

#### **\* Etude de la réaction vaccinale**

Le vaccin fût administré par voie sous cutanée chez des sujets volontaires en bonne santé et chez des candidats à la transplantation rénale (72).

Il entraîne une stimulation de l'immunité humorale par la formation d'Ac et une réaction de l'immunité cellulaire par prolifération des lymphocytes ; deux semaines après l'administration, une réaction locale au site d'inoculation se produit : érythème et induration ; par contre aucune réaction systémique.

\* L'efficacité vaccinale

Elle a tenté d'être démontrée chez des sujets candidats à une transplantation rénale. L'expérimentation fut réalisée en double aveugle (36). L'estimation de l'infection et le développement de la maladie à CMVH fût donc étudiée au sein des transplantés que l'on a réparti en 3 groupes selon qu'ils étaient séropositifs avant la greffe, séronégatifs ayant reçu la souche vaccinale et séronégatifs ayant reçu un placebo.

La maladie toucha 6 % des sujets du premier et deuxième groupe alors qu'elle atteint 35 % des candidats ayant reçu un placebo (73) (76).

\* Les risques de l'administration d'un vaccin vivant

Après une étude au sein d'une population de candidats à la transplantation, d'autres études satisfaisantes furent réalisées dans des populations de sujets en bonne santé.

L'intérêt de ce vaccin étant entre autre la prévention des infections congénitales à CMVH, il serait alors nécessaire de l'étudier chez des femmes en âge de procréer. Cependant, les différentes études se sont heurtées au problème de l'utilisation d'une souche vivante, pouvant être dangereuse à cause de son pouvoir oncogène et capable d'être réactivée de part la latence de cette souche vivante. D'autre part, on ne connaît pas suffisamment l'efficacité et sa durée pour l'employer à des fins préventives.

## 2 - LA SOUCHE AD 169

La souche AD 169 (105) fût administrée à 22 jeunes femmes qui ont été suivies pendant 8 ans.

Il a été remarqué, après l'administration du vaccin et comme pour la souche TOWNE, une efficacité immunologique avec réponse humorale par production d'Ac et réponse cellulaire. Cependant, au bout de 8 années, les Ac et les lymphocytes ont disparu de 50 %.

Les mêmes problèmes qu'avec la souche TOWNE se posent : le risque oncogène, l'efficacité et la durabilité de la protection et la protection contre une éventuelle réinfection.

Autant de questions non résolues qui n'ont pas permis l'utilisation des deux souches.

## 3 - SOUS UNITES VACCINALES

Actuellement, des travaux de biologie moléculaire intensifs sont orientés sur l'élaboration de particules virales immunogènes non infectantes qui confèreraient une protection contre la primo-infection.

L'enveloppe du virus contient un certain nombre de glycoprotéine capable de neutraliser des épitopes. Actuellement, l'intégrité du génome viral est connue et 20 à 30 % de ce génome a pu être séparé en séquences (18) (68). La glycoprotéine gB a été isolée et démontrée comme étant capable de provoquer la formation d'Ac neutralisants et d'entraîner une réponse spécifique de prolifération lymphocytaire (37).

Cette étude semblerait être d'avenir pour l'espoir d'un vaccin.

CONCLUSION

Notre travail a permis de mettre en évidence le risque foetal et néo-natal d'une infection maternelle à CMVH. Ce risque, bien que reconnu par tous, reste controversé si l'on cherche à chiffrer la fréquence et à établir les diverses manifestations cliniques précoces et tardives.

Il nous semble actuellement difficile de pouvoir répondre à la question fondamentale : l'infection à CMVH doit-elle faire l'objet d'un dépistage, d'un diagnostic, de mesures préventives chez les femmes enceintes ?.

- D'une part, une infection primaire sur 10 entraîne une pathologie foetale ; cette faible proportion écarte l'application d'une sérologie systématique, si pratiquement elle était réalisable.
- Mais, d'autre part, le diagnostic de séroconversion, et donc de primo-infection, conduirait à un suivi plus étroit de l'enfant et à un dépistage précoce d'un éventuel handicap.
- Ces différents points demeurant insolubles doivent motiver la recherche, notamment en biologie moléculaire, et la connaissance actuelle de l'intégralité du génome du CMVH laisse espérer une vaccination prochaine efficace.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADLER S.P..  
Molecular epidemiology of cytomegalovirus viral transmission among children attending a day care center, their parents and caretakers.  
J. Pediatr. ; 1988, 112 : 366 - 372.
  
- 2 - AHLFORS K., FORSGREN M., IVARSSON S.A., JONHSSON T., SVANBERG L..  
Congenital cytomegalovirus infection : on the relation between type and time of maternal infection and infant's syndrome.  
Scand. J. Infect. Dis. ; 1983, 15 : 129 - 138.
  
- 3 - AHLFORS K., IVARSSON S.A, HARRIS S., SVANBERG L., HOLMQVIST R., LERNMARK B., THEANDER G..  
Congenital cytomegalovirus infection and disease in Sweden and the relative importance of primary and secondary maternal infections.  
Scand. J. Infect. Dis. ; 1984, 16 : 129 - 137.
  
- 4 - ALAIN ALBERTINI S., MAZERON M.C., MORINET F., PEROL Y..  
Diagnostic value of the polymerase chain reaction for cytomegalovirus viremia detection in bone marrow transplant recipients.  
Progress in Cytomegalovirus Research ; 1991 : 109 - 112.
  
