



UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 193/15

LES PNEUMOPATHIES A CYTOMEGALOVIRUS CHEZ DIX NOURRISSONS IMMUNOCOMPETENTS : INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTIVIRAL

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/12/2015

PAR

Mlle. BERRADA LAILA

Née le 02 OCTOBRE 1989 à MEKNES

(Medecin interne du CHU Ibn Sina - Rabat)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Pneumopathie - Cytomégalo virus - Nourrisson - Immunocompétent

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. EL HAFIDI NAIMA.....
Professeur agrégé de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. KABBAJ HAKIMA.....
Professeur agrégé de Microbiologie

Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....
Professeur agrégé de Pédiatrie

JUGES
JUGES

PLAN

Introduction :	6
Matériel et méthodes :	10
Résultats :	16
Discussion :	49
I- Epidémiologie de l'infection à cytomégalovirus chez le nourrisson :	49
1- Âge :	50
2- Sexe :	52
3- Facteurs de risque de l'infection symptomatique à cytomégalovirus :	53
1-3-1- Terrain sous-jacent :	53
• 1 ^{ère} grossesse :	53
• Terme de grossesse et poids de naissance :	53
• Voie d'accouchement :	56
• Allaitement maternel :	58
• Dépistage chez la mère :	62
• Vie en collectivité :	64
• Catégorie socioprofessionnelle des parents :	67
1-3-2- Statut immunitaire :	68
II- Diagnostic positif de la pneumopathie à cytomégalovirus chez le nourrisson :	71
1- Présentation clinique :	71
2- Présentation radiologique :	75
3- Explorations biologiques :	80
a- Diagnostic sérologique :	81
• Avidité IgG CMV = Index d'avidité :	82
• Antigènes du CMV :	82
• Anticorps anti-CMV : IgG- IgM :	83
b- Diagnostic virologique :	84

• PCR CMV dans le Lavage broncho alvéolaire :.....	85
• PCR CMV dans le sang :	87
• PCR CMV dans les urines :	89
• Culture virale :.....	90
• Immunohistochimie :.....	91
III- Diagnostic différentiel :.....	92
1- Bronchiolite :	92
2- Reflux gastro- œsophagien :.....	93
3- Séquelles de viroses :.....	93
4- Déficit immunitaire primitif :.....	95
IV- Complications de l'infection à CMV :.....	95
Développement neurologique et séquelles neurosensorielles :.....	95
V- Pronostic de l'infection à CMV :.....	100
Facteurs de risque de développer une infection symptomatique à CMV :.....	100
VI- Prise en charge thérapeutique :.....	101
Conclusion :	116
Résumé	118
Bibliographie :	131

LISTE DES ABREVIATIONS

CMV	: Cytomégalo­virus
HER	: Hôpital d'enfants de Rabat
IgG	: Immunoglobulines G
IgM	: Immunoglobulines M
IgE	: Immunoglobuline E
IgA	: Immunoglobuline A
VIH	: Virus de l'immuno­défiance Humaine
M.O	: Moelle osseuse
CD4	: Cluster de différenciation 4
CD8	: Cluster de différenciation 8
SpO2	: Saturation pulsée en oxygène
ADP	: Adéno­pathie
HSMG	: Hépatospléno­mégalie
NFS	: Numération formule Sanguine
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ALAT	: Alanine Amino transférase
LDH	: Lactate Deshydrogénase
CPK	: Créatinine Phospho Kinase
VRS	: Virus Respiratoire Syncytial
ADV	: Adéno­virus
LCR	: Liquide Céphalo Rachidien
ECBU	: Etude cyto bactériologique des urines

Ag	: Antigène
EEG	: Electro Encéphalogramme
C3G	: Céphalosporine 3 ^{ème} Génération
Hb	: Hémoglobine
Gb	: Globules Blancs
PNN	: Polynucléaires neutrophiles
PCR	: Polymérase Chain-Reaction
PEA	: Potentiel Evoqué Auditif
PEV	: Potentiel Evoqué Visuel
GCV	: Ganciclovir
SR	: Sex -Ratio
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
SA	: Semaine d'aménorrhée
IL	: Interleukine
TNF	: Facteur de nécrose tumorale
LTB4	: Leukotriène 4
MCP 1	: monocyte chemoattractant protein 1
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AFSSA	: Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AM	: Allaitement maternel
ANAES	: Anciennement Haute Autorité de Santé
MMWR	: Morbidity and Mortality Weekly Report
INSEE	: L'Institut national de la statistique et des études économiques

DBP	: Dysplasie Broncho -pulmonaire
OMS	: Organisation mondiale de la santé
TDM	: Tomodensitométrie
NEHI	: NeuroEndocrine Hyperplasie
IA	: Index d'Avidité
LBA	: Lavage Broncho Alvéolaire
VPN	: Valeur Prédictive Négative
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
ORL	: Oto Rhino Laryngée
dB	: Décibel
K-ABC	: Kaufman Assessment Battery for Children
Anaes	: Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
VCV	: Valaciclovir
Val-GCV	: Valganciclovir
CDV	: Cidofovir
PFA	: Foscarnet
ACV	: Aciclovir
SIDA	: syndrome de l'immunodéficience acquise
NN	: Nouveau-né

INTRODUCTION

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une pathologie répandue dans le monde. On estime que 40 à 100 % des adultes ont été infectés par le CMV durant les quatre dernières décennies [1-2]. Chez les transplantés rénaux et les patients porteurs de VIH, l'incidence des infections à CMV, leurs manifestations cliniques et les indications du traitement antiviral ont été bien codifiées.

Mais chez les patients immunocompétents, les infections à CMV ont été difficilement explorées à cause de la longue période de latence du virus, des différentes manifestations cliniques et de l'épidémiologie de ce virus.

Chez les nourrissons, les infections primaires à CMV sont généralement des atteintes dont les patients peuvent guérir spontanément [3-4]. Cependant, ces infections peuvent avoir plusieurs manifestations cliniques graves, surtout chez les enfants de bas âge. Généralement, ces manifestations sont : l'hépatite, la chorioretinite, l'iridocyclite, la pneumopathie sévère, ou même la pancréatite.

Le cytomégalovirus, étant le virus le plus en cause des infections congénitales virales, il apparaît chez 0.4 à 2.3 % des nouveaux nés, et est probablement la cause la plus commune des retards mentaux et la cause non génétique la plus fréquente d'atteinte auditive dans le cadre des manifestations neurosensorielles [5]. Sa prévalence est ainsi très élevée dans les pays en voie de développement. Le taux de transmission intra-utérine et de risques de séquelles neurosensorielles est principalement associé à l'infection maternelle primaire par CMV. En dehors de ce cas, l'infection à CMV est associée à une réactivation ou à une réinfection. 10 à 15% des nourrissons sont déjà symptomatiques à la naissance, avec des symptômes neurologiques dans les 2/3 des cas. Ceux qui sont asymptomatiques à la naissance peuvent développer par la suite des séquelles neurosensorielles, avec la surdité en tête de liste.

Le diagnostic prénatal, néonatal et rétrospectif reste très difficile.

Les infections postnatales à CMV chez les nourrissons immunocompétents sont généralement infra cliniques, mais peuvent parfois se manifester par un léger syndrome mononucléosique-like [6].

Dans les deux cas, que ce soit congénital ou postnatal, l'infection à CMV peut se manifester par une pneumopathie sévère.

En effet, le CMV fait partie des causes majeures d'infections pulmonaires opportunistes chez la population pédiatrique [7]. Les facteurs de risques incluent l'infection au VIH, le statut immunodéprimé après une transplantation d'organes, de moelle osseuse ou de cellules souches [8]. Bien que la pneumopathie à CMV puisse engager le pronostic vital, si le diagnostic est posé à temps, elle peut être guérie après instauration du traitement antiviral [9]. Malheureusement, le diagnostic de pneumopathie à CMV est difficile à poser surtout chez les nourrissons immunocompétents, car il nécessite un terrain évocateur, d'autant plus que le sujet n'est pas immunodéprimé [10]. Cela nous amène à constater que la majorité des études ont été menées sur des nourrissons immunodéprimés. Mais devant l'avancée importante des techniques de diagnostic moléculaire durant les 30 dernières années [11], le progrès de la bronchoscopie pédiatrique, et les performances des appareils d'imagerie pulmonaires, la compétence du clinicien à poser le diagnostic peut augmenter, redéfinissant ainsi le concept de la pneumopathie à CMV, qui, constatation faite, ne survient pas uniquement chez les sujets immunodéprimés [12].

Mais la prise en charge d'un nourrisson immunocompétent présentant une infection congénitale ou postnatale à CMV symptomatique est mal codifiée, en raison de la rareté relative de cette pathologie, des difficultés diagnostiques et des habitudes des différentes équipes prenant en charge les pathologies fœtales et néonatales.

La question qui se pose alors est l'objectif de ce travail :

Quels sont les critères cliniques et para cliniques motivant l'instauration du traitement antiviral chez le nourrisson immunocompétent présentant une symptomatologie pulmonaire ?

D'autres problématiques seront posées également, notamment les facteurs de risque à développer la pneumopathie à CMV chez le nourrisson, le terrain évocateur de cette infection, l'évolution à court terme et à moyen terme des nourrissons présentant une infection à CMV, et enfin les facteurs de risques de développer des résistances aux antiviraux destinés à traiter la pneumopathie à CMV.

MATERIEL

ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective couvrant la période 2013-2015, qui a permis de recueillir dix patients qui présentaient une symptomatologie pulmonaire, chez qui le diagnostic de pneumopathie à CMV a été posé, et qui ont nécessité l'instauration du traitement à base de Ganciclovir. Cette étude a été menée à l'hôpital d'enfants de Rabat, au service de pneumo-allergologie Pédiatrie I.

Les patients recueillis étaient des nourrissons qui présentaient une symptomatologie pulmonaire, qui ont bénéficié d'explorations radiologiques et biologiques mettant en évidence la présence du CMV, et chez qui le principal critère d'exclusion était le statut immunodéprimé.

La principale méthode de diagnostic biologique était la PCR CMV réalisée au laboratoire de virologie de l'hôpital des spécialités selon la technique de PCR en temps réel système m2000 Abbot, avec une sensibilité de 31.2 UI/ml et une linéarité entre 31.2 et 156000 UI/ml.

Une fiche d'exploitation préétablie – annexe 1- précisait pour chaque patient l'âge, le sexe, les antécédents personnels, le terrain sous jacent et le statut immunitaire, le motif d'hospitalisation et la durée d'hospitalisation, l'examen clinique à l'admission, les données biologiques à l'admission, les images radiologiques sur la radiographie standard et sur le scanner thoracique, les éléments du diagnostic positif biologique de l'infection à CMV, le traitement instauré et l'évolution clinique, biologique et radiologique, et enfin, les données du suivi des patients.

Les données recueillies sur les fiches d'exploitations étaient saisies sur le logiciel IBM SPSS Statistics 20, et l'analyse a été faite à partir de ce logiciel (IBM SPSS Statistics 20) et du programme Windows Office Excel.

Une revue de la littérature concernant les rappels de base au sujet du cytomégalo­virus, des études menées au sujet des pneumopathies à cytomégalo­virus et des infections symptomatiques à CMV en général, ainsi que des recommandations

les plus récentes pour la prise en charge de cette pathologie particulière a été faite à partir des moteurs de recherche tels que ScienceDirect, PubMed, EM-Consulte.

Les références des articles sélectionnés ont été revues également pour plus d'articles et d'études intéressantes et utiles pour notre travail.

Nous présentons ci-dessous l'observation d'un nourrisson de notre série.

Il s'agit de A.A, nourrisson âgé de 05 mois, 2^{ème} d'une fratrie de 2, issu d'une grossesse menée à terme, et d'un accouchement par voie haute pour bassin limite.

L'histoire de la maladie remonte à la naissance où le nourrisson a présenté une détresse respiratoire néonatale, ayant nécessité l'hospitalisation en réanimation pendant 21 jours, pendant lesquels le patient a été intubé ventilé pendant 15 jours. A la sortie du nourrisson, il a continué à présenter des signes de lutte respiratoire, avec une détresse respiratoire permanente, ayant nécessité 5 hospitalisations. Lors de ses différentes hospitalisations, le patient a été mis sous C3G + Gentamicine, et il a présenté une dyspnée sifflante ayant nécessité des nébulisations de Salbutamol. Le nourrisson a également bénéficié d'une bronchoscopie qui objectivé une bronche souche droite infranchissable, obstruée par un granulome inflammatoire.

Par la suite, le patient a été adressé à l'hôpital d'enfants de Rabat pour détresse respiratoire persistante avec refus de tétée.

A l'admission, il était conscient, apyrétique, dyspnéique, tachypnéique, avec des signes de lutte respiratoire, et une saturation pulsée à l'oxygène supérieure à 96%.

Il ne présentait pas de bradycardie, ni de teint gris ni de ballonnement abdominal.

A l'auscultation, il avait un quelques sibilants.

Le reste de l'examen était sans particularités.

A son admission à l'hôpital d'enfants de Rabat, le patient a bénéficié d'une radiographie standard, qui a objectivé une atélectasie du poumon droit, comme la figure 2.

Il a également bénéficié d'une bronchoscopie qui a objectivé une atélectasie de tout le poumon droit et une bronche souche droite siège d'une obstruction totale infranchissable. Cette bronchoscopie nous a permis de faire un LBA, et la recherche du CMV par PCR a été faite, objectivant ainsi une charge virale de l'ordre de 115 000 UI/ml.

Il a bénéficié également d'une PCR CMV dans le sang, qui a objectivé initialement une valeur de 10 550 UI/ml.

La PCR CMV dans les urines était revenue positive également, avec une charge virale de l'ordre de 8136 UI/ml.

Le patient a ainsi été mis sous Ganciclovir à la dose de 7 mg/kg/24h pendant une phase d'attaque de trois semaines, puis à la dose de 3.5 mg/kg/24h pendant une phase d'entretien de trois semaines.

A noter que le bilan pré-Ganciclovir était normal. Il comportait la numération de la formule sanguine, la fonction rénale et la fonction hépatique.

Cependant, on note la présence d'une hyperleucocytose à prédominance PNN.

Une numération de la formule sanguine a été refaite à J10 de traitement, revenue sans anémie. L'hyperleucocytose persistait cependant.

A la fin du traitement, sur le plan clinique, le patient était toujours apyrétique, eupnéique, sans aucun signe de lutte respiratoire.

Sur le plan biologique, il ne présentait pas d'anémie, ni d'anomalies des transaminases ou de la fonction rénale. Le taux de globules blancs, quant à lui, s'était normalisé.

Sur plan radiologique, on note une nette amélioration comme le montre la figure 3.

On conclut donc que le ganciclovir était efficace chez notre patient.



Figure 1 : Radiographie thoracique standard initiale du nourrisson A.A, avant son admission à l'hôpital d'enfants de Rabat.



Figure 2: Radiographie thoracique standard du nourrisson A.A à son admission à l'HER.



Figure 3: Radiographie thoracique standard du nourrisson après 3 semaines de traitement

RESULTATS

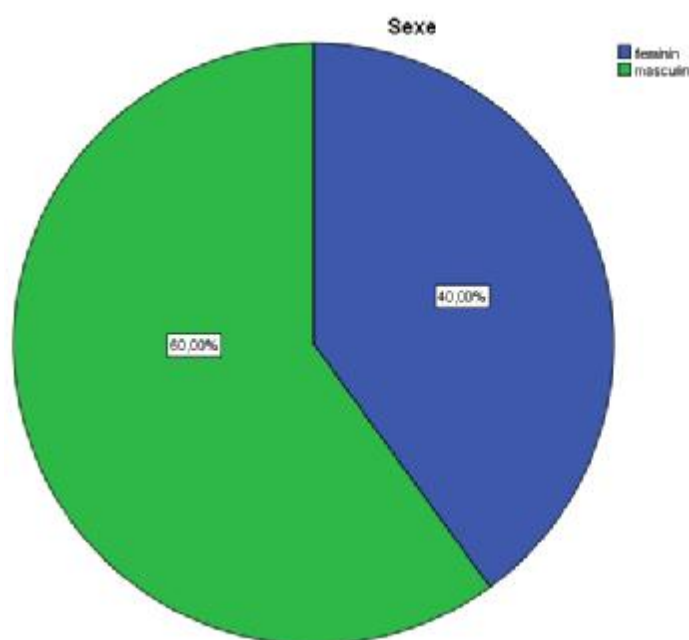
I- Epidémiologie de l'infection à cytomégalovirus chez le nourrisson :

1- Age médian :

L'âge moyen de ce groupe de patients était 6 mois $\pm$ 3.25, avec des extrêmes allant de 03 mois à 15 mois. La tranche d'âge la plus fréquente était 04-05 mois.

2- Sex-ratio :

Ce groupe de patients est constitué de 2 filles et de 6 garçons, d'où la nette prédominance masculine avec un sex-ratio H/F=3.



3- Facteurs de risque de l'infection symptomatique à cytomégalovirus :

1- Terrain sous-jacent :

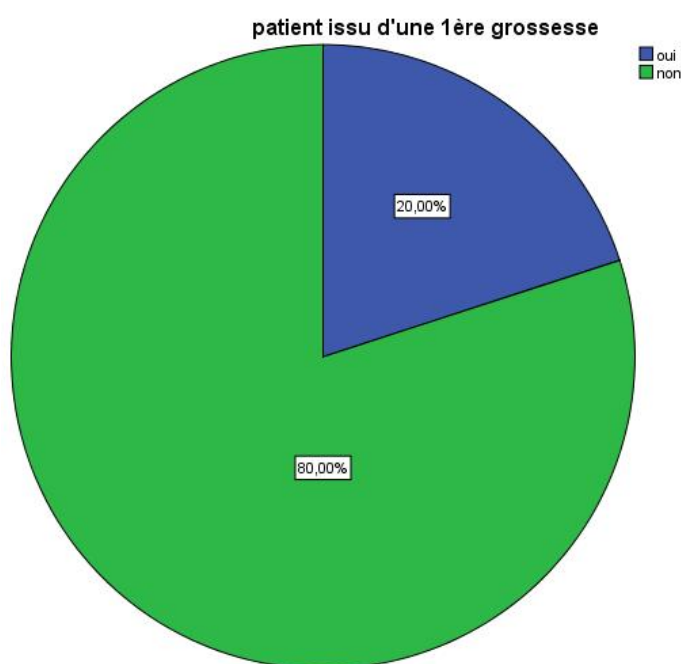
1-1- Nombre d'hospitalisations avant le diagnostic final :

Dans ce groupe de patients, le nombre moyen d'hospitalisations est de 1.50.

Les extrêmes étaient 0 et 5 hospitalisations avant l'hospitalisation finale.

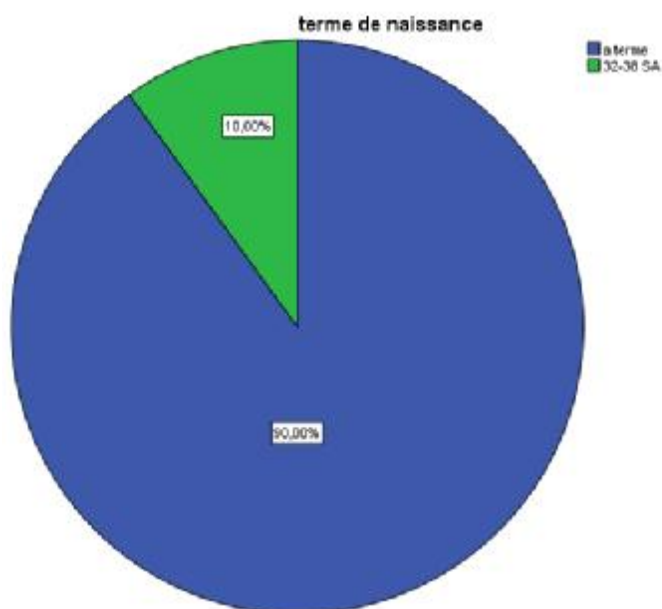
1-2- 1^{ère} grossesse :

Seuls 2 patients sur 10, soit 20%, sont issus d'une 1^{ère} grossesse.



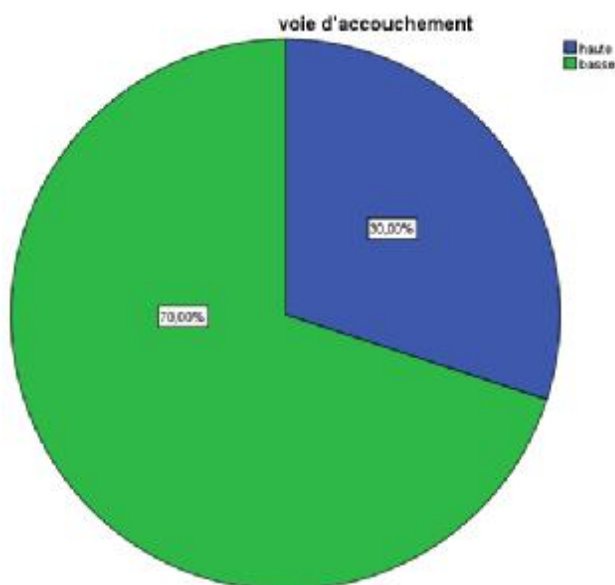
1-3- Terme de grossesse :

9 patients sur 10, soit 90 %, sont nés à terme. Un seul patient (soit 10%) est né entre 32-38 SA.



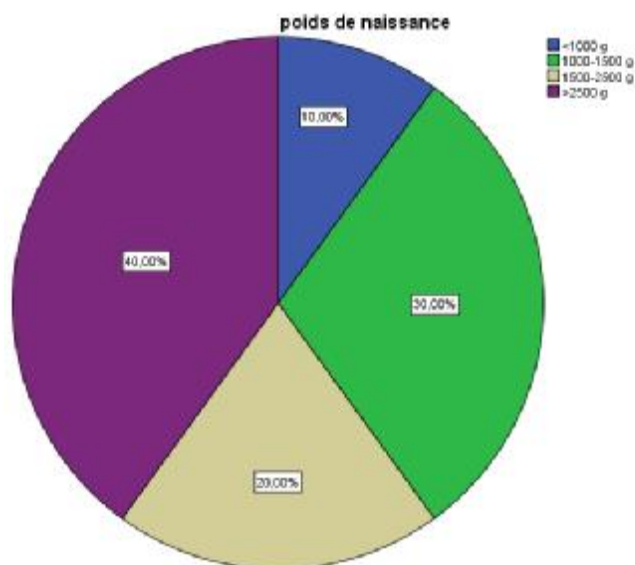
1-4- Voie d'accouchement :

La majorité des patients (70%) sont issus d'un accouchement par voie basse. Trois nourrissons (30%) sont issus d'un accouchement par voie haute.



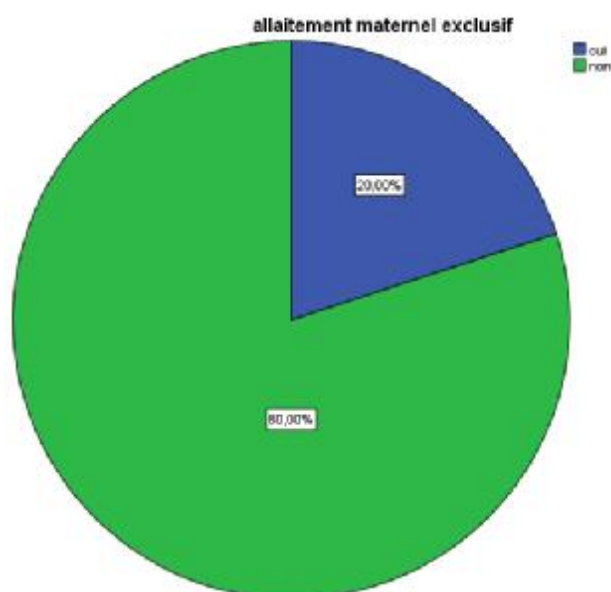
1-5- Poids de naissance :

Près de la moitié des nourrissons, soit 40%, avaient un poids de naissance >2500 g, 30% avaient un poids entre 1000 et 1500 g, 20% avaient un poids de naissance entre 1500-2500g. Seul un patient, soit 10%, avait un poids de naissance inférieur à 1000g.



1-6- Allaitement maternel exclusif :

Seuls 2 malades, soit 20%, avaient bénéficié d'un allaitement maternel exclusif.

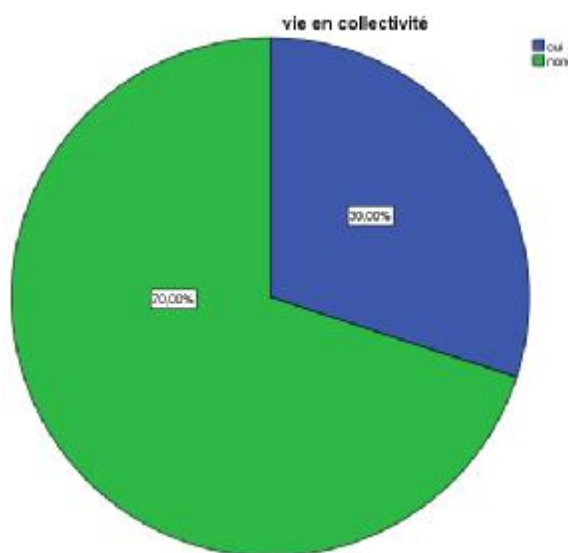


1-7- Dépistage du CMV chez la mère :

Aucune mère n'a bénéficié d'un dépistage de CMV lors de sa grossesse.

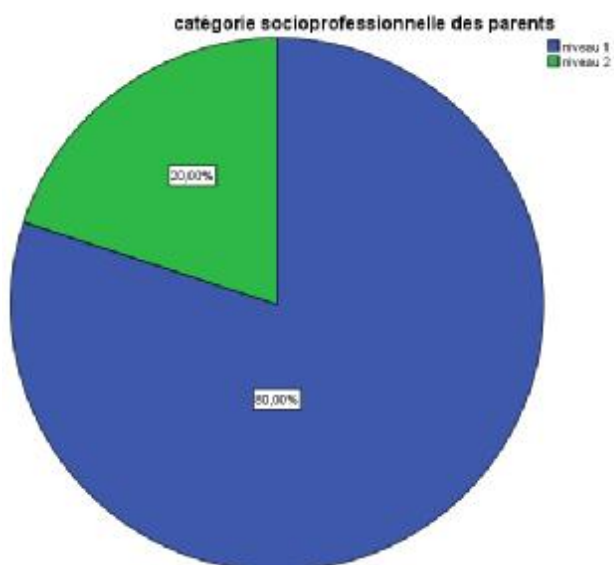
1-8- Vie en collectivité :

La majorité des patients, soit 7/10, ne vivaient pas en collectivité.



1-9- Catégorie socioprofessionnelle des parents :

La majorité des patients, soit 80%, avaient des parents de niveau socio-économique 1.



Pour définir les niveaux socio-économiques, on a eu recours aux catégories socioprofessionnelles de l'INSEE. Elles ont été regroupées pour définir trois niveaux : le niveau 1 (ouvriers, agriculteurs, artisans, étudiants et personnes sans emploi), le niveau 2 (commerçants, employés et professions intermédiaires) et le niveau 3 (chefs d'entreprises de 10 salariés ou plus, cadres et professions intellectuelles supérieures) (13).

2- Statut immunitaire :

- Test à la sueur :

Chez tous nos patients, le test à la sueur est revenu négatif.

- Transfusion antérieure :

Tous nos malades n'ont pas été transfusés antérieurement.

- Chimiothérapie :

Tous nos patients n'ont jamais subi de chimiothérapie auparavant.

- Corticoïdes au long cours :

Tous nos patients ne prennent pas de corticoïdes au long cours.

- Transplantation :

Tous nos malades n'ont jamais bénéficié d'une transplantation d'organes.

- Sérologie HIV :

Chez 100 % des patients, la sérologie HIV était négative.

- Hypogammaglobulinémie :

Le dosage pondéral des immunoglobulines À, G, M et E était normal chez tous les patients.

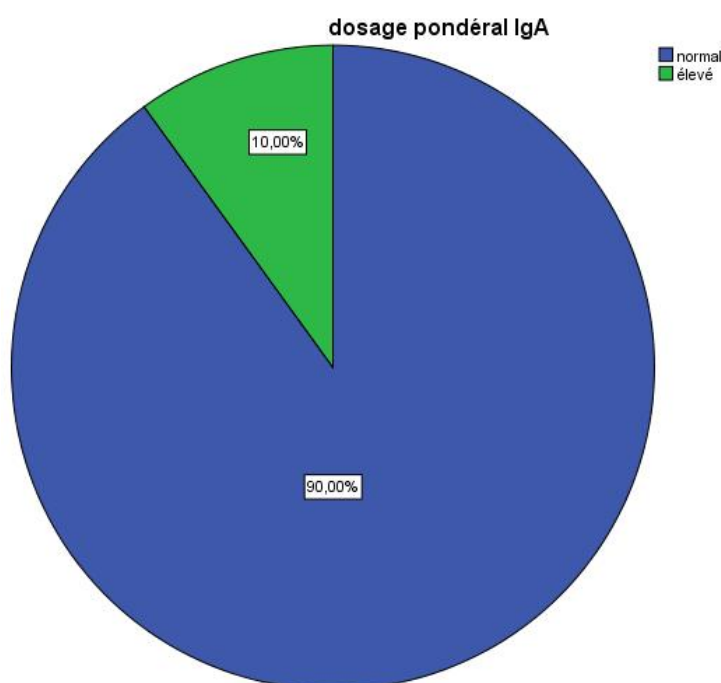
- Dosage pondéral IgG :

Aucun malade n'avait au dosage pondéral d'IgG un taux inférieur à 176 mg/dl.

- Dosage pondéral IgA :

Chez la majorité des patients (90%), le dosage pondéral des IgA était normal.

Seul 1 patient avait un taux élevé.



- Dosage pondéral IgE :

Chez tous les patients, soit 9/10, qui ont bénéficié du dosage pondéral des IgE, le taux était revenu normal.

- Dosage pondéral des sous classes IgM :

Aucun patient n'avait un taux anormal au dosage pondéral des sous classes IgM .

- Sous-typage lymphocytaire :

Chez tous les patients, le sous-typage lymphocytaire était revenu normal.

Ci-dessous, un exemple de sous-typage lymphocytaire dans les normes :

Population totale	Valeur absolue en $10^3/\mu\text{L}$
Globules Blancs	8.7 [†]

Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en $10^3/\mu\text{L}$ [†]	Valeurs de référence*
Lymphocytes		100	3.3 [†]	3.6–8.9
CD3	CD3 ⁺	67.5	2.3	2.1 – 6.2
T4	CD3 ⁺ et CD4 ⁺	36.6	1.2	1.3 – 3.4
T8	CD3 ⁺ et CD8 ⁺	22.3	0.7	0.62 – 2.0
B	CD3 ⁻ et CD19 ⁺	20.8	0.7	0.72 – 2.6
NK	CD3 ⁻ et (CD16+CD56 ⁺)	8.9	0.3	0.18 – 0.92

Royaume du Maroc
Ministère de la Santé
Institut National d'Hygiène

المملكة المغربية
وزارة الصحة
المعهد الوطني للصحة

Département d'Immunologie - Virologie
Unité d'Immunologie Cellulaire

Typage des sous-Populations Lymphocytaires

Patient	Houat Amine
Age	4 mois
Code Laboratoire	149/2014
Date de prélèvement	17/06/2014
Centre Hospitalier Demandeur	Pédiatrie I, CHU Ibn Sina Rabat
Code hospitalier	7316/2014
Médecin demandeur	Dr. Ait Taleb
Technique d'exploration	Cytométrie en flux

Résultats

Population totale	Valeur absolue en $10^3/\mu\text{L}$
Globules Blancs	9.24 [†]

Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en $10^3/\mu\text{L}$ [†]	Valeurs de référence*
Lymphocytes		100	4.3 [†]	3.4 - 9
CD3	CD3 ⁺	56.9	2.4	2.5 - 5.9
T4	CD3 ⁺ et CD4 ⁺	35.7	1.5	1.4 - 4.3
T8	CD3 ⁺ et CD8 ⁺	20.2	0.9	0.5 - 1.7
B	CD3 ⁺ et CD19 ⁺	29.3	1.3	0.3 - 3
NK	CD3 ⁻ et (CD16 ⁺ CD56 ⁺)	8.9	0.38	0.16 - 0.95

[†] : Les valeurs absolues sont calculées sur la base des taux de globules blancs (9240) et de lymphocytes (4300) déclarés dans la prescription.
* : valeurs de référence en fonction de l'âge d'après : Shearer *et al.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:973-80.

