



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



**Année: 2020**

**Thèse N°:**

# POINT SUR LES ARBOVIRUS AU COURS DES 5 DERNIERES ANNEES AU MAROC

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2020*

**PAR**

**Madame Sara RIFFI TEMSAMANI**  
*Née le 27 Juillet 1994*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** Arbovirus; *Aedes albopictus*; Emergence; Diagnostic; Maroc

**Membres du Jury :**

**Monsieur Myriame SEFFAR**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Idriss LAHLOU AMINE**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Hakima KABBAJ**

Professeur de Microbiologie

**Monsieur Hicham EL ANNAZ**

Médecin Biologiste

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**



قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا  
عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة (32)





**UNIVERSITE MOHAMMED V**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 - 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU  
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

***Doyen***

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

***Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes***

Professeur Brahim LEKEHAL

***Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération***

Professeur Toufik DAKKA

***Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie***

Professeur Younes RAHALI

***Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA***



## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale  
Anesthésie –Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

#### Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR  
Neurologie

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha  
 Pr. CAOUI Malika  
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 Pr. EL AMRANI Sabah  
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 Pr. EL HASSANI My Rachid  
 Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 Pr. ESSAKALI Malika  
 Pr. ETTAYEBI Fouad  
 Pr. IFRINE Lahssan  
 Pr. MAHFOUD Mustapha  
 Pr. RHRAB Brahim  
 Pr. ŞENOUCI Karima

#### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
 Pr. BENTAHILA Abdelali  
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 Pr. LAKHDAR Amina  
 Pr. MOUANE Nezha

#### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
 Pr. AMRAOUI Mohamed  
 Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 Pr. BARGACH Samir  
 Pr. EL MESNAOUI Abbes  
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila  
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
 Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali Réanimation

#### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 Pr. GAOUZI Ahmed  
 Pr. OUZEDDOUN Naima  
 Pr. ZBIR EL Mehdi\*

#### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 Pr. BIROUK Nazha  
 Pr. ERREIMI Naima  
 Pr. FELLAT Nadia  
 Pr. KADDOURI Noureddine  
 Pr. KOUTANI Abdellatif  
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMIPA  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale - Directeur du CHIS  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM  
 Pédiatrie  
 Traumatologie - Orthopédie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Génétique  
 Médicale

Chirurgie Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Néphrologie  
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique  
 Urologie  
 Neurologie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie



Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*

Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie - Directeur Hôp. Cheikh Zaid  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie - Directeur Hôp. d'Enfants Rabat  
Neuro-Chirurgie



Pr. HRORA Abdelmalek  
 Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 Pr. LEKEHAL Brahim  
 Pr. MEDARHRI Jalil  
 Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 Pr. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
 Pr. AMEUR Ahmed \*  
 Pr. AMRI Rachida  
 Pr. AOURLARH Aziz\*  
 Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAQURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilal  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*  
 Pr. EL HANCHI ZAKI  
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 Pr. HACHI Hafid  
 Pr. JABOUIRIK Fatima

Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
 Urologie  
 Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie



Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre \*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*

Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio - Vasculaire, Directeur Hôpital Ibn Sina Mé  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo - Phtisiologie  
Biochimie



Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*

Pr. AMHAJJI Larbi \*

Pr. AOUI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed \*

Pr. BALOUCH Lhousaine \*

Pr. BENZIANE Hamid \*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual \*

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*

Pr. EL BEKKALI Youssef \*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid \*

Pr. ICHOU Mohamed \*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain \*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MAHI Mohamed \*

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. MRANI Saad \*

Pr. OUZZIF Ez zohra

Pr. RABHI Monsef\*

Pr. RADOUANE Bouchaib\*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine \*

Pr. SIFAT Hassan \*

Pr. TABERKANET Mustafa \*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*

Pr. TANANE Mansour \*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

**Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali \*

Pr. AGADR Aomar \*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*

Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia

Pr. AKHADDAR Ali \*

Pr. ALLALI Nazik

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Chirurgie générale

Chirurgie cardio vasculaire

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophtalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie générale

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Radiologie

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Virologie

Biochimie chimie

Médecine interne

Radiologie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Chirurgie vasculaire périphérique

Ophtalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie



Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADÉ Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*  
 Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-Phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine Interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine Aéronautique  
 Biochimie-Chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Plastique et Réparatrice  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Anatomie Pathologique

*Directeur ERSSM*



### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil \*  
Pr. BENCHEBBA Driss \*  
Pr. DRISSI Mohamed \*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek \*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane \*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

\* Enseignants Militaires

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Cardiologie

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSghir Mustapha \*  
Pr. BENYAHIA Mohammed \*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali \*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha \*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAoudi Rachid \*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane \*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb

Pharmacologie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie



Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed \*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUY Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim \*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua \*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan \*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali \*

\* Enseignants Militaires

#### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed  
 Pr. BOUCHIKH Mohammed  
 Pr. EL KABBAJ Driss \*  
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
 Pr. HARDIZI Houyam  
 Pr. HASSANI Amale \*  
 Pr. HERRAK Laila  
 Pr. JANANE Abdellah  
 Pr. JEAIDI Anass \*  
 Pr. KOUACH Jaouad\*  
 Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
 Pr. MAKRAM Sanaa \*  
 Pr. OULAHYANE Rachid\*  
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
 Pr. SEKKACH Youssef\*

Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Chirurgie Thoracique  
 Néphrologie  
 Biochimie-Chimie  
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
 Pédiatrie  
 Pneumologie  
 Urologie  
 Hématologie Biologique  
 Gynécologie-Obstétrique  
 Microbiologie  
 Pharmacologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 CCV  
 Médecine Interne



Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKACEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI NEZHA  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

**PROFESSEURS AGREGES:**

**JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

**JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAYTI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
O.R.L  
Médecine préventive, santé publique  
Immunologie

**NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rjae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytoge



\*Enseignants Militaires

## **2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS/Prs. HABILITES**

|                                      |                                        |
|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia                  | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima               | Biochimie chimie                       |
| Pr. ALAOUI KATIM                     | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naima       | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed                   | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika                  | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed                  | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz Applications | Pharmaceutiques                        |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia      | Biochimie chimie                       |
| Pr. DAKKA Taoufiq                    | Physiologie                            |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas           | Pharmacologie                          |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine                | Biologie moléculaire/Biotechnologie    |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine             | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med         | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                      | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                     | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                     | Pharmacologie                          |

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

  
Chef de Service des Ressources  
Humaines  
  
Abdellah KHALED



# ***Remerciements***



***A notre Président de thèse***

***Pr. Mimoun Zouhdi***

*Merci pour l'effort et le temps investis pour trôner cette soutenance.*



***A notre Rapporteur de thèse***

***Pr. Rachid Abi***

*Un grand merci professeur pour votre gentillesse, efficacité et toute  
contribution de votre part.*



***A notre Juge de thèse***

***Pr. Ahmed Gaouzi***

*Merci d'avoir agréé de faire part de ce travail.*

*J'espère d'être à la hauteur.*



***A Juge de thèse***  
***Pr. Yessine Sekhsokh***

*Merci d'avoir agréé de faire part de ce travail.*  
*J'espère d'être à la hauteur.*



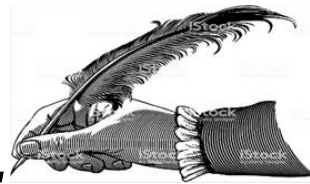
***A notre juge de thèse***  
***Madame Saida TELLAL***

*Merci d'avoir agréé de faire part de ce travail.*  
*J'espère d'être à la hauteur.*



## ***Dédicaces***

***Je dédie cette thèse à ...***



***A mes parents***

*Merci pour les années de sacrifice  
et d'investissement matériels et émotionnels*



***A mon frère Marouane***

*Je te souhaite une vie personnelle et professionnelle  
réussies et comblées d'exploits.*

***A mes grands parents***

*J'aurais espéré que vous étiez présents ce jour-là ;  
et je souhaite être votre fierté.*



***A mon conjoint Brahim AOUAD***

*Tu as changé le déroulement des choses dans ma vie à partir du moment où on s'est connu, tu m'as été de grand aide dans un stade final et critique de ce parcours et tu m'as beaucoup facilité les choses ; merci pour chaque moment de support, d'amour et d'encouragement, je te dédie ce travail et j'espère que ça te rend fier de moi.*

*Que nos rêves, nos ambitions deviennent réalité un jour. Je te souhaite une longue vie joyeuse.*

*Que dieu te garde pour moi éternellement.*



***A mes amis Hajar Farid, Najoua Ahjiej, Ibrahim Kribou***

*Je n'oublierais jamais le simple effort, le moindre geste d'aide et de soutien au cours de mon cursus très long et délicat, merci d'avoir rendu l'année que j'ai refait moins pénible, merci de m'avoir accompagné aux stages, de m'avoir aidé aux examens, merci pour tous les moments d'amitié, tout geste est ancré dans la mémoire pour toujours.  
Je vous souhaite énormément de contentement et de réussite.*

***A mes amis Meryem Boulâamane, Hasnae Ammari,  
Maha Laaouadi, Amine Elhouari***

*Certes on s'est connu cette année, mais votre amitié compte beaucoup, merci d'avoir rendu cette année agréable et d'avoir tracé que des beaux souvenirs dans ma mémoire.*

*Je vous souhaite beaucoup de joie et de succès.*





## ***Liste des abréviations***

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                    |                                              |
|--------------------|----------------------------------------------|
| <b>BPCO</b>        | : Bronchopneumopathie chronique obstructive. |
| <b>Cellules NK</b> | : Cellules Natural killer                    |
| <b>CMVH</b>        | : Cytomégalovirus humain.                    |
| <b>D+</b>          | : Donneur séropositif                        |
| <b>ELISA h</b>     | : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay          |
| <b>IFN</b>         | : Interféron                                 |
| <b>IgG /IgM</b>    | : Immunoglobulines G/M                       |
| <b>IRL</b>         | : Internal Repeat Long                       |
| <b>IRS</b>         | : Internal Repeat Short                      |
| <b>IV</b>          | : Intra-veineux                              |
| <b>MCP</b>         | : Majeur capsid protéique                    |
| <b>mCP</b>         | : Mineur capsid protéique                    |
| <b>MRC-5</b>       | : Medical Research Council cell strain-5     |
| <b>NFS</b>         | : Numération de la Formule Sanguine          |
| <b>NK</b>          | : Natural Killer                             |
| <b>PCR</b>         | : Polymérase chaîne réaction                 |
| <b>PH</b>          | : Potentiel hydrogène.                       |
| <b>Pp</b>          | : Phosphoprotéine                            |
| <b>PP65</b>        | : Phosphoprotéine 65                         |
| <b>R+</b>          | : Receveur séropositif                       |
| <b>TRL</b>         | : Terminal Repeat Long                       |
| <b>TRS</b>         | : Terminal Repeat Short                      |
| <b>UL</b>          | : Unit Long                                  |
| <b>US</b>          | : Unit Short                                 |
| <b>VIH</b>         | : Virus de l'immunodéficience humaine.       |



## ***Liste des illustrations***

# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1:</b> Une illustration de « l’oeil du hibou », une apparence généralement observée dans les cellules infectées par le cytomégalo­virus. ....                                              | 5  |
| <b>Figure 2:</b> Feu Dr Margaret Smith, professeur de pathologie à l'Université de Washington, St. Louis. ....                                                                                       | 6  |
| <b>Figure 3 :</b> Classification des herpès virus.....                                                                                                                                               | 8  |
| <b>Figure 4 :</b> Structure de la particule virale de CMV d'après son observation en microscopie électronique.....                                                                                   | 9  |
| <b>Figure 5:</b> Structure génomique détaillée.....                                                                                                                                                  | 10 |
| <b>Figure 6 :</b> Aspect icosaédrique de la capside.....                                                                                                                                             | 12 |
| <b>Figure 7 :</b> Principales protéines constitutives du virion du CMVH.....                                                                                                                         | 13 |
| <b>Figure 8 :</b> Cycle de réplication virale du CMV.....                                                                                                                                            | 17 |
| <b>Figure 9 :</b> Carte de la séroprévalence du CMVH chez les jeunes femmes en âge de procréation représentée en rectangles ainsi que la prévalence de l’infection congénitale à CMV en cercle. .... | 21 |
| <b>Figure 10:</b> Prévalence des infections à Cytomégalo­virus selon le niveau socio-économique.....                                                                                                 | 22 |
| <b>Figure 11 :</b> Prévalence des antis CMV type IgG chez la population hémodialysée.....                                                                                                            | 23 |
| <b>Figure 12 :</b> Prévalence des antis CMV type IgM chez la population hémodialysée.....                                                                                                            | 24 |
| <b>Figure 13 :</b> physiopathologie de l’infection par le CMV.....                                                                                                                                   | 26 |
| <b>Figure 14 :</b> Situation des segments à la surface des poumons. ....                                                                                                                             | 31 |
| <b>Figure 15 :</b> Arbre bronchique de face.....                                                                                                                                                     | 34 |
| <b>Figure 16 :</b> Artères pulmonaires.....                                                                                                                                                          | 39 |
| <b>Figure 17 :</b> Veines pulmonaires.....                                                                                                                                                           | 41 |
| <b>Figure 18:</b> Pneumopathie à CMV chez un patient traité pour leucémie aigüe lymphoblastique .....                                                                                                | 56 |
| <b>Figure 19:</b> Scanner thoracique d’un sujet atteint d’une pneumonie à CMV.....                                                                                                                   | 57 |
| <b>Figure 20:</b> Ecouvillonnage nasopharyngé.....                                                                                                                                                   | 59 |
| <b>Figure 21:</b> Aspiration bronchique.....                                                                                                                                                         | 60 |

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 22:</b> Lavage bronchoalvéolaire .....                                                                                         | 61 |
| <b>Figure 23:</b> Les modalités du prélèvement sanguin .....                                                                             | 65 |
| <b>Figure 24:</b> Principe du PCR .....                                                                                                  | 68 |
| <b>Figure 25:</b> Outils et kits utilisés pour détection du CMV par PCR en temps réel à l'HMIMV de Rabat .....                           | 68 |
| <b>Figure 26:</b> principe et interprétation du Quantiféron cmv .....                                                                    | 71 |
| <b>Figure 27:</b> Détection des antigènes viraux du CMV en immunofluorescence .....                                                      | 72 |
| <b>Figure 28:</b> Multiplication du CMV en culture cellulaire .....                                                                      | 73 |
| <b>Figure 29:</b> Culture cellulaire : lecture de l'effet cytopathogène au microscope .....                                              | 73 |
| <b>Figure 30:</b> Les contres indications de la biopsie pulmonaire .....                                                                 | 74 |
| <b>Figure 31:</b> Pneumonie à CMV : aspect typique en œil de hibou .....                                                                 | 75 |
| <b>Figure 32:</b> Arbre décisionnelle devant la sérologie du CMV .....                                                                   | 77 |
| <b>Figure 33:</b> Cibles virales des antiviraux actuels et en essais cliniques .....                                                     | 84 |
| <b>Figure 34:</b> Cartographie des mutations de résistance au ganciclovir et au maribavir dans la phosphotransférase p UL97 du CMV ..... | 86 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tableau I :</b> Prévalence globale des anti CMV type IgG ET IgM chez la population de l'étude.N=                                                |    |
| Nombre de patients .....                                                                                                                           | 23 |
| <b>Tableau II:</b> Nom des segments et leurs bronches.....                                                                                         | 35 |
| <b>Tableau III:</b> Fréquence de la pneumonie à CMV et mortalité associée chez 795 adultes ayant reçu une greffe de moelle osseuse autologue ..... | 50 |
| <b>Tableau IV:</b> Facteurs de risque du CMV en greffe d'organe solide. ....                                                                       | 51 |
| <b>Tableau V:</b> Manifestations cliniques chez l'immunocompétent .....                                                                            | 53 |
| <b>Tableau VI:</b> Manifestations biologiques de l'infections au CMVH .....                                                                        | 55 |
| <b>Tableau VII:</b> tableau comparatif des techniques utilisés dans le diagnostic de l'infection pulmonaire à CMV .....                            | 76 |
| <b>Tableau VIII:</b> diagnostic différentiel du CMV selon des données cliniques et Paracliniques.....                                              | 80 |