- 5 - ALIX D., GOUEDARD H., LEROY J., BALOUET G., BELLET M., DANTOINE G., TIEUGOU L., CHASTEL Cl., CASTEL Y..  
Calcifications hépatiques et anomalies osseuses dans une infection anténatale à cytomégalovirus.  
Arch. Franç. Péd. ; 1977, 34 : 882 - 890.
  
- 6 - ALPERT G., MAZERON M.C., COLIMON R., PLOTKIN S..  
Rapid detection of human cytomegalovirus in the urine of humans.  
J. Infect. Dis. ; 1985, 152 : 631 - 633.

- 7 - ANDREU G., BIERLING P., BROSSARD Y., DESAINT C.,  
FOUCAULT C., GIRARD M., GLUCKMAN E., HUART J.J., JANOT C.,  
MAGNIEZ M., MARINIERE A.M., PEROL Y., POULIQUEN A..  
Dépistage des donneurs de sang CMV négatifs, comparaison  
des tests.  
XIVème Congrès de la Société Nationale de Transfusion  
Sanguine ; RENNES, 22 - 24 Juin 1988.
  
- 8 - ANDREU G., MARINIERE A.M., FRETZ C., EMILE J.F..  
Infections à cytomégalo virus post-tranfusionnelles :  
incidence et moyens de prévention.  
Rev. Fr. Transfus. Hemobiol. ; 1991, 34 : 213 - 232.
  
- 9 - ASTRUC J., BEGUE P..  
Infections à cytomégalo virus. Pathologie infectieuse de  
l'enfant.  
Flammarion Médecine Sciences ; 1988 : 170 - 172.
  
- 10 - AYMARD M., GIBERT R., BRIGAUD M., TARDY J.C., DESTORS J.M.,  
AUDRA P., DARGENT D..  
Risques pour l'enfant de l'infection à cytomégalo virus de la  
mère.  
Méd. Mal. Infect. ; 1983, 13 : 614 - 620.
  
- 11 - BALFOUR Cl., BALFOUR H.H..  
Cytomegalovirus is not an occupational risk for nurses in  
renal transplant and neonatal units.  
JAMA ; 1986, 256 : 1909 - 1914.
  
- 12 - BALFOUR H.H..  
Management of cytomegalovirus disease with antiviral drugs.  
Rev. Infect. Dis. ; 1990, 12 : S849 - S860.
  
- 13 - BASSON J., TARDY J.C., AYMARD M..  
Pattern of anticytomegalovirus IgM antibodies determined by  
immunoblotting. A study of kidney graft recipients developing  
a primary or recurrent CMV infection.  
Arch. Virol. ; 1989, 108 : 259 - 270.

- 14 - BERENBERG W., NANKERVIS G..  
Long term follow up of cytomegalovirus disease of infancy.  
Pediatrics ; 1970, 46 : 403 - 410.
  
- 15 - BOUE A., CABAU N..  
Epidemiologie des infections par le cytomégalovirus.  
Nouv. Presse Méd. ; 1978, 7 : 3135 - 3139.
  
- 16 - BOOTH J.C., KANGRO H.O., LIU K.M., EL MOHANDES L.,  
TRYHORN Y.S..  
Discordant results obtained on testing sera from immuno-  
compromised patients for cytomegalovirus IgG by enzyme linked  
immunoabsorbent assay and radioimmunoassay.  
J. Virol. Methods ; 1989, 26 : 77 - 90.
  
- 17 - BRADY M..T., MILAM J.D., ANDERSON D.C., HAWKINS E.P.,  
SPEER M.E., SEAVY D., BIJOU H., YOW M.D..  
use of deglycerolized red blood cells to prevent post  
transfusion infection with cytomegalovirus in neo-nates.  
J. Infect. Dis. ; 1984, 150 : 334 - 339.
  
- 18 - BRITT W.J..  
Neutralizing antibodies detect a disulfide linked  
glycoprotein complex within the envelope of human  
cytomegalovirus.  
Virology ; 1984, 135 : 369 - 378.
  
- 19 - BRITT W.J., VUGLER L.G..  
Antiviral antibody responses in mothers and their newborn  
infants with clinical and subclinical congenital  
cytomegalovirus infections.  
J. Infect. Dis. ; 1990, 161 : 214 - 219.
  
- 20 - CALAMY G..  
Les infections à cytomégalovirus.  
Concours Médical ; 1974, 96 : 4212 - 4219.