Chef de l'unité D'Immunologie Cellulaire Dr. Fouad SEGHROUCHI Secrétaire d'Immunologie Cellulaire Département Immunologie Virologie Institut National d'Hygiène	Validation Dr. Jihane ZERROUK Médecine Spécialiste en Immunologie Département Immunologie - Virologie Institut National d'Hygiène
--	---

Figure 4 : Sous typage lymphocytaire dans les normes, réalisé au service d'immunologie-virologie, à l'unité d'immunologie cellulaire au CHU Avicennes de Rabat.

- Lymphopénie :

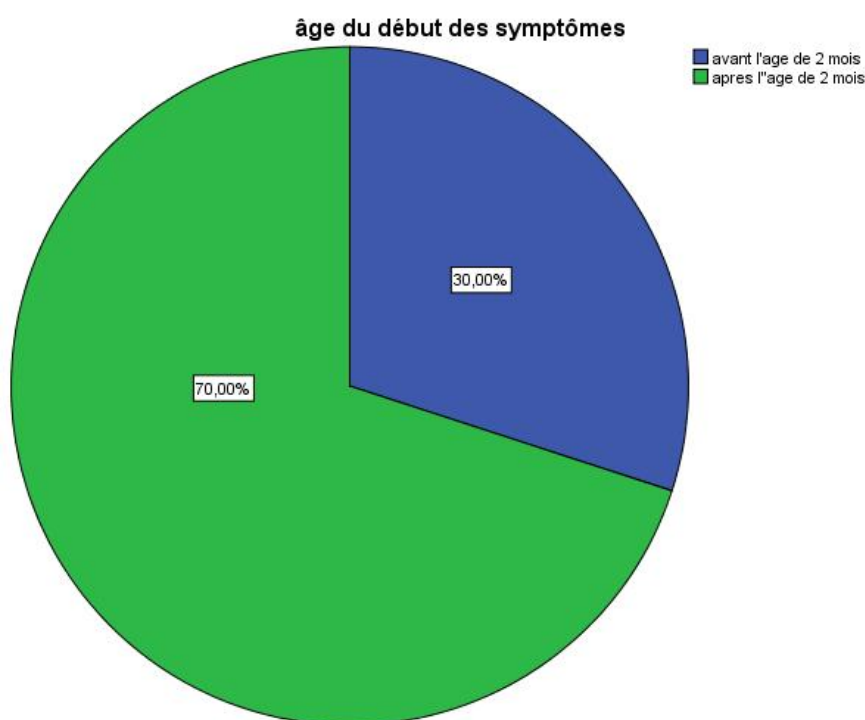
Tous nos patients n'avaient pas de lymphopénie ni de neutropénie.

II - Diagnostic positif de la pneumopathie à cytomégalovirus chez le nourrisson :

1 - Présentation clinique :

1 - 1 - Age d'apparition des symptômes :

Chez la majorité des patients, soit 70%, les 1ers symptômes étaient apparus après l'âge de 2 mois.



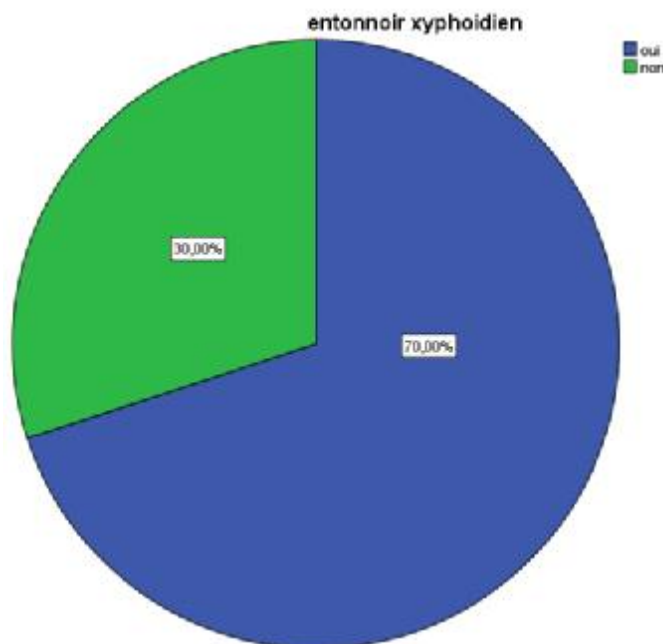
1 - 2 - Délai de diagnostic : médian time

La médiane du délai de diagnostic était de 22.5 jours [14-47].

1 - 3- Signes cliniques spécifiques :

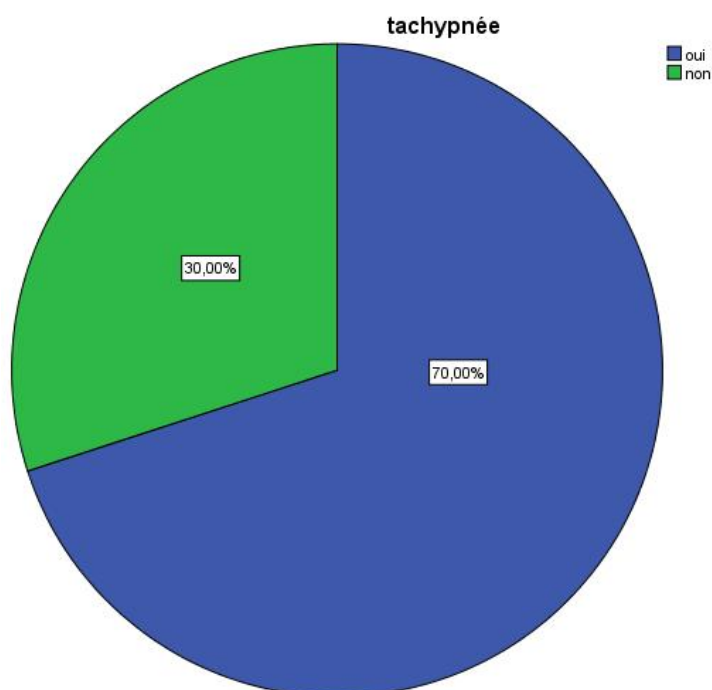
- Entonnoir xyphoidien :

La majorité des patients, soit 70%, avaient un entonnoir xyphoidien.



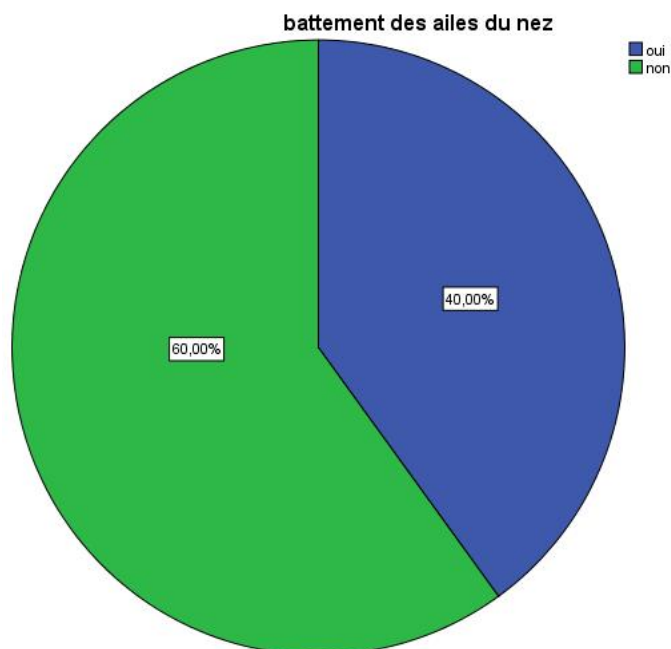
- Tachypnée :

La majorité des patients, soit 70%, avaient une tachypnée à l'admission.



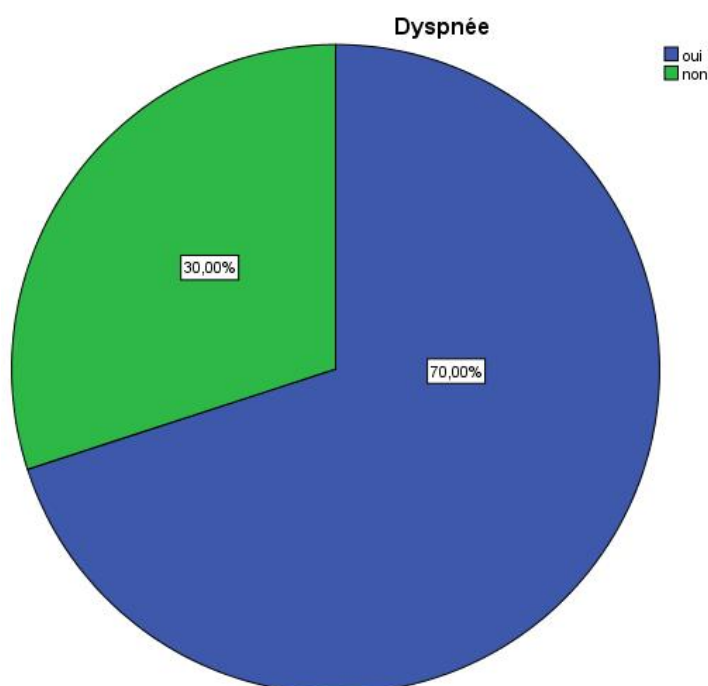
- Battements des ailes du nez :

Près de la moitié des patients, soit 40%, avaient des battements des ailes du nez à l'admission.



- Dyspnée :

La majorité des patients, soit 70%, avaient une dyspnée à l'admission.



- SpO2 ambient :

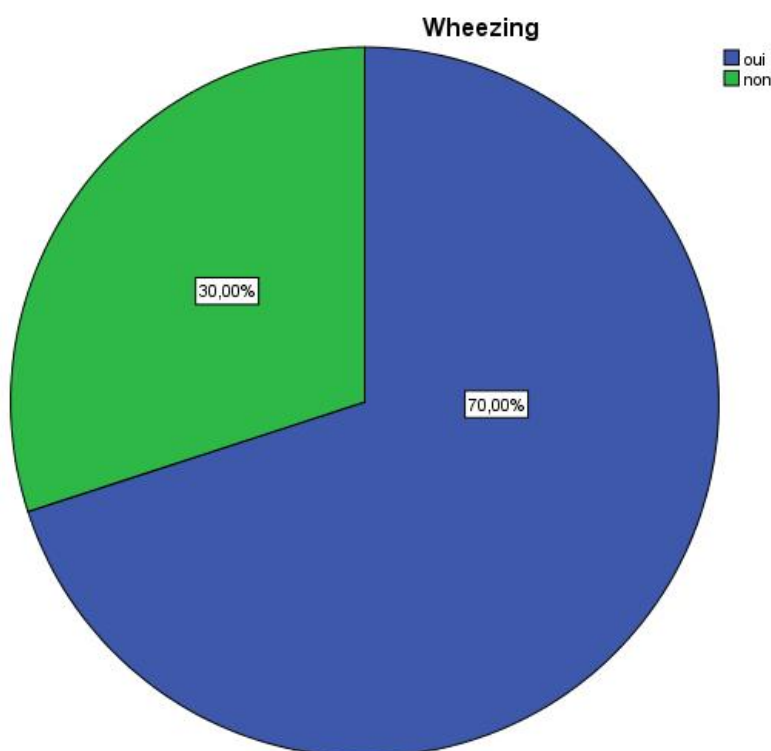
Tous les nourrissons de notre série avaient une saturation pulsée d'oxygène à l'air ambiant supérieure à 96%. Aucun de nos patients ne présentait de désaturation à l'admission.

- Recours à l'oxygénothérapie :

Puisque nos patients ne présentaient pas de désaturation à l'admission, aucun d'eux n'a eu recours à l'oxygénothérapie artificielle.

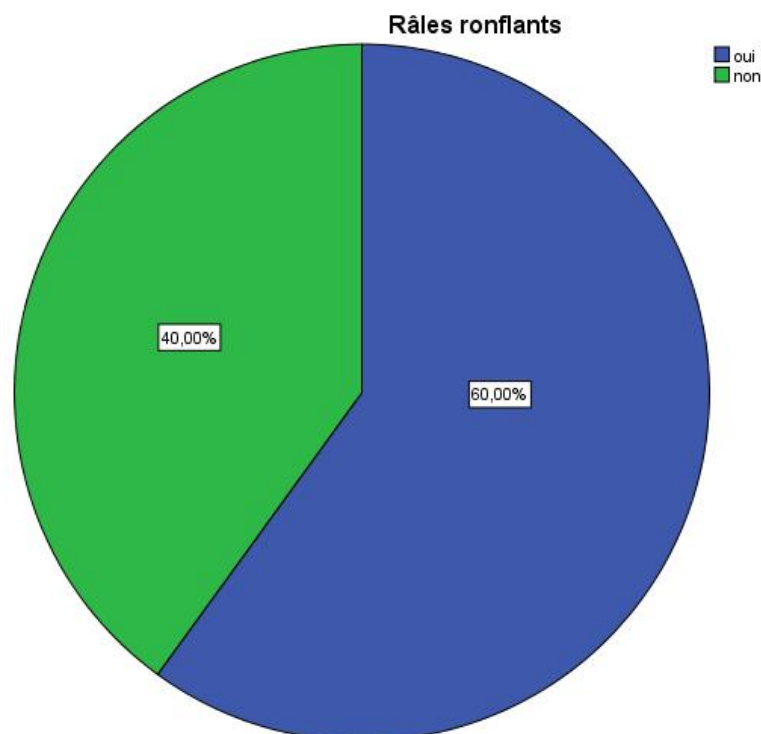
- Wheezing :

La majorité de nos malades, soit 70%, avaient un wheezing à l'examen clinique.

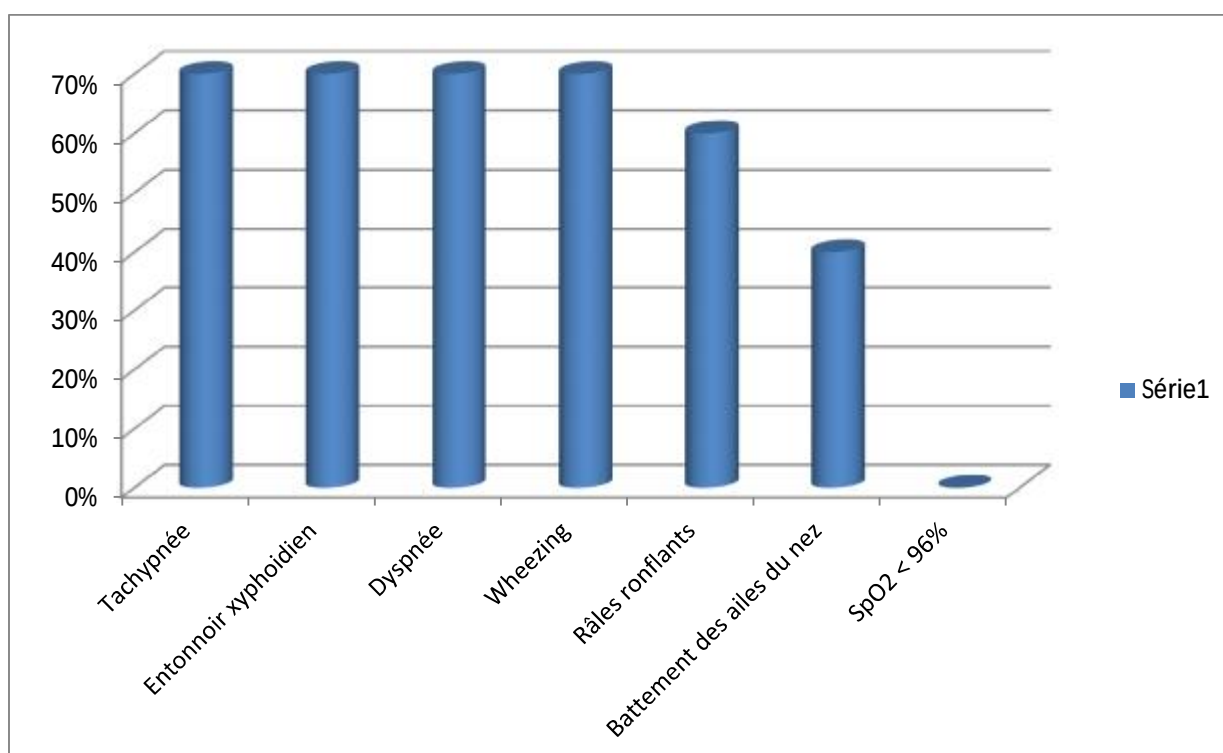


- Râles ronflants :

Près de la moitié des patients de notre série, soit 60%, avaient des râles ronflants à l'admission.



- Classement des signes spécifiques par ordre de fréquence :



1-4- Signes cliniques non spécifiques :

- Adénopathie :

Tous les patients de notre série n'avaient pas d'adénopathies à l'admission.

- Retard mental :

Aucun malade ne présentait de retard mental.

- Hépatosplénomégalie :

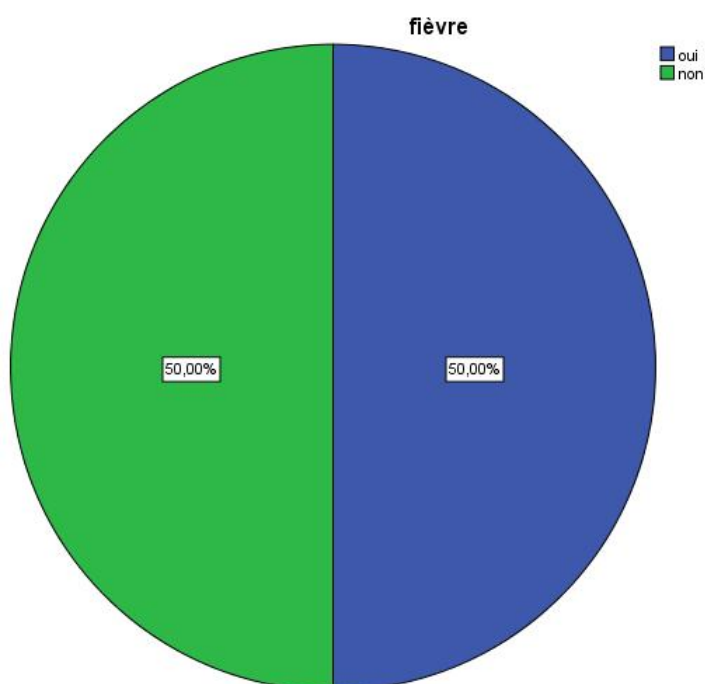
Aucun nourrisson n'avait d'hépatosplénomégalie.

- Malnutrition :

Aucun nourrisson n'était malnutri à l'examen clinique.

- Fièvre :

La moitié des patients de notre série étaient fébriles à plus de 38.5°C.



- Syndrome septique-like :

Aucun malade ne présentait de syndrome septique, notamment pas de ballonnement abdominal , pas d'apnée, pas de teint gris et pas de bradycardie.

1-5- Co-infections virales :

- Généralités

- Pourcentage des patients ayant une co-infection :

90 % des patients présentaient une co-infection.

- Pourcentage des patients ayant une co-infection avec 1 virus :

1 seul patient, soit 10% de nos patients, avaient une co-infection virale.

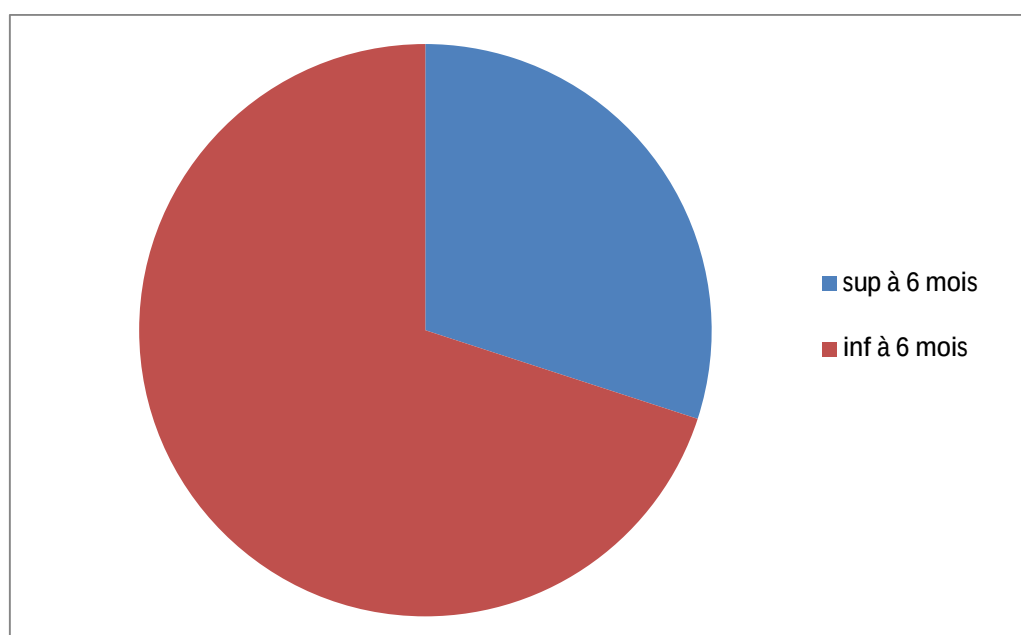
- Pourcentage des patients ayant une co-infection avec 2 virus et plus :

Aucun nourrisson ne présentait de co-infection virale à 2 virus.

- Facteurs de risque d'une co-infection :

- Age moins de 06 mois :

30% des patients étaient âgés de moins de 06 mois.



- Oxygénothérapie plus que 06 heures :

Seul un patient (10%) a bénéficié à la naissance d'une ventilation invasive pendant 15 jours.

- Durée d'hospitalisation :

La médiane de la durée d'hospitalisation de nos malades est de 51.5 jours [44.2-67.5].

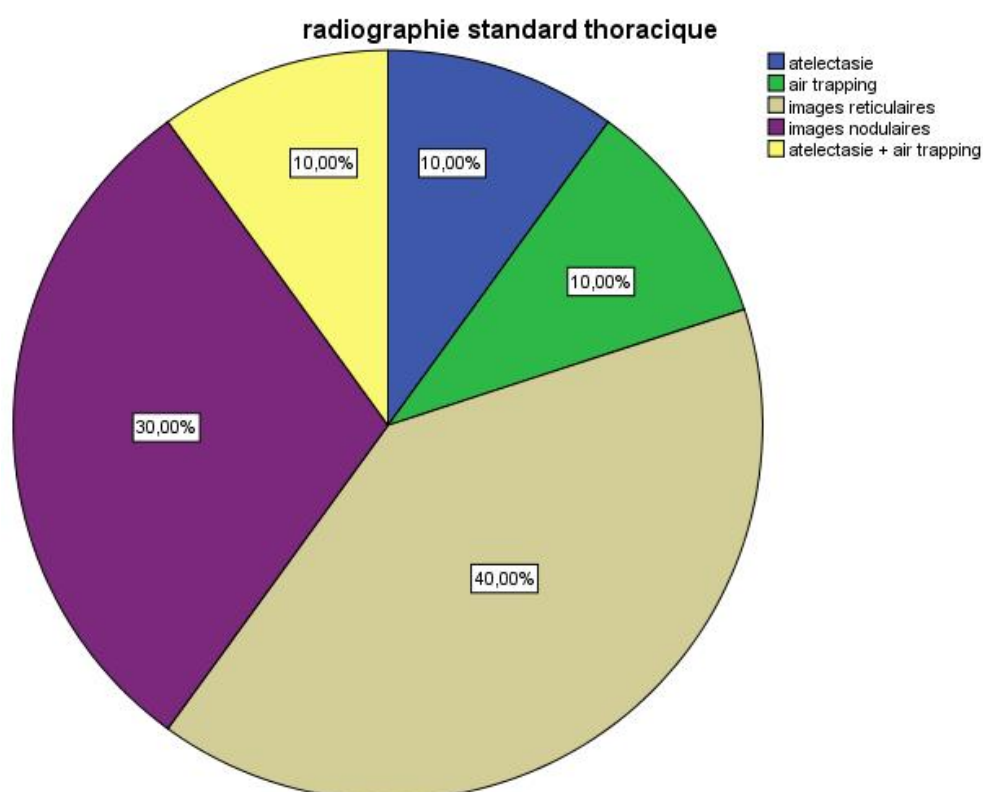
- Isolement d'une bactérie potentiellement pathogène dans les crachats :

Chez un seul patient, soit 10 % des nourrissons, l'étude cyto bactériologique des crachats a objectivé la présence de l'E.Coli.

- Images radiologiques :

Ø Radiographie standard :

La majorité des nourrissons de notre série, soit 40 %, avaient des images réticulaires sur la radiographie standard. 30 % d'entre eux avaient des images nodulaires, 10% avaient des images d'atélectasie, et 10% avaient des images de piégeage d'air.

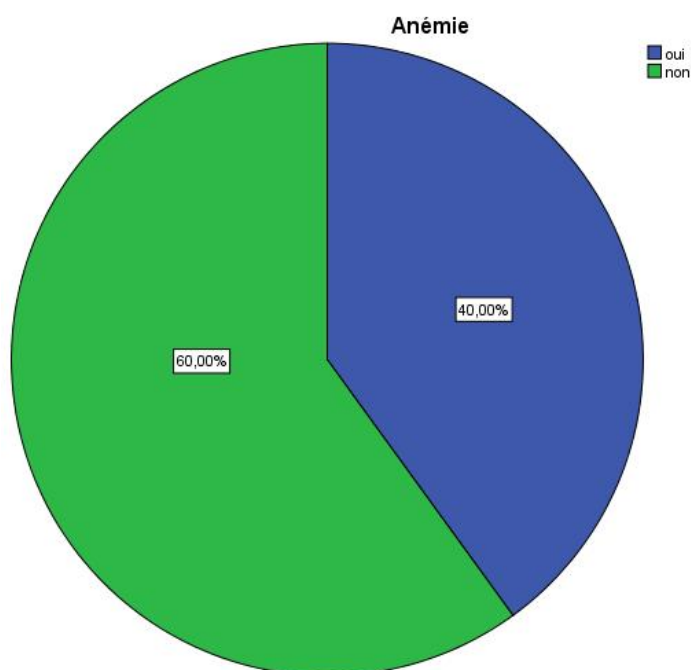


2- Explorations biologiques et radiologiques :

a- Biologie :

- Anémie :

Près de la moitié de nos malades, soit 40%, avaient une anémie à l'admission.



- Anémie normochrome normocytaire :

Seul 25% des patients anémiques avaient une anémie normochrome normocytaire.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
oui	1	25,0	25,0	25,0
non	3	75,0	75,0	100,0
Total	4	100,0	100,0	

- Anémie hypochrome microcytaire :

La majorité des patients anémiques (75%) avaient une anémie hypochrome microcytaire.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
oui	3	75,0	75,0	75,0
Valide non	1	25,0	25,0	100,0
Total	4	100,0	100,0	

- Anémie régénérative :

75% de nos patients anémiques avaient une anémie régénérative.

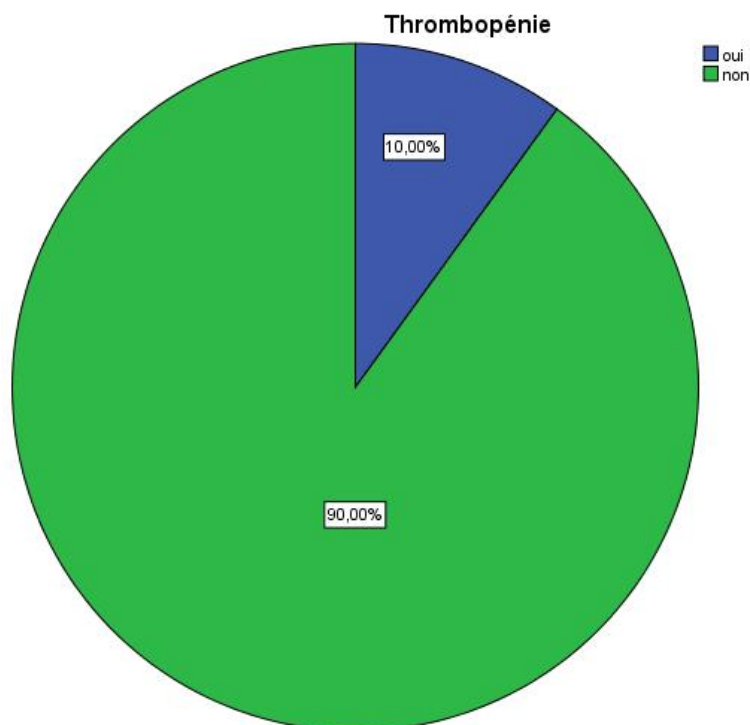
	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
oui	3	75,0	75,0	75,0
Valide non	1	25,0	25,0	100,0
Total	4	100,0	100,0	

- Anémie arégénérative :

25 % des patients de notre série avaient une anémie arégénérative.

- Thrombopénie :

Seul un patient, soit 10% de notre série, avait une thrombopénie à l'admission.



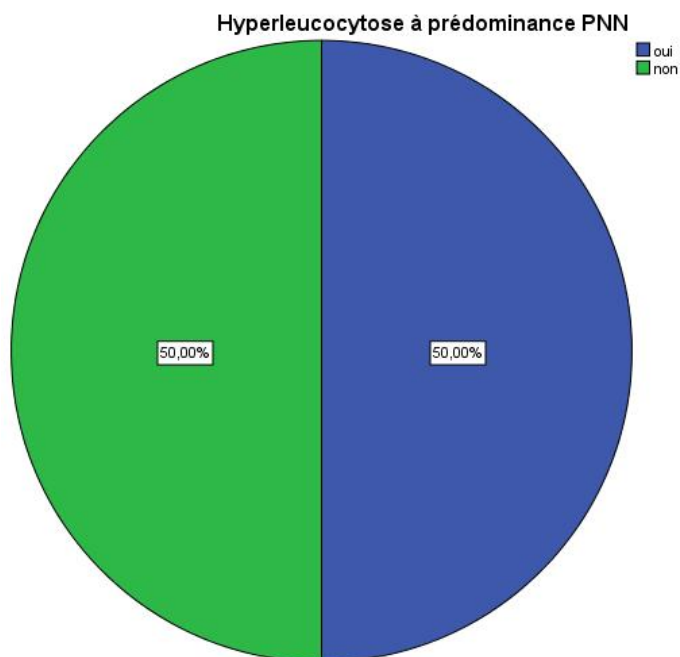
- Hyperleucocytose :

Tous les patients avaient hyperleucocytose à l'admission.