# ***Sommaire***

# SOMMAIRE

|                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                     | <b>1</b>  |
| <b>CHAPITRE I : RAPPELS VIROLOGIQUES .....</b>                | <b>3</b>  |
| I. HISTORIQUE DU CMV .....                                    | 4         |
| II. TAXONOMIE ET TROPISME CELLULAIRE .....                    | 7         |
| III. CARACTERES VIROLOGIQUES DU CMV .....                     | 9         |
| 1Génome .....                                                 | 10        |
| 2. Capside.....                                               | 11        |
| 3. Tégument .....                                             | 13        |
| 4. Enveloppe .....                                            | 13        |
| 5. La multiplication du virus à l'échelle de la cellule ..... | 14        |
| 6. Cycle de réplication.....                                  | 16        |
| 7. Viabilité et résistance physico-chimique .....             | 18        |
| 8. Latence et réactivation.....                               | 18        |
| IV - EPIDEMIOLOGIE DU CMV .....                               | 19        |
| 1. Réservoir .....                                            | 19        |
| 2. Modes de transmission : .....                              | 19        |
| 3. Aspects épidémiologiques : .....                           | 20        |
| a. Au monde .....                                             | 20        |
| b. Au Maroc.....                                              | 22        |
| V- PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A CMV .....                | 25        |
| <b>CHAPITRE II : POUMON.....</b>                              | <b>27</b> |
| I. RAPPEL ANATOMIQUE.....                                     | 28        |
| 1. Le poumon droit :.....                                     | 28        |
| a. Le lobe supérieur :.....                                   | 29        |
| b. Le Lobe moyen : .....                                      | 29        |
| c. Le lobe inférieur :.....                                   | 29        |

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2. Le poumon gauche: .....                                                                                | 30        |
| a. Lobe supérieur : .....                                                                                 | 30        |
| b. Le lobe inférieur :.....                                                                               | 31        |
| 3. Constituants du poumon .....                                                                           | 32        |
| a. Bronches : .....                                                                                       | 32        |
| b. Artères pulmonaires : .....                                                                            | 35        |
| c. Veines pulmonaires: .....                                                                              | 40        |
| 4. Microbiote virale respiratoire : .....                                                                 | 42        |
| <b>DEUXIEME PARTIE : INFECTION PULMONAIRE A CMV .....</b>                                                 | <b>45</b> |
| <b>I- ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES.....</b>                                                                | <b>46</b> |
| A. Prévalence .....                                                                                       | 46        |
| B. Les principales circonstances de diagnostic : .....                                                    | 46        |
| 1. En post transfusion sanguine : .....                                                                   | 47        |
| 2. Don de sang de cordon.....                                                                             | 47        |
| 3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....                                                  | 48        |
| 4. Transplantation cardiaque .....                                                                        | 49        |
| 5. Greffe de moelle osseuse.....                                                                          | 50        |
| C. Facteurs favorisants : .....                                                                           | 51        |
| 1. Facteurs de risque du CMV en greffe d'organe solide .....                                              | 51        |
| 2. BPCO et CMV pulmonaire .....                                                                           | 51        |
| 3. Pneumonie à CMV chez les patients VIH positifs .....                                                   | 52        |
| 4. La réactivation du CMV par un traitement médical .....                                                 | 52        |
| 4.1Réactivation par l'anticorps monoclonal « l'alemtuzumab » .....                                        | 52        |
| 4.2Pneumonie à Cytomégalo virus chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin..... | 52        |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II-ACTUALITES DIAGNOSTIQUES DES PNEUMOPATHIES A CMV .....                                    | 53 |
| A. Signes cliniques d'orientation : .....                                                    | 53 |
| 1. Chez l'enfant ou l'adulte immunocompétent .....                                           | 53 |
| 2. Chez les sujets immunodéprimés.....                                                       | 54 |
| 3. Chez la femme enceinte .....                                                              | 54 |
| 4. Chez le nouveau-né.....                                                                   | 54 |
| B. Signes biologiques d'orientation .....                                                    | 55 |
| C. Signes radiologiques d'orientation .....                                                  | 56 |
| 1. Radiologie thoracique : .....                                                             | 56 |
| 2. Scanner thoracique.....                                                                   | 57 |
| D. Diagnostic virologique de confirmation .....                                              | 58 |
| 1-Prélèvements : .....                                                                       | 58 |
| 1.1 Prélèvements Respiratoires : .....                                                       | 58 |
| a. Ecouvillonnage nasopharyngé : .....                                                       | 58 |
| b. Aspiration bronchique : .....                                                             | 59 |
| c. Lavage Bronchoalvéolaire : .....                                                          | 60 |
| d. Biopsie pulmonaire : .....                                                                | 62 |
| 1.2 Prélèvements extra-respiratoires : .....                                                 | 64 |
| 2. Transport et conservation .....                                                           | 66 |
| 2.1 Écouvillonnage nasopharyngé : .....                                                      | 66 |
| 2.2 Aspiration bronchique.....                                                               | 66 |
| 2.3 Lavage bronchoalvéolaire : .....                                                         | 66 |
| 2.4 Biopsie pulmonaire.....                                                                  | 66 |
| Par contre il est interdit de le fixer s'il sera utilisé pour des cultures cellulaires. .... | 66 |
| 2.5 Prélèvement sanguin.....                                                                 | 66 |
| 3. Techniques de diagnostic .....                                                            | 67 |
| 3.1 Quantification de l'ADN génomique viral (PCR) : [148] .....                              | 67 |

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2 Méthode immuno-enzymatique (ELISA) .....                                          | 69 |
| 3.3 Test Quantiféron CMV .....                                                        | 70 |
| 3.4 Détection des antigènes viraux :.....                                             | 71 |
| 3.5 Culture cellulaire : .....                                                        | 72 |
| 3.6 Examen cytologique et histologique :.....                                         | 74 |
| 3.7 Comparaison des techniques de diagnostic de l'infection à CMV .....               | 76 |
| 4. Démarche pratique de diagnostic :.....                                             | 77 |
| 4.1 Diagnostic chez le sujet immunocompétent.....                                     | 77 |
| 4.1.1 Sérodiagnostic.....                                                             | 77 |
| 4.1.2 Diagnostic virologique .....                                                    | 78 |
| 4.2 Diagnostic chez le sujet immunodéprimé.....                                       | 79 |
| 5. Diagnostic différentiel.....                                                       | 79 |
| III- ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET PREVENTION DE L'INFECTION<br>PULMONAIRE A CMV ..... | 82 |
| A. Buts thérapeutiques.....                                                           | 82 |
| B. Critères d'admissions .....                                                        | 82 |
| C. Moyens thérapeutiques.....                                                         | 82 |
| 1. Traitement de la pneumopathie à CMV .....                                          | 82 |
| 1.1Administration initiale .....                                                      | 82 |
| 1.2Administration de maintenance.....                                                 | 83 |
| D. Antiviraux et résistance.....                                                      | 85 |
| E. Traitement prophylactique.....                                                     | 87 |
| F. Traitement préemptif.....                                                          | 88 |
| G. Le vaccin .....                                                                    | 88 |
| H. Évaluation de la réponse au traitement .....                                       | 89 |
| I. Nouveaux antiviraux .....                                                          | 89 |
| J. Pronostic .....                                                                    | 91 |

|                                                           |            |
|-----------------------------------------------------------|------------|
| K. Dépistage et prévention.....                           | 92         |
| 1. Dépistage .....                                        | 92         |
| 2. Prévention.....                                        | 92         |
| 2.1 Prévention de la primo-Infection.....                 | 92         |
| 2.2Prévention de l'infection congénitale .....            | 93         |
| 2.3 Prévention de la réactivation de l'infection.....     | 93         |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                    | <b>94</b>  |
| <b>RESUMES .....</b>                                      | <b>96</b>  |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET WEBOGRAPHIQUES.....</b> | <b>100</b> |



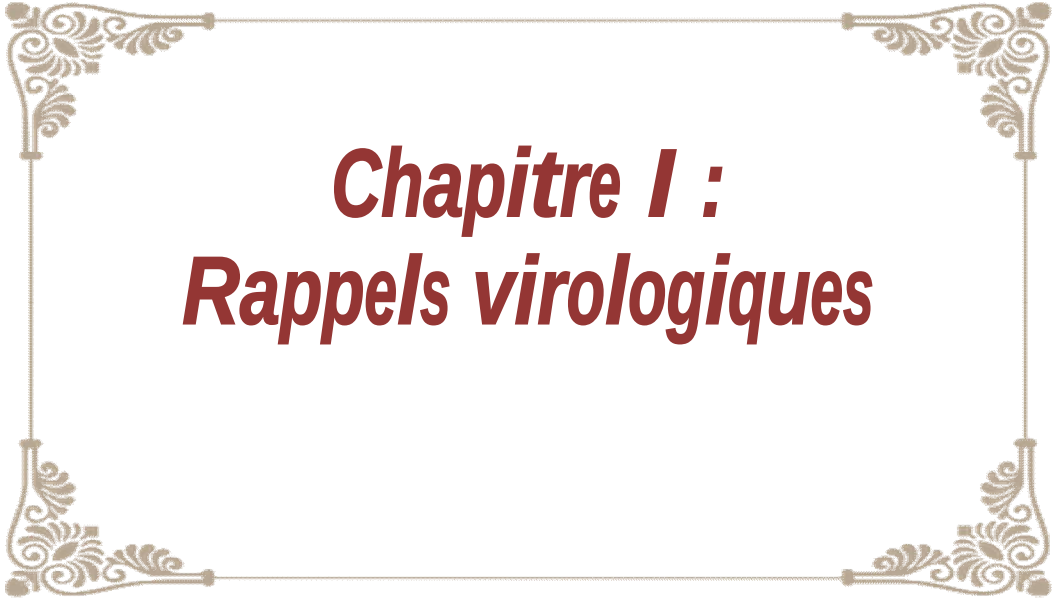
Le Cytomégalo­virus est un virus à ADN, de la famille des *Herpesviridae*.

Il est responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues chez l'immunocompétent, son caractère pathogène survient surtout chez des patients immunodéprimés, il est considéré comme la première cause de surdité congénitale virale.

L'infection au CMV chez le sujet immunodéprimé peut être en cause de nombreuses atteintes sévères, comme des méningo-encéphalites, des rétinites, colites, hépatites, et pneumonies.

L'objectif de notre travail :

- Rappeler les principaux caractéristiques virologiques et épidémiologiques du CMV.
- Décrire les actualités du diagnostic, traitement et prophylaxie de l'infection pulmonaire à CMV.



# ***Chapitre I :*** ***Rappels virologiques***

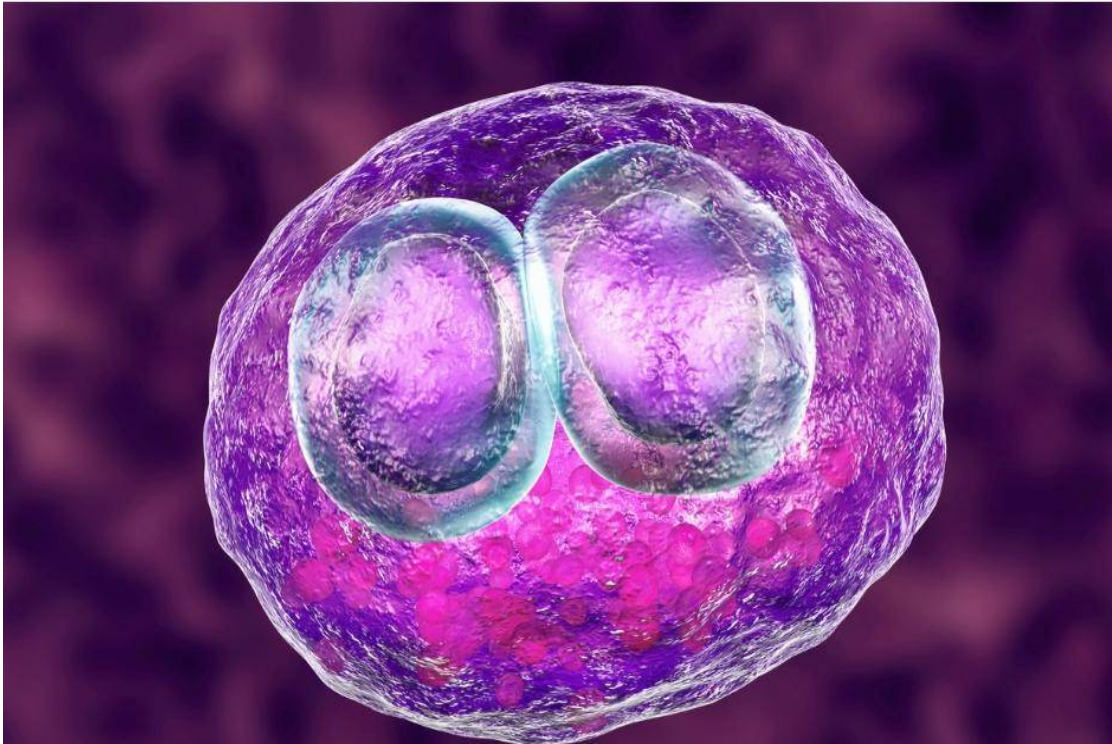
## I. HISTORIQUE DU CMV

Le cytomégalovirus a été observé pour la première fois par le pathologiste allemand Hugo Ribbert en **1881** lorsqu'il a mis en évidence des cellules agrandies avec des noyaux élargis présents dans les cellules d'un nourrisson. [1]

Des années plus tard, entre **1956 et 1957**, Thomas Huckle Weller ainsi que Margaret Smith et Rowe ont isolé indépendamment le virus, dénommé par la suite par Weller en **1960** sous le nom de « cytomégalovirus » [2].

En **1990**, la première ébauche du génome du cytomégalovirus humain a été publiée [3], le plus grand génome contigu séquencé à cette époque [4].

En janvier **2020**, des scientifiques de l'Université Rockefeller dirigée par Jean-Laurent Casanova ont découvert qu'il pourrait y avoir un lien entre une carence en oxyde nitrique synthase 2 (NOS2) et des cas mortels de CMV. Cette découverte pourrait conduire à de nouveaux traitements pour les patients atteints de CMV et à de nouvelles approches de dépistage génétique. [5]



**Figure 1:** Une illustration de « l'oeil du hibou », une apparence généralement observée dans les cellules infectées par le cytomégalovirus. [5]



**Figure 2:** Feu Dr Margaret Smith, professeur de pathologie  
à l'Université de Washington, St. Louis. [6]

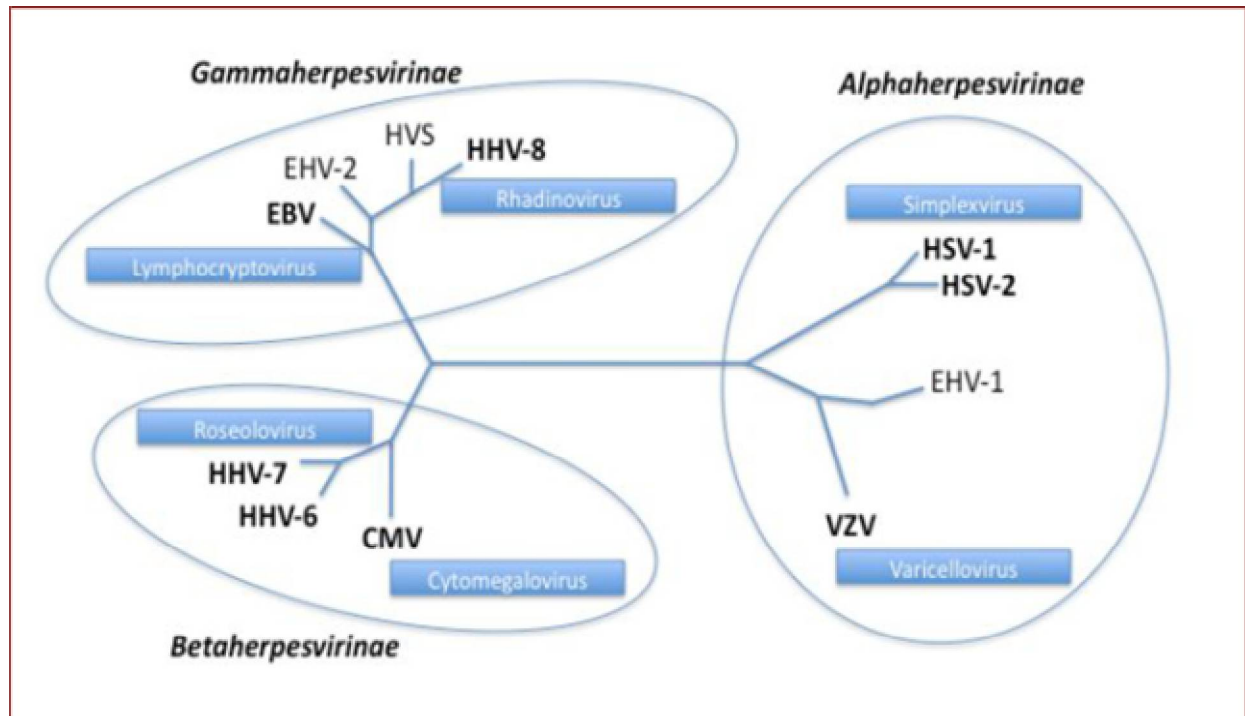
## II. TAXONOMIE ET TROPISME CELLULAIRE

Selon la classification du Comité International de la taxonomie des Virus, actualisée en 2013, le CMV humain ou Human Herpes Virus [8] appartient à la famille des *Herpesviridae*, regroupant les sous familles  $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -*Herpesviridae*.