- 21 - CALAMY C., MILLE C., BARTHEZ J.P..  
Les infections à cytomégalo­virus chez le sujet sain.  
Méd. Mal. Infect. ; 1988, 18 n° spécial : 33 - 41.
- 22 - CAMERON J.M., PRESTON C.M..  
Comparison of the immediate early polypeptides of human  
cytomegalovirus isolates.  
J. Gen. Virol. ; 1981, 54 : 421 - 424.
- 23 - CHARLES A., ALFORD, STAGNO S., ROBERT F. PASS R.F. and  
WILLIAM J. BRITT.  
Congenital and perinatal cytomegalovirus infections.  
Reviews of infections diseases, vol. 12, supp. 7 ;  
September-october 1990 : S750 - S751.
- 24 - CONBOY T.J., PASS R.F., STAGNO S. and Al..  
Intellectual developpment in school aged children with  
asymptomatic congenital cytomegalovirus infection.  
Pediatrics ; 1986, 77 : 801 - 806.
- 25 - CORDOVI-VOULGAROPOULOS L. ;  
Diagnostic de l'infection congénitale à cytomégalo­virus.  
A propos d'une observation.  
Thèse de Doctorat en médecine ; Faculté de Médecine  
Saint-Antoine, PARIS 1987.
- 26 - DAVIS L.E., TWEED G.V., CHIN T.D.Y., MILLER G.L..  
Intrauterine diagnosis of cytomegalovirus infection :  
viral recovery from amniocentesis fluid.  
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 1971, 109 : 1217 - 1219.
- 27 - DEMMLER G.J., YOW M.D., SPECTOR S.A., REIS S.G., BRADY M.T.,  
TABER L.H., ANDERSON D.C..  
Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals  
caring for infants and children.  
J. Infect. Dis. ; 1987, 156 : 9 - 16.

- 28 - DWORSKY M.E., WELCH K., CASSADY G., STAGNO S..  
Occupational risk for primary cytomegalovirus infection.  
N. Engl. J. Med. ; 1983, 309 : 950 - 953.
- 29 - ELCHARDUS J.F., LABRUNE B., RIBIERE M., MALLET R..  
Localisation encéphalique de la maladie généralisée des  
inclusions cytomégaliqes du nouveau-né.  
Ann. Pediatr. ; 1971, 18, n° 5 : 390 - 398.
- 30 - ELEK S.D., STERN H..  
Development of a vaccine against mental retardation caused by  
cytomegalovirus infection in utero.  
Lancet ; 1974, 1 : 1 - 5.
- 31 - ENDERS G..  
Infektionen und impfungen in der Schwangerschaft.  
Erhan and Schwarzenberg, München ; 1988.
- 32 - FRIEDMAN H.M., LEWIS M.R., NEMEROFISKY D.M., PLOTKIN S.A..  
Acquisition of cytomegalovirus infection among female  
employers at a pediatric hospital.  
Pediatr. Infect. Dis. ; 1984, 3 : 233 - 235.
- 33 - GARTNER L., KUNKEL M., OBERENDER H..  
Persistence of IgM antibodies to cytomegalovirus induced  
late antigen in pregnancy and post partum.  
Arch. Virol. ; 1983, 27 : 86 - 88.
- 34 - GIBERT R., BRIGAUD M., ALLARD J.P., AUDRA M., DARGENT D.,  
AYMARD M..  
Risque de transmission de l'infection à cytomégaloovirus de  
la mère au nouveau-né.  
Ann. Méd. Interne ; 1987, 138 (5) : 350 - 352.

- 35 - GILBERT G.L., HAYES K., HUDSON I.L., JAMES J..  
And the neonatal cytomegalovirus infection study group :  
prevention of tranfusion acquired cytomegalovirus infection  
in infants by blood filtration to remove leukocytes.  
Lancet ; 1989 i : 1228 - 1231.
- 36 - GLAZER J.P., FRIEDMAN H.M., GROSSMAN R.A., STARR S.E. et Al..  
Live cytomegalovirus vaccination in renal transplant  
candidates : a preliminary trial.  
Ann. intern. med. ; 1979, 91 : 676 - 683.
- 37 - GÖNCZÖL E., HUDEEZ F., IANACONE J., DIETZ SCHOLD B.,  
STARR S., PLOTKIN S.A..  
Immune responses to isolated human cytomegalovirus envelope  
proteins.  
J. Virol. ; 1986, 58, 661 - 664.
- 38 - GREFTE J.M.M., VAN DER GIESSEN M., VAN DER GUN B.T.F.,  
VAN SON W.J., THE T.H..  
The predominant viral antigen present in blood leucocytes  
during an active cytomegalovirus infection is the lower  
matrix proteïn pp 65.  
Progress in CMV research ; 1991 : 233 - 236.
- 39 - GRIFFITHS P.D., STAGNO S., PASS R.F., SMITH R.J.,  
ALFORD C.A..  
Congenital cytomegalovirus infection : diagnostic and  
prognostic significance of the detection of specific  
immunoglobulin M antibodies in cord serum.  
Pediatrics ; 1982, 69 : 544 - 549.
- 40 - GRIFFITHS P.D., STAGNO S., PASS R.F., SMITH R.J.,  
ALFORD C.A..  
Infection with cytomegalovirus during pregnancy : specific  
IgM antibodies as a marker of recent primary infection.  
J. Infect. Dis. ; 1982, 145 : 647 - 653.