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide oui	10	100,0	100,0	100,0

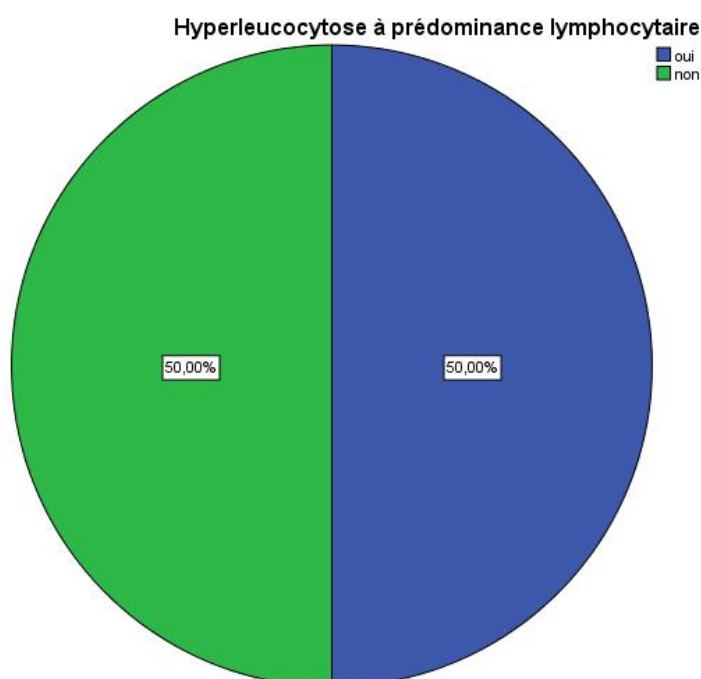
- Hyperleucocytose à prédominance PNN :

La moitié des patients, soit 50%, avaient une hyperleucocytose à PNN.



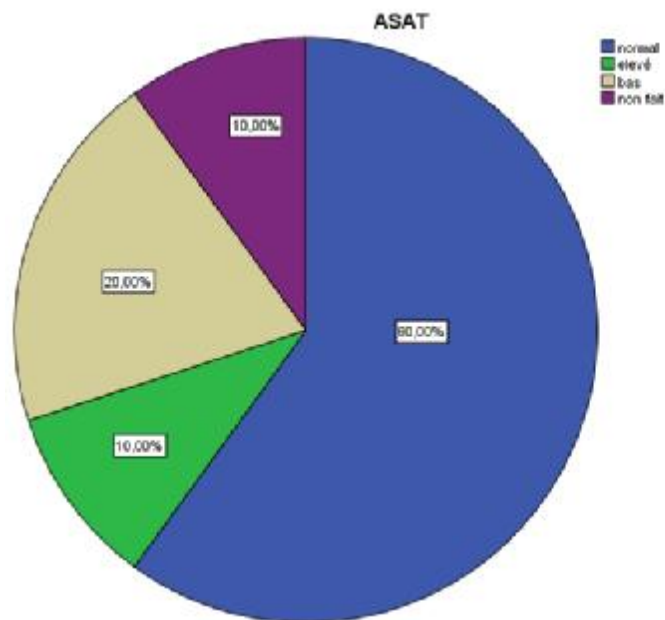
- Hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire :

La moitié des patients, soit 50%, avaient une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire.



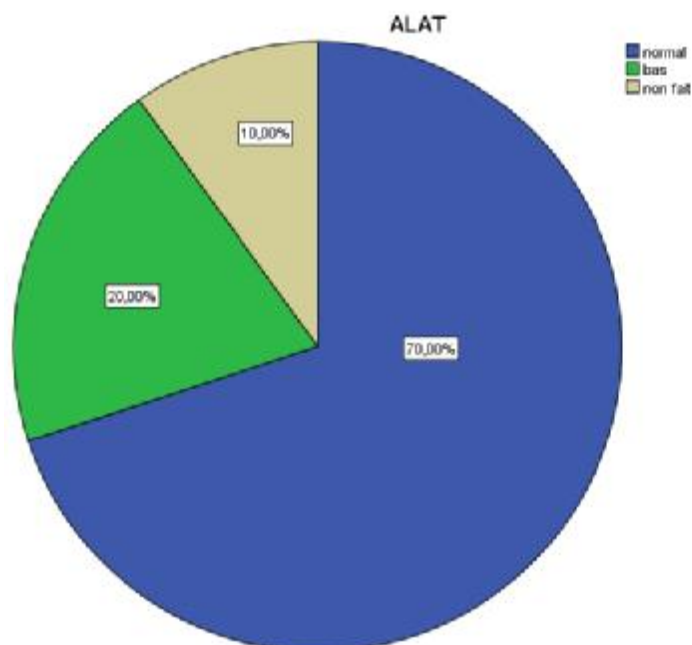
- Taux d'ASAT :

La majorité des patients, soit 60%, avaient un taux d'ASAT normal.



- Taux d'ALAT :

La majorité des patients, soit 70%, avaient un taux d'ALAT normal.



- Fonction rénale :

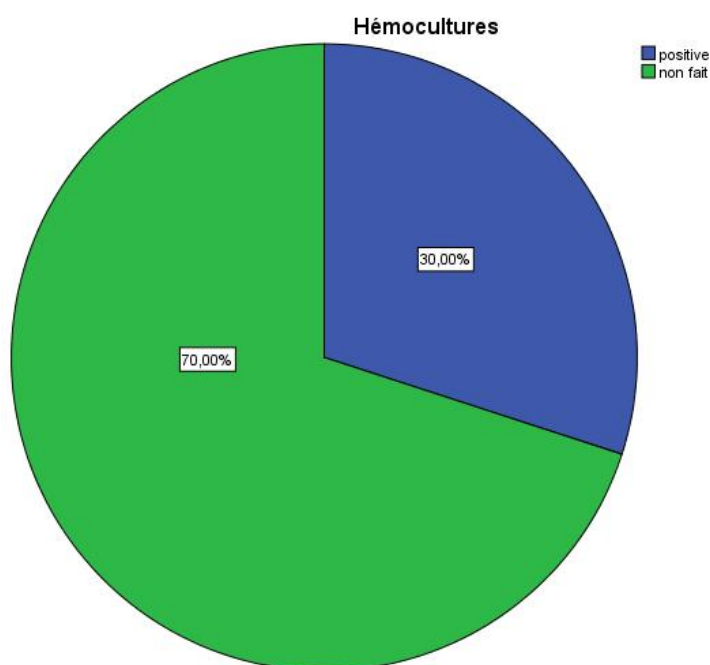
Tous nos patients avaient une fonction rénale normale.

- Taux de LDH et de CPK :

Aucun patient n'a bénéficié du dosage de taux de LDH ni de CPK.

- Hémocultures :

Chez le tiers des patients qui ont bénéficié d'hémocultures, elles sont revenues positives.



- Écouvillonnage nasal :

Chez un seul patient qui a bénéficié d'écouvillonnage nasal, soit 10%, le résultat était revenu en faveur du rhinovirus.

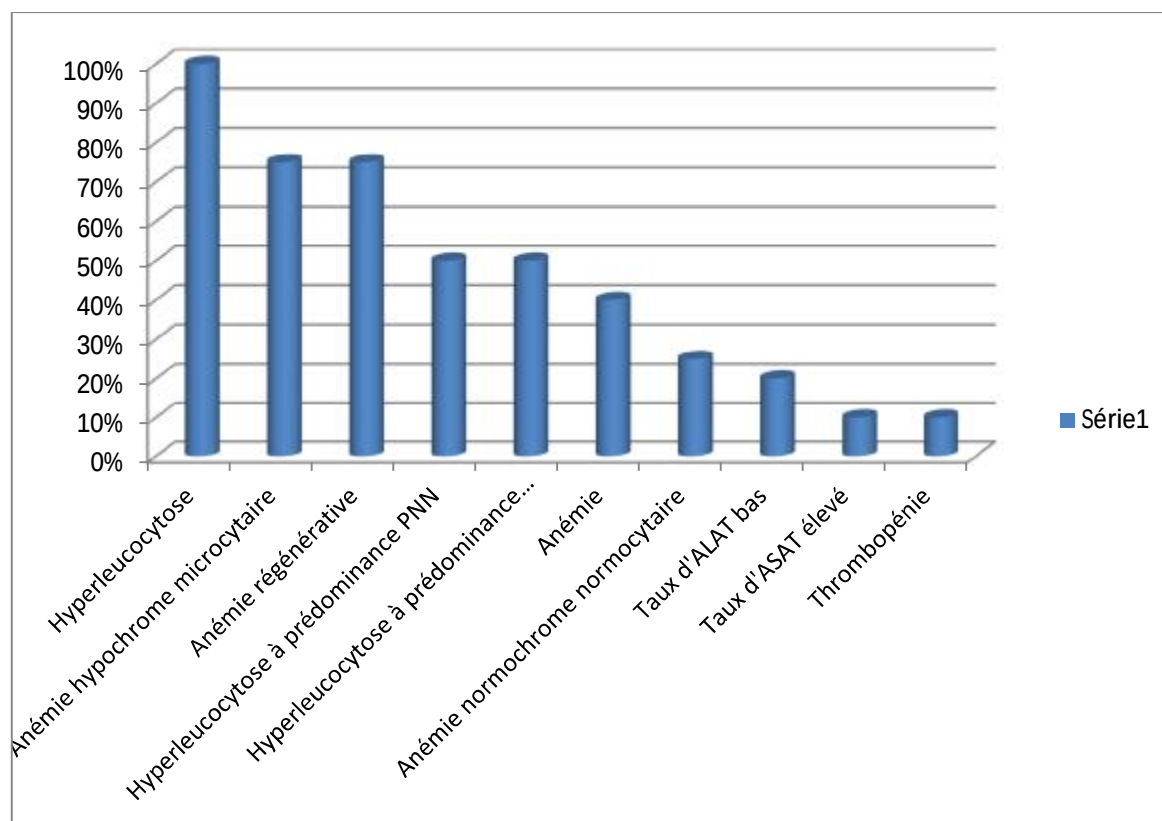
- Résultats LCR :

Aucun patient n'a bénéficié d'une ponction lombaire.

- Résultats ECBU :

Chez un patient qui a bénéficié d'un ECBU, soit 10% le résultat est revenu positif.

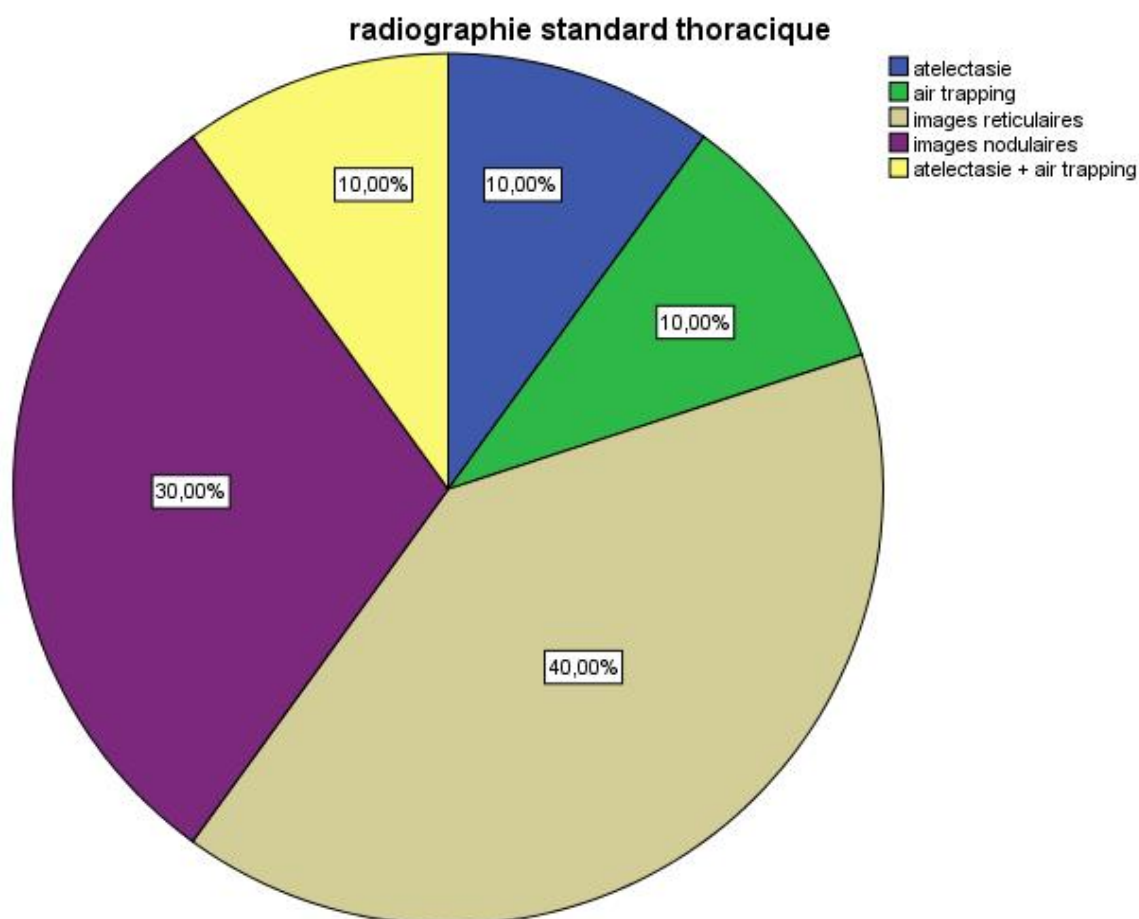
- Classement des signes biologiques par ordre de fréquence :



b- Radiologie

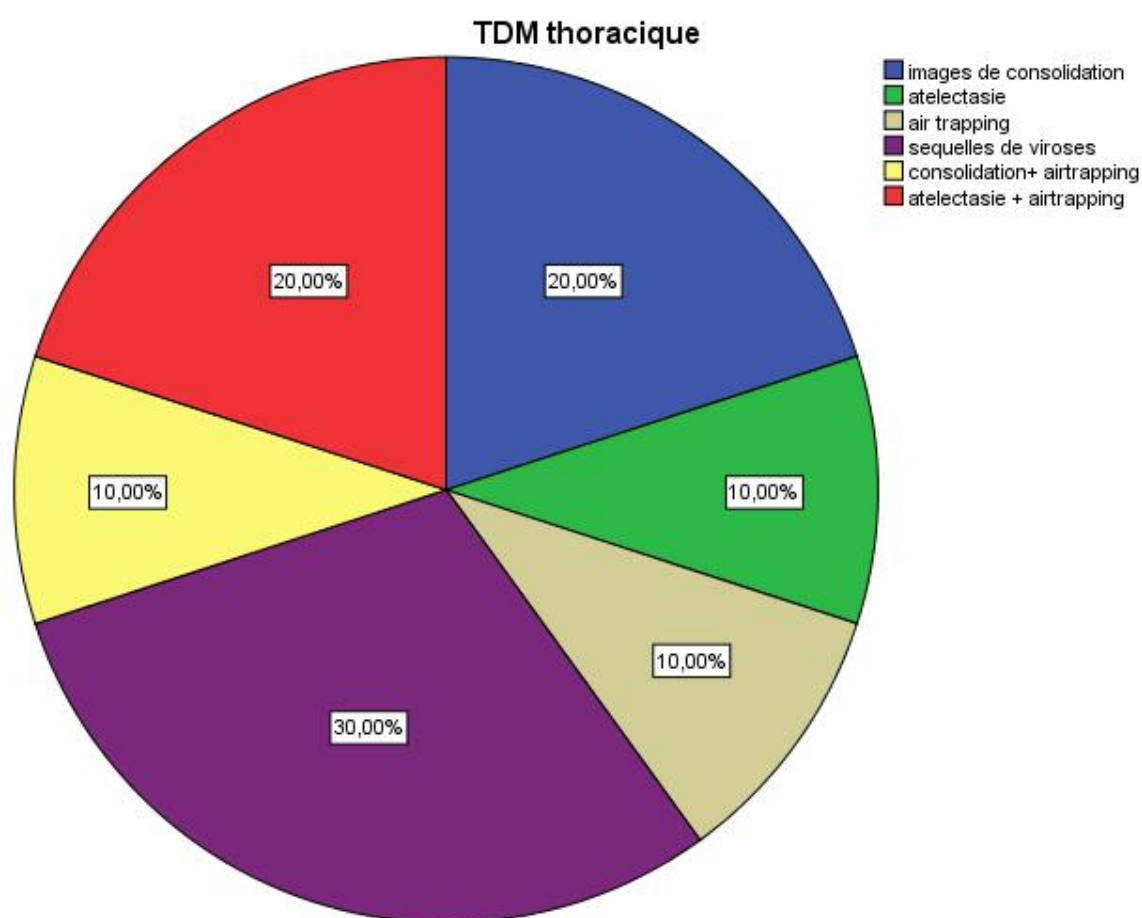
- Radiographie thoracique standard :

La majorité des nourrissons de notre série, soit 40 %, avaient des images réticulaires sur la radiographie standard. 30 % d'entre eux avaient des images nodulaires, 10% avaient des images d'atélectasie, et 10% avaient des images de piégeage d'air.



- Tomodensitométrie thoracique :

La majorité des patients avaient des images d'aspect de séquelles de viroses sur la tomodensitométrie thoracique, soit 30 %. Le reste des images prépondérantes étaient celles de condensation, et les atélectasies avec des images de piégeage d'air, avec une prévalence de 20%.



3- Diagnostic positif :

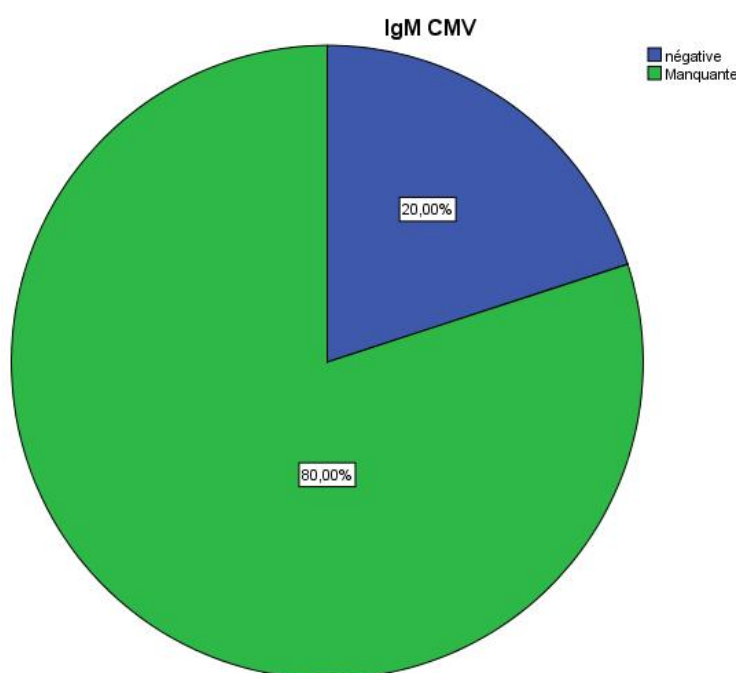
a- Moyens diagnostics utilisés :

Le principal moyen de diagnostic utilisé dans notre étude est :

- La mesure du taux de PCR CMV en temps réel dans le sang.

b- PCR CMV dans le sang :

- L'étude PCR CMV en temps réel dans le sang a été faite chez tous les malades, soit 100 % des nourrissons du groupe.
- La moitié de nos patients avaient un taux de charge virale supérieur à 5000 UI/ml.



- Valeur médiane :

La médiane du taux de charge virale par PCR CMV dans le sang est de 10517 UI/ml [761 - 17518].

c- PCR CMV dans les urines :

- Taux de positivité :

Chez les 3 patients qui ont bénéficié d'une PCR CMV dans les urines, tous les tests étaient revenus positifs.

- Valeur médiane :

La médiane du taux de la charge virale par PCR CMV dans les urines est de 324882 UI/ml [8163 - 324882].

d- Sérologie CMV :

- IgG CMV :

Chez presque la moitié de nos patients, soit 40%, le dosage du taux des IgG CMV a été fait, et revenu positif.

- IgM CMV :

Le dosage du taux des IgM CMV n'a été fait que chez 2 patients, soit 20% de notre série, et est revenu négatif.

4- Délai de diagnostic positif :

La médiane du délai de diagnostic par rapport au 1^{er} symptôme est de 22.5 jours [14.75 – 47].

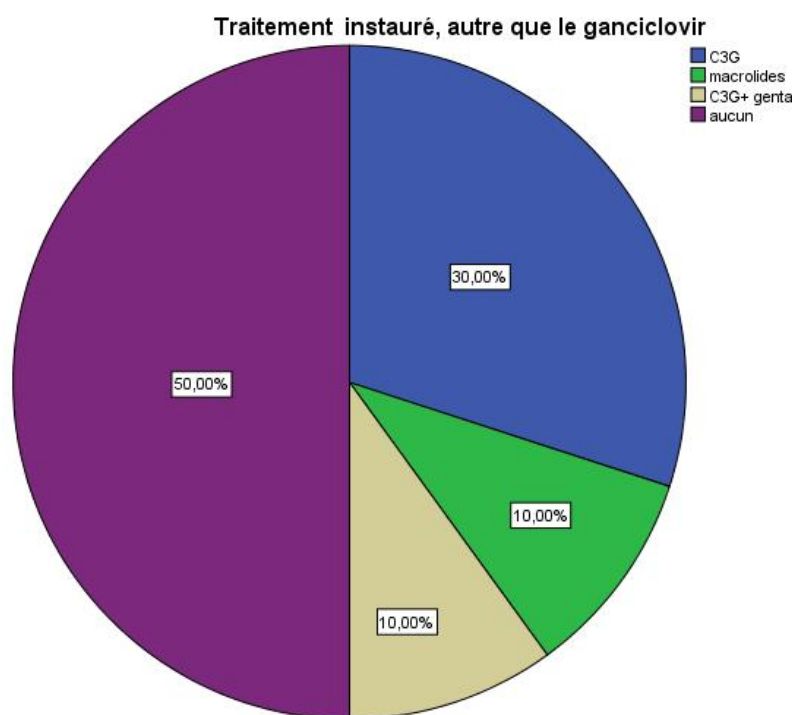
5- Complications immédiates :

- Ventilation mécanique : Seul un patient (10 %) a nécessité une ventilation mécanique à la naissance.
- Décès : aucun patient n'est décédé.

6- Traitement :

a- Autres traitements instaurés autre que le ganciclovir :

La moitié de nos patients n'avaient bénéficié d'aucun traitement, et le tiers ont bénéficié d'un traitement à base de Céphalosporines 3^{ème} génération. Le reste avait bénéficié de Macrolides et de C3G + Gentamicine.



b- Durée de traitement autre que le ganciclovir :

La médiane de la durée de traitement de nos malades est de 4 jours [0 - 10].

c- Ganciclovir

- Durée d'attaque :

La moyenne de la durée d'attaque pendant laquelle le GCV a été instauré était de 20 jours $\pm$ 2.3.

- Durée d'entretien :

La moyenne de la durée d'entretien pendant laquelle le GCV a été instauré était de 18.5 jours $\pm$ 7.8.

- Dose d'attaque :

La moyenne de la dose d'attaque de GCV dont nos patients ont bénéficié était de 6.2 mg/kg/24h.

- Dose d'entretien :

La moyenne de la dose d'entretien de GCV dont nos patients ont bénéficié était de 2.9 mg/kg/24h.

- Efficacité :

Délai d'efficacité : Toux /Fièvre :

La médiane du délai de disparition de la toux sous GCV chez nos malades était de 7 jours [5-10].

La médiane du délai de disparition de la fièvre sous GCV chez nos malades était de 7 jours [5-10].

- Amélioration radiologique :

Tous nos patients ont présenté une nette amélioration radiographique à la fin du traitement.

- Effets secondaires :

- 2semaines – 3semaines :

Cinétique des marqueurs biologiques pendant la 2^{ème} et 3^{ème} semaine :

Chez nos malades, lors du contrôle de la 2^{ème} – 3^{ème} semaine, il n'y a pas eu de baisse de l'hémoglobine, ni d'élévation de l'ASAT. Cependant, le taux de globules blancs est resté élevé, au dépend des PNN. Le taux de charge virale par PCR CMV à ce stade, est resté toujours élevé.

- 4 semaines – 6 semaines :

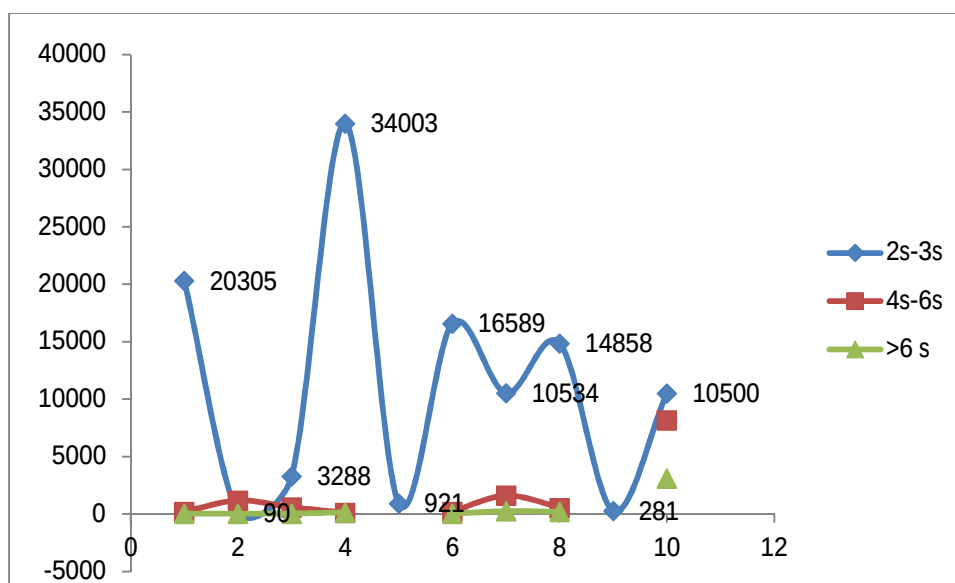
Il y 'a eu une légère baisse du taux d'hémoglobine, le taux des globules blancs est resté toujours élevé, toujours au dépend des PNN. Nous n'avons malheureusement

pas de données concernant l'évolution des taux d'ASAT et de créatinine. Cependant, le taux de PCR a considérablement baissé.

- Cinétique PCR pour chaque malade :

	2 semaines – 3 semaines	4 semaines – 6 semaines	Ø 6 semaines	PR indé­te­c­ta­ble à la :
1	20305	200	31	3
2	90	1180	31	3
3	3288	586	43	4
4	34003	129	145	6
5	921			
6	16589	186	31	3
7	10534	1612	250	4
8	14858	538	188	4
9	281			
10	10500	8163	3089	6
Moyenne +/- ET	11136 +/- 10837	1574 +/- 2713	476	3.7 +/- 1.41
Médiane	10517	562	94	3.5

Comme le montrent le tableau ci-dessus et la figure suivante, l'évolution du PCR est fortement régressive sous traitement.



Le taux de charge virale devient indétectable en moyenne au 3^{ème} contrôle de PCR CMV.

En conclusion, il y a eu une bonne évolution clinique et une bonne amélioration radiologique. Tous nos malade ont présenté un examen clinique normal sans récive de la dyspnée sifflante ni des épisodes d'exacerbation ou d'épisodes d'infection respiratoire aigue basse. Quant à la radiographie pulmonaire de contrôle, elle ne montre pas d'autres lésions radiologiques ni d'autres anomalies. Cependant, aucun malade n'a bénéficié d'un contrôle de la tomodensitométrie thoracique.

DISCUSSION

I- Epidémiologie de l'infection à cytomégalovirus chez le nourrisson :

1- Âge :

Entre 2010 et 2013, une étude a été menée par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. , dans deux centres hospitaliers en Colombie et aux Etats-unis. Elle portait sur 15 enfants, l'âge moyen était 3 ans. Les auteurs expliquent cela par le fait que cet âge reflète la tranche d'âge traitée dans l'étude mais pas nécessairement la tranche d'âge atteinte par les infections à CMV. En effet, les patients recrutés pour l'étude comprenaient des nouveau-nés, des nourrissons, des enfants et des jeunes adolescents, les âges extrêmes étant entre 01 jour de vie et 14 ans [14].

Plus tôt, entre 2000 et 2010, une autre étude a été menée par G. Cinel et al. en Turquie, elle portait sur 29 nourrissons, chez qui l'âge moyen était 12.1 mois[15].

En Costa Rica également, une étude a été menée en 2003 par Maria L. Avila-Agiero et al. , sur 49 nourrissons. L'âge moyen était 11.5 mois [16].

Une étude menée en Tunisie entre 2000 et 2008 par S. Ben Ameer et al. sur 14 nourrissons dont 2 présentaient une pneumopathie, a objectivé un âge moyen de 10.4 mois [17].

Au Vietnam aussi, une étude menée entre 2010 et 2011 portait sur 43 nourrissons chez qui l'âge moyen était 57 jours [18].

Dans notre étude, l'âge moyen de nos patients était de 6 mois $\pm$ 3.25.

On observe cependant que les résultats obtenus dans ces différentes études sont variables, et varient entre 57 jours et 12.1 mois dans le cadre des études portant sur les nourrissons seulement. Notre résultat est certes plus rapproché des moyennes d'âge élevées, mais n'atteint pas les chiffres présents dans la majorité des études.

Cela serait sûrement en rapport avec le fait que la majorité des nourrissons hospitalisés étaient âgés de moins de 06 mois.

Auteurs	Année	Lieux	Nombre de patients	Age moyen
Sonia M. Restrepo-Gualteros et al.	Janvier 2010 - Novembre 2013 Publié en 2014	Colombia, USA	15	3 ans
G. Cinel et al.	Janvier 2000 - Juillet 2010 Publié en 2011	Turquie	29	12.1 mois
Maria L. Avila-Agihero et al.	2003 Publié en 2003	CostaRica	49	11.5 mois
S. Ben Ameer et al.	1er juin 2000 - 31 juin 2008 Publié en 2009	Tunisie	14	10.4 mois
Thanh Thi Mai Doan et al.	Janvier 2010 - Décembre 2011 Publié en 2013	Vietnam	43	57 jours
Notre étude	Entre 2013 et 2015	Maroc	10	6 mois ± 3.25

2- Sexe :

Dans la majorité des études, la prédominance était masculine.

En effet, dans l'étude menée en Colombie et aux Etats-Unis entre 2010 et 2013 [14], le sex-ratio était 1,12.

L'étude qui a été menée en Turquie entre 2000 et 2010 [15] a objectivé un SR de 1,63.

Une autre étude menée entre 2000 et 2008 en Tunisie [17] a objectivé un SR de 1,4.

En Vietnam, l'étude menée entre 2010 et 2011 [18] avait un SR de 1,53.

Cependant, la seule étude où la prédominance était féminine a été celle menée en Costa-Rica en 2003 [16], où le SR était 0.88.

Dans notre cas, la prédominance était nettement masculine avec un sex-ratio de 3.

Donc, nos résultats sont en concordance avec ceux de la littérature concernant la distribution en fonction du sexe.

Auteurs	Année	Lieux	Nombre de patients	Sexe ratio
Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. (14)	Janvier 2010 - Novembre 2013	Colombie, USA	15	SR = 1.12
G. Cinel et al. (15)	Janvier 2000 - Juillet 2010	Turquie	29	SR = 1.63
Maria L. Avila-Agüero et al. (16)	2003	Costa-Rica	49	SR = 0.88
S. Ben Ameer et al. (17)	1er juin 2000 - 31 juin 2008	Tunisie	14	SR = 1.4
Thanh Thi Mai Doan et al. (18)	Janvier 2010 - Décembre 2011	Vietnam	43	SR = 1.53
Notre étude	Entre 2013 et 2015	Maroc	10	SR= 3

3- Facteurs de risque de l'infection symptomatique à cytomégalo­virus :

1-3-1- Terrain sous-jacent :

- 1^{ère} grossesse :

La parité est un paramètre non encore cerné dans la question de la pneumopathie à CMV. Peu d'écrits se sont consacrés à ce facteur. D'ailleurs, une étude pilote, prospective, monocentrique, épidémiologique et descriptive a été menée au CHU de Brest, entre le 15/12/03 et le 30/05/04. En raison du petit nombre des sujets recrutés dans l'étude, les auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de différence statistiquement significative entre la population des mères séropositives et celle des mères séronégatives vis à-vis du CMV. Cependant, certaines tendances ont pu être dégagées : les mères séropositives sont généralement plus âgées, elles sont le plus souvent issues de bas niveaux socio-économiques, deux sur dix d'entre elles sont d'origine africaine et six sur dix d'entre elles ont déjà un enfant. Ces différents facteurs sont connus comme augmentant la probabilité d'être séropositif pour le CMV [13,28].