Les membres de la sous-famille des  $\alpha$ -*Herpesviridae* ont un cycle de reproduction réduit, ont le pouvoir de lyser les cellules infectées (fibroblastes, cellules épithéliales) et d'établir une infection dissimulée dans les ganglions nerveux sensitifs.

Les membres de la sous-famille des  $\beta$ -*Herpesviridae* ont un cycle de reproduction long et une spécificité d'hôte. Les cellules infectées accroissent de taille. La latence a lieu au niveau des leucocytes, des cellules rénales ou des glandes sécrétoires.

Les membres de la sous-famille des  $\gamma$ -*Herpesviridae* visent précisément les lymphocytes B ou T et la latence est remarquée dans le tissu lymphoïde et certaines cellules endothéliales [9].



**Figure 3** : Classification des herpès virus [10].

HHV: *herpesvirus humain*

HSV: *Herpes simplex virus*

HVS: *herpesvirus saimiri*

EHV : *equine herpes virus*

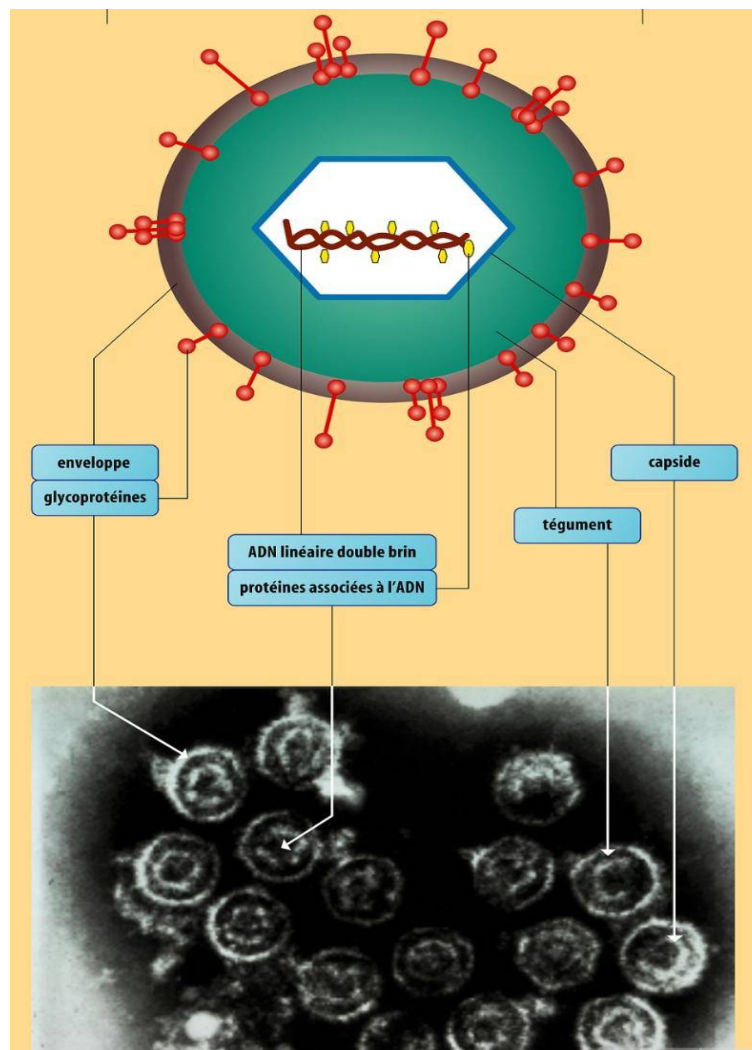
EBV : *Epstein-Barr virus*

VZV : *Varicelle-zona virus*

### III. CARACTERES VIROLOGIQUES DU CMV

Le CMV est le plus volumineux des virus de la famille des *Herpesviridae*.

(200-300nm de diamètre). Il se compose essentiellement de quatre éléments qui sont : une double hélice d'ADN défendue par une nucléocapside icosaédrique, recouvert du tégument. Le tout est encadré d'une enveloppe d'origine cellulaire porteuse de multiples glycoprotéines virales.



**Figure 4 :** Structure de la particule virale de CMV d'après son observation en microscopie électronique. [7]

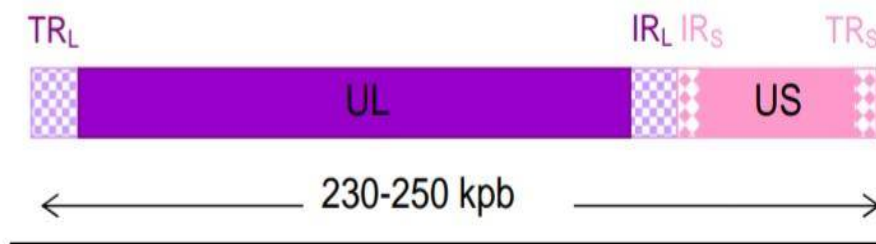
## 1. Génome

Le génome est une molécule d'ADN linéaire bicaténaire enroulée autour d'un noyau de protéines ou core.

C'est l'un des plus longs et plus complexes parmi les Herpesviridae connus à ce jour.

Le génome CMV est organisé en deux régions de séquences uniques :

Unique longue (UL) et unique courte (US), flanquées de deux ensembles de répétitions inversées (TRL / IRL) et (IRS / TRS).[14]



UL : long unit ; US : short unit; IRL: long internal repeat; IRS: short internal repeat; TRL: terminal long repeat, TRS: terminal short repeat

**Figure 5:** Structure génomique détaillée [15]

Ces deux segments uniques peuvent adopter 2 orientations :

Il en résulte 4 formes isomériques de l'ADN viral.

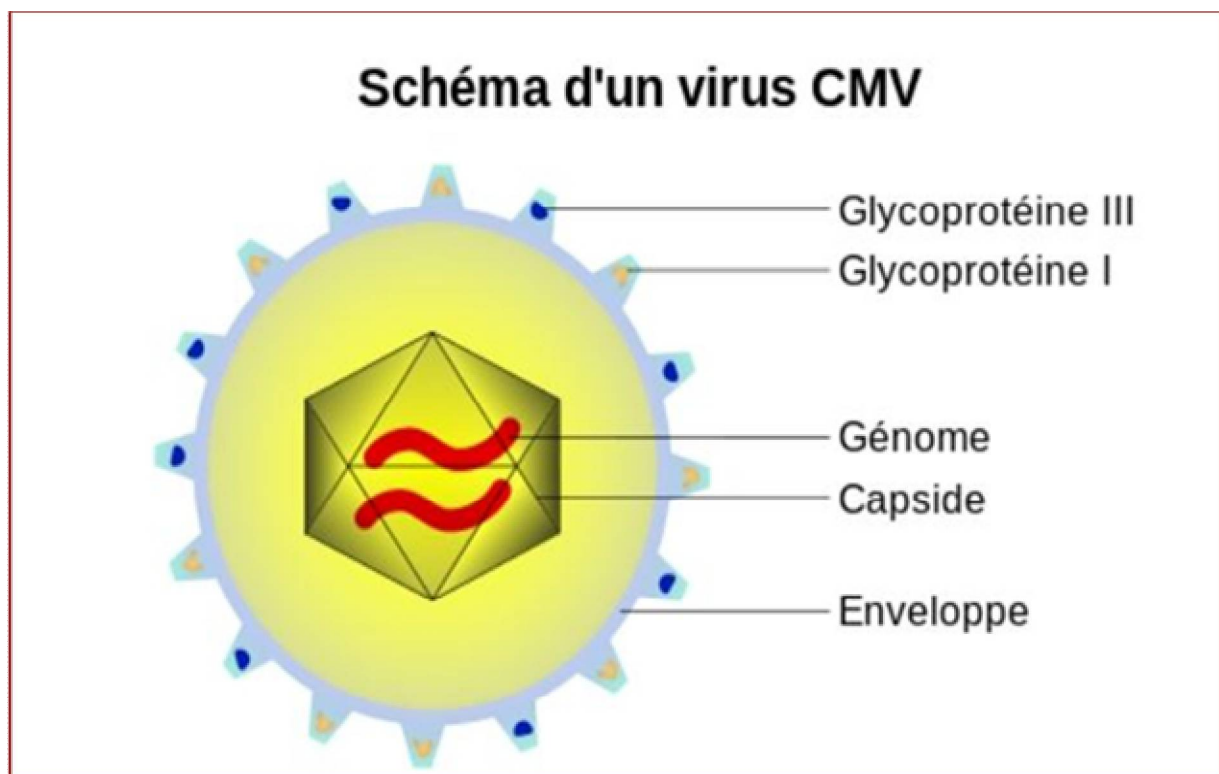
L'homologie de séquence nucléotidique entre différents isolats de CMV est de 80% à 90%.

Le génome de 229 354 pb de la souche référence AD169 a été entièrement séquencé : il contient plus de 208 gènes dont une centaine code des protéines à la fonction encore inconnue. Le génome des souches cliniques fraîchement isolées contient jusqu'à 19 000 pb supplémentaires (22 ORF) par rapport à la souche de référence AD169 qui a subi des délétions au cours de ses très nombreux passages en culture cellulaire. [148]

De nombreuses homologies sont décrites avec les autres *herpesviridae*, ainsi qu'avec le génome humain. La nomenclature des gènes et des protéines, revue en 1993, joint la dénomination de la partie codante (UL, US, TRL, TRS, IRL, IRS) et le numéro de l'ORF.[148]

## **2. Capside**

La capside icosaédrique, d'environ 100nm de diamètre, comporte 162 capsomères (1 penton aux 12 sommets de l'icosaèdre et 150 hexons). Elle est constituée d'un nombre restreint de protéines dont la protéine majeure pUL86 et les protéines mineures p UL46 et p UL85.[148]



**Figure 6 :** Aspect icosaédrique de la capside [121].

### 3. Tégument

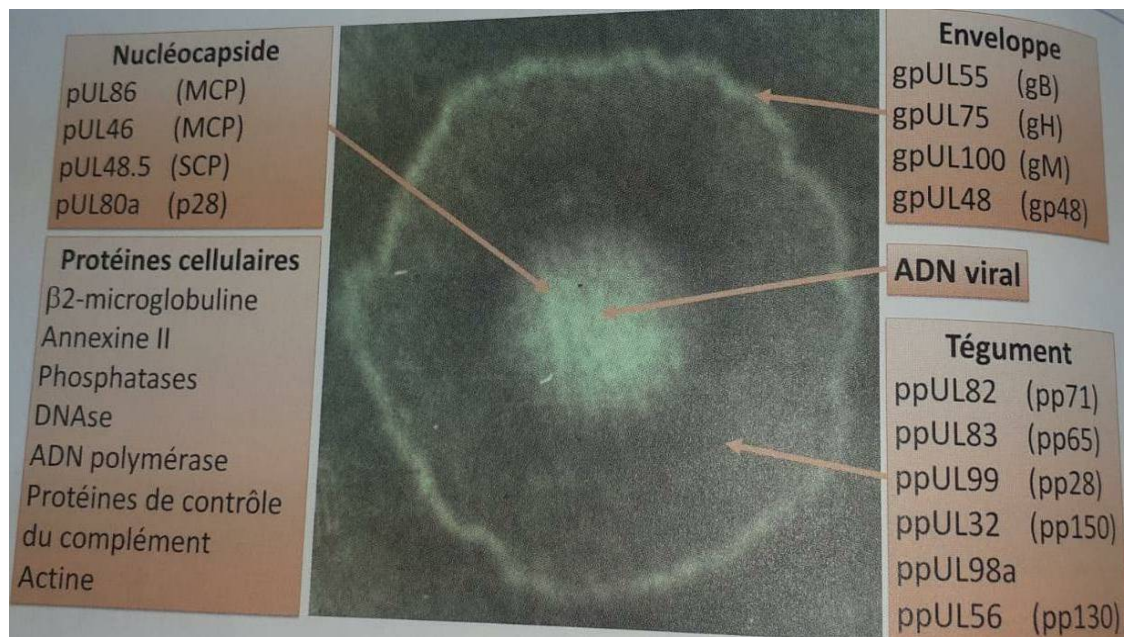
Le tégument ou matrice, entre la capside et l'enveloppe, est constituée d'au moins 25 protéines.

Les principales phosphoprotéines sont ppUL32 qui constitue 20% des protéines du virion, ppUL83 (ou pp65) et ppUL82.[148]

### 4. Enveloppe

L'enveloppe, dérivée des membranes nucléaires et intracytoplasmiques, porte des glycoprotéines virales, en particulier gpUL55 (glycoprotéine B, gB) et gpUL75 (gH), mais aussi gpUL115 (gL) et p UL128/ p UL130/ p UL131.

Elle confère au virion une sensibilité particulière aux solvants des lipides, aux pH acides et à la chaleur. Le pouvoir infectieux diminue si le virus est conservé à des températures supérieures à -70°C. [148]



**Figure 7 :** Principales protéines constitutives du virion du CMVH [148]

## 5. La multiplication du virus à l'échelle de la cellule

La fixation non spécifique initiale du virion à la surface cellulaire fait intervenir des composés cellulaires comme l'héparane sulfate, l'annexine II ou la  $\beta$ 2-microglobuline. Les récepteurs et corécepteurs du CMV sont encore incomplètement connus et sont probablement multiples ; ils incluent le récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*), du PGF (*platelet growth factor*) et de l'intégrine  $\alpha 5\beta 3$ . La fixation à elle seule active le métabolisme cellulaire. Le mode de pénétration du virus diffère selon les complexes de glycoprotéines exprimés à sa surface. La présence du complexe gH / gL / gO permet la fusion de l'enveloppe avec la membrane des cellules fibroblastiques, par l'intermédiaire de la gB .

En revanche, la pénétration dans les cellules endothéliales est médiée par le complexe pentamérique associant les protéines virales suivantes : gH / gL / pUL 128/p UL130/ p UL131 et utilise un mécanisme différent par macropinocytose.

Les protéines du tégument sont ensuite libérées dans le cytoplasme. La nucléocapside est immédiatement transportée vers le noyau de l'ADN viral est libéré au niveau des pores nucléaires. Dès sa pénétration dans le noyau, le virus bloque le cycle cellulaire en inhibant la transcription des cyclines A et E et séquestre dans le noyau les protéines cellulaires nécessaires à sa multiplication.

La transcription et la traduction des gènes viraux se déroulent en 3 phases coordonnées en cascade : très précoce  $\alpha$  ou *immediate early (IE)*, précoce  $\beta$  ou *early (E)* et tardive  $\gamma$  ou *late (L)*.

Les protéines IE permettent la régulation de la transcription de gènes viraux et cellulaires. La phosphoprotéine du tégument ppUL82 apportée par le virion stimule la transcription des gènes IE dans les 4h suivant l'infection.

Les régions IE1 et IE2 (80% des gènes IE) sont abondamment transcrites à partir d'un promoteur-activateur puissant.

Les protéines très précoces majeures, IE86, IE72 et IE55, sont impliquées dans l'activation et la répression des gènes viraux et cellulaires et régulent leur propre expression.

Les produits des gènes IE sont capables d'inhiber l'apoptose médiée par le TNF et l'effet antiprolifératif de la protéine cellulaire p53, de transactiver de nombreux promoteurs cellulaires ou viraux (comme la région LTR [*long terminal repeat*] du VIH).

La phase précoce E correspond à la synthèse des protéines nécessaires à la réplication du génome viral, notamment l'ADN polymérase p UL54 et sa protéine accessoire p UL44, et le complexe hélicase/ primase p UL105/ p UL70.

Pendant la phase tardive L qui suit le début de la réplication de l'ADN viral, les protéines structurales du virion sont synthétisées. L'encapsidation du génome a lieu dans le noyau. Les protéines du tégument sont acquises dans le cytoplasme. L'enveloppe définitive et les protéines virales de l'enveloppe sont acquises au niveau du réticulum endoplasmique rugueux et/ou de l'appareil de Golgi, et la particule enveloppée sort de la cellule par fusion des membranes des vésicules intracellulaires avec la membrane de la cellule ou par exocytose.