- 41 - HANSHAW J.B..  
Cytomegalovirus in "infectious diseases of the fetus and newborn infant".  
Edited by REMINGTON J.S. and KLEIN J.O., W.S. Saunders Company Edit., PHILADELPHIE ; 1976.
- 42 - HANSHAW J.B., DUDGEON J.A. (Eds).  
Viral diseases of the fetus and newborn.  
PHILADELPHIE, W.B. Saunders Co ; 1978.
- 43 - HEILBRONN R., JAHN G., BÜRKLE A., FREESE V.K., FLECKENSTEIN B., ZUR HAUSEN H..  
Genomic localization sequence analysis, transcription of the putative human cytomegalovirus. DNA polymerase gene.  
J. Virol. ; 1987, 61 : 119 - 124.
- 44 - HIUKESHOKEN F.J.M., WALLENBURG H.C.S., JAHODA M.G.J..  
Diagnosis of severe fetal cytomegalovirus infection from amniotic fluid in the third trimester of pregnancy.  
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 1982, 142 : 1053 - 1054.
- 45 - HUANG E.S., ALFORD C.A., REYNOLDS D.W., STAGNO S., PASS R.F..  
Molecular epidemiology of cytomegalovirus infections in women and their infants.  
N. Engl. J. Med. ; 1980, 303 : 958 - 962.
- 46 - JAHN G., KNUST E., SCHMOLLA H., SARRE T., NELSON J.A., MC DOUGALL J.K., FLECKENSTEIN B..  
Predominant immediate early transcript of human cytomegalovirus AD 169.  
J. Virol. ; 1984, 49 : 363 - 370.
- 47 - JIWA N.M., VAN GEMERT G.W., RAAP A.K., VAN DE RIJKE M., MULDER A., LENS P.F., SALIMANS N.M.M., ZWAAN F.E., VAN DER PLOEG M..  
Rapid detection of human cytomegalovirus DNA in peripheral blood leucocytes of viremic transplant recipients by the polymerase chain reaction.  
Transplantation ; 1989, 48 - 72 - 76.

- 48 - JOASSIN L., REGINSTER M..  
Elimination of non specific cytomegalovirus immunoglobulin M activities in the enzyme - linked immunoabsorbent assay by using antihuman immunoglobulin G.  
J. Clin. Microbiol. ; 1986, 23, 576 - 581.
- 49 - KUMAR M.L., NANKERVIS G.A., GOLD E..  
Inapparent congenital cytomegalovirus infection : a follow up study.  
N. Engl. J. Med. ; 1973, 288 : 1370 - 1377.
- 50 - LANDINI M.P., ROSSIER E., SCHMITZ H..  
Antibodies to human cytomegalovirus structural polypeptides during primary infection.  
J. Virol. Meth ; 1988, 22 : 309 - 317.
- 51 - LARRY C., GILSTRAP III M.D..  
Infections in pregnancy.  
Department of obstetrics and Gynecology University of Texas, South Western Medical Center, DALLAS ; 1990 : 151 - 163.
- 52 - LYNCH L., HOHLFELD P., DAFFOS F., FORESTIER F..  
Les foetopathies infectieuses. Prévention, diagnostic prénatal, attitude pratique.  
Ed. Masson, PARIS ; 1991.  
La Presse Médicale ; 28 Septembre 1991, 20, n° 30 : 1449 - 1450.
- 53 - MACH M., STAMMINGER T., JAHN G..  
recent aspects from molecular biology. Review article.  
J. Gen. Virol. ; 1989, 70 : 3117 - 3146.
- 54 - MAZERON M.C., BERBAR T., GUILLEMIN M.C., COLIMON R., ROSETO A., PEROL Y..  
Production d'anticorps monoclonaux contre le cytomégalovirus humain.  
Compte-rendu de l'Académie des Sciences, PARIS (III) ; 1983, 297 : 305 - 308.

- 55 - MAZERON M.C., PEROL Y..  
Virus et grossesse.  
Edition INSERM par M. AZOULAY et J.F. DELFRAISSY ; PARIS  
1992 : 193 - 206.
- 56 - MC CRACKEN G.H. Jr, SHINEFIELD H.R., COBB K. et Al..  
Congenital cytomegalic inclusion disease : a longitudinal  
study of 20 patients.  
Am. J. Dis. Child ; 1969, 117 : 522 - 539.
- 57 - MEDEARIS T.N..  
Observations concerning human cytomegalovirus infection and  
disease.  
Bull Jonh Hopkins Hosp. ; 1964, 114 : 181.
- 58 - MELISH M.E., HANSHAW J.B..  
Congenital cytomegalovirus infection : development progress  
of infants detected by routine screening.  
Am. J. Dis. Child ; 1973, 126 : 190 - 194.
- 59 - MEYER H., BANKIER T., LANDINI M.P., BROWN C.M., BARREL B.C.,  
RUGER R., MACH M..  
Indentification and procaryotic expression of the gene coding  
for the highly immunogenic 28 kilodalton structural  
phosphoprotein (pp 28).  
J. Virol. ; 1988, 62 : 2243 - 2250.
- 60 - MONIF G.R.G., EGAN E.A., HELD B., EITZMAN D.V..  
The correlation of maternal cytomegalovirus infection during  
varying stages in gestation with neonatal involvment.  
J. Pediatr. ; 1972, 80 : 17 - 20.
- 61 - MUSIANI ZERBINI M., LANDINI M.P., LA PLACA M..  
Preliminary evidence that cytomegalovirus induced immediate  
early antigene are DNA binding proteins.  
Microbiologic ; 1979, 2 : 281 - 287.