Dans l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011 [18], 60.5% étaient des nourrissons issus d'une première grossesse.

Dans notre étude, seuls 20% des patients recrutés étaient issus d'une première grossesse.

Ce facteur n'est donc pas encore bien étudié, et le peu d'écrits qui en parlent ne sont pas assez suffisants pour juger que la séroprévalence maternelle du CMV augmenterait avec l'augmentation de la parité.

- Terme de grossesse et poids de naissance :

Dans l'étude menée par Thanh Thi Mai [18], 58.1 % des nourrissons étaient nés à terme, soit un peu plus que la moitié. Nous n'avons cependant pas de détails

concernant l'âge de grossesse au terme duquel les nourrissons prématurés étaient nés.

Dans notre étude, la majorité des patients étaient nés à terme, soit 90% d'entre eux. Cependant, un seul nourrisson (10 %) était prématuré, né entre 32 et 38 SA.

Concernant le poids de naissance dans notre étude, près de la moitié des nourrissons avaient un poids de naissance dans les normes, supérieur à 2500 grammes, soit 40% du groupe de patients recrutés, et presque le même pourcentage de patients avait un poids de naissance inférieur à 1500 grammes. La question qui se pose alors est l'implication du terme de grossesse et du poids de naissance dans la pneumopathie à CMV.

En effet, l'infection CMV postnatale chez les enfants nés à terme est habituellement asymptomatique et sans conséquence à long terme, car les enfants sont protégés par les anticorps maternels transmis. Les enfants nés grands prématurés (< 32 semaines d'aménorrhées [SA]) ont une immunité immature et n'ont pas pu bénéficier des anticorps maternels transmis à partir du 3e trimestre [29], le passage des anticorps apparaissant principalement après 28 semaines d'aménorrhée [13,30-31].

En 2001, Hamprecht et al. publiaient une étude avec un taux de transmission postnatale CMV par le lait de mère cru de 37 % chez des prématurés < 32 SA et/ou < 1 500 g dans une unité de néonatalogie à Tübingen (Allemagne). Sur 176 prématurés inclus, 87 prématurés avaient été exposés à du lait de mère CMV positif et 33 enfants avaient été infectés en moyenne à 42 jours de vie. Environ la moitié des enfants étaient symptomatiques (16/33) avec des anomalies essentiellement biologiques. Des signes cliniques de type sepsis-like syndrome avaient été retrouvés chez 4 enfants sur 33, soit 10 % des enfants infectés [29].

Depuis cette étude, de nombreuses publications ont été faites sur l'infection à CMV postnatale chez le grand prématuré. On retrouve essentiellement des descriptions de cas cliniques avec des cas de pneumopathies, de cholestase, d'entérocolite et de syndrome d'activation macrophagique entraînant parfois le décès. Trois études prospectives d'observations monocentriques ont été publiées depuis 2001, c'est-à-dire depuis la publication de Hamprecht et al. [29].

De plus, au cours de l'étude menée au Vietnam [18], des analyses en sous-groupes ont été menées pour comparer entre les nourrissons nés à terme et ceux nés prématurément, et entre les nourrissons dont le poids de naissance était normal avec ceux dont le poids de naissance était inférieur à la normale. Il n'y avait cependant pas eu de différence significative concernant l'évolution de la charge virale entre les 2 sous-groupes ($P > 0.05$).

Numazaki et al. [32] et Jim et al. [33] ont néanmoins montré qu'une charge virale élevée associée à une durée prolongée d'excrétion du virus dans le lait maternel étaient des facteurs de risque potentiels pour la transmission du CMV au nouveau-né ayant un poids de naissance faible par rapport à la normale [18].

Pour conclure, le risque de contamination postnatale est évalué à 10 % chez le nouveau-né à terme et à 15 % chez le nouveau-né prématuré. Ces données incluent la contamination per partum, le risque transfusionnel et la transmission lactée [34].

Par ailleurs, des données de la littérature confirment que les nouveaux nés dont le poids de naissance est inférieur à 1000 g, et dont le terme ne dépasse pas 30 semaines d'aménorrhée présente un grand risque d'infection symptomatique à CMV [35].

D'autres sources, telle l'agence française de sécurité sanitaire des aliments préconise de ne pas administrer du lait cru aux enfants nés à moins de 32 SA de mère

séropositive pour le CMV ou dont le poids n'ayant pas dépassé 1500 g à la naissance [36-38].

Pour conclure, d'autres études devraient être menées pour mieux étudier avec précision l'implication aussi bien du terme de naissance que du poids de naissance dans la survenue d'une pneumopathie à CMV.

- Voie d'accouchement :

La transmission du CMV au nouveau-né peut avoir lieu lors du passage de ce dernier dans la filière génitale. Les études montrent cependant que cette voie de transmission entraîne des symptômes relativement discrets et insignifiants et très peu de séquelles chez ces nourrissons.

La deuxième voie de transmission du CMV est celle hématogène, lorsque la mère enceinte est séropositive. En effet, Le taux maximal de séroconversion est dû au fait que les femmes soient en contact avec des nourrissons car ils excrètent

du virus jusqu'à l'âge de 18 mois. La transmission materno-foetale est donc hématogène, transplacentaire et survient dans les 3 semaines qui suivent la séroconversion (47,4 %), réactivation d'une infection latente, ou réinfection avec une nouvelle souche virale (1,1-1,7 %).

Le premier organe infecté est le placenta. Il occupe une place centrale dans la physiopathologie de l'infection congénitale puisqu'il intervient dans la transmission virale au fœtus et dans la pathogénie. Au niveau placentaire, le CMV infecte les trophoblastes et les cellules stromales. Ces cellules sont le siège d'une réplication virale avec l'apparition d'inclusions virales nucléaires leur donnant l'aspect « d'œil de chouette ». Seules quelques cellules éparses sont infectées : l'infection est segmentaire et focale mais l'ensemble du placenta est pathologique.

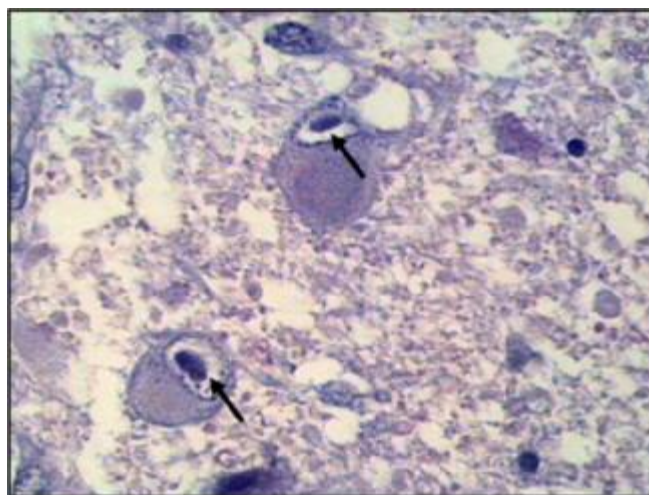


Figure 5 : Aspect en « œil de hibou » objectivé lors d'une encéphalite à cytomégalo­virus : Inclusions intranucléaires entourées d'un halo clair [39].

La pathologie placentaire est caractérisée par :

- un remodelage des villosités infectées qui sont oedématisées, nécrosées, siège d'un infiltrat lympho-monocytaire appelé villite. L'intensité de ces phénomènes inflammatoires est corrélée à la sévérité du tableau clinique ;
- des phénomènes ischémiques avec fibrose et atteinte de la microvascularisation. La physiopathologie de cette atteinte globale est peu décrite ; des effets indirects du CMV ont été rapportés, tels que la sécrétion de chémokines (LTB4, IL-8, MCP1) et de cytokines (IL-6, IL-1, TNF- α) [39].

Dans l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011 [18], 83.7% des nourrissons étaient issus d'un accouchement par voie basse. Une analyse en sous-groupes a été menée pour comparer entre les 2 facteurs de risque : voie haute versus voie basse. Il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes ($P > 0.05$). Les limites de cette étude étaient la difficulté de déterminer le moment où les patients ont été exposés au CMV [18].

Dans notre série, la majorité des nourrissons étaient issus d'un accouchement par voie basse, soit 70% des nourrissons recrutés. Ces données ne sont pas en faveur

de l'hypothèse d'une infection congénitale à cytomégalo­virus, ou de celle d'une transmission ultérieure. Cependant, ces résultats seraient en faveur de l'hypothèse qui spé­cule qu'une transmission ait eu lieu lors du passage par la voie gé­nitale.

- Allaitement maternel :

L'infection post-natale à cytomégalo­virus (CMV) peut être due au passage du virus lors de l'accouchement, à des transfusions de produits sanguins infectés ou à l'ingestion de lait maternel. Diosi et al. [40] ont été les premiers de l'histoire, en 1967, à rapporter l'isolement et l'identification du CMV dans le lait maternel [41]. En effet, la présence de CMV dans le lait maternel a été rapportée dans les années 1960 [40]. Le gé­nome viral est retrouvé par PCR dans le lait de la quasi totalité (> 90 %) des femmes séropositives pour le CMV [42 - 43]. La détection par PCR semble plus sensible que la mise en évidence par culture [42 - 43] peut-être en raison d'une charge virale initialement plus faible [38].

En effet, l'excrétion de CMV dans le lait est due à une primo-infection ou à une réactivation au cours de la grossesse. Chez la majorité des femmes séropositives, il est décrit une réactivation locale du CMV avec excré­tion du CMV dans le lait de mère. On retrouve de l'ADN viral dans 67 à 97 % des cas et une virolactie dans 63 à 85 % [29]. L'excrétion lactée de CMV est de 85 % lorsque le lait est mis en culture et de 93–96 % lorsque l'analyse est faite par PCR [3]. De plus, avant 32 SA, le système immunitaire humoral et cellulaire est encore immature. Le risque infectieux est donc élevé [34 - 35]. Le CMV est retrouvé plus souvent dans le lait mature plutôt que dans le colostrum [29]. La virolactie est constatée entre la première semaine et la 9^{ème} semaine [36,46], et elle est maximale entre 4-8 semaines postpartum. Il n'a pas été montré de corrélation entre la charge virale maternelle et la transmission [29].

L'incidence de l'infection post-natale transmise par le lait maternel varie selon les études de 6 à 60 % [47]. D'ailleurs en période néonatale, après avoir sécurisé le don de sang et amélioré les mesures d'hygiène en réanimation néonatale, le lait de mère est devenu la source de contamination par CMV la plus fréquente dans différents centres hospitaliers, notamment au centre hospitalier universitaire La Réunion, où une étude réalisée chez 42 enfants nés prématurés avec un poids moins de 1500 g entre 1995 et 2000 a montré une atteinte cognitive à l'âge de 4 ans dans le groupe qui avait reçu du lait de mère infecté par le CMV alors qu'il n'y avait aucune différence en termes de paralysie cérébrale par rapport au groupe contrôle [13,36,48].

L'allaitement maternel est fortement incriminé dans la survenue de l'infection à CMV car une étude menée aux Etats-Unis au début du 20^{ème} siècle a montré que les nouveau-nés de mères qui excrétaient le CMV uniquement dans la salive ou dans les urines, ou qui étaient allaités artificiellement uniquement ne présentaient pas d'infection à CMV [41].

Donc, l'allaitement maternel est un facteur évoqué assez souvent dans les études concernant les infections à CMV en général, et les pneumopathies plus précisément. D'ailleurs la prévalence des infections à CMV a été mise en relation avec les pratiques universelles de l'allaitement maternel plutôt qu'avec la promiscuité ou la pauvreté [16,49,50]. En effet, le risque, en cas d'infection postnatale transmise par le lait maternel, existe compte tenu de l'importance de la virolactie mais il n'est pas documenté [34].

De plus, l'infection postnatale suivant une transmission par le lait est fréquemment asymptomatique (> 50 %) [38,43-44]. La présentation des formes symptomatique est non spécifique. Le plus souvent il est rapporté une cholestase [38,51], une élévation modérée des protéines de l'inflammation (CRP < 20 mg/l)

[38,51], et une atteinte hématologique [38,43,51], associant leucopénie et thrombopénie. Ces anomalies biologiques sont transitoires [51].

Des formes plus sévères ont été décrites sous la forme de « sepsis like syndrome » [38,44,47,52]. Il s'agit d'un tableau évocateur de sepsis, pour lequel aucune bactérie ne sera isolée alors qu'une cytomégalovirurie apparaît, associant recrudescence des accès de bradycardie et d'apnée pouvant nécessiter la ré-intubation, teint gris, élévation des protéines de l'inflammation et parfois leuco­thrombopénie. Ces formes les plus sévères ont été rapportées dans les cohortes de plus faible âge gestationnel [38,47,52], ou parmi les plus prématurés de cohortes plus hétérogènes [38,42].

De ce fait, Chiavarini et al. ont mené une étude où ils avaient inclus 57 prématurés, AG < 32 SA et < 1 500 g, alimentés avec du lait cru et/ou congelé. La transmission postnatale par le lait était de 2,5 % (1/57). L'enfant a développé un sepsis-like syndrome avec cholestase à 30 jours de vie. Il a été traité par ganciclovir. Son devenir à 2 ans était normal. Capretti et al. avaient décrit 80 prématurés (29 SA et 1 120 g en moyenne) alimentés par du lait de mère cru. Vingt-six enfants étaient exposés à du lait de mère CMV positif. Le taux de transmission était de 34 % (9/26), le taux d'infection avec signes cliniques était de 33 % (3/9). L'évolution a été favorable, sans traitement antiviral, avec un devenir à 3 ans normal [29].

Aussi, Hayashi et al. avaient fait une étude prospective d'observations monocentrique avec des prématurés < 1 000 g et/ou < 28 SA alimentés avec du lait cru et/ou congelé et/ou du lait de don. Vingt-sept enfants ont été inclus, avec 22 enfants exposés à du lait CMV positif. Un enfant a été infecté vers 2 mois de vie (soit un taux de transmission de 4 %). Il s'agissait d'un enfant né à 26 SA, avec un poids de naissance de 730 g, présentant des signes biologiques exclusifs (élévation transitoire des transaminases et spontanément résolutifs [29].

Dans l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011, 53.5 % des nourrissons étaient allaités exclusivement au sein. L'analyse en sous-groupes a été menée en parallèle pour comparer entre les nourrissons allaités naturellement et ceux qui ne le sont pas. Il n'y a pas eu de différence significative concernant l'évolution de la charge virale entre ces deux groupes [18].

Dans l'étude de Mussi-Pinhata et al. [34,45], l'allaitement maternel pendant les 30 premiers jours est significativement associé à l'apparition d'une infection néonatale (OR = 4,5 ; p = 0,02). Il l'est d'autant plus au-delà de 30 jours d'allaitement (OR = 7,9; p < 0,01). L'étude canadienne prospective de Doctor et al. [34,47] rapporte une prévalence plus faible d'infections secondaires à CMV chez des nouveau-nés de moins de 1000 g nés de mères séropositives pour le CMV. Dans cette population, la proportion d'apport lacté non congelé dans le premier mois est peu importante (15,3 %). Selon les auteurs, la congélation du lait à -20 °C pendant 3 jours permet une réduction de la virolactie de 99 %. Le refroidissement à -15 °C pendant 10 jours n'est, lui, que partiellement efficace. Les résultats contradictoires publiés s'expliquent en partie par la taille des effectifs, la variabilité régionale et socioéconomique de la séroprévalence des infections à CMV (34) (53) ainsi que par les modalités d'allaitement maternel exclusif ou mixte à prédominance artificielle, congélation ou non du lait de mère) [34].

Néanmoins, devant le risque potentiel que présente l'allaitement maternel, surtout pour le prématuré, comme il a été sus-cité, des recommandations ont été élaborées par l'agence française de sécurité sanitaire des aliments [29,36,38,54], mais également par l'association autrichienne de pédiatrie qui propose la pasteurisation du lait de mères pour les prématurés nés < 34 SA.

L'allaitement maternel (AM) est aussi conseillé chez le prématuré mais dans cette dernière situation, la virolactie est élevée. Afin de favoriser la poursuite de

l'allaitement maternel et de respecter les recommandations de l'Afssa, nous proposons de procéder à la congélation du lait de mère à -20 °C pendant 3 jours. Ce procédé est moins long et plus respectueux des qualités nutritionnelles du lait maternel que la pasteurisation. Les mesures de la circulaire ministérielle du 16

décembre 1997 [34,55], concernant le don personnalisé de lait associées aux propositions de l'Afssa doivent permettre de réduire le risque de contamination bactériologique lors du recueil, du stockage et de la décongélation du lait. En

l'absence d'infection à CMV, l'allaitement peut être poursuivi sous condition de surveillance virologique maternelle. En cas de positivité des IgG maternelles, le lait de mère peut être, pendant le pic de virolactie (au moins 10 jours), congelé avant son administration. Une infection maternelle récente peut nécessiter de prolonger la congélation [34].

Dans notre étude, seuls 20% des nourrissons étaient allaités au sein exclusivement. Cette faible proportion ne permet pas de trancher sur l'origine de l'infection à CMV par rapport à l'allaitement maternel.

En conclusion, des études sont en cours pour trouver le moyen de détruire le CMV dans le lait maternel, tout en conservant ses qualités immunitaires et nutritionnelles [13].

- Dépistage CMV chez la mère :

Actuellement, le dépistage de l'infection à cytomégalo­virus (CMV) n'est pas réalisé systématiquement pendant la grossesse.

À la suite de l'enquête d'évaluation réalisée par l'Anaes en 2004 [34,53], le dépistage de l'infection à cytomégalo­virus (CMV) pendant la grossesse n'est pas recommandé en France, d'une part [13,36,56], et d'une autre part, 75 % des femmes enceintes n'ont jamais entendu parler de CMV [39]. Même si les risques liés à cette

infection sont considérablement graves, et le pronostic fonctionnel et parfois vital chez le fœtus, le nouveau né ou le nourrisson atteint est sérieusement engagé.

En effet, une étude récente a été menée, en se basant sur un courriel national sous forme de questionnaire réalisé de façon à correspondre à la population américaine.

Cette étude a montré que la sensibilisation au sujet du CMV est très faible [57]. Seuls 7% des hommes et 13% des femmes ont déjà entendu parler de ce virus. La sensibilisation au sujet des autres virus , tel la rubéole ou la toxoplasmose, était nettement plus élevée malgré leur faible prévalence par rapport à celle du CMV. Ce manque de sensibilisation est troublant, d'autant plus que le CMV est pratiquement facile à inactiver, ne serait ce que par un lavage de mains méticuleux [58-59].

Même si le dépistage n'est pas généralisé en France ou ailleurs, les personnes à risque de développer une infection à CMV peuvent être reconnues. En effet, certaines tendances peuvent être dégagées : les mères séropositives sont plus âgées, elles sont plus souvent de bas niveau socio-économique, en moyenne, deux sur dix sont d'origine africaine et six sur dix ont déjà un enfant. Ces différents facteurs sont connus comme augmentant la probabilité d'être séropositif pour le CMV [13,28]. La séroprévalence pour le CMV varie largement d'une population à l'autre : plus élevée chez les femmes asiatiques que chez les africaines ou les caucasiennes [60], entre 50 et 71 % en Grande-Bretagne [13,28,61-62], et entre 96 et 100 % au Japon [13,63].

L'étude menée en France entre Janvier et Juin 2002 a soulevé la grande question sur l'intérêt actuel d'un dépistage de la sérologie CMV au cours de la grossesse [64-65].

Théoriquement, il semble souhaitable de repérer les femmes séronégatives avant le début de la grossesse pour favoriser l'application des mesures d'hygiène. En fait ce dépistage ne peut être réalisé qu'en début de grossesse : la survenue d'une

séroconversion en cours de grossesse risque d'induire une anxiété importante d'autant qu'il n'existe aucune thérapie applicable à ce stade : le nombre de demandes d'interruption volontaire de grossesse pourrait augmenter même en l'absence de malformation échographiquement dépistée. D'autre part, l'interprétation de la sérologie CMV est une autre difficulté car environ 15 % des sujets séropositifs pour le CMV ont des IgM. Dans ce cas, un test d'avidité serait nécessaire et permettrait de déterminer s'il s'agit d'une infection précoce ou ancienne. Malgré ces réserves, il semble qu'une sérologie effectuée le plus tôt possible au cours de la grossesse permette de responsabiliser la femme qui acceptera les contraignantes mesures d'hygiène [64].

Dans notre série, aucune mère n'avait bénéficié avant l'accouchement de dépistage CMV pendant la grossesse. La sérologie CMV n'étant pas faite d'emblée lors de la surveillance de la grossesse par les gynécologues au Maroc.

- Vie en collectivité :

Une étude a été menée entre janvier et juin 2002, sur 6 crèches en France où les personnes s'occupant de nourrissons moins d'un an avait le plus fort taux de séronégativité de CMV.

Les données de cette étude ont alors prouvé l'importance de la contagiosité du CMV dans les collectivités d'enfants aussi bien entre les nourrissons eux-mêmes qu'entre les nourrissons et le personnel travaillant dans la crèche. L'étude a conclu que la contamination était essentiellement provoquée par les urines (manipulation des couches) car on sait que le CMV résiste de nombreuses heures à la température ambiante [64], et il a été démontré que le CMV pouvait rester actif pendant des heures à la surface d'objets en plastique, puisqu'il a été isolé sur plusieurs objets et surfaces choisies arbitrairement dans les crèches [41,66-67].

De plus, les données épidémiologiques récentes en France ont montré que la majorité des primo-infections à CMV pendant la grossesse survenaient chez les femmes aillant un enfant âgé de moins de 2 ans et en général en crèche : il semble donc probable que ces contaminations par le CMV en crèche soient une des principales cause des fœtopathies graves à CMV [64,68].

Plus tôt, en 1971, Weller a suggéré que le taux élevé de séropositivité chez les nourrissons suédois était dû au recours fréquent des parents aux garderies et aux crèches [69].

En effet, la prévalence de l'infection à CMV chez les nourrissons en suède étaient 3 à 4 fois plus élevée qu'à Londres ou qu'a Rochester, New York. Aux Iles Solomon et a Kibbutzim en Israel, où les règles d'hygiène sont élevées et respectées, la prévalence est aussi élevée qu'en Suède [70,71]. Comme le montre le tableau suivant, des taux élevés d'infections à CMV chez les nourrissons gardés dans les crèches ont été confirmés en Suède, et plusieurs études américaines ont rapporté ce fait [72-81].

En effet, ces études qui comparaient un groupe de nourrissons en crèche et un groupe témoin de nourrissons qui n'y allaient pas, ont démontré que les infections à CMV étaient nettement plus présentes chez le premier groupe [75-76].

De plus, dans l'étude de Pass et al. [7,72]. Le taux d'excrétion de CMV dans la salive et les urines atteignait 51%, et cela dans un groupe de 70 nourrissons âgés de 3 à 65 mois, issus de niveaux socioéconomiques bas à moyens.

Tableau 1 : Prévalence de l'excrétion du CMV chez les nourrissons dans les crèches :

Auteur de l'étude	Année de l'étude	Lieu	% infectés
Strangert	1976	Stockholm	35 (7/20)
Strom	1979	Stockholm	72(13/18)
Pass	1982	Birmingham, AL	51 (36/70)
Adler	1985	Richmond, VA	24 (16/66)
Hutto	1985	Birmingham, AL	41(77/188)
MMWR	1985	Birmingham, AL	29 (66/231)
Jones	1985	San Francisco, CA	22 (31/140)
Murph	1986	Iowa City, IA	22 (9/41)
Adler	1987	Richmond, VA	53 (55/104)

MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report. (73)

Actuellement, on a presque la certitude que les taux élevés d'infection à CMV chez les nourrissons gardés dans les crèches sont secondaires à une transmission horizontale entre nourrissons eux-mêmes. La voie de transmission la plus plausible est le transfert de virus à travers la salive, les mains, et les jouets. La survie du CMV sur les objets, les lingettes, les couches et sur les mains du personnel travaillant dans la crèche suggère l'incrimination de l'environnement dans la contamination.

Cependant, peu de données sont disponibles concernant la transmission par les gouttelettes issues des voies respiratoires.

Les preuves appuyant la notion de transmission du CMV d'un nourrisson à l'autre se sont basées sur l'analyse de la restriction enzyme responsable de la digestion de l'ADN CMV isolé chez les nourrissons infectés dans les crèches. Quatre

enfants âgés de plus de 28 mois qui partageaient une chambre avait une chaîne de l'ADN CMV en commun.

Une autre chaîne d'ADN a été retrouvée chez sept nourrissons âgés de moins que 28 mois. Ils avaient peu de contact avec les enfants plus âgés, mais avaient un contact régulier entre eux quotidiennement. Seuls cinq enfants infectés avaient une chaîne d'ADN unique [79-83].

Dans notre série, seul un tiers des patients vivait en collectivité, soit 3 patients sur 10. Ces résultats ne sont pas en concordance avec les données de l'étude citée ci-dessus. La question qui se pose alors est la voie de transmission du virus aux nourrissons, puisque l'implication de la transmission horizontale reste controversée dans notre série.

- Catégorie socioprofessionnelle des parents :

La prévalence de l'infection à CMV augmente avec un bas niveau socio-économique, en plus d'autres facteurs, notamment l'âge, l'origine ethnique et la distribution géographique. En effet, le CMV est contracté à un âge précoce dans les bas niveaux socio-économiques des pays en voie de développement [41], la transmission se faisant essentiellement par voie salivaire ou par l'allaitement maternel. Inversement, dans les populations à haut niveau socio-économique, l'infection touche une proportion beaucoup plus faible d'enfants et concerne plus communément l'adulte avec une transmission fréquente par voie sexuelle [84].

D'ailleurs, dans les milieux où le niveau socio-économique est bas, des études ont prouvé qu'un allaitement maternel diminué associé à un recours restreint aux garderies et aux crèches réduirait considérablement la prévalence du CMV [41].

Pour définir les niveaux socio-économiques, on a eu recours aux catégories socioprofessionnelles de l'INSEE. Elles ont été regroupées pour définir trois niveaux :

le niveau 1 (ouvriers, agriculteurs, artisans, étudiants et personnes sans emploi), le niveau 2 (commerçants, employés et professions intermédiaires) et le niveau 3 (chefs d'entreprises de 10 salariés ou plus, cadres et professions intellectuelles supérieures) [13].

Dans ce sens, l'étude épidémiologique menée au CHU de Brest, entre le 15/12/03 et le 30/05/04, incluant 10 femmes, a objectivé que certains facteurs (dont le niveau socioéconomique) augmentaient la prévalence de l'infection à CMV : un âge augmenté, des catégories socioprofessionnelles inférieures, une origine africaine (2/10) et une grossesse antérieure (6/10). Ces différents facteurs sont connus comme augmentant la probabilité d'être séropositif pour le CMV [13,28].

Cependant, une étude menée de 1971 à 1992 sur 6000 femmes enceintes de niveau socio-économique assez bas à Birmingham , Alabama, et en parallèle depuis 1978 sur 24000 femmes enceintes de niveau socio-économique élevé dans la même ville, a montré que la prévalence de l'infection à CMV était plus importante dans la classe socio-économique élevé. Ceci est dû au fait que les nourrissons issus de niveaux socio-économiques bas n'avaient pas accès aux crèches ou aux garderies, par faute de moyens. Le facteur principal incriminé dans ce résultat étant la promiscuité dans les endroits où la vie se fait en collectivité [41].

Dans notre étude, 80 % des nourrissons ayant nécessité l'instauration du GCV sont issus d'un niveau socio économique 1. Nos résultats sont donc en concordance avec les données de la littérature.

1-3-2- Statut immunitaire :

Tous les nourrissons ont été sélectionnés pour être inclus dans notre étude en se basant sur leur statut immunitaire. Aucun d'eux n'était immunodéprimé.

En effet, la majorité des nourrissons présentant une pneumopathie à CMV dans la littérature étaient immunodéprimés (87 %) et 73 % d'entre eux étaient sous corticothérapie au long cours pour traiter un asthme, un lupus érythémateux systématisé, une leucémie, ou en cas de transplantation rénale ou de transplantation allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches [14,19-23].

Cependant, un statut immunitaire défaillant, aussi bien sur le plan de l'immunité humorale que de l'immunité cellulaire, compromet gravement les chances du nourrisson pour guérir d'une infection à CMV à localisation pulmonaire [20,22-23].

Devant la rareté des écrits et des articles à propos des infections à CMV et plus précisément des pneumopathies à CMV chez les nourrissons immunocompétents, notre étude a porté uniquement sur les nourrissons dont le statut immunitaire ne présentait aucune défaillance, et à notre connaissance, c'est la seule étude menée au Maroc qui porte sur ce sujet.

Ainsi, le statut immunitaire de nos dix nourrissons a été exploré dans notre étude.

La sérologie VIH a été réalisée chez tous les nourrissons. Le VIH étant un virus qui compromet potentiellement le statut immunitaire du sujet, et qui entraîne le plus souvent un tableau différent, où les manifestations extra-pulmonaires sont prépondérantes (notamment la rétinite ou l'hépatite), et où les pneumopathies à CMV sont accompagnées d'infections pulmonaires par des germes opportunistes comme le *Pneumocystis Jirovecii* qui pourrait aggraver l'état respiratoire et engager le pronostic vital [24].

Aucun de nos patients également n'avait été transplanté auparavant, aucun ne présentait de maladie auto-immune ni n'était sous chimiothérapie ou sous corticoïdes

au long cours. Ces critères étant reconnus comme étant des critères d'immunodépression [18,14,25].

Le test à la sueur a été réalisé chez tous nos nourrissons, revenu négatif. Sa réalisation était justifiée par la répétition des manifestations respiratoires et l'âge jeune des patients.

Dans les études, le test à la sueur n'a pas été mentionné.

Le dosage pondéral des IgG a été fait, et a objectivé un taux supérieur à 176 mg/dl chez tous les nourrissons de notre étude, en concordance avec l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011 [18], selon laquelle un taux d'IgG inférieur à 176 mg/dl était un critère d'immunodépression [26].

Le sous typage lymphocytaire a été réalisé également chez tous les patients de notre série. Le résultat est revenu en faveur d'un sous typage lymphocytaire dans les normes chez tous les nourrissons qui en ont bénéficié. Ceci est en concordance avec l'étude menée de Thanh Thi Mai [18], selon laquelle un taux de CD4 <35% par rapport au taux de lymphocytes total est considéré comme étant un critère d'immunodépression d'après the pediatric test reference value of the Mayo Clinic [18,27].

Dans la littérature, l'hypogammaglobulinémie a été rapportée comme étant un facteur de risque d'immunodépression [21], et comme ça a été objectivé dans l'étude menée entre 2010 et 2013 en Colombie et aux Etats-Unis, elle était secondaire essentiellement à la prise de corticoïdes ou à la malnutrition [14].

Dans notre série, aucun patient ne présentait d'hypogammaglobulinémie

II- Diagnostic positif de la pneumopathie à cytomégalo­virus chez le nourrisson :

1- Présentation clinique :

Les manifestations cliniques de la pneumopathie à CMV varient selon le statut immunitaire du sujet atteint. En effet, chez l'immunodéprimé, la pneumopathie se déclare le plus souvent avec une fièvre et une toux sèche non productive ; et l'évolution se fait rapidement vers la dyspnée et l'hypoxie [85]. La littérature est en fait très riche d'articles et d'écrits concernant le sujet chez les patients immunodéprimés.