De nombreux virions restent attachés aux cellules productrices, à l'origine de l'extension des foyers infectieux par contiguïté. Au cours des cycles de multiplication sont produites des particules défectives : ces corps denses, qui peuvent constituer jusqu'à 50% de la production virale en culture cellulaire, sont formés de protéines virales (majoritairement des protéines du tégument) enveloppées. Ils pénètrent par fusion dans les cellules et pourraient participer à la modulation du fonctionnement cellulaire.[148]

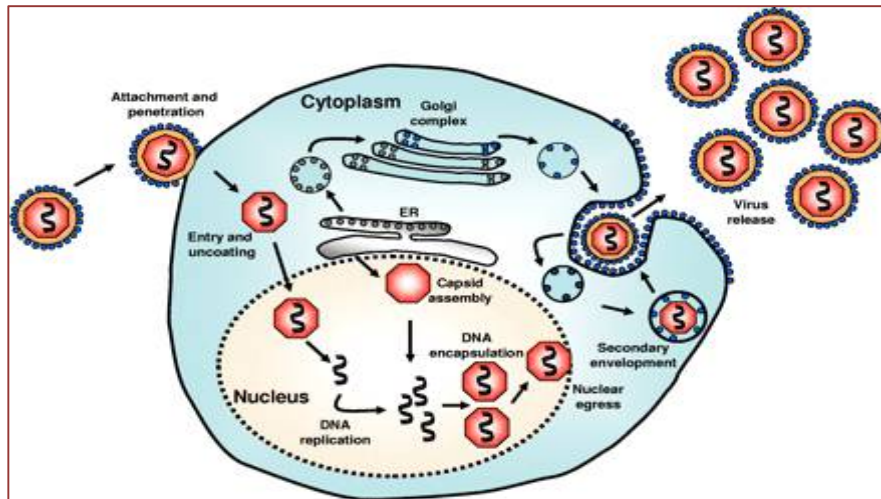
## **6. Cycle de réplication**

Le cycle naturel de l'infection par le CMV se transforme, comme tous les *Herpesviridae*, d'une primo-infection, période de réplication virale intense, vers l'installation d'une latence et d'épisodes de réactivation ou de réinfection. Dans le cas de latence, le CMV continue interminablement dans l'organisme.

Des ARN messagers transcrits des gènes IE (Immediate Early) sont présents mais en très faible quantité. Les réactivations apparaissent lors des réactions allogéniques(transplantation) ou lorsque l'hôte est immunodéprimé.

Parfois, certains signaux spécifiques tels que des signaux de stress, d'inflammation ou l'apport d'une molécule permettant l'activation de certains facteurs de transcription suffisent à réactiver le virus.

Le CMV se réplique uniquement dans les cellules humaines, la plupart des cellules de l'organisme paraissent permissives, puisque le virus est découvert dans la quasi-totalité des organes des individus infectés. In vitro sur fibroblastes embryonnaires, son cycle de réplication continue de 96 à 120 heures [12,13].



**Figure 8** : Cycle de réplication virale du CMV [40]

- La fixation de la particule virale sur la cellule-cible fait collaborer les glycosaminoglycanes cellulaires mais le récepteur cellulaire du CMV reste inconnu.
- Après son attachement, la particule virale entre dans la cellule par endocytose, la particule virale est alors présente dans le cytoplasme de la cellule infectée.
- La décapsidation libère le génome viral dans le noyau de la cellule infectée.
- Dans le noyau, à partir de l'ADN parental, différents ARN messagers (ARNm) vont être synthétisés, ces ARNm migrent vers le cytoplasme de la cellule pour être transcrits en protéines virales.

- Les protéines virales reviennent vers le noyau, certaines de ces protéines virales vont participer à la réplication de l'ADN viral.
- Les protéines virales s'unissent entre elles et avec l'ADN viral néosynthétisé pour former des nouveaux virions, encore immatures.
- Ces néo-virions bourgeonnent à travers la membrane nucléaire et continuent leur maturation dans le cytoplasme des cellules infectées.
- Enfin, les particules virales matures sortent de la cellule par exocytose.[40]

## **7. Viabilité et résistance physico-chimique**

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

**Inactivation** : virus fragile, il est détruit par l'ébullition, l'eau de Javel diluée, les agents chimiques de désinfection usuelle et également le savon.

**Moyens physiques** : inactivité par la chaleur (56°C pendant 30 minutes) ; serait résistant à la congélation à - 80°C mais inactivé par des cycles de congélation décongélation. [40]

## **8. Latence et réactivation**

La latence fait partie des caractéristiques biologiques des Herpesviridae.

Après la primo-infection, le virus persiste à l'état latent dans l'organisme, le génome est présent sous forme épisomale.[148]

## **IV - EPIDEMIOLOGIE DU CMV**

### **1. Réservoir**

L'homme est le seul réservoir connu du CMVH.

### **2. Modes de transmission :**

La transmission du virus se fait à travers :

- Les liquides sécrétés par le corps humain, cette voie de transmission se fait dans le cadre d'un contact avec un objet souillé, les rapports sexuels, ou dans une crèche, du fait que le virus a la capacité de persister pendant des mois ou bien des années.
- Un traitement hospitalier comme la transplantation d'organe ou bien le don de sang ou de cellules souches hématopoïétiques.
- La transmission fœto-maternelle, soit à travers le placenta qui sera responsable ultérieurement de cas de réactivations ou réinfections, ou au cours de l'accouchement par le contact avec le vagin ou le col de l'utérus ou par l'allaitement.

Plusieurs paramètres jouent un rôle dans ce mode transmission, parmi elles : le trimestre d'atteinte par le virus, l'âge de la mère, son état immunitaire. [32,33,34]

### **3. Aspects épidémiologiques :**

#### **a. Au monde**

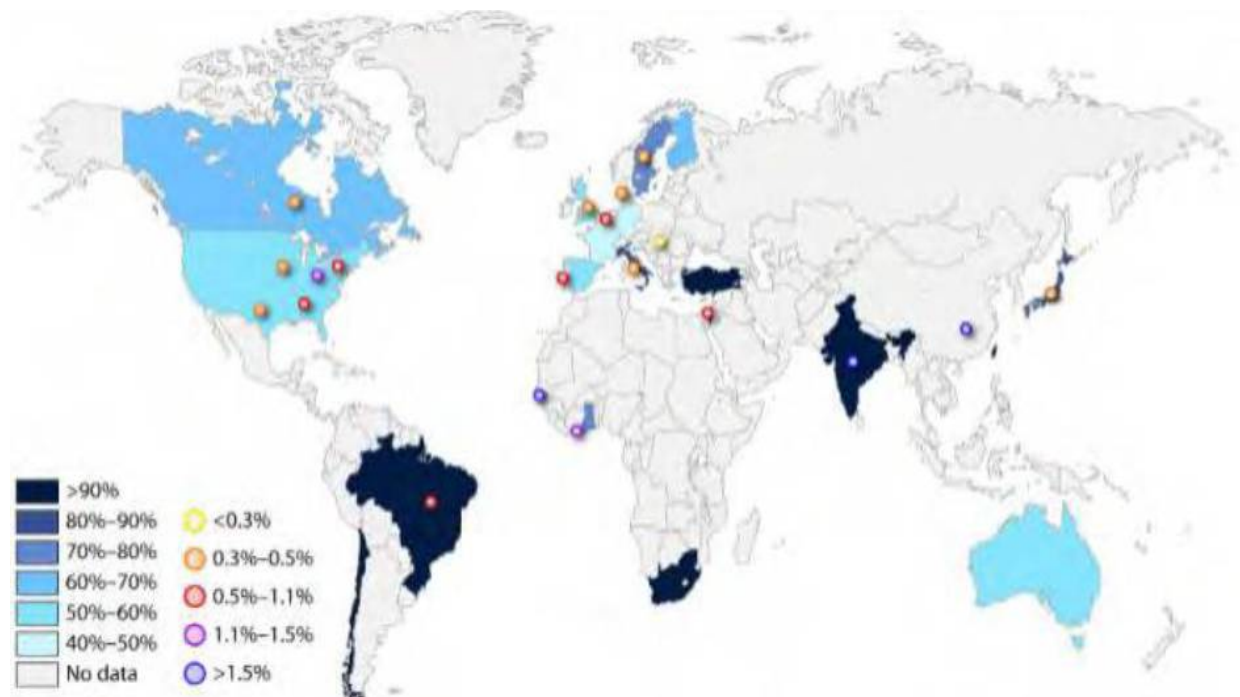
Le CMVH est acquis tôt dans la vie dans la plupart des populations, à l'exception des populations des pays économiquement bien développés du nord de l'Europe et de l'Amérique du Nord. Les schémas d'acquisition du CMVH varient considérablement en fonction des origines géographiques et socioéconomiques de la population et la séroprévalence augmente généralement avec l'âge. Dans les pays en développement, l'acquisition du CMVH est presque universelle dans la petite enfance. Des études ont montré que la plupart des enfants d'âge préscolaire (> 90%) en Amérique du Sud, en Afrique subsaharienne, en Asie de l'Est et en Inde sont positifs pour les anticorps anti-CMVH. En revanche, des enquêtes séroépidémiologiques en Grande-Bretagne et dans certaines populations aux États-Unis ont révélé que moins de 20% des enfants d'âge similaire sont séropositifs.

À Chengdu, en Chine, une enquête de population a observé que 60% des enfants de 4 à 7 ans étaient séropositifs pour le CMVH. De même, 58% des enfants de 4 à 12 ans à Taipei, Taiwan, 61% des patients pédiatriques hospitalisés issus d'une population à faible revenu à Rio de Janeiro, Brésil et 56% des enfants âgés de 1 à 4 ans en Jamaïque étaient positifs pour les anticorps anti-CMVH.

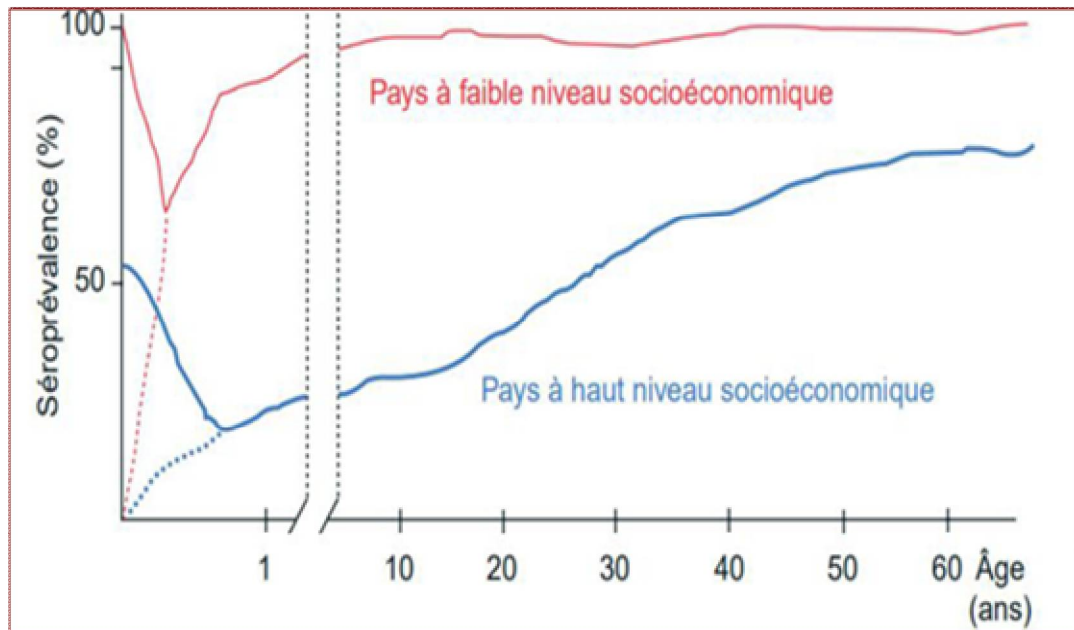
En Finlande, le taux de séroprévalence du CMVH est passé de 27% chez les enfants de 7 mois à 41% chez les enfants de 8 ans dans une cohorte d'enfants suivis pendant 8 ans. Dans une enquête de population à Parme, en Italie, la

séroprévalence du CMVH par âge est passée de 28% chez les enfants de deux ans à 96% chez les résidents de 45 à 54 ans.

De même, en Espagne, le taux de séroprévalence du CMV chez les enfants de 2 à 5 ans était de 42%, passant à 79% chez les adultes de 31 à 40 ans. Des études récentes sur des donneurs de sang ont démontré que les populations d'Asie et d'Afrique continuent d'avoir des taux de séropositivité au CMV de 95% à 100%, alors qu'en Allemagne, les taux de séropositivité du CMVH chez les donneurs de sang sont plus faibles, allant de 30% chez les 18 à 20 ans à > 70% chez les adultes > 65 ans. [37,38,39,41,43,45,47]



**Figure 9 :** Carte de la séroprévalence du CMVH chez les jeunes femmes en âge de procréation représentée en rectangles ainsi que la prévalence de l'infection congénitale à CMV en cercle [48].



**Figure 10:** Prévalence des infections à Cytomégalovirus selon le niveau socio-économique. [42]

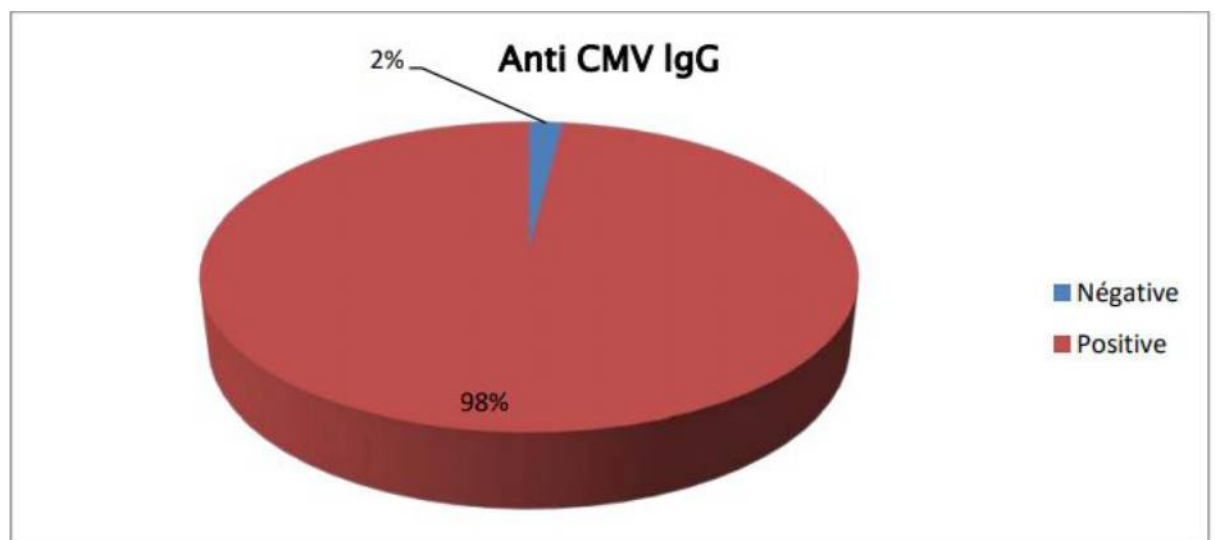
## b. Au Maroc

A travers une étude faite incluant une période de six mois sur des patients hémodialysés chroniques, à l'hôpital militaire de Marrakech, avec la participation de 05 centres d'hémodialyse, on a pu conclure :

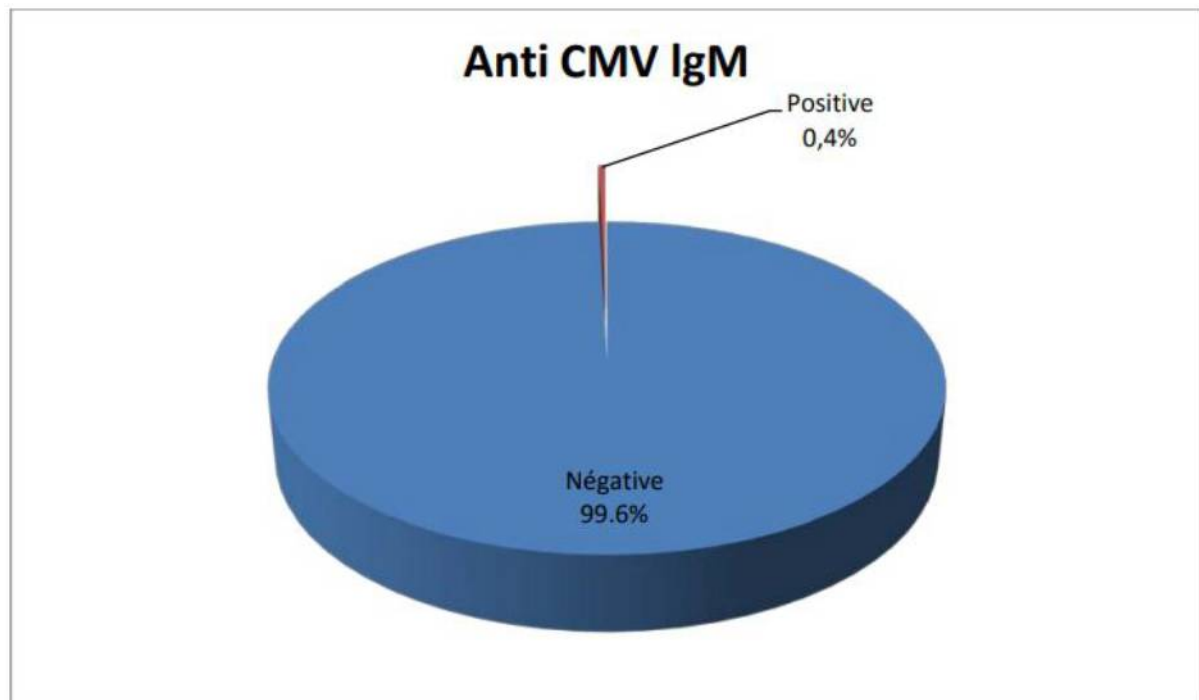
\*Les résultats de la sérologie ont été obtenus par chimiluminescence sur automate Architect / Abbott.