- 62 - NIELSEN C.M., HANSEN K., ANDERSEN H.M.K., GERSTOFF J., VESTERGAARD B.F..  
An enzyme labeled nuclear antigen immunoassay for detection of cytomegalovirus IgM antibodies in human serum specific and non specific reactions.  
J. Med. Virol. ; 1987, 22 : 67 - 76.
- 63 - OSBORN J.E., SHAHIDI N.T..  
Thrombocytopenia in murine cytomegalovirus infection.  
J. Lab. Clinique Med. ; 1973, 81 : 53 - 63.
- 64 - OXTOBY M.J..  
Human immunodeficiency virus and other viruses in human milk : placing the issues in broader perspective.  
Pediatr. Infect. Dis. J. ; 1988, 7 : 825 - 835.
- 65 - PAPOZ L..  
Immunité pour la toxoplasmose, la rubéole et le cytomégalo virus chez les femmes en âge de procréer en France.  
Bull. Epidemiol. Hebdom. ; 1984, 20 : 2 - 3.
- 66 - PASS R.F., LITTLE E.A., STAGNO S., BRITT W.J., ALFORD C.A..  
Young children as a probable source of maternal and congenital cytomegalovirus infection.  
N. Engl. J. Med. ; 1987, 316 : 1366 - 1370.
- 67 - PASS R.F., STAGNO S., MYERS G.J. et al..  
Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : results of long terme longitudinal follow up.  
Pediatrics ; 1980, 66 : 758 - 762.
- 68 - PEREIRA L., HOFFMAN M., GALLO D., CREMER N..  
Monoclonal antibodies to human cytomegalovirus : there surface membrane proteins with unique immunological and electrophoretic properties specify cross. Reactive determinants.  
Infect. Immun. ; 1982, 36 : 924 - 932.

- 69 - PEREIRA L., STAGNO S., HOFFMAN M., VOLANAKIS J.E..  
Cytomegalovirus infected cells polypeptides immune  
precipitated by sera from children with congenital and perinatal  
infections.  
Infect. Immun. ; 1983, 39 : 100 - 108.
- 70 - PERELMAN R..  
Maladies infectieuses : infections à cytomégalo virus.  
Pédiatrie Pratique II, 2ème Edition, Maloine ; 1990 : 1129.
- 71 - PEROL Y..  
Maladie à cytomégalo virus.  
Sem. Hôp. PARIS ; 1977, 53 : 472 - 476.
- 72 - PLOTKIN S.A., FARQUHAR J., HORNBERGER E..  
Clinical trials of immunization with the towne 125 strain of  
human cytomegalovirus.  
J. Infect. Dis. ; 1976, 134 : 470 - 475.
- 73 - PLOTKIN S.A., FRIEDMAN H.M., FLEISHER G.R., DAFOE D.C. et  
al..  
Towne vaccine induced prevention of cytomegalovirus disease  
after renal transplants.  
Lancet ; 1984, 1 : 528 - 530.
- 74 - PLOTKIN S.A., FURUKAWA T., ZYGRAICH N., HUYGELEN C..  
Candidate cytomegalovirus strain for human vaccination.  
Infect. Human ; 1975, 12 : 521 - 527.
- 75 - PLOTKIN S.A., HUYGELEN C..  
Cytomegalovirus vaccine prepared in WI 38.  
Dev. Biol. Stand. ; 1977, 37 : 301 - 305.
- 76 - PLOTKIN S.A., SMILEY M.L., FRIEDMAN H.M., STARR S.E. et al..  
Prevention of cytomegalovirus disease by Towne strain live  
attenuated vaccine.  
Birth Defects. Original Article, series 20 ; 1984 :  
271 - 287.

- 77 - POMEROY C., ENGLUND J.A..  
Cytomegalovirus : epidemiology and infection control.  
Am. J. Infect. Control ; 1987, 15 : 107 - 119.
- 78 - RESTA S., MERRIGAN T.C..  
Cytomegalovirus : where have we been and where are we  
going ?.  
Rev. Infect. Dis. ; 1990, 12 : S 693 - S 700.
- 79 - REYNOLDS D.W., STAGNO S., STUBBS K.G. et al..  
Inapparent congenital cytomegalovirus infection with elevated  
cord IgM levels : causal relation ship with auditory and  
neonatal deficiency.  
N. Engl. J. Med. ; 1974, 290 : 291 - 296.
- 80 - RIPALTI A., LANDINI M.P., MOCARSKI E.S., LA PLACA M..  
identification and preliminary use of recombinant lambda gtII  
fusion proteins in human cytomegalovirus diagnosis.  
J. Gen. Virol. ; 1989, 70 : 1247 - 1251.
- 81 - SAID G., LACROIX G., CHEMONILU P., GOULONGUEAU C., ROULLET  
E., PENAUD E., DE BRONCKER T., MEDURI G., VINCENT D.,  
VITTCOQ D., VILDI J.L..  
Cytomegalovirus neuropathy in acquired immuno deficiency  
syndrome : a clinical and pathological study.  
Ann. Neurology ; 1991, 29 : 139 - 146.
- 82 - SAIGAL S., LUNYK O., LARKE R.P.B. et Al..  
The out come in children with congenital cytomegalovirus  
infection : a longitudinal follow up study.  
Am. J. Dis. Child ; 1982, 136 : 896 - 901.
- 83 - SCHOLL B.C., VON HINTZENSTERN J., BORISH B., TRAUPE B.,  
BRUKER M., JAHN G..  
Prokariotic expression of immunogenic polypeptides of the  
large phosphoprotein (pp 150) of human cytomegalovirus.  
J. Gen. Virol. ; 1988, 69 : 1195 - 1204.