Mais chez le nourrisson immunocompétent, il n'existe que quelques cas d'atteinte respiratoire lors d'une infection à CMV décrits dans la littérature [86-90]. Dans la plupart de ces cas, le mode de révélation clinique était l'association d'une toux et d'une cassure pondérale. Cependant, la preuve de la responsabilité du CMV dans l'atteinte pulmonaire reste toujours difficile à apporter (91). De plus, ce qui rend l'incrimination du CMV encore plus difficile, c'est que la pneumopathie à CMV peut également être asymptomatique, mais aussi très grave. Ainsi, chez le sujet immunocompétent, elle peut se manifester que par un léger malaise et de la fièvre [16], ou alors par un tableau de pneumonie virale sévère, avec une détresse respiratoire [92-99].

La pneumopathie à CMV reste quand même définie comme étant liée aux signes et symptômes d'atteinte pulmonaire associés à une détection de CMV dans les fluides broncho alvéolaires ou dans le tissu pulmonaire [100].

Parmi les adultes présentant une infection à CMV, entre 0% et 6% développe une pneumopathie et une étude a montré que l'incidence de ces pneumopathies à CMV chez les patients immunocompétents était de 19%. Dans la plupart des cas les

pneumopathies à CMV sont visibles par radiographie de la cage thoracique et dans la plupart des cas elle disparaît rapidement en même temps que la primo infection sans séquelles [100].

Chez les nourrissons prématurés atteints d'une infection à CMV, l'atteinte pulmonaire représente moins de 1% des. Elle est souvent liée à une contamination per natale [101-102]. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle diffuse habituellement isolée. En effet, chez un prématuré, une pneumopathie à CMV peut se présenter cliniquement et radiologiquement comme une dysplasie broncho-pulmonaire.

En cas d'évolution atypique, avec aggravation de la symptomatologie respiratoire en dépit du traitement de la DBP, il faut savoir rechercher une pneumopathie à CMV pour laquelle un traitement antiviral spécifique peut être discuté. Siret et David ont diagnostiqué une pneumopathie à CMV chez un nouveau-né à terme présentant une toux dès j4, persistant à six semaines [86]. Une infection à CMV était évoquée devant une pneumopathie interstitielle diffuse et confirmée par la présence du virus dans les urines, les sécrétions nasales et le liquide de lavage broncho alvéolaire. Un traitement par ganciclovir (10 mg/kg par jour) faisait disparaître la symptomatologie respiratoire après 15 jours de traitement [102].

La pneumopathie à CMV peut donc bien évoluer sous traitement, surtout si le diagnostic est posé à temps, mais si ce n'est pas le cas, elle peut engager le pronostic vital [9,14]. Malheureusement, le diagnostic positif clinique est difficile à poser, d'autant plus qu'il nécessite un terrain pour le suspecter, surtout que ce terrain est difficilement identifiable chez les nourrissons non porteurs d'HIV ou non immunodéprimé [10,14].

De plus, l'épidémiologie des infections à CMV varie selon l'origine post natale ou l'origine congénitale. En effet, quand l'origine est postnatale, l'atteinte respiratoire en rapport avec une pneumopathie interstitielle semble être le deuxième signe le plus

fréquemment rencontre dans ce type d'infection, alors qu'elle est très rare dans les formes congénitales [103,104].

Dans l'étude menée par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. en Colombie et aux Etats-Unis entre 2010 et 2013, l'âge médian d'apparition des symptômes était de 14 jours en moyenne, avec un délai moyen de diagnostic de 26 jours. Ce retard de diagnostic peut être expliqué par la difficulté à suspecter une pneumonie à CMV devant le terrain immunocompétent des patients. D'autant plus que la malnutrition est un facteur qui retard le diagnostic également [14]. La toux était présente chez 100% des nourrissons, et la dyspnée chez 93% qui étaient tous hypoxiques. L'auscultation pulmonaire était anormale chez tous les nourrissons inclus dans l'étude, et 73% avaient des râles à l'examen, dont 67% étaient des râles ronflants, et 80% un wheezing. Les bruits auscultatoires sont expliqués par l'atteinte du parenchyme pulmonaire et des voies respiratoires, compatibles avec les lésions généralement décrites dans les pneumonies à CMV [14,105]. En effet, devant le calibre réduit des voies aériennes chez les nourrissons, et la compliance de leur poumon, ils développent très facilement une obstruction des voies respiratoires lors des pneumopathies [15]. Ainsi, ils nécessitent très souvent plusieurs hospitalisations devant la gravité de leur dyspnée et la répétition des bronchiolites qu'ils développent très facilement, comme c'est le cas dans notre série. Dans cette même étude, 67% des nourrissons étaient fébriles, 53% avaient présenté un amaigrissement.

Au cours de l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011, seuls les nourrissons qui répondaient à ces critères étaient admis :

1-Présence d'une pneumonie sévère selon les critères de l'OMS : chez les sujets de moins de 02 mois, un entonnoir xiphoïdien ou une fréquence respiratoire >60/min, et chez les sujets $\geq$ 2 mois – 5 ans, un entonnoir xiphoïdien seul.

2 - Absence de critères d'immunodépression tel une sérologie HIV positive, une transplantation d'organes, de moelle osseuse ou de cellules souches antérieure, une maladie auto-immune ou une chimiothérapie antérieure [18].

Chez ces nourrissons, l'âge médian d'apparition des symptômes était de 7 jours, et le délai moyen de diagnostic était de 23 jours. Un peu plus que la moitié (60.5%) avaient une hépato-splénomégalie. Nos données sont compatibles avec celles de l'étude d'Avila-Agüero et al. , qui ont montré que 100% de leurs patients avaient une anémie, et que 82% présentaient une hépato-splénomégalie. Ces mêmes patients qui présentaient une infection à CMV active selon les critères standards [18].

Dans notre étude, nos critères d'inclusion étaient :

1-Que tous les nourrissons admis soient immunocompétents.

2-Qu'ils présentent tous une notion de dyspnée sifflante et/ou de pneumopathie trainante, à savoir une bronchiolite récidivante.

Par conséquent, nos critères d'inclusion sont proches de ceux sur lesquels les auteurs de l'étude menée au Vietnam se sont basés, en plus de la présence d'une dyspnée sifflante récidivante. D'ailleurs, la dyspnée sifflante et/ou l'existence d'une pneumopathie traînante étaient les principaux motifs d'admission des nourrissons chez qui le diagnostic de pneumopathie à CMV était suspecté.

Dans notre série, les premiers symptômes survenaient après l'âge de 2 mois chez la majorité des patients, ce qui faisait douter sur l'origine congénitale ou postnatale de l'infection. Cependant, certains patients, certes minoritaires dans notre série, avaient déclaré leur symptomatologie immédiatement après la naissance. La médiane du délai de diagnostic était de 22.5 jours, du fait du tableau trompant avec lequel se présentait le nourrisson, qui prêtait à confusion avec une bronchiolite ou un reflux gastro-oesophagien, et du fait de l'instauration d'autres traitements initialement avant le ganciclovir. Dans cette même série, la moitié des patients étaient

fébriles, et la majorité d'entre eux étaient en détresse respiratoire, car chez 70 % des nourrissons, la dyspnée était marquée, et les signes de lutte respiratoire étaient évidents à type d'entonnoir xyphoïdien. Cependant, aucun d'eux n'était hypoxique, et aucun d'eux n'a eu besoin d'une oxygénothérapie artificielle. A l'auscultation pulmonaire, 70% d'entre eux avaient un wheezing, et 60% avaient des râles ronflants.

En somme, dans notre étude, la presque totalité des patients étaient hospitalisés pour bronchiolite à répétition ou bronchioalvéolite traînante et prolongée, et la persistance de la dyspnée sifflante, voire de la détresse respiratoire étaient le principal motif qui poussait les patients à consulter.

Nos données sont généralement en concordance avec les données de la littérature et des études réalisées dans ce sens.

2- Présentations radiologiques

Dans la littérature, les écrits à propos des manifestations radiologiques de la pneumopathie à CMV chez les nourrissons immunocompétents ne sont pas très fréquents, et peu de données sont disponibles pour s'étaler sur le sujet. D'ailleurs, chez le sujet immunodéprimé, les pneumopathies à CMV se manifestent sur le plan radiologique par une atteinte interstitielle, avec des images d'infiltrats interstitiels diffus et de façon bilatérale, habituellement isolées [85,102].

Mais chez les sujets immunocompétents, dans la littérature, les auteurs disent que la pneumopathie interstitielle diffuse est l'aspect radiologique habituellement retrouvé chez l'immunocompétent également [86]. D'autres articles disent que dans une pneumopathie à CMV, les images radiologiques associent des opacités interstitielles et alvéolaires bilatérales [106-107].

Une étude a été menée en Colombie et aux Etats-Unis entre 2010 et 2013. Elle a porté sur 15 enfants immunocompétents présentant une pneumopathie à CMV. Tous

les sujets inclus dans l'étude avaient bénéficié d'une radiographie thoracique, et d'une tomodensitométrie thoracique (TDM), en ayant recours à une anesthésie quand c'était nécessaire. Les données de l'imagerie ont été interprétées selon la terminologie standardisée de la Société Fleischner [14,108], par deux radiologues spécialisés en pédiatrie et indépendamment, par deux pédiatries spécialisées en pneumologie. Les résultats de l'étude ont montré que tous les patients présentaient des images de lésions pathologiques dominées par les images en verre dépoli/ images de consolidation dans 80% des cas. Ces images témoignaient d'un comblement de l'espace alvéolaire, d'un épaississement de la paroi alvéolaire, et/ou d'un collapsus partiel des alvéoles, secondairement à l'infection pulmonaire à CMV [14,108]. Cette étude a pu insister sur la particularité « atypique » de la l'atteinte pulmonaire lors de l'infection à CMV, dite souvent « CMV pneumonitis » [14,88]. En effet, les images radiologiques retrouvées sont des images non spécifiques, telles des images d'un syndrome interstitiel, de bronchogramme aérien, ou d'air trapping [14,88]. La radiographie thoracique objective essentiellement des images floues (lung haziness) au niveau du poumon, et la TDM thoracique objective surtout des images de verre dépoli (ground-glass opacity) [14,108-109]. D'ailleurs, quand la radiographie pulmonaires n'objectivait que des images anormales minimales, le recours à la TDM haute résolution était indispensable pour visualiser des images de verre dépoli et des images de consolidation.

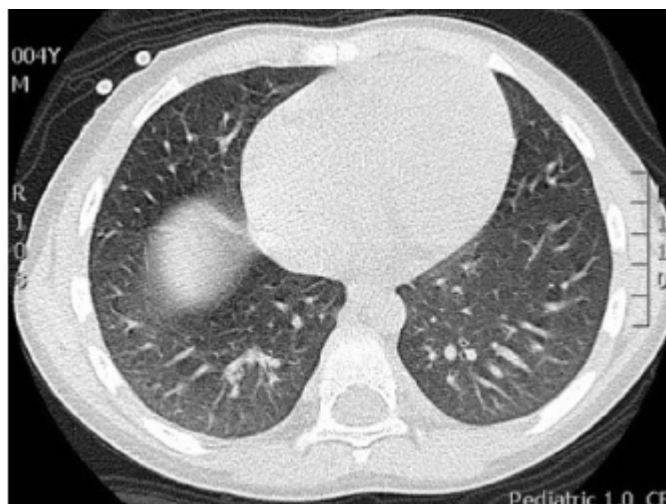


Figure 6 [14]: Aspect en verre dépoli objectivé à la TDM.

Des images d'atélectasie étaient présentes dans 40% des cas, et celles d'air trapping dans 33% des cas. D'autres images d'atteintes pulmonaires étaient présentes mais étaient plus rares : images nodulaires 20%, images réticulaires 6% et des images de tree-in-bud pattern 6%. Initialement, tous les patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique, suivie d'une TDM thoracique afin d'identifier l'atteinte parenchymateuse et de décider s'il y avait besoin d'une autre exploration plus invasive telle une bronchoscopie ou une biopsie pulmonaire. 100% des patients présentaient des images radiologiques anormales, les plus fréquentes étant les images de condensation ; habituellement engageant le pronostic fonctionnel de la zone atteinte ; et les images d'aspect en verre dépoli secondaires à un comblement de l'espace par de l'air vu que les alvéoles sont déjà saturées d'air, ou à un épaissement de la paroi alvéolaire, et/ou d'un collapsus partiel des alvéoles entraînant l'accentuation de l'apparition des minuscules voies aériennes intra pulmonaires sur la radiographie, ce qui est communément dit : "dark bronchus" [14,108].

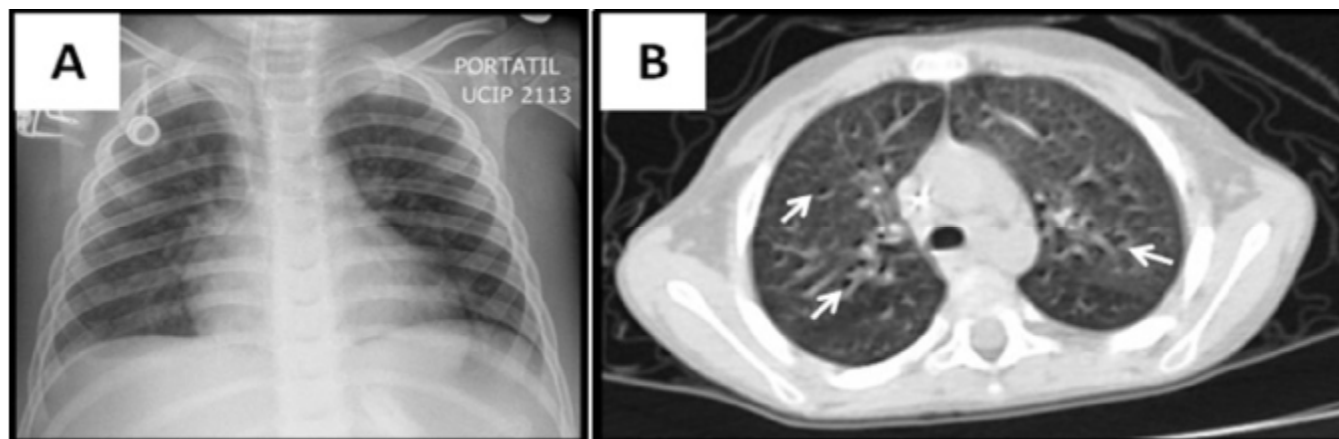


Figure 7 [14]: Image A : flou diffus sur la radiographie thoracique standard de face (Diffuse Haziness)

Image B : Les flèches indiquent l'aspect en verre dépoli qui se manifeste par les « dark bronchus ».

Ces images prépondérantes (l'aspect en verre dépoli et les images de condensation) ont été identifiées chez l'adulte présentant une infection pulmonaire à CMV [14,110,111].

Ces images appuient aussi la présentation clinique chez les patients de la série sus-cités qui consistait en des signes de lutte respiratoires, des anomalies à l'auscultation pulmonaire et une hypoxie secondaire à des anomalies des échanges alvéolo-capillaires et à un dérèglement du mécanisme Ventilation/Perfusion dans le poumon (14) (111) (112).

Plus important encore, la TDM était évidemment plus performante pour détailler les lésions radiologiques que présentaient les nourrissons inclus dans cette étude. Ceci appuie les résultats de l'étude de Smith et al. qui avaient montré que les enfants présentant une pneumopathie à CMV n'avaient que des images minimales non spécifiques à la radiographie thoracique [14,88]. Dans ce sens, il est important de noter que les nouvelles techniques et performances des dernières TDM thoracique (

high-resolution) aident énormément à poser le diagnostic de plusieurs pathologies pulmonaires en pédiatrie, et ainsi éviter le recours à des explorations plus invasives comme la biopsie pulmonaire [14,113]. Par exemple, certains types d'atteintes pulmonaires interstitielles de l'enfant (children's interstitial lung disease (chILD) tel l'hyperplasie cellulaire neuroendocrine chez l'enfant (NEHI), se manifeste par des lésions particulières sur la TDM thoracique, qui, quand combinées à certains signes cliniques, permettent de poser facilement le diagnostic sans avoir recours à une biopsie [14,113].

Une autre étude menée au Vietnam entre 2010 et 2011, dont le but était d'évaluer l'effet du GCV sur des nourrissons immunocompétents présentant une infection pulmonaire à CMV.

Les résultats de cette étude ont montré que chez 65.1% des patients, la radiographie thoracique à l'admission a montré des images d'infiltrats interstitiels, et que chez 46.5% de ces nourrissons, des images de syndrome interstitiel étaient associées à des images de condensation. Seuls 11.6% des nourrissons avaient des images de condensation seules. Mais dans cette étude, et conformément aux données de la littérature, les images les plus prépondérantes sur la radiographie thoracique étaient celles d'un syndrome interstitiel [18,114]. Cependant, il était impossible de se baser pour poser le diagnostic de pneumonie à CMV que sur les données de la radiographie thoracique.

Dans notre étude, la majorité des nourrissons, soit 40 %, avaient des images réticulaires sur la radiographie standard. 30 % d'entre eux avaient des images nodulaires, 10% avaient des images d'atélectasie, et 10% avaient des images d'air trapping.

Sur la tomodensitométrie thoracique, la majorité des patients avaient des images d'aspect de séquelles de viroses, soit 30 %. Le reste des images

prépondérantes étaient celles de condensation, et les atélectasies avec air trapping, avec une prévalence de 20%.

Ces données sont en concordance avec celles de la littérature et celles des études menées en Colombie, aux Etats-Unis et au Vietnam.

3- Explorations biologiques :

Durant ces 30 dernières années, l'épidémiologie des infections à CMV et les techniques de diagnostic ont connu une évolution prodigieuse [11,14]. Des études ont porté sur le sujet, et la majorité ont montré que les deux signes biologiques les plus fréquemment retrouvés étaient l'anémie et l'élévation des transaminases.

L'étude menée en Colombie et aux Etats-Unis entre 2010 et 2013 par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. a objectivé, dans ce sens, que l'anémie était présentes chez la majorité des nourrissons (53%), et l'élévation des transaminases concernait environ la moitié des patients (47%). Ces deux signes connus comme étant des marqueurs d'activité de l'infection à CMV [18,16]. D'autres signes biologiques marquants étaient la thrombopénie (40%), l'hyperleucocytose (40%) et la leucopénie (27%) [14].

Dans l'étude menée au Vietnam entre 2010 et 211, la majorité des patients avaient également une anémie, 90.7% avaient une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire chez 67.4% d'entre eux. Ces données correspon­daient à celles de l'étude menée par Avila-Agüero et al. [16]. qui ont montré que 100% des patients avaient une anémie ; et à celles de l'étude menée par Capulong et al. [18,115] chez qui 90.7% avaient une hyperleucocytose a prédominance lymphocytaire.

Une autre étude menée en Tunisie entre juin 2000 au juin 2008 [17], qui a porté sur 12 cas d'infection à CMV, a objectivé que sur le plan biologique, l'infection à CMV s'est manifestée par une cytolyse hépatique (1 cas), un syndrome

mononucléosique (2 cas), une anémie normochrome normocytaire régénérative (2 cas) et arégénérative (1 cas), thrombopénie (5 cas), un syndrome d'Evans (1 cas) et une inversion du rapport CD4+ /CD8+ (1 cas).

Dans les études de la fin des années soixante-dix, le CMV était isolé dans l'urine et dans la gorge, sauf en cas de diagnostic histologique post-mortem, et rendu responsable de l'atteinte pulmonaire en l'absence d'autre agent pathogène retrouvé [86,88-90]. Dans une étude rétrospective portant sur des enfants hospitalisés, le CMV était le plus souvent isolé dans le lavage broncho alvéolaire, et seulement par histologie chez quatre enfants décédés [86,116]. Dans la majorité des cas, le CMV doit être isolé dans l'urine, les sécrétions nasales et le liquide de lavage broncho alvéolaire, mais aussi dans le sang par PCR, ce qui atteste d'une infection évolutive.

Dans notre étude, le signe biologique le plus fréquent était l'hyperleucocytose. Ce signe biologique n'était pas le plus marqué dans la littérature. L'anémie, qui est la plus évoquée dans la littérature, ne concernait quant à elle, dans notre série, qu'environ la moitié des nourrissons, et elle était surtout hypochrome microcytaire. L'élévation des transaminases n'était pas fréquente dans notre cas.

Pour poser le diagnostic de l'infection à CMV, l'approche diagnostique comprend la sérologie IgM CMV, la PCR CMV /charge virale, la bronchoscopie pour un lavage broncho-alvéolaire avec une PCR CMV quantitative et la biopsie pulmonaire pour histologie [14].

a- Diagnostic sérologique :

De nouvelles techniques ont permis d'augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic du CMV. Des progrès dans la sérologie ont pu aider tels les enzymes immunoassays et l'agglutination au latex. Ces techniques sont efficaces pour dépister les infections primitives à CMV chez les donneurs de sang et les receveurs [16,49].

- avidité IgG CMV= Index d'avidité:

L'index d'avidité (IA) a une forte valeur positive pour la datation du début de l'infection. La cinétique de maturation est bien documentée pour le CMV. L'IA est inférieur à 30 dans 90 % des infections de moins de 3 mois. L'infection est ancienne pour un IA de plus de 70 %. La datation est difficile si l'IA est compris entre 30 et 70 % [34].

Dans notre contexte, ce test n'a jamais été réalisé. Il n'est pas de pratique courante dans notre centre hospitalier.

- antigènes du CMV :

La détection d'antigène pp65 dans les leucocytes a été développée en 1988 chez l'immunodéprimé, elle a montré une meilleure sensibilité et une valeur prédictive plus intéressante que la culture [106,117-118]. Elle constitue actuellement la technique de référence mais risque probablement d'être rapidement supplantée par les techniques de PCR. Son rendement est optimal sur le sang et le LCR, sa sensibilité initialement rapportée à 100 % pour le LBA a été depuis revue à la baisse [117,119].

En Costa Rica, dans l'hôpital national de Pédiatrie, la réalisation de l'antigénémie est basée sur la détection immunohistochimique immédiate des antigènes sur les leucocytes. L'interprétation de ce test est comme suit :

Légère positivité : 1-10/200000 GB, positivité modérée : 10-49/200000 GB, fortement positif : >50/200 000 GB.

Ce test s'avère d'une grande utilité pour déterminer si l'infection à CMV est congénitale : si l'antigénémie est fortement positive à un mois, sans antécédents de transfusion antérieure, la probabilité est très forte.

La détection de la présence du virus et des protéines virales dans les leucocytes du sang est une nouvelle méthode directe de diagnostic de l'infection active à CMV, et est un indicateur effectif de la sévérité de cette pathologie [16,50,120]. En effet, le

diagnostic positif d'une infection à CMV peut être posé par la détection des antigènes CMV, cette technique ayant l'avantage d'être plus rapide que les autres techniques usuelles. Plus encore, le taux de positivité est un bon indicateur de la sévérité de l'infection comme il a été cité ci-dessus, car un test d'antigénémie indique la réplication active du virus dans le corps du sujet atteint [50].

D'ailleurs, dans le cadre de l'étude menée au Costa-Rica en 2003, l'antigénémie CMV a été utilisée comme un marqueur de l'infection, et une forte relation a été établie entre le taux élevé d'antigénémie et la sévérité de l'atteinte. Tous les patients non traités par GCV avaient une légère positivité de l'antigénémie. Tous ceux qui ont rechuté avaient une positivité très élevée avant l'instauration du traitement à base de GCV. Ces données pourraient être en faveur de l'émergence d'une résistance au GCV, mais cette notion est basée sur la mise en évidence d'une sensibilité réduite du CMV au GCV in vitro. Cette situation est plus rencontrée chez les patients ayant subi une transplantation d'organes, notamment une transplantation rénale, de pancréas ou de poumons [16].

Dans notre étude, l'antigénémie n'a pas été pratiquée, vu la non disponibilité de cet examen dans notre contexte.

-Anticorps anti CMV: IgG-IgM:

Dans l'étude menée en Turquie entre 2010 et 2011, les IgM CMV étaient positives chez 10 patients, et les IgG CMV étaient positives chez 24 patients [15].

Dans l'étude menée au Vietnam, les IgG CMV étaient positives chez tous les patients, et les IgM CMV étaient positives chez 67.4% des patients [18].

Dans notre étude, 40 % des nourrissons ont bénéficié d'une sérologie IgG CMV, toutes revenues positives, et 20 % d'entre eux ont bénéficié d'une sérologie IgM CMV, toutes revenues négatives.

b- Diagnostic virologique :

Le diagnostic positif de l'infection à CMV nécessite plusieurs explorations qui mettent en évidence la présence de ce virus. La détection du virus devant résulter d'une culture virale, d'une analyse histopathologique, immunohistochimique ou d'une hybridation in situ car la détection par PCR est trop sensible pour révéler cette pathologie pulmonaire [100].

En effet, le diagnostic virologique repose sur l'isolement du virus dans le pharynx, dans le sang, et dans les urines. Le lavage broncho-alvéolaire est important aussi puisqu'il permet de poser le diagnostic différentiel (infection à mycoplasme, à chlamydia ou à pneumocystis), parfois même de confirmer le diagnostic de pneumopathie à CMV.

La Polymérase Chain-Reaction est une technique qui consiste en la détection des acides nucléiques. Les méthodes de type PCR sont utilisées de façon de plus en plus systématique pour documenter une infection à CMV. Les résultats sont cependant assez hétérogènes d'une publication à l'autre et en fonction du type d'échantillon analysé. Dans une étude regroupant 363 patients atteints de pneumonie interstitielle, la PCR CMV s'est avérée positive pour 58 des 882 échantillons testés [117,121]. En prenant l'histologie comme « gold standard », les auteurs ont ainsi pu calculer une VPP et VPN de respectivement 100 et 98,8% pour le LBA, la sensibilité et la spécificité étant de 90,9 et 100 % pour ce même prélèvement. Si l'analyse était réalisée sur un prélèvement non protégé, une légère diminution de ces valeurs était observée, la VPN demeurant néanmoins à 99,7 % et la spécificité à 99,7 %. Ces résultats particulièrement intéressants placent cette technique comme l'une des mieux adaptées au diagnostic d'infection à CMV [117].

Ainsi, le diagnostic virologique est nécessaire pour décider de l'instauration du traitement.

-PCR CMV dans le lavage broncho-alvéolaire :

Dans l'étude menée au Vietnam de 2010 à 2011, un des critères d'inclusion des patients était un taux de charge virale de la PCR CMV aussi bien dans le sang que dans le lavage broncho-alvéolaire supérieur à 5×10^3 copies/mL [18,122]. En effet, le taux moyen de charge virale chez ces patients était 120 (IQR, 7-400) $\times 10^3$ copies/mL à l'admission.

Dans l'étude menée en Colombie et aux États-Unis par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. entre 2010 et 2013, le CMV était détecté dans le poumon par PCV CMV dans le lavage broncho-alvéolaire, qui était le mode de diagnostic positif le plus utilisé pour mettre en évidence la présence de CMV (82% de taux de détection positif). En effet, des études antérieures ont montré que la recherche de CVM par PCR dans le LBA était plus fiable que la recherche d'inclusions cytomégalique dans le parenchyme pulmonaire [14,121]. Le lavage broncho-alvéolaire était obtenu par bronchoscopie par fibre optique du lobe moyen droit, du lingula ou de la zone affectée selon les guidelines ERS [123].

Honda, J., et al. ont menée une étude sur 363 patients adultes présentant une infection à CMV. 882 prélèvements étaient recueillis, dont des prélèvements d'urine, de sang, de LBA et de crachats. Les résultats ont montré que la recherche de CMV par la technique PCR dans de LBA avait une valeur prédictive positive de 100%, une valeur prédictive négative de 98.8%, une sensibilité de 90.9% et une spécificité de 100%. Concernant la PCR CMV dans les crachats, la valeur prédictive positive était de 95.5%, la valeur prédictive négative de 99.7%, la sensibilité de 95.5% et la spécificité de 99.7% [121].

La majorité des nourrissons (92%) recrutés dans l'étude de Sonia M. Restrepo-Gualteros et al présentant une pneumonie à CMV avait une neutrophilie dans le LBA.

Selon des études antérieures et les guidelines de bronchoscopie pédiatrique [123], on parle de neutrophilie dans le LBA quand le taux de neutrophiles dépasse les 3%.

Cette étude a conclu que la présence de neutrophilie associée à une positivité de la PCR CMV dans le LBA est une indication à approfondir les explorations et penser éventuellement à instaurer le traitement antiviral à base de ganciclovir.

Dans l'étude menée en Turquie entre 2000 et 2010, les nourrissons qui présentaient un wheezing persistant non expliqué, une bronchoscopie par fibre optique flexible et une PCV CMV dans le LBA étaient réalisées. La bronchoscopie était réalisée par un bronchoscope pédiatrique flexible de 3.6mm (OlympusR). La fibrose dans le cadre de la mucoviscidose était éliminée après réalisation d'un test à la sueur. Les patients présentant une PCR CMV positive dans le LBA bénéficiaient par la suite d'une sérologie CMV (IgM et IgG) et d'une PCR CMV dans le sang. Chez ces patients, le taux moyen de la charge virale de PCR CMV était 276 927.9 copies/mL (151– 2 070 000 copies/mL).



Figure 8 : Bronchoscope pédiatrique [126].

La PCR CMV dans le LBA est une exploration biologique de valeur dans les infections respiratoires basses causées par le CMV chez les nourrissons immunocompétents présentant un wheezing persistant. La PCR CMV dans le sang et les sérologies sont des explorations importantes, certes, mais n'ont pas la même valeur que la PCR CMV dans le LBA pour poser le diagnostic de pneumonie à CMV [15].

Dans notre série, seul un nourrisson a bénéficié de la PCR CMV dans le LBA. La raison pour laquelle cette exploration n'a pas été faite chez tous les nourrissons est que l'état des malades ne le permettait pas le plus souvent, en plus de l'indisponibilité du matériel adéquat, notamment un fibroscope souple adapté aux nourrissons.

Chez le patient qui a bénéficié d'un LBA avec dosage de la charge virale CMV par PCR, le résultat est revenu en faveur de la présence du CMV dans le lavage, avec un taux de charge virale de 8136 UI/ml.

Ainsi, pour résumer, d'après Ljungman et al., la PCR CMV dans le LBA est cruciale à l'avancement des explorations et de la prise en charge de ces nourrissons, car selon lui, les pneumopathies à CMV sont définies comme étant liées aux signes et symptômes d'atteinte pulmonaire associés à une détection de CMV dans les fluides broncho alvéolaires ou dans le tissu pulmonaire [100,124].

-PCR CMV dans le sang :

La technique de PCR CMV dans le sang a été utilisée dans plusieurs études, notamment celle menée en Colombie et aux États-Unis par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. entre 2010 et 2013 où la détection du CMV a été faite par la technique PCR CMV real-time (Light Cycler CMV Quantitative Kit, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), qui est un examen de routine dans l'hôpital où a été menée l'étude. Dans cette dernière, le moyen de diagnostic positif le plus utilisé était

justement cette technique PCR faite sur des prélèvements sanguins, et en analysant la charge virale obtenue, les résultats s'étaient avérés positifs dans 50% des cas, avec un taux moyen de charge virale de 268 copies/ μ L (IQR 20–20,000 copies/ μ L). Dans cette étude cependant, le taux de PCR CMV dans le sang ne faisait pas partie des critères d'instauration du traitement [14].