**Tableau I** : Prévalence globale des anti CMV type IgG ET IgM  
chez la population de l'étude. N= Nombre de patients [49]

| CMV - IgG |      | CMV-IgM |     |
|-----------|------|---------|-----|
| N         | %    | N       | %   |
| 494       | 98.8 | 2       | 0.4 |



**Figure 11** : Prévalence des antis CMV type IgG chez la population  
hémodialysée [49]



**Figure 12 :** Prévalence des antis CMV type IgM  
chez la population hémodialysée [49]

On constate que, pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude, la séroprévalence du CMV est de 98 % pour les anti-CMV type IgG et de 0.4% pour les anti-CMV type IgM.

Un seul patient présente à la fois des anticorps IgG et IgM positifs. Alors que l'autre patient présente des IgM positifs uniquement.

Au Maroc, la prévalence du CMV atteint 80% à 100% selon les études et catégories des patients dans la population générale, la déleucocytation semble être la meilleure approche préventive de la transmission post-transfusionnelle du CMV chez les sujets immunodéprimés. C'est une alternative plus appropriée et plus rentable devant la rareté de sang de séronégatifs qui pourrait être disponible pour la transfusion.[49]

## **V- PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS A CMV**

L'acquisition du virus par voie respiratoire, sexuelle, sanguine ou materno-fœtale, par l'allaitement, ou encore par un organe ou un tissu greffé, est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire qui permet au virus d'atteindre ses organes cibles.

Les polynucléaires circulants disséminent les virions phagocytés dans les tissus ou au contact des cellules endothéliales infectées. Les monocytes infectés de manière latente disséminent le virus dans les tissus lorsqu'ils se différencient en macrophages. Enfin, les cellules endothéliales infectées peuvent se détacher de la paroi vasculaire et migrer jusqu'aux capillaires terminaux, contribuant également à l'infection des organes distants. Les réinfections et les réactivations peuvent également être associées à une virémie.

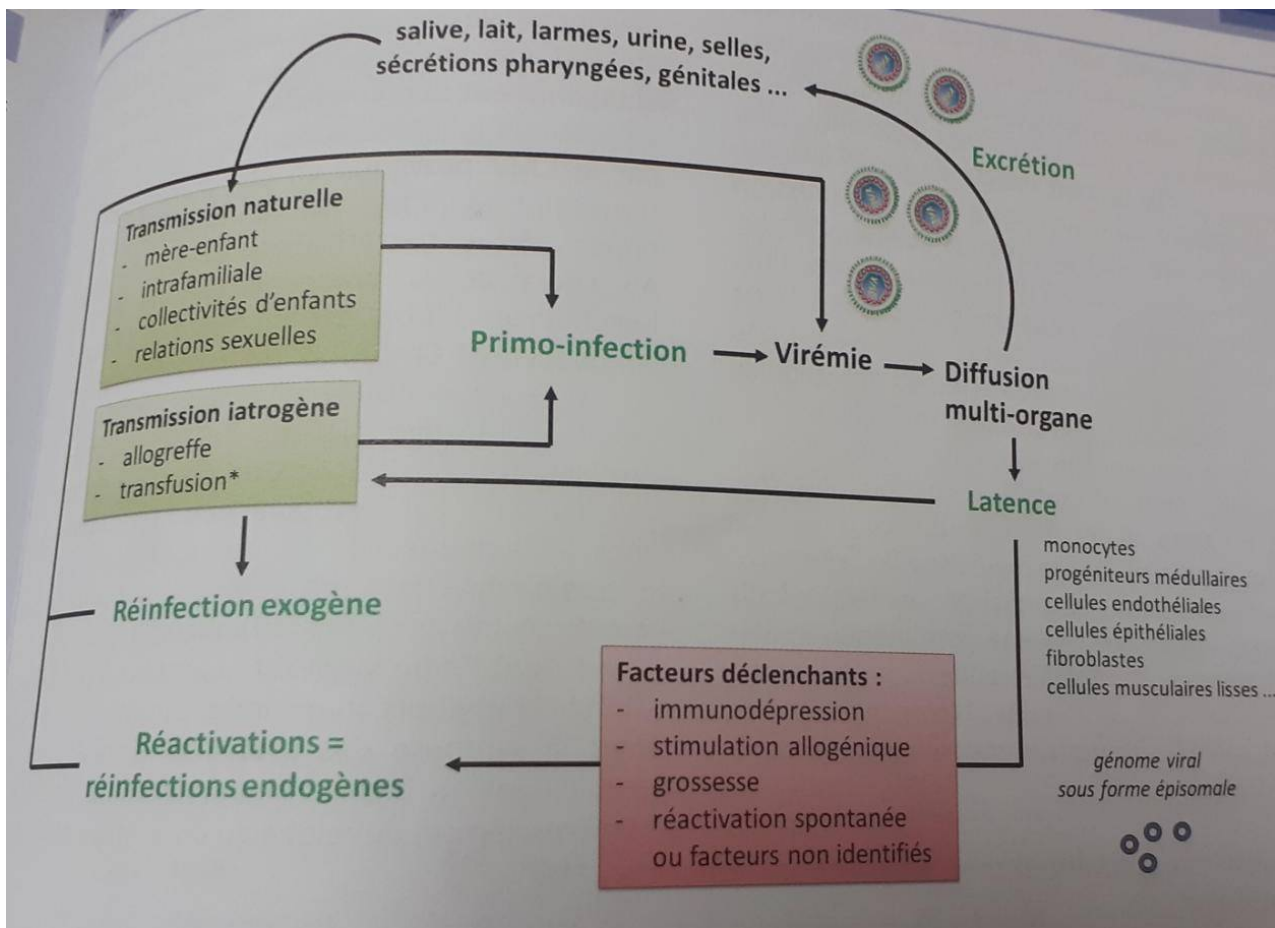
Tous les organes, y compris le système nerveux central peuvent être infectés. Cette capacité à disséminer dans tout l'organisme est liée à la multiplicité des types cellulaires que le virus peut infecter et à la distribution ubiquitaire de ses cibles majeures (cellules endothéliales, épithéliales et fibroblastiques).

La diffusion du virus in vivo se fait de cellule à cellule, guidée notamment par l'expression du complexe pentamérique des glycoprotéines gH/gL UL128-130-131 à la surface des préventions de l'infection à cytomegalovirus chez la femmes enceinte et le nouveau-né virions.

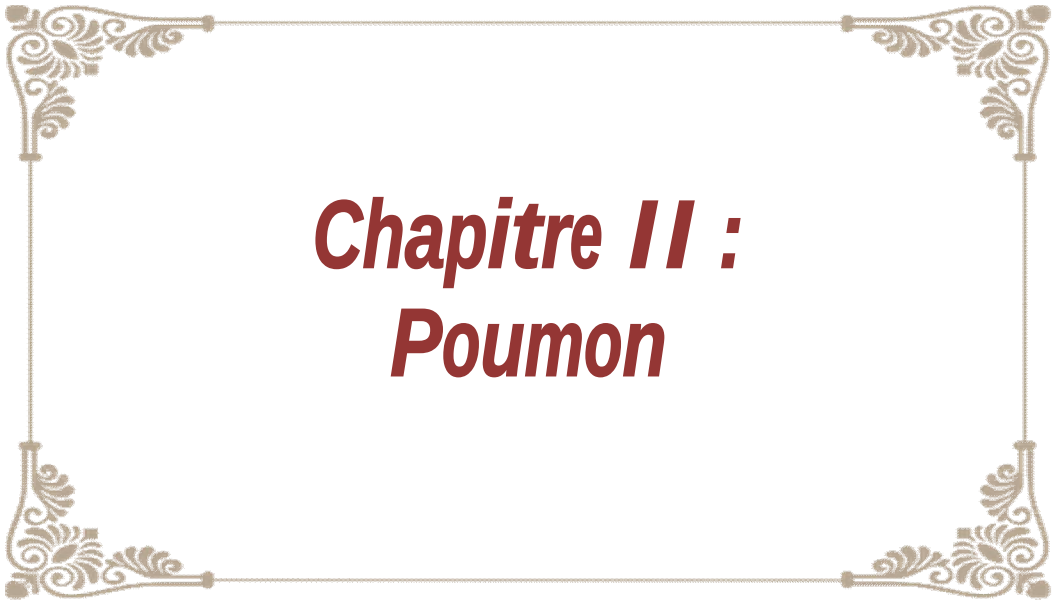
Après la primo-infection, le CMV est capable de persister sous forme latente au moins dans les cellules souches hématopoïétiques, les cellules mononucléées du sang, les cellules endothéliales.

Des réactivations peuvent se produire, à la faveur d'un déficit immunitaire spontané ou transitoire, par exemple à l'occasion d'un stress (lors d'une infection virale intercurrente, le virus CMV profite du déficit permanent transitoire et l'excrétion est augmentée).

Des réinfections par une nouvelle souche virale sont également possibles.[61]



**Figure 13 :** physiopathologie de l'infection par le CMV [148]



## ***Chapitre II : Poumon***

## **I. RAPPEL ANATOMIQUE**

Les poumons sont les organes de la respiration, leurs rôles se consacrent sur l'épuration et la protection de l'organisme. Au nombre de deux, droit et gauche, ils sont localisés dans la partie supérieure de la cage thoracique et sont séparés par le médiastin. La dimension des poumons est variée chez chaque individu, leur âge, leur sexe et l'état respiratoire. En moyenne, le poumon droit pèse 650g, le gauche 550g, leur capacité moyenne est de 5L.

### **1. Le poumon droit (Fig. 17) :**

Il est normalement fractionné en 3 lobes par la présence de 2 scissures, il présente 3 faces et 3 bords :

- La face externe répond à la paroi thoracique,
- La face médiastinale présente le hile dont le recouvrement pleural se poursuit vers le bas par le ligament triangulaire oblique en bas et en arrière,
- La base répond à la coupole diaphragmatique droite.

Le sommet droit entre en rapport avec les organes de la base du cou.

- Les bords antérieur et inférieur sont minces, le bord postérieur épais répond à la gouttière costo-vertébrale.
  - La grande scissure forme un plan à surface hélicoïdale oblique en bas et en avant.
  - La petite scissure est presque horizontale partant de la partie moyenne de la grande scissure vers le bord antérieur du poumon.

### **a. Le lobe supérieur :**

Limité par 3 bords, il présente 3 faces triangulaires :

- Une interne, médiastinale, concave d'avant en arrière, présentant dans son tiers postérieur une gouttière répondant à la veine cave supérieure.
- Une inférieure scissurale triangulaire.
- Une horizontale la séparant du lobe moyen.

Le lobe supérieur se subdivise en 3 segments : apical, dorsal et ventral. Chacun divisé en deux sous-segments.

### **b. Le Lobe moyen :**

Il présente 4 faces :

- Une supérieure scissurale, en rapport avec la face inférieure du segment ventrale du lobe supérieur
- Une externe costale convexe
- Une inférieure oblique selon le plan de la grande scissure
- Une interne ou médiastinale concave d'avant en arrière.

Le sommet correspond à l'angle de réunion des faces du lobe moyen.

Le lobe moyen est subdivisé en deux segments : interne ou médial et externe ou latéral.

### **c. Le lobe inférieur :**

Il présente 4 faces :

- Une face externe costale

- Une face interne médiastinale en rapport avec le rachis et la veine cave inférieure
- Une face antérieure scissurale oblique en bas et en avant
- Une face inférieure concave.

Le lobe inférieur est divisé en 5 segments :

Le segment de Nelson ou apical, le seul à être subdivisé en 3 sous-segments, le segment termino-basal postérieur, le segment latéro-basal, le segment ventro-basal ou antérieur, le segment para-cardiaque ou interne.

## **2. Le poumon gauche (Fig. 17) :**

Il est divisé en 2 lobes par une scissure très oblique, il présente 3 faces et 3 bords :

- La face externe répond à la paroi thoracique,
- La face médiastinale présente le hile

En avant du hile il existe une dépression répondant au ventricule gauche,

- La base est peu moins étendue qu'à droite.

Le sommet gauche est un peu moins élevé que le droit, le plan scissural est oblique de haut en bas et d'arrière en avant.

### **a. Lobe supérieur :**

Il présente 3 faces :

- Une face externe costo-vertébrale,
- Une face postéro-inférieure scissurale,

- Une face médiastinale.

Il peut être subdivisé pour des raisons de topographie bronchique et de drainage veineux en 2 régions :

- Le Culmen, équivalent du lobe supérieur droit, présente 3 segments : apical, dorsal et ventral, chacun est subdivisé en 2 sous-segments.
- Le Lingula équivalent du lobe moyen, comprend 2 segments supérieur et inférieur.

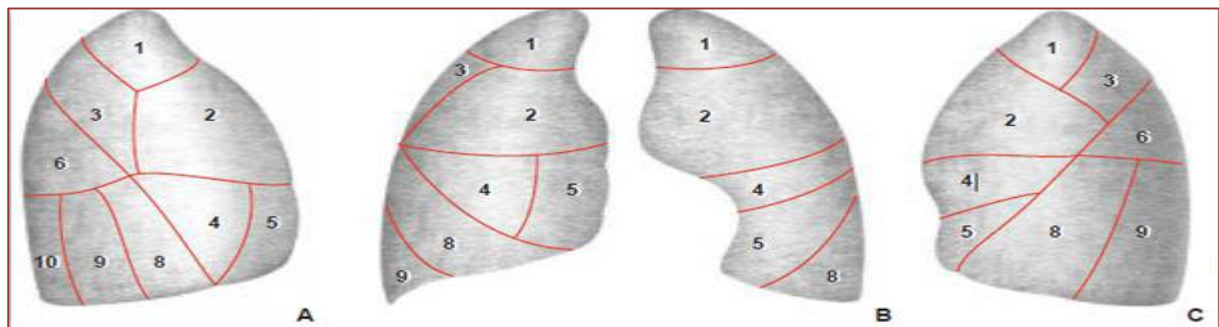
### **b. Le lobe inférieur :**

Il est moins volumineux que le droit, il présente 3 faces :

- Antérieure scissurale,
- Inférieure diaphragmatique concave
- Une face costale.

Il comprend 5 segments :

- Un segment apical (Nelson), plus étendu que son homonyme droit subdivisé en 3 sous-segments,
- Les quatre segments de la pyramide basale : para-cardiaque, ventro-basal, latéro-basal et termino-basal.



**Figure 14 :** Situation des segments à la surface des poumons. [50, 51, 52, 53, 54]

A : de face. B : profil droit. C : profil gauche

### 3. Constituants du poumon

A l'inverse de la topographie pulmonaire qui est constante, la distribution des bronches, des artères et des veines pulmonaires subit des variations fréquentes.

#### **a. Bronches (Fig. 18) :**

Les bronches souches (1ère génération) se divisent en bronches lobaires (2ème génération), segmentaires (3ème génération), sous segmentaires (4ème génération) et ainsi de suite jusqu'à l'alvéole (27 divisions ou générations).

A partir de la 8ème génération, elles perdent leur cartilage et prennent le nom de bronchioles.

A partir de la 20ème génération apparaissent des alvéoles.

L'unité respiratoire centrée par la bronchiole respiratoire correspond au lobule pulmonaire. Les divisions de l'arbre bronchique sont asymétriques. Elles suivent un mode dichotomique, au niveau des lobes supérieur et moyen, et un mode monopodiale au niveau des lobes inférieurs.

#### **BRANCHE SOUCHE DROITE :**

Elle naît de la trachée dont elle poursuit la direction en bas, en arrière et en dehors.