- 84 - SNOECK R., SAKUMA T., DE CLERCQ E., ROSENBERG I., HOLY A..  
(S)-1-(3 hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl) cytosine. A  
potent and selective inhibitor of human cytomegalovirus  
replication.  
Antimicrob. Agents Chemother ; 1988, 32 : 1839 - 1844.
- 85 - SPATZ A., TRICOTTET V., SALIBA F., SAMUEL D., BISMUTH H.,  
REYNES M..  
Diagnostic rapide des hépatites à cytomégalo virus après  
transplantation hépatique.  
Ann. Path. ; 1990, 10 : 331 - 335.
- 86 - SPECTOR S.A..  
transmission of cytomegalovirus among infants in hospital  
documented by restriction endonuclease digestion analysis.  
Lancet ; 1983 i : 378 - 381.
- 87 - STAGNO S..  
Cytomegalovirus infection : a pediatrician's perspective.  
Currents problems in pediatrics.  
Year Book Medical Publishers INC ; 1986, XVI - II
- 88 - STAGNO S., BRASFIELD D.M., BROWN M.B. et al..  
Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus  
chlamydiae, pneumocystis and ureaplasma. A prospective study.  
Pediatrics ; 1981, 68 : 322 - 329.
- 89 - STAGNO S., CLOUD G., PASS R.F., BRITT W.J., ALFORD C.A..  
Factors associated with primary cytomegalovirus infection  
during pregnancy.  
J. Med. Virol. ; 1984, 13 : 347 - 353.
- 90 - STAGNO S., PASS R.F., CLOUD G. et Coll..  
Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence  
transmission to fetus and clinical outcome.  
JAMA ; 1986, 256 : 1904 - 1908.

- 91 - STAGNO S., PASS R.F., CLOUD G., BRITT W.J., HENDERSON R.E.,  
WALTON P.D., VEREN D.A., PAGE F., ALFORD C.A.  
Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence  
transmission to fetus and clinical outcome.  
JAMA ; 1986, 256 : 1904 - 1908.
- 92 - STAGNO S., PASS R.F., DWORSKY M.E., ALFORD C.A..  
Maternal cytomegalovirus infection and perinatal  
transmission.  
Clin. Obstet. Gynecol. ; 1982, 25 : 563 - 576.
- 93 - STAGNO S., PASS R.F., DWORSKY M.E., BRITT W.J., ALFORD C.A..  
Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. Clinical  
characteristics and pathogenic factors.  
In PLOTKINS, MICHELSON S., PAGANO J.S. et al. (Eds) :  
"Cytomegalovirus, pathogenesis and prevention of human  
infection". March of Dimes Birth Defect Foundation, Birth  
Defect : original article series. NEW YORK, Alan R LISS ;  
1984.
- 94 - STAGNO S., PASS R.F., THOMAS J.P. et al..  
Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus  
infection.  
Pediatrics ; 1982, 69 : 646 - 648.
- 95 - STAGNO S., REYNOLDS D.N., AMOS C.S. et al..  
Auditory and visual defects resulting from symptomatic and  
subclinical congenital cytomegalovirus and toxoplasma  
infections.  
Pediatrics ; 1977, 59 : 669 - 678.
- 96 - STAGNO S., REYNOLDS D.W., HUANG E.S., THAMES S.D.,  
SOMITH R.J., ALFORD C.A..  
Congenital cytomegalovirus infection. Occurrence in an  
immune population.  
N. Engl. J. Med. ; 1977, 296 (22) : 1254 - 1257.

- 97 - STAGNO S., REYNOLDS D., TSIANTOS A., FUCCILLO D.A., LONG W., ALFORD C.A..  
Comparative serial virologic and serologic studies of symptomatic and subclinical congenitally and natally acquired cytomegalovirus infections.  
J. Infect. Dis. ; 1975, 132 : 568 - 577.
- 98 - STAGNO S., REYNOLDS D., TSIANTOS A., FUCILLO D.A., SMITH R., TILLER M., ALFORD C.A..  
Cervical cytomegalovirus excretion in pregnant and non pregnant women : suppression in early gestation.  
J. Infect. Dis. ; 1975, 131 : 522 - 527.
- 99 - STAGNO S., TINKER M.K., ELROD C., FUCCILLO D.A., CLOUD G., O'BEIRNE A.J..  
Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme linked immuno-adsorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infection in pregnant women and newborn infants.  
J. Clin. Microbiol. ; 1985, 21 : 930 - 935.
- 100 - STAGNO S., WHITLEY R.S..  
Herpes virus infection of pregnancy. I cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections.  
N. Engl. J. Med. ; 1985, 313 : 1270 - 1274.
- 101 - STAGNO S., WHITLEY R.J..  
Herpes virus infections of pregnancy.  
N. Engl. J. Med. ; 1985, 313 : 1327 - 1329.
- 102 - STANNARD L.M..  
 $\Delta_2$  Microglobulin binds to the tegument of cytomegalovirus : an immunogold study.  
J. Gen. Virol. ; 1989, 70 : 2179 - 2184.
- 103 - STENBERG R.M., STINSKI M.F..  
Autoregulation of the human cytomegalovirus major immediate early gene.  
J. Virol. ; 1985, 56 : 676 - 682.