Dans l'étude menée au Vietnam, le taux moyen de charge virale de CMV dans le sang était 59.5 (IQR 30–160) $\times 10^3$ copies/mL, avec un taux moyen plus élevé chez le groupe de jeunes patients (30 à 60 jours). En effet, le nombre de copies d'ADN de CMV est un indicateur de la quantité de matériel viral libre dans la circulation sanguine corporelle. La mise en évidence d'une réplication active du CMV étant un bon indicateur de l'évolution de l'infection à CMV [18,122].

Dans l'étude menée en Turquie entre 2000 et 2010, seuls 8 patients sur 29 avaient un taux de PCR CMV positif dans le sang, avec une moyenne de 2,026.3 copies/mL [15].

Dans notre étude, 50 % des nourrissons avaient un taux de PCR CMV supérieur à 5000UI/ml dans le sang, et le taux moyen de PCR CMV dans le sang de ces malades est 11136.9 UI/m, avec des extrêmes de 90 UI/ml et 34003 UI/ml. Ces taux élevés étaient encourageants pour instaurer le traitement à base de GCV. Nos données sont en concordance avec celles de la littérature.

	Etude en Colombie/États-Unis (2010-2013)	Etude au Vietnam (2010-2011)	Etude en Turquie (2000-2010)	Dans notre série :
Taux moyen de PCR CMV dans le sang	268 copies/ μ L	59500 copies /ml	2026.3 copies/mL	11136.6 copies/ml

-PCR CMV dans les urines :

Des auteurs israéliens [124,126] se sont fixés pour but d'évaluer la fiabilité du diagnostic néonatal par une technique d'amplification génique (PCR) dans les urines et d'établir l'incidence de l'affection dans une cohorte de 2000 nouveau-nés provenant de deux maternités, différentes par le recrutement des parturientes (caractère ethnique, milieu urbain et rural). L'ADN CMV a été identifié dans l'urine de 14 nouveau-nés (0,7 %) permettant d'affirmer l'infection congénitale. Des cultures virales ont pu être faites pour dix de ces nouveau-nés ; elles ont été positives dans neuf cas. Dans le seul cas où la culture a été négative, trois nouveaux échantillons d'urine ont été trouvés fortement positifs par PCR, confirmant le diagnostic initial. La sérologie en IgM a été réalisée chez 13 des 14 enfants infectés ; deux d'entre eux seulement (un enfant atteint, un autre asymptomatique) présentaient une élévation des titres. Onze de ces nouveaux nés ont bénéficié d'un bilan clinique et para clinique et, parmi eux un seul cas de maladie à CMV patente avec atteinte viscérale et neurologique a été mis en évidence. Dans cette étude, la technique de recherche de CMV par PCR dans les urines s'avère être plus sensible que les autres explorations : à savoir les cultures virales et les dosages d'IgM spécifiques. Cette sensibilité (aptitude à détecter la maladie quand elle existe réellement) avoisine les 100 %, ce qui en fait une méthode parfaitement valable pour le dépistage systématique. Cependant,

aucune relation entre le taux de PCR CMV dans les urines et l'indication au traitement n'a pu être établie d'après cette étude [125].

Dans notre étude, la PCR CMV dans les urines n'est pas de pratique courante, et seuls 3 patients sur 10 ont en bénéficié, avec une moyenne de 334586 UI/ml, et des extrêmes allant de 8163 à 670713 UI/ml.

Devant la sensibilité élevée de cette technique, l'indication est claire et doit être introduite dans le panel des explorations de pratique courante dans notre formation.

-Culture virale :

Le CMV est cultivé de façon traditionnelle sur culture de fibroblastes où il produit un effet cytopathogène caractéristique confirmé par technique de fluorescence. Cette technique a cependant une faible valeur prédictive, est lente et n'est pas quantitative. Sa sensibilité est inférieure à celle de la PCR. Une certaine amélioration de la technique dite « rapide » a permis de diminuer la durée de culture à 48 heures en réalisant une centrifugation des échantillons sur une monocouche de fibroblastes avant la recherche de l'effet cytopathogène par anticorps monoclonaux [117,119].

Dans notre contexte, la culture ne se fait pas. Ceci peut être expliqué par la sensibilité moindre de cette technique.

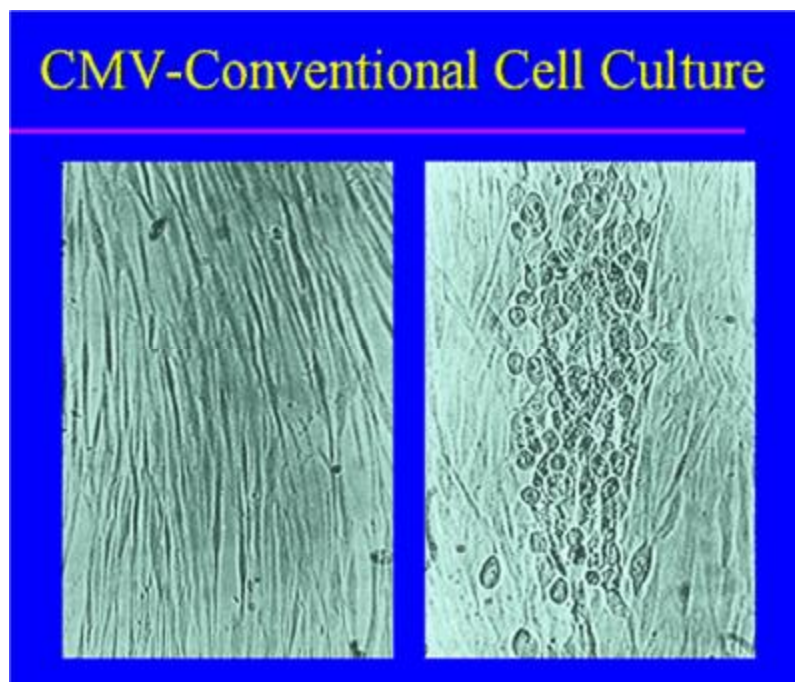


Figure 9 : Culture du cytomégalo­virus. [129].

-Immunohistochimie :

Dans l'étude menée en Colombie et aux États-Unis, le CMV a été détecté dans le tissu pulmonaire après biopsie soit par histologie soit par immunohistochimie (100% de taux de détection). Chez 5 patients, une biopsie pulmonaire a été réalisée et le tissu prélevé a été adressé pour subir une histologie afin d'identifier les inclusions cytomégalo­viques spécifiques au CMV. Une partie de la biopsie a subi une étude immunohistochimique en utilisant des anticorps spécifiques au CMV. Tous les résultats étaient en faveur d'une infection à CMV, avec la présence d'une infiltration monocellulaire, d'hémorragie alvéolaire et d'atteinte vasculaire pulmonaire chez un patient atteint d'hémosidérose et d'HTAP. Cependant, l'intérêt de l'immunohistochimie n'a pas pu être démontré, dans le sens que cette exploration n'a pas pu aider considérablement à établir la sévérité de la pathologie. Ceci est dû au fait que les patients recrutés dans l'étude n'ont pas bénéficié des mêmes explorations biologiques ; à savoir la PCR CMV pour avoir la charge virale [14].

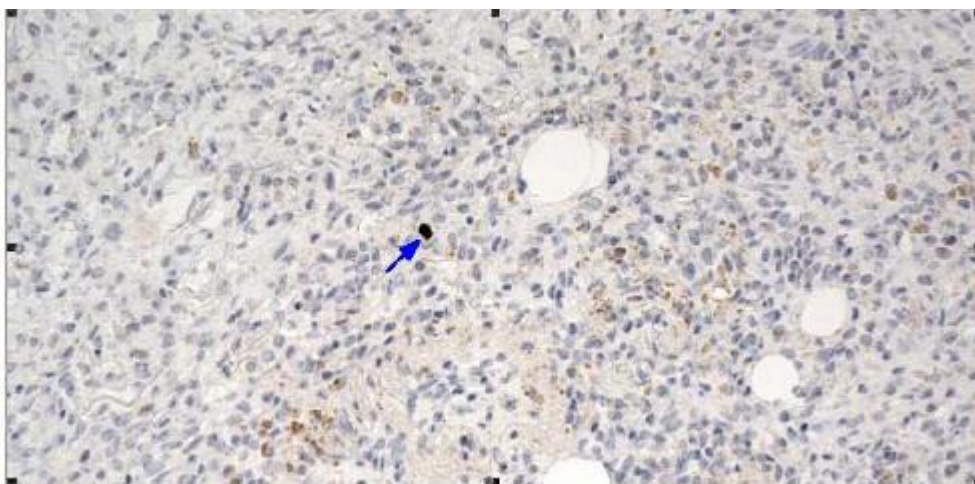


Figure 10 : Détection immunohistochimique du CMV montre l'inclusion intranucléaire caractéristique (la flèche bleue) [130].

Dans notre étude, l'immunohistochimie n'a pas été réalisée chez aucun des malades.

III - Diagnostic différentiel :

Les principaux diagnostics différentiels qui existent devant un wheezing persistant ; vu que c'est le motif principal d'admission de nos malades, et la raison pour laquelle nous avons évoqué le CMV ; sont les suivants :

1 - Bronchiolite :

La bronchiolite aiguë est une infection virale respiratoire épidémique saisonnière du nourrisson. Les travaux de la conférence de consensus se limitent à la tranche d'âge de 1 mois à 2 ans et au premier épisode d'une infection, éliminant ainsi l'asthme du nourrisson.

Ce diagnostic pose le plus souvent problème vu qu'à long terme, le diagnostic de pneumopathies à CMV s'avère un diagnostic différentiel évident [127].

2- Reflux Gastro-Œsophagien :

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) est une affection fréquente, qui peut se manifester par des signes extradigestifs volontiers trompeurs. Ainsi il peut être à l'origine de symptômes pulmonaires, cardiaques ou ORL mais aussi de perturbations du sommeil.

Deux grands mécanismes sont proposés pour expliquer le lien entre de tels symptômes et un reflux gastro-œsophagien. - L'effet irritant direct pour les muqueuses du matériel ayant reflué, notamment lors d'épisodes de reflux gastro-œsophagien à extension proximale. - Un phénomène réflexe à point de départ œsophagien distal et à médiation vagale. L'importance de ces mécanismes n'est pas identique selon la nature de la symptomatologie respiratoire [127].

3- Séquelles de viroses :

Nous rapportons le cas d'un patient de 02 ans qui présentait des pneumopathies à répétition avec des vomissements importants. Il a bénéficié d'une pHmètrie qui a confirmé le diagnostic de reflux gastro-œsophagien.

Il a bénéficié également d'une radiographie thoracique standard, montrée ci-dessus, qui a objectivé des troubles de ventilation, une atélectasie et des emphysèmes par endroit.



Figure 11 : radiographie du patient qui présente les séquelles de viroses secondaires aux pneumopathies à répétition causées par le reflux gastro-œsophagien.

Il a bénéficié également d'une TDM thoracique qui a objectivé une perfusion en mosaïque bilatérale diffuse, en rapport à des séquelles de viroses, un épaississement des parois bronchiques notamment du lobe moyen et des lobes inférieurs, des foyers d'atélectasie en bande du segment latéro-basal, des lobes inférieurs et du segment antérieur di LSG.

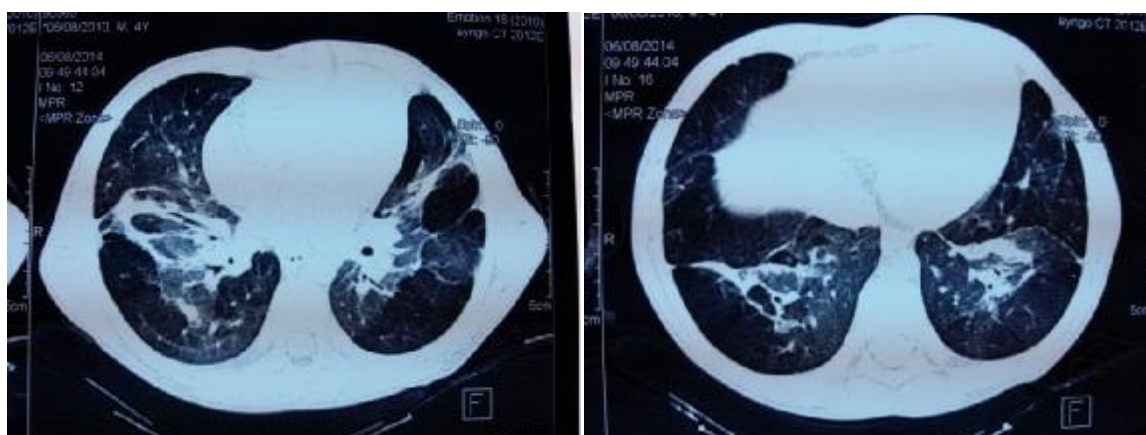


Figure 12 : TDM thoracique du patient qui présente les séquelles de viroses secondaires aux pneumopathies à répétition causées par le reflux gastro-œsophagien.

4- Déficit immunitaire primitif :

Les déficits immunitaires primitifs peuvent se manifester par plusieurs atteintes. Des complications respiratoires sont très souvent observées. Il s'agit le plus souvent de pneumonies bactériennes récidivantes et de suppurations bronchiques et plus rarement de pneumopathies inflammatoires réactionnelles i.e. pneumopathie interstitielle lymphoïde, granulomatoses sarcoïdienne, ou de lymphomes.

IV- Complications de l'infection à CMV :

Développement neurologique et séquelles neurosensorielles :

Le CMV est un virus responsable d'un taux élevé de morbidité chez les nouveau-nés.

Faisant partie des infections communément appelées TORCH : Toxoplasmose, Rubéole, CMV, Herpes simplex, il est responsable d'une morbidité neurosensorielle extensive, essentiellement la surdité d'origine neurosensorielle chez l'enfant.

D'ailleurs, il a été reporté que le retard de développement neurologique à long terme chez les enfants qui ont été atteints, serait secondaire plus aux infections congénitales à CMV plutôt qu'au syndrome de Down ou du fetal alcohol syndrom [85].

En effet, l'infection congénitale à CMV (ICCMV) est la première cause de surdité neurosensorielle non génétique : elle est responsable de 0,2 à 1,3 surdité/1 000 naissances, soit 10 à 60 % des surdités. De même, les atteintes vestibulaires sont fréquentes et participent au retard des acquisitions motrices. Du point de vue thérapeutique, diverses études récentes démontrent le bénéfice d'un traitement antiviral chez les nourrissons symptomatiques sur la surdité : il permettrait une diminution de la sévérité des atteintes auditives et un décalage dans le moment de la survenue de la dégradation [127-140].

Plusieurs facteurs interviennent dans la détermination du pronostic de l'infection à CMV, notamment le fait qu'elle soit symptomatique ou non à la naissance [141-142].

On estime que le taux de mortalité dans le groupe des nourrissons symptomatiques s'élève à 5–10 % [143 - 145]. Parmi les survivants, le taux de séquelles est de 90% [145-147,130-131].

Dans ce sens, parmi les enfants infectés, seuls 10% sont symptomatiques à la naissance, dont 40 à 90% développeront des séquelles neurologiques, tel un retard mental, une microcéphalie, des crises convulsives, et une épilepsie, mais surtout une surdité [85]. Bien que 90% de nourrissons infectés par le CMV ne soient pas symptomatiques à la naissance, presque 7 à 20% d'entre eux développeront des séquelles neurosensorielles permanentes, à savoir une surdité. Ainsi, dans une cohorte de 1000 nourrissons atteints de CMV, 170 à 190, dont le 1/3 était symptomatiques à la naissance, et les 2/3 asymptomatiques, développeront des séquelles neurologiques permanentes, dont les plus fréquentes sont la microcéphalie, l'atrophie cérébrale, la chorioretinite et la surdité d'origine neurologique [85].

D'autres études confirment cela aussi, en concluant que bien que la majorité des nourrissons symptomatiques développent des manifestations neurosensorielles par la suite, autour de 13.5% des nourrissons asymptomatiques pourraient aussi éventuellement développer des séquelles neurosensorielles, surtout des manifestations auditives [58]. Ces dernières étant plus fréquentes quand l'infection à CMV survient lors du 1^{er} ou du 2^{ème} trimestre de grossesse ,peuvent être aussi bien unilatérales que bilatérale, le plus souvent progressifs, mais peuvent cependant être absents à la naissance, pour ne se manifester que plus tard à un âge plus avancé et les examens de screening réalisé pour évaluer la fonction auditive chez un nouveau-né à la naissance peuvent ne détecter aucune anomalie car ce déficit peut se

manifester que des mois voire des années plus tard [85]. En effet, le suivi à long terme est essentiel pour évaluer certains déficits neurologiques d'autant plus que certains s'améliorent avec le temps, et d'autres apparaissent qu'après un intervalle libre, tel les déficits cognitifs, les difficultés d'apprentissage, la dyslexie, les syndromes d'hyperactivité et d'inattention, et les difficultés de comportement. Ces déficits apparaissent à un âge plus avancé [35].

En effet, les séquelles de l'infection congénitale à CMV sont 10 fois plus fréquentes en cas d'infection symptomatique à la naissance : la surdité unilatérale concerne jusqu'à 85 % des enfants symptomatiques (vs 7,4 % des asymptomatiques) ; de même, la surdité bilatérale touche 37,7 % des enfants symptomatiques (vs 2,7 %). De plus, la survenue est plus précoce en cas d'infection symptomatique (33 mois vs 44 mois) et l'audition se dégrade avec le temps chez 50% des enfants. Alors que la surdité peut être d'apparition tardive, jusqu'à 72 mois, la plupart des surdités supérieures à 30 dB apparaissent dans les 3 premières années [29].

Cependant, Il y a peu de données sur le pronostic des enfants infectés par le CMV en postnatal, elles proviennent essentiellement de l'équipe de K. Hamprecht de Tübingen. Cette équipe a publié 4 études de suivi de leur cohorte d'observation. Vingt-deux enfants avec une infection à CMV postnatale ont été appariés de façon rétrospective à 22 enfants de même âge gestationnel, même poids de naissance, même taux d'hémorragie intra ventriculaire et même durée de ventilation. Le devenir entre 2,5 ans et 4 ans ne montrait pas de différence en termes de développement neurologique ou de séquelles neurosensorielles. Ces enfants ont été réévalués à 8 ans avec des scores cognitifs de l'échelle K-ABC normaux, mais inférieurs aux scores des enfants prématurés sans infection postnatale à CMV. La même cohorte a été reprise en incluant plus d'enfants (n = 42) et appariée à 42 témoins de même âge

gestationnel, poids de naissance et semaine d'hospitalisation ; mais il n'y a pas eu d'appariement sur la morbidité néonatale.

L'évaluation par K-ABC à 6,6 et 6,9 ans en moyenne ne montrait pas de différence entre les deux groupes. Seule l'étude multi variée d'un groupe d'enfants de moins de 30 SA infectés par le CMV avant 2 mois de vie et avec un niveau socioéconomique bas a permis de trouver une différence sur l'item SIM (Simultaneous processing scale) du K-ABC. Enfin, la même équipe a évalué le devenir neurocognitif par IRM fonctionnelle sur des enfants de 10 à 14 ans avec infection postnatale à CMV (n = 15) et comparés à des témoins. D'autres équipes ont évalué le devenir neurologique entre 6 mois et 4 ans et ont trouvé un développement neurologique identique aux enfants non infectés [29].

Ces complications sont dépendantes de certains facteurs, qui conditionnent le pronostic neurosensoriel du patient atteint de CMV.

En effet, la présence de calcifications intracrâniennes est prédictive de déficits auditifs et cognitifs plus tard chez le patient en question, et constitue un facteur de mauvais pronostic de développement neurosensoriel [85,103,145]. La microcéphalie est en effet corrélée à une spécificité de 100% de prédiction de la survenue d'un retard mental et/ou d'un déficit moteur majeur [128, 148-150], mais pas avec un haut risque de survenue de séquelles neurosensorielles [35,128,151-152].

Un autre facteur incriminé, mais sans certitude pour le moment, serait la transmission du CMV par allaitement maternel. En effet, certains écrits préconisent que l'acquisition du virus par à travers le lait maternel serait limitée aux nouveau-nés prématurés ayant un faible poids de naissance. Ces sujets pourraient avoir un mauvais pronostic, avec une morbidité considérable. Malgré que la congélation et /ou la pasteurisation soient connues pour réduire le risque de transmission du virus, elles restent néanmoins sans certitude. D'autres études doivent être menées pour

approfondir ce point et établir une relation entre les séquelles neurosensorielles à long terme et l'acquisition du virus CMV via le lait maternel [85].

Pour ce qui est de l'âge gestationnel, il semble ne pas y avoir de séquelles chez les nouveau-nés à terme [103,153]. En effet, les infections à CMV acquises lors de l'accouchement, ou lors de l'allaitement chez un nourrisson né à terme, sont généralement sans répercussions sur le développement neurosensoriel. Par contre, chez les prématurés et chez ceux dont le poids de naissance était faible initialement, l'infection était le plus souvent symptomatique, et les séquelles étaient manifestes, surtout celles neurosensorielles [43,128]. Néanmoins, chez le nouveau-né prématuré, le risque de survenue de séquelles neurosensorielles à long terme est peu documenté. Cela est lié d'une part à la difficulté d'affirmer une infection postnatale au sein de cette population, et d'autre part au facteur confondant que constitue la prématurité elle-même. Selon les estimations récentes de l'Anaes [34,53], pour une prévalence de 0,5 % d'infections néonatales symptomatiques ou non, 5,4 à 35 % des nouveau-nés infectés présenteraient des séquelles neurosensorielles à long terme (soit 54 à 35 204 enfants pour 100 000 naissances). Dans l'étude de Nagy et al. [154] portant sur une population de 70 enfants dont 36 prématurés nés de mère séropositive pour le CMV, le taux d'excrétion urinaire de CMV est de 16,7 %. Six (8,5 %) d'entre eux dont 2 nouveau-nés à terme et 4 prématurés ont présenté des séquelles neurosensorielles à 2 ans, à type de retard mental (n = 4), surdité (n = 1), strabisme (n = 2). L'étude de Vollmer et al. [155] réalisée chez 32 enfants présentant une infection à CMV transmise par le lait de mère et nés à 27,6 SA ne retrouve aucune séquelle auditive à 4,5 ans. Cependant, les séquelles auditives du CMV pouvant être plus tardives (jusqu'à 6 ans), un recul plus important est nécessaire. Une infection congénitale peut être accompagnée à distance d'une chori­rétinite maculaire non progressive. Celle-ci peut être majorée, dans un délai de 1 à 10 ans après la primo-infection, par une

réactivation virale [156]. Le risque, en cas d'infection postnatale transmise par le lait maternel, existe compte tenu de l'importance de la virolactie mais il n'est pas documenté. En cas de grande prématurité, l'infection postnatale à CMV transmise par le lait maternel peut donc constituer un facteur adjuvant de séquelles neurosensorielles.

Nous n'avons malheureusement pas assez de recul pour pouvoir juger de l'évolution à long terme de nos malades.

V- Pronostic de l'infection à cytomégalovirus :

En cas de grande prématurité, l'infection postnatale à CMV transmise par le lait maternel peut donc constituer un facteur adjuvant de séquelles neurosensorielles. Les phénomènes de réactivation ou de ré-infection virale pourraient majorer ce risque à long terme [34].

Les séquelles de viroses restent, par ailleurs, la principale complication à long terme des pneumopathies à CMV, et donc le pronostic fonctionnel du capital pulmonaire est engagé.

1- Facteurs de risque de développer une infection symptomatique à CMV :

L'infection à CMV est une pathologie qui est surtout l'apanage du nourrisson immunodéprimé. Dans ce contexte, l'infection est fréquente et se manifeste le plus souvent par des symptômes patents. Ainsi, les nourrissons porteurs de VIH, ou ceux qui ont bénéficié d'une transplantation d'organes solides ou de moelle / cellules souches, sont plus à risque d'acquérir l'infection à CMV [13,18].

Comme notre étude se base essentiellement sur les nourrissons immunocompétents, nous avons essayé de faire ressortir les facteurs de risque

d'acquérir et de manifester l'infection à CMV. Ainsi, Numazaki et al. [32] et Jim et al. [33] ont montré dans leurs études qu'une charge virale de CMV élevée et qu'une excré­tion prolongée du virus dans le lait maternel étaient des risqué potentiels de transmission du virus à des nourrissons ou des nouveau-nés ayant présenté un poids de naissance faible par rapport à la normale.

D'autres études menées dans la littérature confirment ces facteurs de risque, en précisant qu'un faible poids de naissance (< 1 000 g) et/ou une infection postnatale précoce seraient des facteurs potentiels de transmission du virus ou d'acquisition du virus [29].

VI- Prise en charge thérapeutique :

Il existe un nombre limité de molécules thérapeutiques approuvées pour l'utilisation en pratique clinique contre les infections à CMV. Ces molécules possèdent, en outre, une activité modérée et une toxicité non négligeable qui limite grandement leur utilisation. Trois composés ciblent l'ADN polymérase du CMVH en inhibant la synthèse de l'ADN viral : le ganciclovir, le cidofovir et le foscarnet. L'aciclovir et sa pro-dro­gue le valaciclovir peuvent être utilisés mais uniquement en prophylaxie.

Enfin, il existe aussi un oligonucléotide anti sens, complémentaire de l'ARNm qui code la protéine IE-2, le fomivirsén. Ce composé est utilisé dans le traitement des rétinites à CMV chez les patients infectés par le VIH dans l'incapacité de recevoir d'autres traitements [157].

- Ganciclovir (GCV) et valganciclovir (VGCV) :

L'utilisation du GCV ou 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)-guanine, est fréquente et se pratique depuis le début des années 1980. Cette molécule fut la première à être homologuée dans le traitement des infections à CMVH et reste à ce jour la plus couramment utilisée. Elle donne de bons résultats chez les patients

transplantés, immunodéprimés à la suite des traitements antirejet [158], cependant, l'apparition de résistances à ce médicament est assez fréquente au sein de cette population et semble résulter du faible niveau de réplication virale qui persiste malgré la thérapie [159]. Pour être actif, le GCV doit subir trois phosphorylations, la première est réalisée par la phosphotransférase virale UL97 [160] et les deux autres par des kinases cellulaires [161]. Le GCV agit au niveau du site catalytique de l'ADN polymérase virale, par compétition avec les nucléosides substrats naturels de cette enzyme et bloque ainsi l'élongation de la molécule d'ADN en synthèse. *in vitro* la concentration inhibitrice 50% (CI50) sur les souches sensibles est comprise entre 2,5 μ M et 8 μ M.

Une pro-dro­gue du GCV, le valganciclovir (VGCV) est aussi couramment utilisée. Il possède une biodisponibilité dix fois supérieure à celle du GCV qui n'excède pas 10%. Ce composé est métabolisé en GCV au niveau du foie et de la paroi intestinale.

Ces deux composés sont éliminés par voie rénale et leur principal effet indésirable est leur toxicité hématologique, neurologique et rénale, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière de la numération de la formule sanguine, de la fonction rénale et de l'état neurologique.

- Cidofovir (CDV)

Le CDV ou 1-(3-hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl)-cytosine est un analogue de la désoxycitidine monophosphate. Cet antiviral actif sur un large panel de virus à ADN [162] est aussi un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase virale du CMVH qui nécessite d'être phosphorylé deux fois par des kinases cellulaires pour être actif [163]. Les CI50 obtenues *in vitro* avec ce puissant composé sont plus faible que celles obtenues avec le GCV, de 0,5 μ M à 1 μ M sur les souches sensibles.

L'effet indésirable principal de cette molécule est lié à sa néphrotoxicité et son utilisation sous entends une bonne hydratation chez le patient ainsi que l'administration concomitante probénécide. D'autres effets secondaires survenant plus rarement ont été décrits : fièvre, asthénie, alopecies, uvéites antérieures, rash cutané, diminution de la pression intraoculaire ou neuropathie périphérique [19].

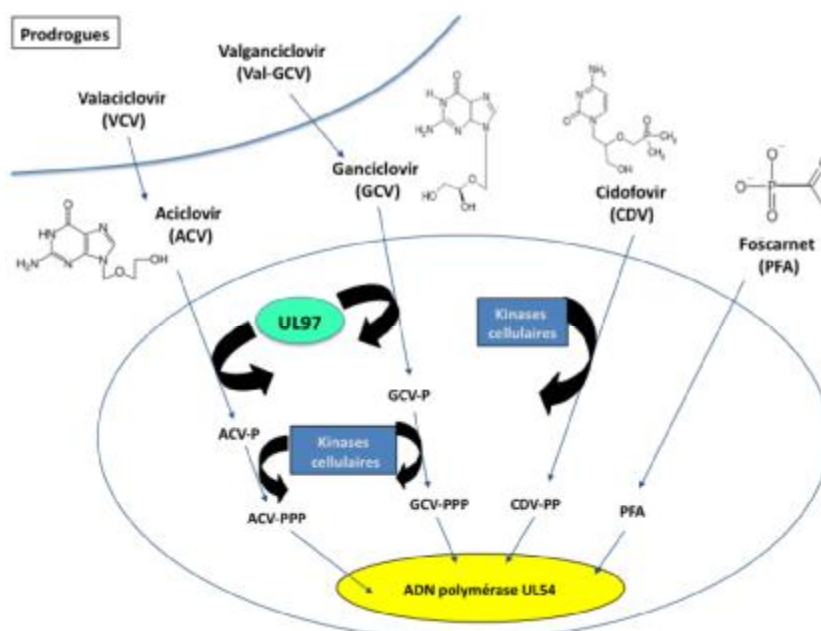


Figure 13 : Les inhibiteurs de l'ADN polymérase virale (164).

Les analogues nucléosidiques : le GCV (ainsi que l'ACV, utilisé uniquement en prophylaxie) nécessite une primophosphorylation par la protéine kinase virale UL97 puis deux phosphorylations par des kinases cellulaires pour être actif. Deux promédicaments du GCV et de l'ACV, respectivement le VGCV et le VCV, ont été développés afin d'améliorer la biodisponibilité orale de ces molécules. Le CDV nécessite deux phosphorylations par des kinases cellulaires pour être actif. Il est donc indépendant de la protéine kinase virale UL97. L'analogue du pyrophosphate : le PFA est directement actif dans la cellule. Il se fixe au niveau du site catalytique de l'ADN polymérase UL54.

- Foscarnet (PFA) :

Le PFA ou phosphono­formate est un analogue du pyrophosphate inorganique. Il inhibe de façon réversible l'ADN polymérase de plusieurs herpes virus en se fixant au site de liaison au pyrophosphate et en le bloquant [165]. Cette inhibition non-compétitive interfère avec le clivage du pyrophosphate des desoxynucléosides triphosphates qui arrivent au niveau de l'enzyme et il en résulte une inhibition de la synthèse d'ADN viral [166]. Comme cette molécule agit directement sur l'ADN polymérase, elle ne requiert pas d'être activée par une enzyme cellulaire ou virale comme c'est le cas pour le GCV et le CDV. C'est un médicament qui est le plus souvent administré en deuxième intention chez les patients qui répondent mal à un premier traitement ou qui développent une résistance au GCV. Son action est synergique à celle du GCV ce qui permet de l'utiliser en association avec celui-ci. Sa CI50 sur souche sensible est très variable et peut aller de 40 μ M à 400 μ M.

Les principaux effets indésirables de cette molécule touchent la fonction rénale [167] et son administration doit s'accompagner d'une hydratation importante et d'une surveillance accrue de la clairance de la créatinine. La détérioration de la fonction rénale induit d'autres troubles : une hypocalcémie, une anémie ou des crises convulsives [9]. Des troubles digestifs de type nausées et vomissements sont aussi rapportés.