- *BRANCHE LOBAIRE SUPERIEURE DROITE* : Elle naît du flanc externe de la bronche souche droite, elle est courte et volumineuse, elle se divise en bronches segmentaires.
- *BRANCHE INTERMEDIAIRE* : Elle est située entre l'origine de la bronche lobaire supérieure et la bronche lobaire moyenne.

- *BRANCHE LOBAIRE MOYENNE*
- *BRANCHE LOBAIRE INFÉRIEURE :*

Elle n'a pas pratiquement d'individualité puisque la bronche apicale naît de sa face postérieure.

### **BRANCHE SOUCHE GAUCHE :**

Elle est beaucoup plus longue et plus étroite qu'à droite, se détache de la bronche droite en formant un angle de 70° au niveau de la carène.

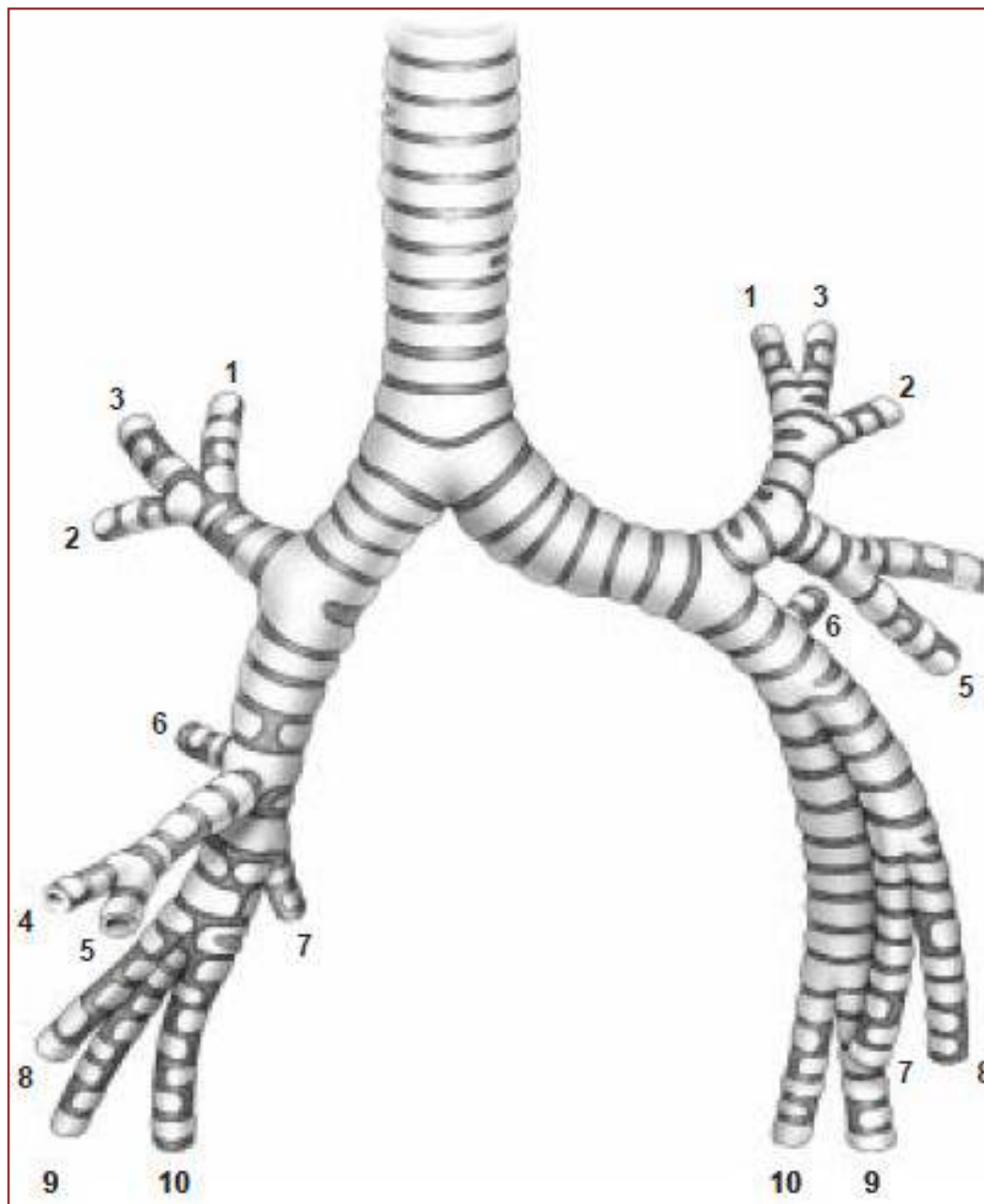
- *BRANCHE LOBAIRE SUPÉRIEURE GAUCHE :*

Elle est courte mais volumineuse, bifurquant en 2 troncs :

- ❖ Le tronc supérieur se distribue au culmen, c'est l'équivalent de la bronche lobaire supérieure droite, se termine en une bronche ventrale et un tronc apicodorsal qui bifurque au bout de 0,5cm.
- ❖ Le tronc inférieur se distribue à la lingula, équivalent de la bronche lobaire moyenne droite, qui bifurque au bout de 1cm.

- *BRANCHE LOBAIRE INFÉRIEURE GAUCHE :*

Elle poursuit la bronche souche gauche, c'est la portion comprise entre l'origine de la lobaire supérieure et l'origine de la bronche de Nelson.



**Figure 15** : Arbre bronchique de face. [50, 51, 52, 53, 54]

**Tableau II:** Nom des segments et leurs bronches. [50, 51, 52, 53, 54]

| Poumon droit   | Nom                          | Numéro | Nom                          | Poumon gauche  |
|----------------|------------------------------|--------|------------------------------|----------------|
| Lobe supérieur | Apical                       | 1      | Apical                       | Culmen         |
|                | Antérieur ou ventral         | 2      | Antérieur ou ventral         |                |
|                | Postérieur ou dorsal         | 3      | Postérieur ou dorsal         |                |
| Lobe moyen     | Latéral ou externe           | 4      | Supérieur                    | Lingula        |
|                | Médial ou interne            | 5      | Inférieur                    |                |
| Lobe inférieur | Apical ou supérieur (Nelson) | 6      | Apical ou supérieur (Nelson) | Lobe inférieur |
|                | Médial ou paracardiaque      | 7      | Médial ou paracardiaque      |                |
|                | Antérieur ou ventrobasal     | 8      | Antérieur ou ventrobasal     |                |
|                | Latéral ou latérobasal       | 9      | Latéral ou latérobasal       |                |
|                | Postérieur ou terminobasal   | 10     | Postérieur ou terminobasal   |                |

### **b. Artères pulmonaires (Fig. 19) :**

Elles naissent du tronc de l'artère pulmonaire à sa terminaison. Ce tronc est issu de la base du ventricule droit.

Depuis le hile jusqu'à la périphérie, les artères cheminent en association étroite avec le système bronchique et, comme les bronches, se subdivisent sur le mode dichotomique.

Néanmoins, il existe des branches supplémentaires.

Les divisions des artères pulmonaires sont donc plus variables que celles des bronches qu'elles épousent. Des artères lobaires sont rarement individualisables et sont remplacées par des artères segmentaires.

L'artère se ramifie comme la bronche pour former finalement le réseau péri-alvéolaire

### **ARTERES DU LOBE SUPERIEUR DROIT**

#### *L'ARTERE MEDIASTINALE :*

Constante et longue de 0,5 à 2cm. Elle naît de la face supérieure de l'artère pulmonaire droite juste à son émergence du médiastin. Elle est volumineuse et se divise en 2 branches : l'artère ventrale médiastinale et le tronc apico-dorsal.

#### *L'ARTERE DORSALE SCISSURALE :*

Naît de la face supéro-externe du tronc artériel, passe sous la bronche ventrale pour rejoindre sa bronche homologue.

#### *L'ARTERE VENTRALE SCISSURALE :*

Naît directement de l'artère pulmonaire droite ou par un tronc commun avec l'artère dorsale scissurale.

### **TRONC ARTERIEL INTERMEDIAIRE :**

Sa longueur est variable selon l'existence ou non de branche scissurale.

### **ARTERE DU LOBE MOYEN :**

Unique ou double. Sa disposition peut être complexe.

### **ARTERE LOBAIRE INFÉRIEURE DROITE :**

C'est le nom de l'artère pulmonaire après la naissance des artères du lobe moyen.

- L'artère du segment de Nelson ou artère apicale du lobe inférieur est la 1ère collatérale pour le lobe inférieur.
- Le tronc artériel de la pyramide basale est le nom que prend l'artère pulmonaire au-dessous de la naissance de l'artère du segment de Nelson.
- L'artère para-cardiaque, 1ère collatérale de la pyramide basale.
- L'artère ventro-basal naît de la face antéro-externe de l'artère basale au-dessous de la para-cardiaque.
- L'artère latéro-basale naît au-dessous de l'artère ventro-basal.
- L'artère termino-basale se termine en 2 branches sous- segmentaires interne et externe.

### **ARTERE PULMONAIRE GAUCHE :**

Elle poursuit la direction du tronc de l'artère pulmonaire, d'avant en arrière.

### **ARTERES DU LOBE SUPÉRIEUR GAUCHE :**

Leur nombre peut varier de 2 à 7, la disposition standard consiste en :

- *ARTERE MÉDIASTINALE ANTERIEURE :*

Naît avant que l'artère pulmonaire gauche n'ait croisé le bord supérieur de la bronche lobaire, se termine en bifurquant en une artère apicale antérieure et une artère ventrale médiastinale segmentaire et souvent un rameau linguale médiastinal.

- *ARTERE MEDIASTINALE POSTERIEURE :*

Elle naît 1cm de la précédente, elle donne une artère apicale postérieure et une artère dorsale médiastinale postérieure.

- *ARTERE LINGULAIRE SCISSURALE :*

Elle naît en dessous de l'artère du segment de Nelson.

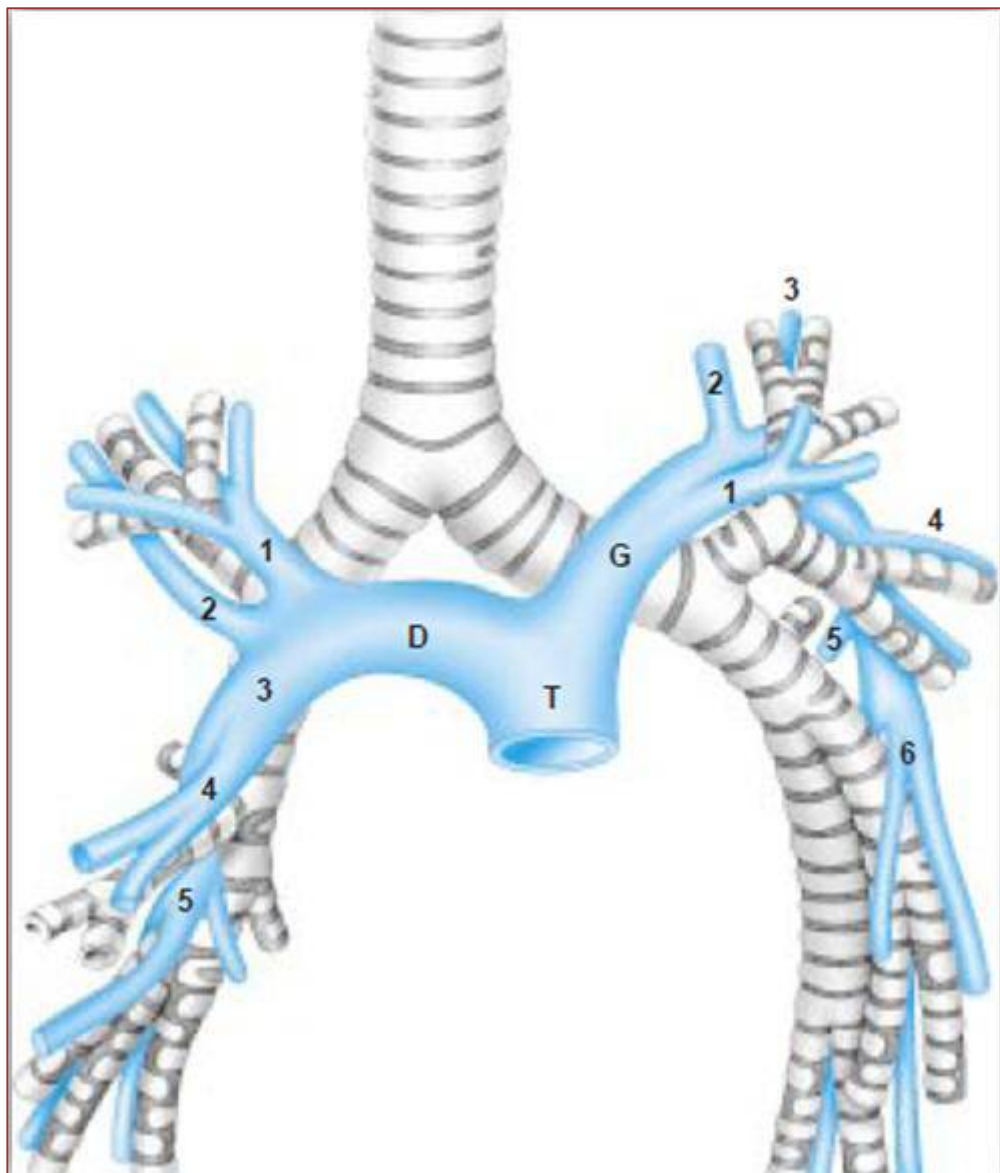
- *ARTERE MEDIASTINALE SUPERIEURE*

- *DEUX ARTERES LINGULAIRES SCISSURALES :*

Le système artériel scissural du lobe supérieur peut encore s'enrichir d'artères ventrales et dorsales scissurales avec leurs variations éventuelles propres.

**ARTERES DU LOBE INFERIEUR GAUCHE :**

Elles comprennent les artères du segment de Nelson et les artères de la pyramide basale.



**Figure 16 : Artères pulmonaires [50, 51, 52, 53, 54]**

T : tronc de l'artère pulmonaire.

D : artères pulmonaires droites. 1, Artère médiastinale. 2, Artère dorsale scissurale. 3, Tronc artériel intermédiaire. 4, Artère du lobe moyen. 5, Artères de la pyramide basale.

G. artères pulmonaires gauches. 1, artère médiastinale antérieure. 2, artère médiastinale supérieure. 3, artère médiastinale postérieure. 4, artère linguale. 5, artère du segment de Nelson. 6, artère ventro-para cardiaque.

### **c. Veines pulmonaires (Fig. 20) :**

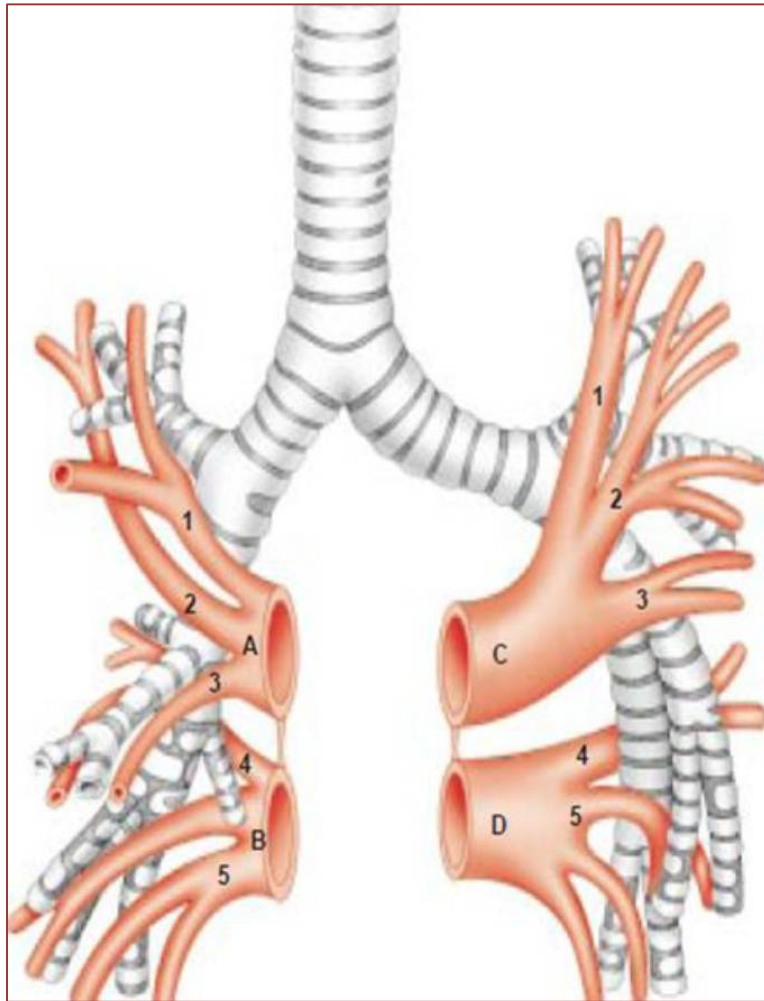
Elles sont situées à la périphérie des unités constituant le poumon : lobules, sous-segments, segments et lobes.