- 104 - STERN H..  
Isolation of cytomegalovirus and clinical manifestations of infection at different ages.  
Britt. Med. J. ; 1968, 1 : 665 - 669.
- 105 - STERN H..  
Live cytomegalovirus vaccination of healthy volunteers : eight year follow up studies. Birth defect : cytomegalovirus.  
Pathogenesis and prevention of human infection ; 1984, 20 : 263 - 269.
- 106 - STERN H., TUCKER S.M..  
Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy.  
Br. Med. J. ; 1973, 2 : 268 - 270.
- 107 - STORCHA L..  
Etude de la sensibilité des souches de cytomégalo virus aux antiviraux par évaluation de la production d'un antigène tardif en immunocytochimie.  
Mémoire de DES de Biologie Médicale ; 30 Juin 1992, N° 1704.
- 108 - TAYLOR H.P., COOPER N.R..  
Human cytomegalovirus binding to fibroblast is receptor mediated.  
J. Virology ; 1989, 63 (9) : 3991 - 3998.
- 109 - THE T.H., VAN DER BIJ W., VAN DEN BERG. A.P.,  
VAN DER GIESSEN M., WEITS J., SPRENGER H.G., VAN SON W.J..  
Cytomegalovirus antigenemia.  
Rev. Infect. Dis. ; 1990, 12 : S737 - S744.
- 110 - VAN LIERDE M., GAUDY V., MU LONGO B., LAMY M..  
Cytomegalovirus et foetus - Virus impliqués.  
Pathologie Biologie ; Septembre 1992, 40, n° 7 : 701 - 705.

- 111 - WELLER T.H., HANSHAW J.B..  
Virologic and clinical observations of cytomegalic inclusion disease.  
N. Engl. J. Med. ; 1962, 266 : 1233 - 1244.
- 112 - WILLIAMSON W.D., DESMOND M.M., LE FEVER et al..  
Symptomatic congenital cytomegalovirus : disorders of language learning and hearing.  
Am. J. Dis. Child ; 1982, 136 : 902 - 905.
- 113 - YEAGER A.S..  
Transfusion acquired cytomegalovirus infection in newborn infants.  
Am. J. Dis. Child ; 1974, 128 : 478 - 483.
- 114 - YEAGER A.S., GRUMET F.C., HAFLEIGH E.B., ARVIN A.M.,  
BRADLEY J.S., PROBER C.G..  
Prevention of transfusion acquired cytomegalovirus infections in newborn infants.  
J. Pediatr. ; 1981, 98 : 281 - 287.
- 115 - YOW M.D., LAKEMAN A.D., STAGNO S., REYNOLDS R.B.,  
PLAVIDAL F.J..  
Use of restriction enzymes to investigate the source of a primary cytomegalovirus infection in a pediatric nurse.  
Pediatrics ; 1982, 70 : 713 - 716.
- 116 - YOW M.D., WILLIAMSON D.W., LEEDS L.J., THOMPSON P.,  
WOOD WARD R.M., WALMUS B.F., LESTER J.W., SIX H.R.,  
GRIFFITHS P.D..  
Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants.  
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 1988, 158 : 1189 - 1195.

**BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE**

- 117 - FLORET D., RENAUD H., HAGE G., AYMARD M., MONNET P..  
Gastrite avec hypoprotéïnémie chez l'enfant : rapport avec  
la maladie de Menetrier et la maladie des inclusions cyto-  
mégaliqnes.  
Arch. Fr. Péd. ; 1978, 35 : 82 - 89.
- 118 - FOUCAUD-SONSINO E., MOUY R., AIGRAIN Y., CEZARD J.P.,  
NAVARRO J..  
Pseudo obstruction intestinale et infection à  
cytomégalovirus des plexus mésentériques.  
Arch. Fr. Péd. ; 1985, 42 : 713 - 715.

TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	P 11
<b><u>OBSERVATIONS CLINIQUES</u></b>	P 13
<b>CHAPITRE I : <u>LE CYTOMEGALOVIRUS (CMVH)</u></b>	P 20
1 - HISTORIQUE	P 21
2 - VIROLOGIE	P 22
A - Morphologie du virus et génome viral	p 22
a - l'acide nucléique	p 22
b - la capside	p 23
c - enveloppe ou peptos	p 23
B - Réplication virale	p 23
1 - le CMVH comporte une spécificité d'hôte	p 23
2 - le cycle de réplication virale est long	p 23
3 - schéma de la réplication virale	p 25
4 - morphologie de la cellule infectée	p 25
5 - expression du génome	p 26
6 - les différentes protéines virales	p 26
3 - PATHOGENIE - PHYSIOPATHOLOGIE	P 28
A - La primo-infection	p 28
* aspect physiopathologique	p 28
* mécanismes de défense	p 30
* conséquences de l'organisme	p 31
B - Latence : les mécanismes des réactivations et des phénomènes de récurrence	p 32

C - Réinfection	p 33
4 - ANATOMOPATHOLOGIE - ASPECT HISTOLOGIQUE	P 35
5 - EPIDEMIOLOGIE	P 37
A - Généralités épidémiologiques au sein d'une population globale	p 38
a - réservoir du virus	p 38
b - répartition du virus	p 38
c - les différents modes de transmission	p 41
B - Incidence de l'infection à CMVH chez la femme enceinte	p 43
a - Etude de la séroconversion chez les femmes enceintes selon les différents facteurs d'après STAGNO	p 44
b - Réceptivité particulière de la femme enceinte à l'infection à CMVH	p 50
C - Infection congénitale à CMVH d'un point de vue épidémiologique	p 52
a - taux de transmission materno- foetale	p 52
b - les différents modes de transmission materno-foetale	p 55
c - conséquences pathologiques de l'infection materno-foetale	p 58
<b>CHAPITRE II : <u>LA FOETOPATHIE A CYTOMEGALOVIRUS</u></b>	<b>P 61</b>

I - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	p 62
II - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'INFECTION CONGENITALE CHEZ LE NOUVEAU-NE	p 64
A - Forme abortive	p 64
B - Forme généralisée septicémique ou la maladie des inclusions cytomégaliqes du nouveau-né	P 64
1° - l'hépatite avec hépatospléno- mégalie	p 65
2° - l'atteinte hématologique	p 66
3° - l'atteinte neurologique	p 66
4° - l'atteinte neuro-sensorielle	p 67
5° - l'atteinte pulmonaire	p 69
C - Les formes frustres	p 69
1° - l'hépatite à bilirubine mixte	p 70
2° - l'hépatosplénomégalie	p 71
3° - les formes hématologiques avec pétéchies et purpura	p 71
4° - la microcéphalie	p 72
5° - l'atteinte oculaire	p 72
6° - l'atteinte de l'audition	p 73
7° - les anomalies dentaires	p 74
8° - le retard de croissance intra- utérin	p 74
9° - les formes digestives	p 75
10° - les formes osseuses	p 76
D - Les formes asymptomatiques et leur évolution	p 76

E - Evolution et pronostic à long terme des formes asymptomatiques	p 78
III - DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE D'UNE INFECTION A CMVH	p 81
A - Les méthodes et techniques de diagnostic	p 81
1° - diagnostic direct	p 81
a - la culture cellulaire	p 81
b - l'isolement sur culture	p 81
c - la détection directe du produit pathologique en l'absence de culture	p 82
2° - diagnostic indirect = sérologie	p 84
a - détection des IgM	p 85
b - détection des IgG	p 85
B - Interprétation des résultats - Diagnostic virologique du nouveau-né	p 86
IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	p 88
V - TRAITEMENT	p 89
A - Traitement spécifique	p 89
B - Traitement symptomatique	p 90
<b>CHAPITRE III - <u>MESURES PREVENTIVES ACTUELLEMENT PROPOSEES</u></b>	p 92
I - INTERET DU DEPISTAGE D'UNE INFECTION A CMVH CHEZ LE NOUVEAU-NE	p 93
A - Intérêt du dépistage	p 93

B - Les moyens	p 94
1° - recherche de la virurie et de l'excrétion salivaire	p 94
2° - les techniques sérologiques	p 94
3° - la recherche des facteurs rhumatoïdes	p 95
4° - recherche d'Ag CMVH dans l'urine du nouveau-né	p 95
5° - recherche des acides nucléiques viraux dans les urines	p 95
II - DEPISTAGE DE L'INFECTION CONGENITALE A CYTOMEGALOVIRUS IN UTERO : LES PREUVES DE TRANSMISSION DE L'INFECTION AU FOETUS	p 95
A - Arguments biologiques	p 95
B - Les critères échographiques	p 97
III - DEPISTAGE D'UNE INFECTION A CYTOMEGALOVIRUS CHEZ LA FEMME. DOIT-ON ETABLIR UN STATUT IMMUNITAIRE CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER ?	p 97
A - Dans le cas où la femme est séronégative avant la conception	p 98
1° - assurer la prévention d'une primo-infection	p 98
2° - dépister une éventuelle primo- infection en cours de grossesse	p 99
B - Dans le cas où la femme est séropositive avant la conception	p 101

IV - EBAUCHE D'UNE POLITIQUE DE PREVENTION DES INFECTIONS CONGENITALES A CYTOMEGALOVIRUS ET VACCINATION	p 102
A - Mesures générales	p 102
B - Vaccination	p 103
1° - La souche TOWNE	p 103
2° - La souche AD 169	p 105
3° - sous unités vaccinales	p 105
CONCLUSION	p 106
BIBLIOGRAPHIE	p 108
TABLE DES MATIERES	p 127
SERMENT D'HIPPOCRATE	p 135

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 77

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Le cytomégalovirus (CMVH) est un virus ubiquitaire et endémique qui est excrété plus ou moins longtemps dans les liquides biologiques. Il infecte par contamination inter-humaine la femme enceinte qui, après une primo-infection, présente des réactivations.

Le risque de primo-infection durant la grossesse pour les femmes séronégatives est de 1 à 4 %. Dans 40 % des cas, le virus est transmis au fœtus qui a alors une infection congénitale à CMVH. 85 à 90 % des enfants infectés in utero sont asymptomatiques à la naissance et 10 % d'entre eux présenteront ultérieurement des séquelles principalement neuro-sensorielles avec atteinte de l'audition.

10 à 15 % des enfants infectés in utero présentent la maladie dite des inclusions cytomégaliqes associant un ictère à bilirubine conjuguée, une hépatosplénomégalie, une chorioretinite, une microcéphalie et des calcifications cérébrales, des pétéchies et une thrombopénie.

Le diagnostic biologique repose principalement sur une virurie positive, la sérologie étant encore incertaine. Il n'existe pas de possibilité thérapeutique actuelle pour le nouveau-né. Par contre, une ébauche de prévention est proposée concernant le dépistage chez l'enfant ou chez la mère.

Des vaccins sont à l'étude.

---

### MOTS CLES

CYTOMEGALOVIRUS

FOEPATHIE

NOUVEAU-NE

FEMME ENCEINTE