- Aciclovir (ACV) et valaciclovir (VCV)

L'ACV ou 9-(3-hydroxy-2-propoxyméthyl)-guanine est un analogue acyclique de la désoxyguanosine comme le GCV dont il est très proche structurellement. Même si ces deux molécules possèdent un mode d'action proche, l'efficacité de l'ACV sur l'inhibition de la réplication du CMVH est moindre et cette molécule est utilisée uniquement dans le traitement prophylactique des infections à CMVH chez les sujets

immunodéprimés. L'ACV est un inhibiteur compétitif, spécifique et irréversible de l'ADN polymérase virale. Il bloque définitivement le site catalytique des polymérases auxquelles il se fixe, empêchant l'élongation de l'ADN viral. Comme le GCV, l'ACV subit une première phosphorylation par la kinase virale UL97 puis il est phosphorylé deux autres fois par des kinases cellulaires et c'est sous cette forme tri-phosphorylée qu'il est actif.

Le VCV a une biodisponibilité par voie orale de 54%, 3 à 4 fois supérieur à celle de l'ACV. La demi-vie plasmatique de ces deux composés est de 2 à 3 heures et leur élimination est rénale.

L'ACV est le plus souvent très bien toléré, quelques effets indésirables rares peuvent cependant survenir comme des néphropathies réversibles et des troubles digestifs ou neurologiques.

- Le fomivirsén

Le fomivirsén (Vitravene®, distribué par Ciba-Vision, non disponible en France, ni au Maroc) est un oligonucléotide antisens de 21 bases complémentaire d'une séquence de l'ARN messager très précoce «major immediate-early 2 (IE2)» codant une protéine qui régule l'activité d'un grand nombre de promoteurs de gènes viraux et cellulaires.

Le fomivirsén inhibe ainsi l'entrée du virus dans le cycle de réplication. Il est actif sur les souches résistantes au GCV, CDV et PFA.

Il est administré exclusivement sous forme d'implants intra vitréens du fait de sa faible biodisponibilité, dans le cadre du traitement des rétinites récemment diagnostiquées ou persistantes chez les sujets atteints de SIDA. Ce composé a été retiré du marché européen en 2002 pour des raisons commerciales mais reste disponible en Suisse et aux Etats-Unis. L'effet indésirable le plus fréquemment

retrouvé était l'inflammation de la cornée, qui peut être traitée par des corticoïdes locaux.

Pour ce qui est des indications, l'infection à cytomégalo­virus chez le sujet immunocompétent est généralement asymptomatique, mais elle se caractérise surtout par le fait que le patient peut en guérir sans aucun recours au traitement [3-4]. D'ailleurs, le traitement antiviral, tel le ganciclovir, est disponible et mis à disposition de la majorité des centres hospitaliers, mais son utilisation n'est autorisée que chez les sujets immunodéprimés, ou ceux dont le pronostic vital est engagé [161,168]. Ainsi, l'efficacité de ce traitement chez les nourrissons présentant une infection à CMV, et encore plus chez les immunocompétents, reste controversée.

D'ailleurs, peu de données concernant l'intérêt et l'indication du traitement antiviral lors des pneumonies à CMV chez les nourrissons immunocompétents sont disponibles [15,17,169]. Il s'agit, le plus souvent, soit de données pharmacocinétiques, soit de cas cliniques rapportant son utilisation chez quelques malades [170].

Certains auteurs disent même que le traitement par GCV n'est pas indiqué chez l'enfant immunocompétent, en raison de sa toxicité potentielle.

Il a cependant été utilisé chez des enfants immunocompétents atteints d'infections congénitales à CMV, avec une efficacité variable, mais une tolérance correcte [171].

La série de Damay et al. incluait six enfants immunocompétents, dont quatre ont été traités par ganciclovir, sans que ni le bénéfice ni l'indication du traitement n'apparaissent clairs aux auteurs eux-mêmes [116].

Il faut en revanche souligner que dans ces deux petites séries le traitement a été bien toléré par tous les enfants. Plus récemment, deux cas isolés d'infections à CMV chez des enfants immunocompétents traités avec succès par ganciclovir ont été

rapportés : le premier concerne une adolescente de 15 ans présentant une pneumopathie interstitielle aiguë [172]. Il faut cependant reconnaître que dans cette situation, la coïncidence de la mise en route du ganciclovir, qui n'est que virostatique, avec l'amélioration de l'état des enfants ne peut être retenue comme une preuve formelle de son efficacité [86].

Pour tenter de pallier à ce manque de données dans la littérature, plusieurs cas ont été rapportés, où le traitement antiviral a pu trouver sa place chez le patient immunocompétent, notamment chez le sujet dont l'infection à CMV n'a pas été spontanément résolutive, et dont l'état général s'est détérioré [15,173].

En effet, Hasan Tezer a rapporté en 2006 le cas d'un nourrisson hospitalisé au CHU d'Ankara, en Turquie, pour une hépatite à CMV. Devant le tableau clinique sévère que la patiente présentait, et devant la détérioration associée à la persistance de la symptomatologie, le GCV a été instauré pendant 21 jours, à une dose de 5mg/kg/12h, et la patiente a bien répondu au traitement, son hépato splénomégalie ayant régressé, et la PCR CMV devenue négative.

Ces résultats sont en concordance avec ceux rapportés par Hadaya et al. portant sur un nourrisson de 17 mois qui a bénéficié du GCV pendant 5 jours. Chez cette patiente, la fièvre a disparu au 5^{ème} jour, et l'hépatosplénomégalie au 14^{ème} jour.

Dans l'étude menée par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. , dans deux centres hospitaliers en Colombie et aux Etats-Unis, entre 2010 et 2013, les auteurs ont pu proposer des critères cliniques basés sur les facteurs de risque, les symptômes et les images radiologiques des lésions pulmonaires. Ces critères servent donc à augmenter la suspicion d'une pneumopathie à CMV, à pousser les investigations, et à instaurer un traitement antiviral.

Ces critères, isolés ou tous associés, orientent la prise en charge diagnostique et thérapeutique :

Ø Les facteurs de risque :

Corticoïdes au long cours

Malnutrition

Hypogammaglobulinémie

Tumeurs hématologiques

Post transplantation

Ø cliniques :

Toux

Signes de lutte respiratoire

Hypoxie

Râles à l'auscultation (Râles bronchiques, wheezing)

Ø Images radiologiques :

Aspect en verre dépoli

Images de condensation

Ø Bronchoscopie :

PCR CMV positive dans le LBA. [13]

Pour conclure, la question qui se pose est : est ce que les études cliniques randomisées confirment-elles l'intérêt du GCV dans le traitement des infections congénitales à CMV ? La réponse est difficile car il n'y a pas de traitement de référence ; les études à visée curative publiées ne sont pas ou peu des études cas traités/contrôles ; les études préventives sur l'apparition d'une surdité ont une méthodologie contestable. Au plan curatif, les localisations pulmonaires et rétiniennes sont des indications thérapeutiques a priori certaines, même en l'absence de grandes séries : le risque vital pour l'un et sensoriel pour l'autre sont des critères décisionnels

peu discutables. Les indications de traitement pour les autres localisations sont moins évidentes [141].

Dans notre étude, les principales indications du GCV chez ces 10 nourrissons étaient la localisation pulmonaire, vu le pronostic vital qui pourrait être engagé, la dyspnée sifflante persistante, voire la détresse respiratoire permanente, et les taux importants de la charge virale, sur le LBA pour certains, et sur le sang et les urines pour d'autres. A noter que presque la moitié des taux de charge virale étaient au-delà de 5000 UI/ml. Ce tableau ainsi complet imposait l'instauration du traitement antiviral.

Concernant les modalités d'administration, le GCV est facilement administrable chez le NN. La posologie du GCV a été définie par des études pharmacocinétiques chez le NN aboutissant à des doses de 6 à 7,5 mg/kg, 2 fois par jour en perfusion de 1 heure [174].

La biodisponibilité de la forme orale est de 50 % – ce qui implique de doubler les doses – et permet un relais de la voie intraveineuse avec une bonne tolérance [175-176]. La baisse de la concentration virale après 10 jours de traitement confirme la sensibilité de la souche [141].

Dans l'étude menée par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al. , 14 patients présentant une pneumopathie à CMV sur 15 étaient traités par GCV par voie intraveineuse pendant 14 à 21 jours, à une dose de 5mg/kg/12h. Ce protocole étant celui de pratique courante à l'hôpital où l'étude a été menée [13].

Dans l'étude menée au Vietnam, par Thanh Thi Mai Doan et al. , tous les nourrissons immunocompétents atteints de pneumopathies avaient bénéficié initialement d'un traitement antibiotique à base de céphalosporines 3^{ème} et 4^{ème} génération. Mais après avoir reçu les résultats biologiques, et après avoir redressé le diagnostic avec la mise en évidence du CMV, les antibiotiques ont été arrêtés, et le

traitement anti-viral a été instauré. Tous les patients inclus dans l'étude ont été mis sous GCV (Cymevene, de Roche, Allemagne), par voie intraveineuse, à une dose de 10 mg/kg/24 h pendant 14 jours au maximum, puis relais avec 5mg/kg/24h soit pendant 7 jours, soit jusqu'à ce que le CMV ne soit plus détecté dans le sang [17,177].

Dans l'étude menée par Maria L. Avila-Agiero et al. en 2003, 30 patients sur 49 avaient reçu du GCV en intraveineux, à une dose allant de 5 à 10 mg/kg/24h pendant une durée moyenne de 14 jours. Aucun patient n'avait reçu de GCV par voie orale [15].

Au cours de l'étude réalisée par Nigro [171], l'efficacité des deux schémas d'administrations a été comparée dans deux groupes d'enfants atteints d'infection congénitale à CMV, randomisés pour recevoir 5mg/kg deux fois par jour pendant 14 jours puis 10 mg/kg trois fois par semaines pendant trois mois. Les nourrissons ont été traité à un âge moyen de 2,7 mois (14 jours – six mois). Le diagnostic a porté sur le tableau clinique (atteinte neurologique grave, de type microcéphalie, troubles du tonus chez 9/12) et les examens virologiques (dans les douze cas de cultures virales positives à partir du sang, des urines, de la salive et PCR détectant l'ADN viral positives. Les deux groupes peuvent être considérés comme comparables sur les plans cliniques et virologiques, mais l'âge moyen au début du traitement par DHPG dans les deux groupes n'est pas précisé (durée de l'évolutivité). La réponse clinique paraît pour les auteurs favorable pour les deux sur six qui se sont devenus négatifs (pas de précision), et les quatre sur six avec PCR positive ont un examen neurologique anormal à 18 mois [171,178].

Dans notre étude, le GCV a été instauré en deux phases, une phase d'attaque et une phase d'entretien. Les doses étaient différentes en fonction de chaque période. La dose moyenne durant la phase d'attaque était 6.2 mg/kg/24h. Cette phase d'attaque durait en moyenne 20 jours (de 14 jours à 21 jours).

Pour ce qui est de la dose pendant la phase d'entretien, la moyenne était de 2.9 mg/k/24h, pendant une durée de 18.5 jours.

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Ganciclovir - durée d'attaque	10	14	21	20	2.309
Ganciclovir - durée d'entretien	10	0	28	18.5	7.807
Ganciclovir - dose d'attaque	10	5	10	6.2	2.09762
Ganciclovir - dose d'entretien	10	0	6	2.95	1.67415
N valide (listwise)	10				

En conclusion, il existe très peu de données sur le traitement par ganciclovir chez l'enfant immunocompétent à ce jour. La principale étude prospective concerne 12 enfants atteints d'infections congénitales à CMV, chez lesquels deux protocoles ont été comparés, avec un résultat en faveur du traitement comportant la posologie et la durée les plus élevées [86,179]. Cependant, d'autres études restent nécessaires pour établir un protocole précisant le moment idéal pour instaurer le traitement et la durée de traitement optimale [180].

Le GCV est le traitement le plus utilisé pour traiter les infections à CMV. Cependant, il peut présenter certains effets secondaires, et du fait de sa toxicité potentielle, il n'ya pas à ce jour un consensus clair et précis concernant ce traitement, concernant aussi bien ses indications que ces modalités de suivi. Dans ce but, la tolérance clinique du GCV à moyen/long terme a fait l'objet, par le National institute of allergy and infectious diseases, d'une étude prospective observationnelle de suivi qui vient d'être terminée ([www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00031421?](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00031421?term=NCT00031421&rank=1)

term=ganciclovir&rank=36). Son objectif était d'évaluer, chez les enfants traités en période néonatale et suivis jusqu'à l'âge de 9 à 14 ans, les perturbations endocriniennes éventuelles, le développement sexuel et pubertaire et le risque de cancer. En effet, in vitro et chez l'animal, le GCV, comme les autres analogues nucléosidiques, entraîne des cassures chromosomiques, des translocations, peut perturber la fonction ovarienne et la spermatogenèse et favoriser le risque de cancer, en particulier ovarien et testiculaire [181,182].

Dans l'étude menée en Colombie par Sonia M. Restrepo-Gualteros et al., le suivi au cours du traitement par GCV a inclu la surveillance de l'évolution de la PCR CMV /charge virale, de la numération de la formule sanguine, et de la fonction hépatique, pour guetter la survenue d'éventuels effets secondaires toxiques. Les patients étaient généralement suivis pendant 2 à 3 semaines après le traitement. Aucun des patients de cette étude n'ont présenté d'effets secondaires au GCV [13].

Dans l'étude menée au Vietnam par Thanh Thi Mai Doan et al. , le bilan pré-GCV comportait une numération de la formule sanguine, un bilan de la fonction rénale et hépatique, une radio de poumon et une PCR CMV/charge virale. Ce même bilan a été renouvelé une semaine après l'instauration du traitement. Après que le GCV soit instauré, la fièvre a baissé après 2.5 jours en moyenne, et la toux après 5 jours en moyenne. A l'admission, 29 patients avaient une hémoglobine <11g/dl. Seul un patient a eu besoin d'une transfusion sanguine, vu l'hémoglobine qui est passée de 9.2g/dl à moins de 8 g/dl. Après l'instauration du traitement, les chiffres d'hémoglobine se sont nettement améliorés. 39 patients avaient un taux de globules blancs élevé à l'admission, qui se sont normalisés après l'instauration du traitement. Aucun patient n'a présenté de leucopenie secondaire au traitement. A l'admission, le taux des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) étaient élevé chez 32 patients. Ces taux se sont élevés encore plus chez 10 patients après 1 semaine de traitement, mais se

sont normalisés avant la fin du traitement. Le taux de plaquettes, la fonction rénale et le bilan hydro-électrolytique étaient dans les normes. Le taux moyen de la charge virale à l'admission était $334.7 \pm 331.9 \times 10^3$ copies/mL. La charge virale a considérablement diminué après l'instauration du traitement. Après la première semaine, le taux de charge virale est devenu indétectable chez 23 patients, soit 53.5% des patients. Ces données étaient statistiquement significatives avec un $P < 0.05$. Chez 32.6 % des patients, le taux de charge virale était indétectable à la fin de la 2ème semaine, et chez le reste, soit 9.3% des patients, le taux de charge virale était indétectable à la fin de la 3ème semaine. Mais généralement, après 1 semaine de traitement, le taux de charge virale diminué était significatif ($p < 0.05$).

Concernant la radiologie, les images sur la radiographie standard pulmonaire se sont améliorées avec le traitement par GCV . A la fin du traitement, 86% des patients avaient une radiographie pulmonaire normale. Mais chez 6 patients, des lésions ont persisté sur la radiographie, malgré l'amélioration clinique et la diminution de la charge virale au point qu'elle devienne indétectable. Chez ces mêmes patients, la radiographie pulmonaire de contrôle était normale après 1 mois.

Les auteurs de cette étude ont conclu que le GCV est sans risque pour les nourrissons présentant une pneumonie à CMV. Malgré que les écrits dans la littérature rapportent une toxicité hépatique secondaire au GCV, pouvant être très sévère [183], ces effets étaient discrets et éphémère dans cette étude. Ces résultats sont différents de ceux figurant dans les articles qui traitent de l'utilisation du GCV chez les adultes immunodéprimés, où la toxicité est essentiellement hématologique: neutropénie, anémie et thrombopénie, mais aussi gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales) et nerveuses [183,184]. Mais chez les nourrissons et les enfants, le risque à long terme, en plus des risques visuels et auditifs, est essentiellement tératogène, avec un risque de stérilité, quoique cet effet toxique ne

soit démontré que chez les modèles animaux [15,185]. Ces auteurs ne voient donc aucune toxicité potentielle du GCV chez les nourrissons immunocompétents présentant une pneumonie à CMV [17].

Dans l'étude menée par Maria L. Avila-Agüero et al., il n'y avait pas d'effets secondaires associés à l'utilisation du GCV. Les auteurs prévoyaient de mettre en évidence la résistance du CMV à ce traitement. Mais la détermination de la susceptibilité du CMV au GCV n'était pas réalisable à l'hôpital où l'étude a été menée.

Les auteurs ont donc conclu que l'antigénémie CMV pourrait être utile dans ce cas pour suivre l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. Le GCV est donc bien toléré chez les patients de cette étude, et les résultats en faveur d'une toxicité quasi-inexistante sont donc similaires à ceux rapportés par Gudnason et al. [15].

En conclusion, le rapport bénéfices/risques du traitement par le GCV/VGC des infections congénitales à CMV n'est pas connu en 2014. En complément des données publiées, il faut prendre en compte des facteurs réglementaires et sociologiques. Les indications du Vidal® précisent que « le GCV n'est PAS indiqué pour le traitement des infections à CMV congénitales ou néonatales ». À cette « non-indication », on peut opposer l'article L1111-2 modifié par la loi no 2009-879 du 21 juillet 2009 – art. 37 du Code de la santé publique, qui précise que « toute personne a le droit d'être informée [...] sur les différentes investigations, traitements [...] qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves... ». Les parents sont, en réalité, déjà informés via Internet. L'information y est riche mais contradictoire, avec des arguments en faveur d'un traitement ou, au contraire, des réserves sur sa toxicité. Chez le NN symptomatique, le traitement semble améliorer le pronostic neurodéveloppemental et sensoriel mais reste, aujourd'hui, une décision au cas par cas [141].

Dans notre étude, les nourrissons traités par GCV ont présenté un délai moyen de disparition de la toux de 7.7 jours, et le délai de disparition de la fièvre était 6.67 jours après l'instauration du GCV.

A la 1^{ère} semaine, aucun patient ne présentait d'anémie, et les 2/3 des patients avaient toujours une hyperleucocytose à prédominance PNN. Par contre, 1/3 avaient un taux de globules blancs normaux.

Le contrôle de la PCR CMV /charge virale à la 2^{ème} semaine était en moyenne de 10517 copies/ml, avec des extrêmes de 90 UI/ml et 34000 UI/ml.

Les bilans de contrôle entre la, 4^{ème} et la 6^{ème} semaine ont objectivé une hémoglobine basse (7.9 g/dl) chez un seul patient, et un taux de globules blancs normal chez la moitié des malades.

La PCR CMV a cependant nettement régressé chez tous les malades, et en général, le taux de charge virale était indétectable a partir du 3^{ème} bilan de contrôle de PCR CMV.

Pour ce qui est de la radiologie, tous les patients ont présenté une nette amélioration.

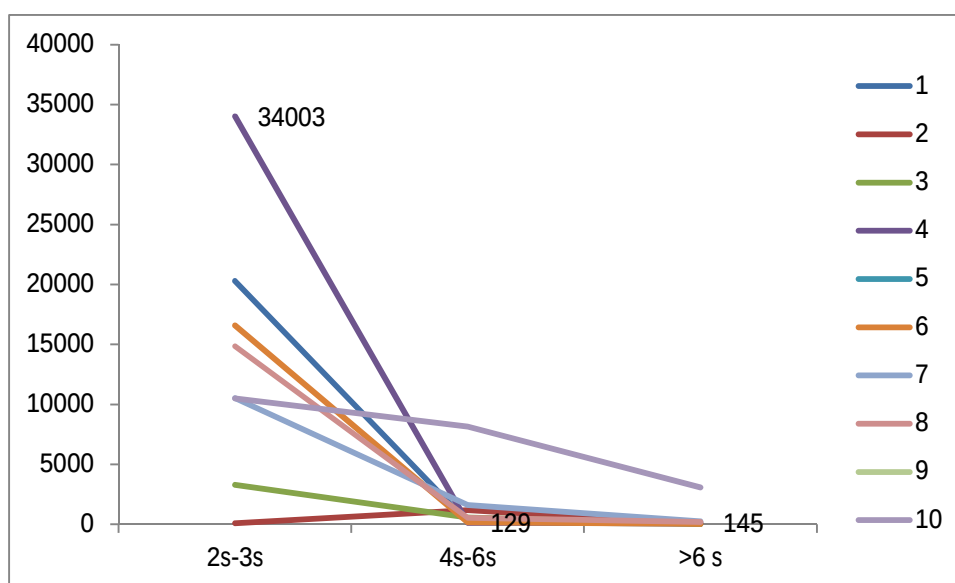


Figure 14 : Cinétique de la charge virale / PCR CMV de chaque patient traité par GCV dans le temps.

Nous concluons donc à l'efficacité du traitement antiviral chez nos malades.

CONCLUSION

Les infections graves à cytomégalo­virus surviennent le plus souvent chez le fœtus, le nouveau-né et l'enfant immunodéprimé. Chez l'immunocompétent, les infections sont généralement asymptomatique, et le plus souvent spontanément résolutive.

Les pneumopathies à Cytomégalo­virus sont fréquentes chez le nourrisson immunocompétent, mais habituellement asymptomatique, d'où l'absence d'indication reconnue du traitement antiviral, qui a par ailleurs une toxicité potentielle. Cependant, certains patients, bien qu'ils soient immunocompétents, nécessitent absolument un traitement antiviral.

Au décours de notre étude, on conclut que les principales indications du GCV chez ces 10 nourrissons étaient la localisation pulmonaire, vu le pronostic vital qui pourrait être engagé, la dyspnée sifflante persistante, voire la détresse respiratoire permanente, le wheezing quasi constant à l'examen clinique et les taux importants de la charge virale, sur le LBA pour certains, et sur le sang et les urines pour d'autres. A noter que presque la moitié des taux de charge virale étaient au-delà de 5000 UI/ml. Ce tableau ainsi complet imposait l'instauration du traitement antiviral. Nos patients ont ainsi bénéficié du Ganciclovir pendant une durée de 6 semaines, au bout de laquelle une nette amélioration clinique, biologique et radiologique a été constatée.

Le Ganciclovir est ainsi nécessaire devant des tableaux pareils, afin de prévenir le risque de survenue de complications immédiates tel le recours à la ventilation artificielle, ou de complications tardives telles les séquelles de viroses, ou les atteintes auditives.

Résumé

Les infections graves à cytomégalo­virus surviennent le plus souvent chez le fœtus, le nouveau-né et l'enfant immunodéprimé. Chez l'immunocompétent, les infections sont généralement asymptomatique, et le plus souvent spontanément résolutive.

Les pneumopathies à Cytomégalo­virus sont fréquentes chez le nourrisson immunocompétent, mais habituellement asymptomatique, d'où l'absence d'indication reconnue du traitement antiviral, qui a par ailleurs une toxicité potentielle. Cependant, certains patients, bien qu'ils soient immunocompétents, nécessitent absolument un traitement antiviral.

Il s'agit d'une étude rétrospective qui porte sur la période de 2013 à 2015, à propos de dix cas de nourrissons hospitalisés au service de pédiatrie I de l'hôpital d'enfants de Rabat pour pneumopathies à cytomégalo­virus confirmées. Ces patients ont nécessité l'instauration du traitement antiviral vu le risque de complications immédiates auxquels ils étaient exposés, et éventuellement le recours à la ventilation artificielle, mais aussi pour prévenir la survenue de complications tardives, à savoir les séquelles de viroses.

L'objectif de notre travail était de déterminer les indications du traitement antiviral en l'absence d'immunodépression chez les nourrissons.

La conclusion à laquelle nous sommes arrivés est que les principales indications du Ganciclovir chez ces 10 nourrissons étaient la localisation pulmonaire, vu le pronostic vital qui pourrait être engagé, la dyspnée sifflante persistante, voire la détresse respiratoire permanente, le wheezing quasi constant à l'examen clinique et les taux importants de la charge virale, sur le lavage broncho-alvéolaire pour certains, et sur le sang et les urines pour d'autres. A noter que presque la moitié des taux de

charge virale étaient au-delà de 5000 UI/ml. Ce tableau ainsi complet imposait l'instauration du traitement antiviral. Nos patients ont ainsi bénéficié du Ganciclovir pendant une durée de 6 semaines, au bout de laquelle une nette amélioration clinique, biologique et radiologique a été constatée.

Summary:

Severe cytomegalovirus associated-infections occur most of the time in fetus, new borns, and children who are immunocompromised. In that case, it is frequently asymptomatic, and it usually doesn't require treatment.

cytomegalovirus lung infections are frequent in non-immunocompromised infant, but usually asymptomatic, whence indications for ganciclovir are not known very well. However, despite being immunocompetent, some infants need absolutely Ganciclovir.

Our study is retrospective, from 2013 to 2015, and it is about ten infants who were hospitalized in children's hospital in Rabat, in the unit Pédiatrie I. Those infants had confirmed cytomegalovirus pneumonia, therefore needed the antiviral treatment in order to prevent them from immediate complications, such as needing the artificial ventilation, or late complications, such as developing virosis' sequela.

the aim of this study was to determine the indications of ganciclovir in infants without specific immunocompromised state.

Our conclusion was that main indications are when the lungs are affected, because of the vital prognosis, when the infants presents a persistent shortness of breath, may a respiratory distress, with wheezing in the examination. Regarding the clinical laboratory findings, when the CMV PCR is high in both broncho alveolar lavage and in blood or urine, it increases the need to treat using ganciclovir.

Our patients were treated with ganciclovir; during six weeks, and we witnessed an important improvement on the clinical, biological and radiologic scale.

مطلق

عنوال فيروس المضخم للخلا يشك يدة في معظم لأديان تحث فليج ذيق الموال يدالجددو الأطفال ناع ة. فينام يا ،
والعنق عاده بنونأع رطس ،وعاده ماتكون محدود فادات يا.

CMV التهاب رئوي نعة في الضمغع يا بولكن عاده بنونأع رطس و بالتالي عدم وجود وشد رمعت رف بها من
الملاج المضلدي روسات ،التلد بها أطيلس يالمحتمل ة. ومع ذلك ف إن بعض المضي ،علل لرغم من كونها ي تممان يا
تتطلب علاجا مضلدا فيروسات.

هذواس تباثر رجعي يغطي فترة 2013-2015، حوالي 10 حالات من الوضع في المستشفى فيج ناع طب
الأطفال إمستشفى الأطفاللر باطللاج الالتهابلر رئوي الف فيروس المضخم للخلا يا.ه ولاء المضي يتط لبالش روع في الملاج
المضلف فيروسات بسبب خطر ر حوث مضاعفات باشرة التي قد يتعضون لهاو، ر بما ستخدالمتهو يالضقط ناع ية ، ولكن
أطيلس ناع حوث المضاعفاتمتأخرة ،وهي عا قبالأما الفطيروس ية.

وكان الهدف منعدم نالتحد يدؤش راتعل الملاج المضلف فيروسات فيغ ياللم ناع ة لى الوضع.

الاستنتاج لني تصد ل نبال يه هو ألم وئلا راتيس ية للGCV في ه ولاء الوضع 10كانتو قلم ر رئوي الثابتة
مؤد يق التنفس والتنفس أؤد يق في التنظيرمة ،والتنفريثاقتلر يبا في الفطرس ر يريوا رتقاع ستويات الحمل في روسي
على LBA سد بلق بعض ،والدم البولأخر ين.كانت ملاحظ ة أن مليق رب من ضمفمستو ياللمحولة فيروس ية فوق
5000وحيدة ية / مله ذ صوركفم ل تتطلب إدخال الملاج المضلف فيروساتو قد استقام ضا ناع من Ganciclovir

لمدقتأسة بيع و بعد ذلك تدسرن يري وطح ،تملغثو رعل نتلمتج سالا بتولود يوالشعاع ية.

Annexe 1 :Fiche d'exploitation :

Nom :

IP :

Age :

Nombre d'hospitalisation avant le traitement final :

Identité :

Sexe : Féminin

Masculin

1^{ere} grossesse : oui

non

Grossesse menée à terme : oui

non

Terme de naissance : à terme

32-38

28-32

Voie d'accouchement : haute

basse

Age du 1^{er} allaitement (en semaines) :

Durée d'allaitement (en semaines) :

Allaitement maternel exclusif : oui

non

Poids de naissance : <1000 g

1000-1500 g

1500-2500 g

>2500 g

Taille de naissance (en cm) :

Dépistage infection à CMV chez la mère pendant la grossesse : oui

non

Vie en collectivité (puériculture, crèche) : oui

non

Catégorie socioprofessionnelle des parents :

Niveau 1 = ouvrier, agriculteurs, artisans, étudiants et personnes sans emploi.

Niveau 2 = commerçants, employés, professions intermédiaires.