Elles sont le meilleur repère des plans de clivage dans le poumon. Le sang provenant du réseau péri-alvéolaire est collecté par les veines périlobulaires, ces dernières se groupent en troncs.

Les troncs collecteurs des veines périlobulaires forment les veines péri-segmentaires qui peuvent appartenir à 3 systèmes : inter-sous-segmentaire, intersegmentaire, sous-pleural.

Les veines pulmonaires sont avalvulaires et se terminent dans l'oreillette gauche.

- La veine pulmonaire supérieure droite : antérieure, répond à la terminaison de la veine cave supérieure.
- La veine pulmonaire inférieure droite : postérieure et inférieure, répond à la face postérieure des oreillettes en avant.
- La veine pulmonaire supérieure gauche : plus longue qu'à droite.
- La veine pulmonaire inférieure gauche : postérieure à la bronche lobaire inférieure, elle est tapissée près de sa terminaison sur presque toute son étendue par la séreuse péricardique, contrairement au côté droit.



**Figure 17 :** Veines pulmonaires [50, 51, 52, 53, 54]

A : veine pulmonaire supérieure droite, 1 : tronc médiastinal, 2 : tronc scissural supérieur, 3 : tronc scissural inférieur.

B : veine pulmonaire inférieure droite, 4 : racine supérieure, 5 : racine inférieure.

C : veine pulmonaire supérieure gauche, 1 : tronc péri-hilaire, 2 : veine inter-culmino-lingulaire, 3 : racine inférieure.

D : veine pulmonaire inférieure gauche, 4 : racine supérieure, 5 : racine inférieure.

#### **4. Microbiote virale respiratoire :**

Les virus sont difficiles à concevoir en tant que micro-organismes commensaux tant que leurs répliquions entraînent une obligatoire subversion de la machinerie cellulaire qui peut être dangereuse pour la cellule hôte.

Certains virus vont en effet, établir dans l'organisme infecté une stratégie originale leur permettant de persister toute la vie sans altérer la fonctionnalité cellulaire ou tissulaire.

Des études peu nombreuses et anciennes ont suggéré la possibilité de retrouver au niveau respiratoire, en dehors de toute pathologie des virus dits <<respiratoires >> (Influenza virus, Para-influenza virus, Virus Respiratoire Syncytial, Adénovirus, Rhinovirus, etc.)

En 1967, Nichol a comparé pendant une période hivernale 70 enfants présentant une pathologie respiratoire communautaire et 30 enfants témoins asymptomatiques. La culture a mis en évidence la présence de virus chez 24% des enfants du premier groupe contre seulement 4% des enfants du deuxième groupe, ce qui va à l'encontre d'un portage sain. En revanche, les données sérologiques de cette même étude montrent que 78% des enfants du premier groupe ont des stigmates sérologiques d'infections récentes par les virus cités auparavant contre 48% des enfants asymptomatiques. [122]

Le portage sain est donc possible chez les enfants et probablement chez les adultes, mais la durée et les conditions de ce portage sont absolument inconnues, et la notion de commensalisme est donc très difficile à établir.

En 1995, des études ont été faites du type EPIFLORE centrées sur la virologie, avec des techniques très sensibles ont permis de différencier entre l'infection latente et active, et d'affirmer la possibilité de persistance dans le tractus respiratoire de certains de ces virus, notamment les virus à ARN. [123,124]

Certains virus à ADN ont parvenu à établir une stratégie de persistance dans l'oropharynx et probablement l'appareil respiratoire bas, on peut citer par exemple certains herpes virus (Cytomégalo virus, Epstein-Barr, HSV, Herpès Simplex, HHV6, HHV7), les Adénovirus et les Papillomavirus. Ces virus sont parfaitement équipés pour établir une persistance virale qui peut ressembler au commensalisme, certains d'entre eux, (Epstein-Barr par exemple), sont capables de rester latents dans une cellule en faisant recopier leurs génomes lors du cycle cellulaire.

La plupart de ces virus ont également établi des stratégies d'échappement au système immunitaire, à travers l'expression de certains gènes viraux mimant des gènes cellulaires impliqués dans les défenses immunitaires aboutit au blocage du réseau cytokinique ou chemokinique ou à l'inhibition de la présentation des antigènes viraux par le système HLA. [125,126]

La persistance cellulaire et la multiplication chez les Adénovirus et Papillomavirus s'établit généralement dans les cellules épithéliales, la persistance dans les macrophages ou les cellules endothéliales reste très controversée. [127,128]

L'infection cellulaire virale peut être latente, sans production virale nécessitant des conditions spécifiques pour engendrer la réactivation, ou peut causer une infection permissive chronique avec production virale à très bas bruit.

A côté des conséquences infectieuses, l'implication de ces virus dans les maladies pulmonaires chroniques ou des cancers de la sphère respiratoire est très tentante, et cela au moins pour trois raisons :

- Ces virus établissent avec le réseau immunitaire des relations très compliquées, et la réponse immunitaire plus au moins désorganisée pour être à long terme délétère pour le système respiratoire.
- La plupart de ces virus ont un potentiel oncogène *in vitro* et *in vivo* démontré, notamment en ce qui concerne les *Herpès viridae* et les Papillomavirus.
- Le gain extraordinaire de sensibilité apporté par les techniques de biologie moléculaire, en particulier la polymérase chain reaction (PCR), ont permis de décrire des séquences virales de ces virus dans des situations pathologiques respiratoires inattendus. [129]



***Deuxième partie :  
Infection pulmonaire  
à CMV***

## **I- ACTUALITES EPIDEMIOLOGIQUES**

### **A. Prévalence**

Des signes respiratoires sont mis en évidence variant d'une simple toux sèche retrouvée chez 30% des patients à de très exceptionnels cas de pneumopathie interstitielle hypoxémiante.

Environ 0% à 6% des adultes qui présentent une infection à CMV comme un syndrome de mononucléose développent une pneumonie.

Une étude a révélé que la prévalence de la pneumonie à CMV chez les patients immunocompétents est de 19%.

La pneumonie à CMV est détectée à la radiographie pulmonaire et n'a aucune signification clinique, disparaissant rapidement avec la disparition de l'infection primaire.

Une pneumonie à CMV potentiellement mortelle intéresse surtout les patients immunodéprimés. [57,58,59,60,90]

Le taux le plus élevé de pneumonie à CMV, ainsi que la plus grande gravité, surviennent chez les receveurs de transplantation pulmonaire, qui courent un risque global de 50% de développer une maladie à CMV (infection ou maladie).

### **B. Les principales circonstances de diagnostic :**

En plus des modes de transmission usuels : aérienne, accidents d'exposition, les sécrétions, transmission sexuelle et verticale on cite :

## **1. En post transfusion sanguine :**

L'histoire de l'infection à CMV chez les patients hospitalisés en réanimation adulte est indissociable de la pratique transfusionnelle péri-opératoire.

Ainsi, à la fin des années 1980, Domart et al. [63] avaient fait le diagnostic d'infection à CMV chez 23 patients parmi 115 non immunodéprimés (20 %) présentant une médiastinite à la suite d'une chirurgie cardiaque. Seuls 8 des 23 patients étaient CMV séropositifs.

Le mécanisme avancé était donc essentiellement la primo-infection liée à la transfusion périopératoire [63]. Le risque transfusionnel est actuellement très limité depuis la transfusion de produits déleucocytés. [64,65]

## **2. Don de sang de cordon**

L'infection à CMV est définie comme cause principale de morbidité et mortalité chez les receveurs séropositifs du sang de cordon.

De nouvelles stratégies de prophylaxie et thérapie sont une priorité chez cette population de patients. La surveillance au PCR permet une détection plus précoce de la réactivation.

### **3. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

C'est une raison principale de morbidité et de mortalité [94].

Notamment chez les receveurs séropositifs au Cytomégalovirus, quel que soit le statut du donneur avec un risque d'infection à CMVH entre 31 et 76 % et de maladie jusqu'à 17 %.

Les autres facteurs sont la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), l'intensité du déficit immunitaire, la greffe à partir d'un donneur non apparenté et un antécédent d'infection à CMVH.

Les dernières années ont vu augmenter le nombre de patients à risque de CVMH. Cela peut s'expliquer par l'augmentation du nombre de patients CMVH séropositifs, cette augmentation étant liée à l'augmentation du nombre de patients âgés (> 30 % ont plus de 60 ans) sachant que la séroprévalence augmente avec l'âge.

Parallèlement, on constate une augmentation de la proportion de receveurs séropositifs de donneurs séronégatifs (augmentation des donneurs non appariés, plus jeunes) et une augmentation des greffes haploidentiques, à risque CMVH accru.

Dans le cadre des autogreffes, le risque d'infection à CMVH est de l'ordre de 30 à 50 % tandis que le risque de développer une maladie est inférieur à 1 %.

#### **4. Transplantation cardiaque**

CMV est le virus le plus commun pathogène rencontré au cours des trois premiers mois suivant transplantation. L'incidence de la pneumonie à CMV après la transplantation cardiaque varie de 0,8% à 6,6%.

La prévention de l'infection à CMV vise à réduire l'incidence de la maladie à CMV, en particulier dans le groupe à haut risque de CMV donneur positif / receveur négatif (D + / R-). [114,115]

## 5. Greffe de moelle osseuse

**Tableau III:** Fréquence de la pneumonie à CMV et mortalité associée chez 795 adultes ayant reçu une greffe de moelle osseuse autologue [67]

|                                       | Total | % de la pneumonie à CMV | % de la mortalité Associée |
|---------------------------------------|-------|-------------------------|----------------------------|
| <b>Maladie sous-jacente</b>           | 795   | 2%                      | 31%                        |
| <b>Malignités hématologiques :</b>    | 454   | 3,1%                    | 36%                        |
| • Leucémie aigüe lymphoblastique      | 7     | 14,3%                   | 100%                       |
| • Myélome multiple                    | 65    | 7,7%                    | 20%                        |
| • Leucémie aigüe Myéloblastique       | 14    | 7,1%                    | 100%                       |
| • Lymphome non hodgkinien             | 215   | 2,8%                    | 33%                        |
| • La leucémie lymphocytaire chronique | 36    | 2,8%                    | 0%                         |
| • La maladie de Hodgkin               | 103   | 0%                      | 0%                         |
| • Leucémie myéloïde chronique         | 14    | 0%                      | 0%                         |
| <b>Tumeurs solides</b>                | 341   | 0,6%                    | 0%                         |
| • Cancer de sein                      | 290   | 0,7%                    | 0%                         |
| • Autres                              | 51    | 0%                      | 0%                         |
| <b>Radiothérapie du thorax</b>        | 62    | 1,6%                    | 0%                         |

❖ On note une fréquence plus élevée de pneumonies à CMV et de mortalités associées au cours des pathologies hématologiques malignes par rapport aux tumeurs solides après la greffe de moelle osseuse

## C. Facteurs favorisants :

### 1. Facteurs de risque du CMV en greffe d'organe solide

**Tableau IV:** Facteurs de risque du CMV en greffe d'organe solide.

|                                               | Risque élevé                                                | Risque intermédiaire                                       | Risque faible       | Commentaires                                        |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Statut sérologique</b>                     | D+/R-                                                       | D+/R+, D-/R+                                               | D-/R-               | Tous les tests ne sont pas équivalents              |
| <b>Immunosuppresseurs</b>                     | Sérum antilymphocytaire (thymoglobuline, alemtuzumab, OKT3) | MMF, azathioprine, tacrolimus, ciclosporine, CS haute dose | CS, inhibiteur mTOR | Risque élevé avec tous les traitements à forte dose |
| <b>Organe greffé</b>                          | Poumon, pancréas, intestin                                  | Cœur, tissu composite                                      | Foie, rein          | Corrélié aux forts niveaux d'immunosuppression      |
| <b>Réponse cellulaire spécifique anti-CMV</b> | Faible                                                      | Intermédiaire                                              | Élevée              | Données encore limitées                             |

CS : corticostéroïdes, MMF : mycophénolate mofétil, OKT3 : muromonab-CD3

Le risque de maladie à CMVH dépend de nombreux facteurs tels que le type d'immunosuppression (utilisation de sérum antilymphocytaire), le type d'organe greffé (le poumon, l'intestin et le pancréas étant à plus haut risque) [92] et une faible réponse immunitaire cellulaire spécifique anti-CMVH [93].

### 2. BPCO et CMV pulmonaire

Des études rapportent que la survenue d'une pneumopathie sévère à CMV pourrait être favorisée par l'existence d'une BPCO par le biais de l'inflammation locale. [103]

### **3. Pneumonie à CMV chez les patients VIH positifs**

C'est l'infection virale la plus courante responsable de morbidité et de mortalité dans le sida, les séries autopsiques faisant état d'infection à CMV dans 41% à 81 % des cas,[107] avec un taux de mortalité chez les patients atteints de près de 19 %.[108] Généralement, suite à la réactivation d'une infection latente, l'infection pulmonaire à CMV survient chez des patients ayant un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm<sup>3</sup> et probablement sur un poumon aux antécédents d'infections par d'autres germes.[109]

### **4. La réactivation du CMV par un traitement médical**

#### **4.1 Réactivation par l'anticorps monoclonal « l'alemtuzumab »**

Selon des rapports récents, un risque élevé de réactivation des maladies opportunistes a été remarqué notamment la pneumonie à CMV qui a été largement signalé, chez les patients traités par alemtuzumab pour des troubles lymphoprolifératifs ou pour la sclérose en plaque. [104,105]

#### **4.2 Pneumonie à Cytomégalo virus chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin**

La pneumonie à CMV doit être suspectée dans les maladies inflammatoires de l'intestin chez les patients qui présentent la fièvre et la tachypnée, surtout si cette dernière s'aggrave et / ou est associée à une dyspnée.

Selon des études récentes, ceci est dû aux thiopurines, qui est considéré comme un traitement standard des maladies inflammatoires de l'intestin, et facteur de réactivation des infections virales, notamment le CMV. [112]

## II- ACTUALITES DIAGNOSTIQUES DES PNEUMOPATHIES A CMV

### A. Signes cliniques d'orientation :

#### 1. Chez l'enfant ou l'adulte immunocompétent

L'infection à CMVH reste généralement asymptomatique. Cependant, dans 8 à 10 % des cas, essentiellement à l'occasion d'une primo-infection, des manifestations cliniques peuvent apparaître.

Chez l'adulte ou le grand enfant, la forme symptomatique la plus typique correspond à une fièvre isolée ou un syndrome pseudo-grippal avec fièvre persistante, asthénie, myalgies et adénopathies cervicales. La primo-infection à CMVH peut cependant aboutir à des manifestations cliniques moins fréquentes. L'implication de la primo-infection à CMVH a aussi été mise en évidence dans 5 à 10 % des cas de syndrome de Guillain-Barré.

**Tableau V:** Manifestations cliniques chez l'immunocompétent [41]

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Asthénie              | 79 |
| Fièvre > 39 °C        | 76 |
| Céphalées             | 51 |
| Myalgies              | 46 |
| Sueurs                | 40 |
| Frissons              | 40 |
| Splénomégalie         | 36 |
| Adénopathies          | 21 |
| Toux                  | 21 |
| Douleurs abdominales  | 21 |
| Pharyngite            | 14 |
| Diarrhée              | 9  |
| Hépatomégalie         | 7  |
| Rash                  | 6  |
| Amaigrissement > 10 % | 5  |
| Ictère                | 2  |

## **2. Chez les sujets immunodéprimés**

Même chez les individus immunodéprimés, l'infection peut n'avoir aucune traduction clinique et se limiter à la présence d'un ou plusieurs marqueurs virologiques de multiplication virale signant l'infection active.

La maladie à CMV associe des marqueurs virologiques d'infection active et un syndrome clinique infectieux isolé ou accompagné d'une atteinte viscérale.[148]

Les symptômes ne sont pas spécifiques et comprennent une toux sèche, un essoufflement, une dyspnée à l'effort, une altération de l'état générale et la fièvre.[66]

## **3. Chez la femme enceinte**

La majorité des infections à CMV chez la femme enceinte sont asymptomatiques.

Seules 25% des femmes enceintes sont symptomatiques lors de la séroconversion.