Niveau 3 = Chefs d'entreprise ≥ 10 salariés, Cadres, Professions intellectuelles

Statut immunitaire :

Transplantation d'organes/M.O : oui non

Maladie auto-immune : oui non

Chimiothérapie : oui non

Prise de corticoïdes au long cours : oui non

Hypogammaglobulinémie : oui non

Transfusion antérieure : oui non

Test à la sueur : positif négatif non fait

Dosage pondéral IgG <176mg/dl : oui non

Dosage pondéral IgA : normal bas élevé

Dosage pondéral IgE : normal bas élevé

Dosage sous classes IgM : normal bas élevé

Sérologie VIH : négative positive

Sous typage lymphocytaire : fait non fait

Détails du sous-typage lymphocytaire :

CD4/total lymphocytes <35 % : oui non

Rapport CD4+ /CD8+ bas : oui non

Lymphopénie : oui non

Neutropénie : oui non

Hospitalisation :

Motif d'hospitalisation : Fièvre prolongée Pâleur Dyspnée

Toux Pneumopathie traînante

Durée d'hospitalisation (en jours) :

Age de début des symptômes : <2 mois >2 mois

A l'admission :Clinique :

Périmètre crânien (en cm) :

Signes pneumonie sévère des nourrissons de 02 mois à 03 ans :

Entonnoir xiphoïdien : oui non

Tachypnée : oui non

Battement des ailes du nez : oui non

Dyspnée : oui non

SpO2 à l'air ambiant : <92% >92%

Recours à l'oxygénothérapie : rien lunettes masque à O2

ADP : oui non

Retard mental : oui non

HSMG : oui non

Malnutrition : oui non

Fièvre : oui non

Bruits respiratoires à l'auscultation :

Wheezing : oui non

Ronflants : oui non

Syndrome septique-like :

Apnée : oui non

Bradycardie : oui non

Teint gris : oui non

Ballonnement abdominal : oui non

Biologie :

NFS :

Anémie : oui non

normochrome normocytaire : oui non

Hypochrome microcytaire : oui non

Régénérative : oui non

Arégénérative : oui non

Neutropénie : oui non

Leucopénie : oui non

Lymphopénie : oui non

Thrombopénie : oui non

Hyperleucocytose : oui non

Prédominance PNN : oui non

Prédominance lymphocytaire : oui non

ASAT : normal élevé bas non fait

ALAT : normal élevé bas non fait

Créatinine : normal élevé non fait

Urée : normal élevé non fait

LDH : normal élevé non fait

CPK : normal élevé non fait

Hémocultures : positive négative non fait

Ecouvillonnage nasal : Rien VRS Rhinovirus ADV

heamophilus

LCR : Rien CMV autres

ECBU : positive négative non fait

Ponction pleurale : positive négative non fait

Diagnostic positif :

1 -Biologie :

Sang : Sérologie CMV : IgG : positive négative

Taux IgG :

: IgM : négative >300UI/ml <300UI/ml

Taux IgM :

Test d'avidité des IgG : fait non fait

Ag pp65 dans le sang : fait non fait

PCR CMV qualitative realtime : fait non fait

>5000 UI/ml : oui non

Urines : PCR CMV : fait non fait

Taux PCR CMV :

Lavage broncho-alvéolaire : PCR CMV : fait non fait

Neutrophilie : oui non

Aspiration trachéale : PCR CMV : fait non fait

Taux PCR CMV :

Biopsie pulmonaire : Histologie/ Immunohistochimie : fait non fait

2- Radiologie :

Radiographie thoracique :

Normale

Aspect en verre dépoli

Images de consolidation

Atélectasie

Air trapping

Images réticulaires

Images nodulaires

Tree-in-bud pattern

Association verre dépoli + condensation

TDM thoracique :

Normale

Aspect en verre dépoli

Images de consolidation

Atélectasie

Air trapping

Images réticulaires

Images nodulaires

Tree-in-bud pattern

Association verre dépoli + condensation

Pour les nourrissons chez qui le début des symptômes a commencé avant l'âge de 2 mois :

Echographie abdominale : normale anormale non
faite

Echographie transfontanellaire : normale anormale non
faite

EEG : normale anormale non faite

Délai de diagnostic par rapport au 1^{er} symptôme : (Jours)

Traitement instauré :

Recours à la ventilation assistée : oui non

Durée de la ventilation assistée (jours) :

Autres traitements :

- nébulisation ventoline + corticothérapie
- C3G
- Macrolides
- C3G + Macrolides
- C3G + Gentamicine
- Imipenème + Gentamicine
- Gentamicine

ASAT : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
ALAT : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
Créatinine : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
IgM : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
IgG : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
PCR CMV sang : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	
Indé­te­c­ta­ble à la : 1 ^{ère} =	2 ^{ème} =	3 ^{ème} =	4 ^{ème} =

Bilan a la fin du traitement :

Anémie : oui	non	
Normochrome normocytaire : oui	non	
Hypochrome microcytaire : oui	non	
Régénérative : oui	non	
Aré­gé­né­ra­tive : oui	non	
Neutropénie : oui	non	
Leucopénie : oui	non	
Thrombopénie : oui	non	
ASAT : normal	élevé	non fait
ALAT : normal	élevé	non fait
Créatinine : normal	élevé	non fait
IgM CMV : normal	élevé	non fait
Taux IgM :		
IgG CMV : normal	élevé	non fait
<u>Evolution clinique</u> : bonne	mauvaise (Insuffisance respiratoire)	
Recours à la ventilation mécanique : oui	non	
Décès : oui	non	
Radiographie thoracique : normale	anormale	

Disparition toux : oui non

Délai disparition toux (jours) :

Disparition fièvre : oui non

Délai disparition fièvre (jours) :

Suivi des malades :

Durée (semaines) :

EEG : fait non fait

EEG : normal anormal

PEA : fait non fait

PEA : normal anormal

PEV : fait non fait

PEV : normal anormal

Association pneumonie CMV + infection à CMV : oui non

Association pneumonie CMV + :

BIBLIOGRAPHIE

1. Carlstrom G. Virologic studies on cytomegalic inclusion disease. *Acta Paediatr Stand.* 1965, 54, 17-23.
2. Krech U. Complement-fixing antibodies against cytomegalovirus in different parts of the world. *Bull WHO.* 1973, 49, 103-106.
3. Taylor GH. Cytomegalovirus. *Am Fam Physician.* 2003, 67, 519—24.
4. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*, 1997, 24, 52—6.
5. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997, 175, 1080--6.
6. Horwitz CA, Henle W, Henle G, Snover D, Rudnick H, Balfour Jr HH et al. Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine (Baltimore).* 1986, 65, 124--34.
7. Manicklal S, et al. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26, 86-102.
8. Russel M, Palmer A et Michaels M. Cytomegalovirus infection in pediatric immunocompromised hosts. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011, 11, 437-448.
9. Gandhi M et Khanna R. Human cytomegalovirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2004, 4, 725-738.
10. Radigan K et Wunderink R. Epidemic viral pneumonia and other emerging pathogens. *Clin. Chest Med.* 2011, 32, 451-467.
11. Zhou W et al. Prevalence of herpes and respiratory viruses in induced sputum among hospitalized children with non typical bacterial community-acquired pneumonia. *PLoS One.* 2013, 8.

12. Cunha BA. Cytomegalovirus pneumonia: Community-acquired pneumonia in immunocompetent hosts. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010, 24, 147-158.
13. Sonia MRG, Lina EJB, Monica GS et al. Characterization of Cytomegalovirus Lung Infection in Non-HIV Infected Children. *viruses.* 2014, 2038-2051.
14. Cinel G, Pekcan S, Yalcin E et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent wheezy infants: diagnostic value of CMV PCR in bronchoalveolar lavage fluid, 2011.
15. Maria LAA, Maria MP, Wilberth A et al. Ganciclovir therapy in cytomegalovirus (CMV) infection in immunocompetent pediatric patients. 2003.
16. BEN AMEUR S, SFAIHI L, BOURAOUI A et al. LES INFECTIONS A CYTOMEGALOVIRUS CHEZ L'ENFANT IMMUNOCOMPETENT. 2009.
17. Doan, Thanh Thi Mai. Effect of ganciclovir for the treatment of severe cytomegalovirus-associated pneumonia in children without a specific immunocompromised state. 2013.
18. Russel M, Palmer A et Michaels M. Citomegalovirus infection in pediatric immunocompromised hosts. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2011. 437–448.
19. Gandhi M. et Khanna R. Human cytomegalovirus: Clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2004, 4, 725–738.
20. Khan N. The immunological burden of human cytomegalovirus infection . *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007, 55, 299–308.
21. Lidehäll AK et al. Cytomegalovirus-specific CD4 and CD8 T cell responses in infants and children. *Scand. J. Immunol.* 2013, 77, 135-143.
22. La Rosa C et Diamond DJ .The immune response to human CMV. *Future Virol.* 2012, 7, 279-293.
23. Griffiths MH, Miller RF et Semple SJ. Interstitial pneumonitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Thorax.* 1995, 50, 1141–1146.

24. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, et al. Severe Cytomegalovirus Infection in Immunocompetent Patients. Clinical infectious disease. 1997, 24 , 52-56.
25. Jollift CR, Cost KM, Stivrins PC, et al. Reference Intervals for Serum IgG, IgA, IgM, C3, and C4 as Determined by Rate Nephelometry. 28, 1982, Clin Chem, pp. 126-128.
26. <http://www.mayomedicallaboratories.com/test/pediatric/referencevalue>. [En ligne]
27. CROLY-LABOURDETTE, Séverine. TRANSMISSION DU CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LES ENFANTS PRÉMATURÉS PAR LE LAIT MATERNEL CRU. Cah. Nutr. Diét. 2006, pp. 181-187.
28. Tookey P.A., Ades A.E., Peckham C.S. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. Arch. Dis. Child. 1992, 67, pp. 779-783.
29. Casper, C. Actualités sur l'infection postnatale par le CMV. 21, Archives de Pédiatrie, 2014, , pp. 330-331.
30. Bryant P., Morley C., Garland S., Curtis N. Cytomegalovirus transmission from breast milk in premature babies; does it matter? Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. 2002, ,87, pp. 75-77.
31. Yeager A.S., Palumbo P.E., Malachowski N., Ariagno R.L. Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. J. Pediatr. 1983, 102, pp. 918-922.
32. Numazaki K, Chiba S. Human cytomegalovirus infections in premature infants by breastfeeding. Afri J of Biot 2005, 4, pp. 867-872.
33. Jim WT, Shu SH, Chiu NC, et al. High Cytomegalovirus Load and Prolonged Virus Excretion in Breast Milk Increase Risk for Viral Acquisition by Very Low Birth Weight Infants. Pediatr Infect Dis J 2009, 28, pp. 891-894.

34. Radi, S. Cytomégalo­virus néonatal et allaitement maternel chez le nouveau-né prématuré. Quelles propositions? Archives de pédiatrie . 2007, 14, pp. 31-35.
35. Coll, Oriol. Guidelines on CMV congenital infection. J. Perinat. Med.2007, 34 pp. 433-445.
36. Boumahni, B. Infection post-natale à cytomégalo­virus chez l'enfant prématuré: Rôle du lait de mère. Archives de Pédiatrie. 2014, 21, pp. 1060-1061.
37. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. <https://www.anses.fr/sites/default/files/documents/MIC-Ra-BIB.pdf>. [En ligne] 2005.
38. Hays, S. Cytomégalo­virus, allaitement et grande prématurité. Archives de pédiatrie. 2007, 14 , pp. S2-S4.
39. Bénard, M. Infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) Rôle du placenta et prévention. Archives de Pédiatrie , 2014, , 21, pp. 324-325.
40. Diosi, P., Babusceac, L., Nevinglovschi, O. & Kum-Stoleu. Cytomegalovirus infection associated with pregnancy. Lancet .1967, Vol. 1, p. 1063.
41. SERGIO STAGNO, GRETCHEN A. CLOUD. Working parents: The impact of day care and breast-feeding on cytomegalovirus infections in offspring. Proc. Nati. Acad. Sci. USA. 1994, Vol. 91, pp. 2384-2389.
42. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, et al. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. Pediatr Infect Dis J .1998, Vol. 17, pp. 53-8.
43. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. Lancet. 2001, 357, Vol. 17, pp. 513-8.
44. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. Pediatr Infect Dis J. 2004, Vol. 23, pp. 848-51.

45. Mussi-Pinhata MM, Pinto PC, Yamamoto AY, et al. Placenta transfer of naturally acquired, maternal cytomegalovirus antibodies in term and preterm neonates. *J Med Virol.* 2003, Vol. 69, pp. 232–9.
46. Croly-Labourdette S, Vallet S, Gagneur A, et al. Transmission du cytomegalovirus par le lait maternel cru aux enfants prématures : étude épidémiologique pilote. *Arch Pediatr.* 2006, Vol. 13, pp. 1015–21.
47. Doctor S, Friedman S, Dunn MS, et al. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr.* 2005, Vol. 94:, pp. 53–8.
48. Goelz R, Meisner C, Bevot A, et al. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013, Vol. 98, pp. 430-433.
49. Barbi M, Binda S, Primache V, Novelli C. Cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes in infants with congenital or postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1996, pp. 15898-903.
50. Numazaki K, Chiba S. Current aspects of diagnosis and treatment of cytomegalovirus infections in infants. *Clin Diagn Virol.* 1997, Vol. 8, pp. 169-181.
51. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, et al R. Case control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr.* 2006, Vol. 148, pp. 326-331.
52. Miron D, Brosilow S, Felszer K, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatal.* 2005, Vol. 25, pp. 299-303.

53. Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Evaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte en France. Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons. 2004.
55. Ministère de la santé . Circulaire DGS/SP2 n° 97/785 relative au don de lait personnalisé d'une mère à son enfant hospitalisé et rappel des dispositions en vigueur en matière d'allaitement. 1997.
56. E. Jacqz-Aigrain, R. Serreau. Diagnostic et prise en charge de l'infection à cytomégalo­virus chez le fœtus et le nouveau-né. Arch Pédiatr. 2001, Vol. 8 suppl, pp. 250-252.
58. Elizabeth C. Swanson, DO and Mark R. Schleiss, MD. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. Pediatric Clinics of North America: Advances in Evaluation, Diagnosis and Treatment of Pediatric Infectious Disease.
59. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health. 2005, Vol. 5, p. 70.
60. C.S., Peckham. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease. Scand. J. Infect. Dis. 1991, Vol. 78 suppl, pp. 82-87.
61. Peckham C.S., Johnson C., Ades A., Pearl K., Chin K.S. Early acquisition of cytomegalovirus infection. Arch Dis Child. 1987, Vol. 62, pp. 780-785.
62. Dworsky M., Yow M., Stagno S., Pass R.F., Alford C.A. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. Pediatrics, 1983, Vol. 72, pp. 295-299.
63. Minamishima I., Ueda K., Minematsu T. et al. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection. 1994, Vol. 38, pp. 549-552.

64. MC. Leroux¹, P. Reinert², J. Boucher¹, S. Lasry. Diffusion du cytomégalovirus en crèche. JOURNAL DE PÉDIATRIE ET DE PUÉRICULTURE 2005, 5 , pp. 299-301.
65. M., Vial-Courmont. Infection materno-foetale à CMV. Médecine Thérapeutique/Pédiatrie, 1998, Vol. 1, pp. 1-16.
66. Hutto, S. C. & Pass, R. F. 1985, Pediatr. Res., Vol. 19.
67. Faiz, R. G. J. Pediatr. (St. Louis). 1973, Vol. 106, pp. 649-752.
68. Adler SD, Finney JW, Harris S, Svanbery. Prevention of child to mother transmission of CMV by changing behaviour: a randomised controlled trial. Pediatr Infect Dis. 1996, Vol. 12, pp. 40-46.
69. Weller, T. H. N. Engl. J. Med. 1971, Vol. 285, pp. 203-214.
70. Lang, D. J., Garruto, R. M. & Gajdusek, D. C. Am J Epidemiol. 1977, Vol. 105, pp. 480-487.
71. Sarov, B., Naggan, L., Rosenzweig, R., Katz, S., Haikin, H. & Sarov, I. J. Med. Virol. 1988, Vol. 10, pp. 195-201.
72. Pass, R. F., August, A. M., Dworsky, M. E. & Reynolds, D.W. N. Engl. J. Med. 1982, Vol. 307, pp. 477-479.
73. Adler, S. P. Pediatr. Infect. Dis. J. 1988, Vol. 7, pp. 279-285.
74. Strangert, L., Carlstrom, G., Jeansson, S. & Nord, C. E. Acta Paediatr. Scand. 1976, Vol. 65, pp. 455-463.
75. Adler, S. P. J. Infect. Dis. 1985, Vol. 152, pp. 760-768.
76. Hutto, C., Ricks, R., Garvie, M. & Pass, R. F. Pediatr. Infect. Dis, Vol. 4, pp. 149-152.
77. Jones, L. A. & Duke-Duncan, P. M. J. Infect. Dis. 1985, Vol. 151, pp. 953-955.
78. Adler, S. P. J. Pediatr. (St. Louis). 1988, Vol. 112, pp. 366-372.
79. Murph, J. R., Bale, J. F., Murray, J. C., Stinsky, M. F. J. Pediatr. (St. Louis). 1986, Vol. 109, pp. 35-39.

80. Grillner, L. & Strangert, L. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986, Vol. 5, pp. 184-197.
81. Pass, R. F., Little, E. A., Stagno, S., Britt, W. J. & Alford, C. N. *Engl. J. Med.* 1987, Vol. 316, pp. 1366-1370.
82. Adler, S. P. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986, Vol. 5, pp. 315-318.
83. Hutto, C., Little, E. A., Ricks, R., Lee, J. D. & Pass, R. F. *J. Infect. Dis.* 1986, Vol. 154, pp. 527-530.
84. MichelSegondy. DIAGNOSTIC DES INFECTIONS A CMV CHEZ LES SUJETS IMMUNOCOMPETENTS. *Revue Francaise des Laboratoires*. Septembre 2002, 345 pp. 23-27.
85. *Pediatric cytomegalovirus infection*. 2015.
86. D. Siret, V. David. Traitement d'une pneumopathie à cytomégalo­virus par ganciclovir chez un nourrisson immunocompétent. *Arch Pédiatr.* 2002, Vol. 9, pp. 499-502.
87. Whitley RJ, Brasfield D, Reynolds DW, Stagno S, Tiller RE, Alford CA. Protracted pneumonitis in young infants associated with perinatally acquired cytomegaloviral infection. *J Pediatr* , 1976, Vol. 89, pp. 16-22.
88. Smith SD, Cho CT, Brahmacupta N, Lenahan MF. Pulmonary involvement with cytomegalovirus infections in children. *Arch Dis child.* 1977, Vol. 52, pp. 441-6.
89. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, chlamydia, pneumocystis, and ureaplasma : a prospective study. *Pediatrics*. 1981, Vol. 68, pp. 322-9.
90. Brasfield DM, Stagno S, Whitley RJ, Cloud G, Cassell G, Tiller RE. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma : follow-up. *Pediatrics*. 1987, Vol. 79, pp. 76-83.

91. GJ., Demmler. Acquired cytomegalovirus infections. Eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 1992, pp. 1532-47.
92. Elisabetta Grilli, Vincenzo Galatia, Licia Bordib, Fabrizio Taglietti, Nicola Petrosillo. Cytomegalovirus pneumonia in immunocompetent host: Case report and literature review. Journal of Clinical Virology, 2012, Vol. 55, pp. 356-359.
93. BA., Cunha. Cytomegalovirus pneumonia: community acquired pneumonia in immunocompetent hosts. Infect Dis Clin N Am, 2010, Vol. 24, pp. 147-58.
94. M., Ho. Cytomegalovirus biology and infection. Plenum Publishing Corp. 1991, 2nd ed. New York:
95. Carlstrom G, Alden J, Belfrage S, Hedenstrom G, Holmberg L, Nordbring F, et al. Acquired cytomegalovirus infection. Br Med J, 1968, Vol. 2, pp. 521-5.
96. Sterner G, Agell BO, Wahren B, Espmark A. Acquired cytomegalovirus infection in older children and adults. Scand J Infect Dis, 1970, Vol. 2, pp. 95-103.
97. Klemola E, Stenstrom R, von Essen R. Pneumonia as a clinical manifestation of cytomegalovirus infection in previously healthy adults. Scand J Infect Dis, 1972, Vol. 4, pp. 7-10.
98. Rafailidis PI, Mortzoukou E, Varbobitis IC, Falagas ME. severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. J Virol, 2008, Vol. 5, p. 47.
99. Vasquez V, Barzage RA, Cunha BA. Cytomegalovirus-induced flare of systemic lupus erythematosus. Heart Lung, 1992, Vol. 21, pp. 407-8.
100. Ljungman, P., de La Camara, R., Milpied, N., Volin, L., Russell, C. A., Crisp, A., and Webster, A. Randomized study of valgacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood. 1999, Vol. 8, pp. 3050-6.

101. COTIN, Sébastien. Cytomégalo­virus humain, mutations de résistances, et nouveaux antiviraux, 2011.
102. S., Stagno. Cytomegalovirus. 3rd ed. In: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 1990, pp. 242-81.
103. C. Brayer, C. Bony , M. Salles , S. Sampériz , H. Pilorget , T. Attali, J.L. Alessandri. Dysplasie bronchopulmonaire et pneumopathie à cytomégalo­virus. Archives de pédiatrie, 2004, pp. 223-225.
104. D Mitanchez, Y Coatantiec, JF Magny, C Francoual. Sémio­logie post natale des infections à CMV. J Pédiatr Puériculture. 1999, Vol. 12 Suppl, pp. 47-51.
105. Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KG, Riedel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. Am J Dis Child. 1979, Vol. 133, pp. 482-5.
106. Jeena, P.M., Coovadia, H.M. et Chrystal, V. Pneumocystis carinii and cytomegalovirus infections in severely ill, HIV-infected African infants. Ann. Trop. Paediatr, 1996, Vol. 16, pp. 361-368.
107. B. Guery, T. d'Escrivan, H. Georges, L. Legout, O. Leroy, N. Viget, K. Faure. Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent. Réanimation, 2004, Vol. 13, pp. 226-237.
108. Papazian L, Fraisse A, Garbe L, Zandotti C, Thomas P, Saux P, et al. Cytomegalovirus. An unexpected cause of ventilator-associated pneumonia. Anesthesiology, 1996, Vol. 84, pp. 280-7.
109. Hansel, D.M., et al. J. Fleischner society: Glossary of terms for thoracic imaging. Radiology, 2008, 246, pp. 697-722.
110. Jogeesvaran, K.H. et Owens, C. Chronic diseases of lung parenchyma in children: The role of imaging. Pediatr. Radiol, 2010, 40, pp. 850-858.

111. Moon, J.H., et al. Cytomegalovirus pneumonia: High-resolution CT findings in ten non-AIDS immunocompromised patients. Korean J. Radiol. 2000, 1, pp. 73-78.
112. West, B.W. Respiratory Physiology the Essentials: Ventilation-Perfusion Relationships,. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD, USA, 2012, pp. 56-76.
113. Agrawal, A., et al. A systematic approach to interpretation of heterogeneous lung attenuation on computed tomography of the chest. Lung India, 2013, Vol. 30, pp. 327-334.
114. Popler, J., et al. Deterding, R.R. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Pediatr. Pulmonol. 2010, 45, pp. 749-755.
115. Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral Pneumonias in Adults: Radiologic and Pathologic Findings. Radiographics, 2002, Vol. 22, pp. 137-149.
116. Capulong G, Mendoza MT, Chavez J. Cytomegalovirus Pneumonia in Renal Transplant Patients. Phil J Microbiol Infect Dis. 1998, 30, pp. 109-112.
117. Damay M, Mathé JC, Couprie C, Chevalier JY, Sardet A, Garbag-Chenon A, et al. Pneumopathies à cytomégalo­virus en réanimation pédiatrique. Arch Pédiatr, 1994, 1, pp. 137-42.
118. B. Guery, T. d'Escrivan, H. Georges, L. Legout, O. Leroy, N. Viget, K. Faure. Pneumonie virale sévère de l'immunocompétent. Réanimation, 2004, 13, pp. 226-237.
119. van der BW, Schirm J, Torensma R, van Son WJ, Tegzess AM. Comparison between viremia and antigenemia for detection of cytomegalovirus in blood. J Clin Microbiol. 1988, Vol. 26, pp. 2531-5.

120. Gleaves CA, Smith TF, Shuster EA, Pearson GR. Comparison of standard tube and shell vial cell culture techniques for the detection of cytomegalovirus in clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 1985, Vol. 21, pp. 217-21.
121. Cytomegalovirus antigenemia. *Rev Infect Dis*, 1990, Vol. 12, pp. S737-S744.
122. The TH, van der Bij W, van der Berg AP, et al. Honda J, Yonemitsu J, Kitajima H, Yosida N, Fumirori T, Oizumi K. Clinical utility of capillary polymerase chain reaction for diagnosis of Cytomegalovirus pneumonia. *Scand J Infect Dis*, 2001, 33, pp. 702-5.
123. Hadaya K, Wunderli W, Deffernez C, et al. Monitoring of Cytomegalovirus Infection in Solid-Organ Transplant Recipients by Ultrasensitive Plasma PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2003, 41, p. 3757.
124. De Blic, J., et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 2000, 15, pp. 217-231.
125. Rosenberg, D. Recherche de la maladie à inclusions cytomégali­ques du nouveau-né par PCR urinaire: Discussion des perspectives de dépistage systématique. *Archives de pédiatrie*, 2004, 11, pp. 295-297.
126. Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child fetal neonatal*. 2003, pp. 371-4.
127. ANAES. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bronchio.pdf>. [En ligne]
128. Bouchentouf, Rachid. Pathologies respiratoires liées au reflux gastro-oesophagien. *J Fran Viet Pneu*. 2012, pp. 1-50.

129. N. Teissier, S. Bernard, S. Quesnel, T. Van Den Abbeele. Atteinte de l'oreille interne par infection congénitale par le CMV Dépistage et prise en charge. Archives de Pédiatrie, 2014, 21, pp. 326-327.
130. D. BUONSENSO, D. SERRANTI, L. GARGIULLO, M. CECCARELLI. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2012, 16, pp. 919-935.
131. KENNESON A, CANNON. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. 17, 2007, pp. 253-276.
132. FOWLER KB, MCCOLLISTER FP, DAHLE AJ, BOPPANA S, BRITT WJ, PASS RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 1997, 130, pp. 624-630.
133. WILLIAMSON WD, DEMMLER GJ, PERCY AK, CATLIN FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics. 1992, 90, pp. 862-866.
134. FOULON I, NAESSENS A, FOULON WA, CASTEELS A, GORDTS F. 10- year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2008.
135. ZHANG XW, LI F, YU XW, SHI XW, SHI J, ZHANG JP. Physical and intellectual development in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a longitudinal cohort study in Qinba mountain area, China. J Clin Virol, 2007, 40, pp. 180-185.
136. SMITH RJH, BALE JF JR, WHITE KR. Sensorineural hearing loss in children. Lancet. 2005, 365, pp. 879-890.

137. CONBOY TJ, PASS RF, STAGNO S, BRITT WJ, ALFORD CA. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and intellectual development. *Pediatr Res.* 1985, 19.
138. initiative, ECCI: european congenital cytomegalovirus. <http://www.ecci.ac.uk/Pages/Recommendations.asp>. London : European Congenital Cytomegalovirus Initiative . [En ligne] 2010.
139. NUMAZAKI K, FUJIKAWA T. Chronological changes of incidence and prognosis of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection in Sapporo, Japan. *BMC Infect Dis.* 2004, Vol. 4, p. 22.
140. RF, Pass. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2002, 23, pp. 163-169.
141. FOWLER KB, DAHLE AJ, BOPPANA SB, PASS RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr.* 1999, 135, pp. 60-64.
142. SMETS K, DE COEN K, DHOOGHE I, STANDAERT L, LAROCHE S, MAHIEU L, LOGGHE N, COSSEY V. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr.* 2006, 165, pp. 885-890.
143. Aujard, Y. Indications thérapeutiques dans les infections congénitales à cytomégalo­virus: Rapport bénéfices /risques. 2014, pp. 328-329.
144. Y., Aujard. Infections congénitales à cytomégalo­virus. Place du ganciclovir chez le nouveau-né. *Arch Pédiatr.* 2014, 21, pp. 121-4.
145. G. Benoist, F. Jacquemard , M. Leruez-Ville , Y. Ville. Infection congénitale a Cytomégalo­virus (CMV). *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2008, 36, pp. 248-260.
146. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital Cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis*, 1993, 31, pp. 443-57.

147. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital Cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. 11, *Pediatr Infect Dis J*, 1992, pp. 93-9.
148. Dhooge, Koenraad Smets & Kris De Coen & Ingeborg. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for GCV therapy. *Eur J Pediatr*. 2006,
149. Smith RJH, Bale JF Jr, White KR (2005) Sensorineural hearing loss in children. *Lancet*, 2005 ,pp. 879-890.
150. NOYOLA DE, DEMMLER GJ, NELSON CT, GRIESSER C,. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2001, 138, pp. 352-331.
151. RIVERA LB, BOPPANA SB, FOWLER KB, BRITT WJ, STAGNO S. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2002, 110, pp. 762-767.
152. KYLAT RI, KELLY EN, LEE FORD-JONES E. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr*, 2006, 165, pp. 773-778.
153. SMETS K, DE COEN K, DHOOGHE I, STANDAERT L. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy . *Eur J Pediatr*, 2006, 165, pp. 885-890.
154. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. 2, 2004, pp. 881-9.
155. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. . *J Pediatr*, 1984, 104, pp. 669-73.

156. Nagy A, Endreffy E, Streitman K, et al. Incidence and outcome of congenital cytomegalovirus infection in selected groups of preterm and full-term neonates under intensive care. *In vivo*, 2004, 18, pp. 819-23.
157. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004,
158. Wren SME, Fielder AR, Bethell D, et al. Cytomegalovirus retinitis in infancy. *Eye*, 2004, pp. 389-92.
159. de Smet, M. D., Meenken, C. J., and van den Horn, G. J. Fomivirsen - a phosphorothioate oligonucleotide for the treatment of CMV retinitis. *Ocul Immunol Inflamm*, 1999, pp. 189-98.
160. Jacobson, M. A. Current management of cytomegalovirus disease in patients with AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1994, pp. 971-23.
161. Emery, V. C., and Griffiths, P. D. Prediction of cytomegalovirus load and resistance patterns after antiviral chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, pp. 8039-44.
162. Sullivan, V., Talarico, C. L., Stanat, S. C., Davis, M., Coen, D. M., and Biron, K. K. A protein kinase homologue controls phosphorylation of ganciclovir in human cytomegalovirus-infected cells . *Nature*, 1992, 358, pp. 162-4.
163. Faulds, D., and Heel, R. C. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *drugs*. 1990.
164. De Clercq, E., and Holy, A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2005.

165. Cihlar, T., and Chen, M. S. Identification of enzymes catalyzing two-step phosphorylation of cidofovir and the effect of cytomegalovirus infection on their activities in host cells. *Mol Pharmacol*, 1996, 50, pp. 1502-10.
166. Alain, S., Hantz, S., Scieux, C., Karras, A., Mazon, M. C., Szilag, J. C., Imbert, B. M., Fillet, A. M., Detection of ganciclovir resistance after valacyclovir-prophylaxis in renal transplant recipients with active cytomegalovirus infection. *J Med Virol*, 2004, 73, pp. 566-73.
167. Wagstaff, A. J., and Bryson, H. M. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs* , 1994, 48, pp. 199-226.
168. Crumpacker, C. S. Mechanism of action of foscarnet against viral polymerases. *Am J Med*, 1992, 92, pp. 3S-7S.
169. Torres-Madriz, G., and Boucher, H. W. Immunocompromised hosts: perspectives in the treatment and prophylaxis of cytomegalovirus disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Disease*, 2008, 47, pp. 702-11.
170. B., Crowley. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50, pp. 435-6.
171. CS., Crumpacker. Ganciclovir. *N Engl J Med*, 1996, 335, pp. 721-729.
172. E Jacqz Aigrain, R Serreau. utilisation du DHPG (ganciclovir) en cas d'infection materno­fetale à cytom6galovirus. *J Pédiatr Puériculture*, 1999, 12 suppl, pp. 62-6.
173. Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants : a two­regimen experience. *J Pediatr*, 1994, 124, pp. 318-22.
174. Pellegrini G, Collo G, Barbi M, Binda A, Masarone M. Interstitial pneumonitis due to cytomegalovirus in an immunocompetent adolescent : treatment with ganciclovir. *Pediatr Med Chir*, 1996, 18, pp. 315-7.

175. Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, Clerico A, Properzi E, Valia S et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. Arch Virol, 1997, 142, pp. 573-80.
176. Acosta EP, Brundage RC, King JR, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir. Clin Pharmacol Ther, 2007, 81, pp. 86-72.
177. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis, 2008, 197, pp. 836-45.
178. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. Eur J Pediatr, 2010, 169, pp. 1061-7.
179. RF, Pass. Cytomegalovirus. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008, pp. 1029-1035.
180. Jacqz-Aigrain, E. Infection congénitale à cytomégalo­virus: diagnostic et prise en charge néonatale des formes symptomatiques graves. J Pédiatr Puériculture, 2000, 13, pp. 466-9.
181. Dundaröz R, Akin R, Okutan V, Sarici Ü, Alpay F, Gökçay E. Acquired cytomegalovirus infection in an infant successfully treated with ganciclovir. Presse Med , 1997, 26, pp. 1000-1.
182. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: A two-regimen experience. The Journal of Pediatrics, 1994, pp. 319-324.

183. Alarcon, A.A. et Baquero-Artigao, F. Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection. *An. Pediatr.* 2011, p. 74.
184. Escribano, A., et al. Frequent detection of cytomegalovirus (CMV) DNA in the lower respiratory tract in CMV-seropositive pediatric patients with underlying chronic bronchopulmonary diseases lacking canonical immunosuppression. *J. Med. Virol.* 2013, 85, pp. 888-892.
185. KK, Biron. antiviral drugs for cytomegalovirus diseases. *Antiviral Res*, 2006, 71, pp. 154-163.
186. DW, Kimberlin. Antiviral Therapy for Cytomegalovirus Infections in Pediatric Patients. *Seminars in Pediatr Infect Dis*, 2006, 13, pp. 22-30.
187. Tezer, Hasan. Ganciclovir therapy in an immunocompetent child with resistant fever and hepatosplenomegaly due to cytomegalovirus infection. Who and when to treat?
188. Numazaki Y, Yano N, Morizuka T, et al. Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant woman. *Am J Epidemiol*, 1970, Vol. 91, pp. 410-417.
189. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, et al. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N England Journal of Med* , 1980, Vol. 302, pp. 1073-1076.