Ces manifestations sont aspécifiques et modérées comme une fébricule (60.2%), une asthénie (48.8%), des céphalées (26.5%), des myalgies, un syndrome pseudo grippal. [79,80]

## **4. Chez le nouveau-né**

Lors d'une étude de 156 cas de nouveaux nés avec suspicion d'infection congénitale à CMV dans le service de réanimation néonatale (PV) de l'hôpital d'enfant de Rabat du CHU Ibn Sina, on a pu décrire des symptômes respiratoires pour 31 nouveau-nés à type de dyspnée, de détresse respiratoire, de pneumopathie, de dysplasie broncho-pulmonaire, et d'hypertension artérielle pulmonaire. [78]

## B. Signes biologiques d'orientation

- Hémogramme normal ou apparition, après quelques jours de fièvre d'une leucocytose modérée (10 à 15 000 par mm<sup>3</sup>).
- Lymphomononucléose constante et traduite par l'inversion de formule lymphocytaire (40 à 80 % de lymphocytes)
- Réaction de Paul et Bunel négative
- VS normale ou peu accélérée
- Hypergammaglobulinémie fréquente, de type IgM, polyclonale.
- Hypertransaminasémie, essentiellement sur les TGP [41]

**Tableau VI:** Manifestations biologiques de l'infections au CMVH [61].

| Signes biologiques         | Fréquence (%) |
|----------------------------|---------------|
| Lymphocytes activés        | 98            |
| TGO > N                    | 85            |
| TGP > N                    | 85            |
| LDH > N                    | 81            |
| VS > 10 mm                 | 69            |
| CRP > 5 mg/l               | 67            |
| Phosphatases alcalines > N | 38            |
| Hémoglobine < 12 g/dl      | 26            |
| Bilirubine totale > N      | 18            |
| Plaquettes < 100 000       | 2             |

TGO : transaminase glutamique oxaloacétique ; TGP : transaminase glutamique pyruvique ; LDH : lactodéshydrogénase ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C réactive.

## C. Signes radiologiques d'orientation

### 1. Radiologie thoracique :

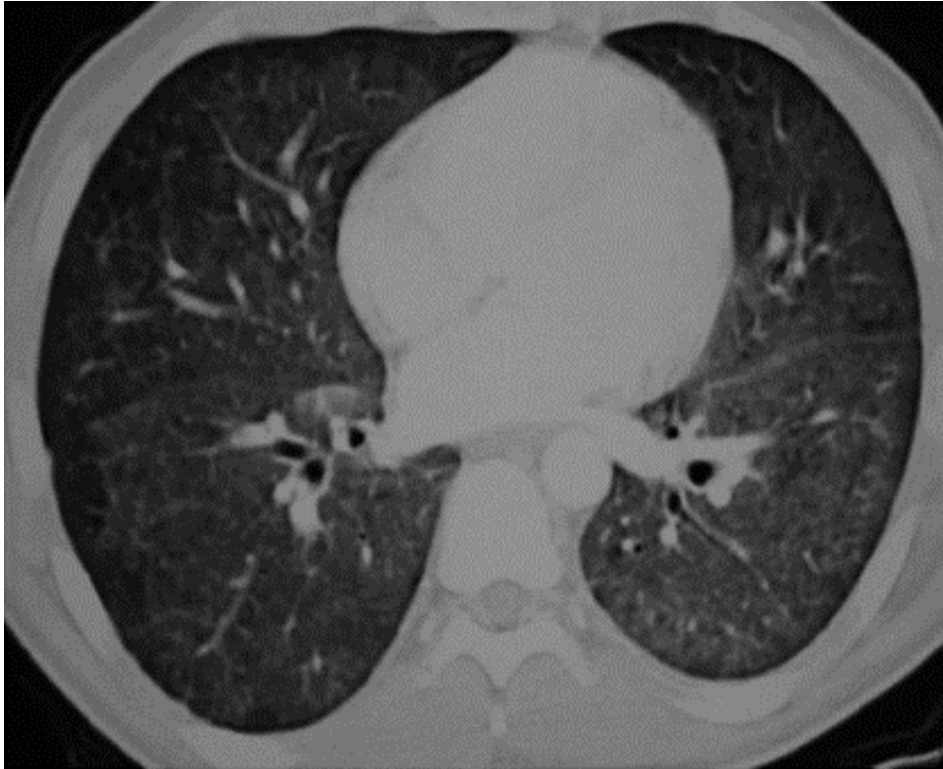
Le schéma ci-dessous objectif une atteinte bilatérale plurifocale et des condensations alvéolaires mal systématisées à contour flous, plages de verre dépoli et +/-micronodules centro-lobulaires et une atteinte bronchiolaire. [77]



**Figure 18:** Pneumopathie à CMV chez un patient traité pour leucémie aigüe lymphoblastique [77].

## 2. Scanner thoracique

Le scanner thoracique met en évidence une augmentation focalisée de la densité du parenchyme pulmonaire sans effacement des contours vasculaires, image typique du verre dépoli. [77]



**Figure 19:** Scanner thoracique d'un sujet atteint d'une pneumonie à CMV [77].

## **D. Diagnostic virologique de confirmation**

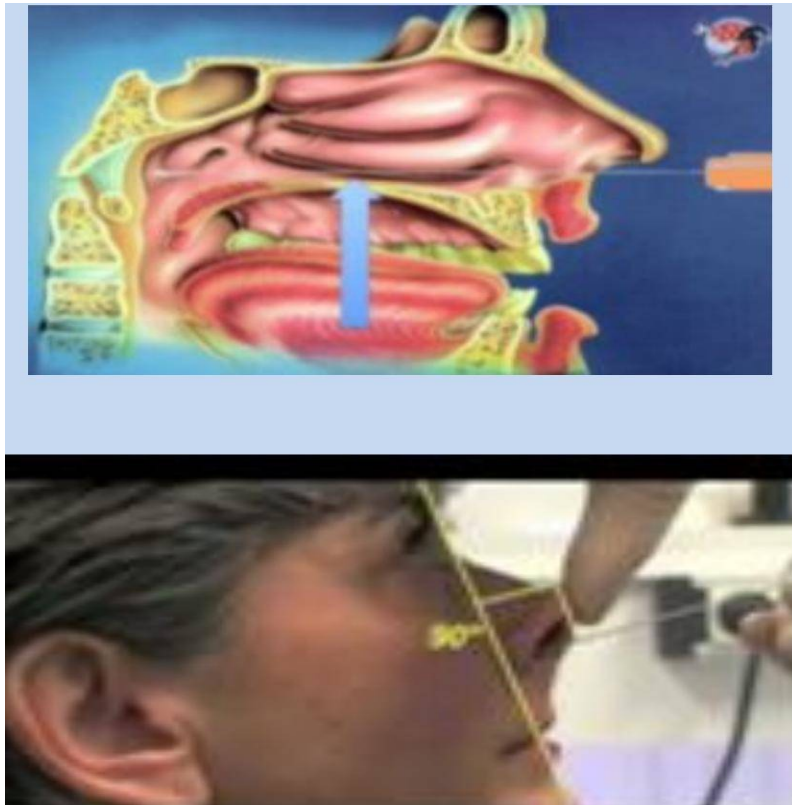
### **1-Prélèvements :**

#### **1.1 Prélèvements Respiratoires :**

##### **a. Ecouvillonnage nasopharyngé :[133]**

Se fait au lit du malade selon les étapes suivantes :

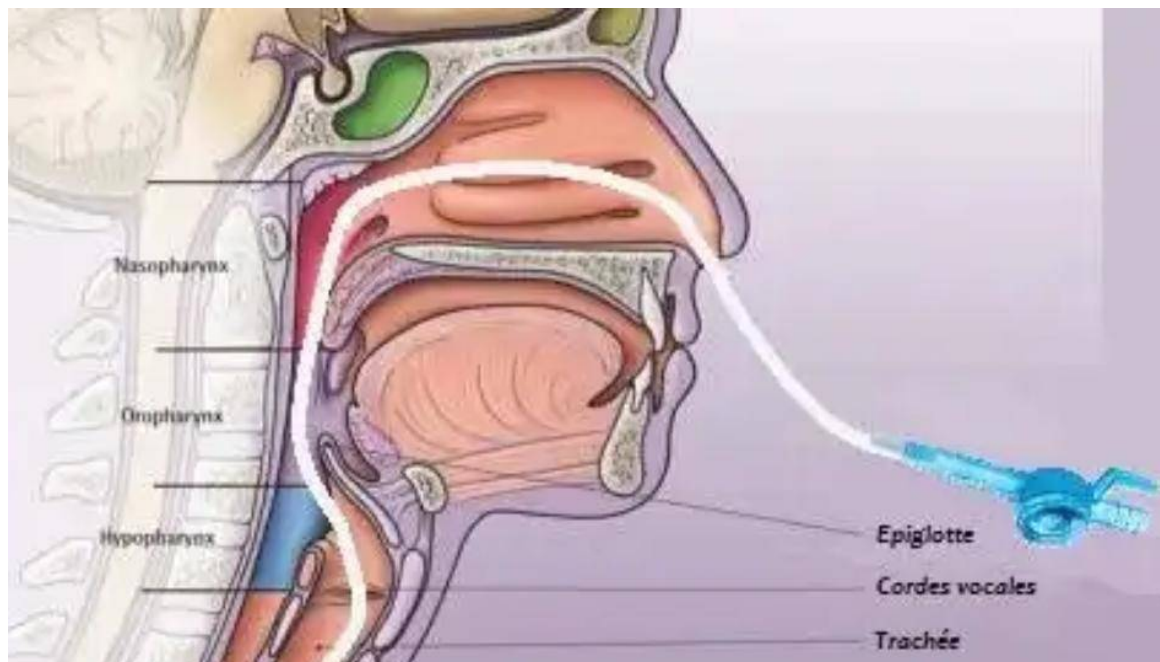
- Hygiène des mains par friction hydroalcoolique.
- Port d'équipement de Protection Individuelle (EPI) pour l'opérateur
- (Masque chirurgical, gants à usage unique, lunettes de protection).
- Réalisation Ecouvillonnage endo-nasal (nasopharyngé).
- Résident assis, dos contre le dossier du siège, inclinaison de la tête en arrière.
- Soulever la pointe du nez pour dégager l'orifice narinaire.
- Tenir l'écouvillon par l'extrémité distale de la tige et l'insérer perpendiculairement au plan de la face, sans toucher l'orifice narinaire.
- Suivre le plancher de la fosse nasale.
- Tourner l'écouvillon avant le retrait.
- Traiter le prélèvement selon le dispositif utilisé et les recommandations du fabricant (procédure, lecture du résultat...).



**Figure 20:** Ecouvillonnage nasopharyngé [133]

#### **b. Aspiration bronchique : [132]**

- D'abord on désobstrue les VAS à travers la sonde d'aspiration et un pince stop vide puis on assure une position convenable du patient (demi-assis).
- Le matériel doit être obligatoirement stérile.
- On commence par l'introduction de la sonde à travers le nez et on aspire puis répéter la même procédure deux à trois reprises.
- Rincer le système qui assure l'aspiration
- La sonde utilisée est jetable et s'assurer de garder une bonne hygiène des mains.



**Figure 21:** Aspiration bronchique [134]

### **c. Lavage Bronchoalvéolaire : [131]**

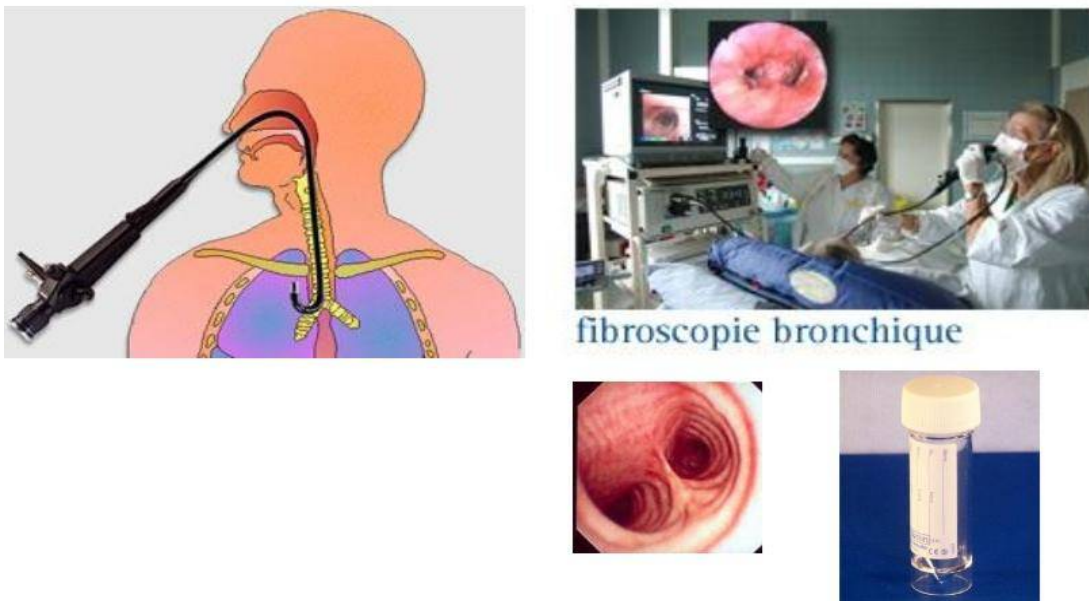
Techniques de prélèvement de matières biologiques consistant à injecter du sérum physiologique dans une partie de l'appareil respiratoire et à le retirer par aspiration en vue d'examens cytologique et bactériologique.

Le matériel :

- 2 flacons stériles
- Une seringue de 20 cc
- Sérum physiologique stérile
- Endoscope pédiatrique (ou à défaut mais en pratiquant à l'aveugle, des sondes urinaires stériles)
- Sondes endotrachéales de différentes tailles

## La technique

- Sous AG, insérer la sonde endotrachéale et gonfler le ballonnet.
- Passer l'endoscope (ou à défaut une sonde urinaire stérile) dans la lumière de la sonde jusqu'aux bronches.
- Monter la seringue de 20 cc à l'extrémité du bronchoscope ou de la sonde
- Injecter une quantité adaptée en fonction du sujet (15 à 40 cc chez le chien - 3 à 5 cc/kg chez le chat) de sérum physiologique stérile et réchauffé (37°C).
- Réaspirer immédiatement et doucement à l'aide de la seringue
- Conserver le liquide dans un flacon stérile.



**Figure 22:** Lavage bronchoalvéolaire [135]

#### **d. Biopsie pulmonaire :**

##### **❖ Biopsie transpariétale [145]**

Elle est faite par une assistance radiologique (scanner ou écho), son concept se résume sur l'introduction d'une aiguille stérile vers la lésion.

La durée de cet examen est de dix à trente minutes, le patient doit être allongé et la région ciblée au niveau de la peau doit être stérile.

##### **Biopsie transbronchique [136,137,138]**

Les modalités pratiques de réalisation des biopsies transbronchiques sont les suivantes :

- Réaliser une anesthésie locale naso-laryngée et trachéo-bronchique soigneuse,
- Repérer au bronchoscope souple le segment à biopsier
- Pousser la pince à biopsie en position fermée jusqu'à perception d'une résistance,
- Retirer alors la pince de 1 à 2 cm,
- Ouvrir la pince,
- Repousser lentement la pince jusqu'à perception d'une résistance,
- Refermer la pince,
- Retirer la pince avec le fragment biopsié en laissant le bronchoscope dans le territoire biopsié (mouvement de « trombone ») de manière à aspirer une éventuelle hémorragie endobronchique.

Le bronchoscope doit être ainsi laissé en place jusqu'à arrêt complet du saignement.

Si l'étape 3 déclenche une douleur d'irritation pleurale, il est recommandé de retirer la pince de quelques centimètres et de la repositionner dans un autre segment.

Classiquement, la fermeture de la pince à biopsie doit être réalisée en fin d'expiration. Cependant, la rentabilité des Biopsies Transbronchiques est équivalente sans tenir compte du temps respiratoire.

### **❖ Biopsie chirurgicale [146]**

Le patient est positionné en décubitus dorsal, un billot est placé le long de l'omoplate homolatérale à la biopsie afin de l'incliner de 15 degrés environ.

Le membre supérieur homolatéral est maintenu en abduction, l'avant-bras replié au-dessus de la tête. Un électro coagulateur monopolaire mobile est indispensable pour parfaire l'hémostase.

Une thoracotomie antérolatérale d'environ dix centimètres est réalisée dans le cinquième espace intercostal, l'accès étant facilité par un petit écarteur.

Une exploration du parenchyme pulmonaire et de la cavité pleurale est réalisée. Le liquide pleural est présent chez deux tiers des patients) est prélevé, évacué et quantifié. La manipulation du tissu pulmonaire doit être extrêmement soigneuse pour éviter toute brèche alvéolaire.

Elle est le plus souvent effectuée au niveau de la lingula, du lobe moyen ou des lobes inférieurs. La biopsie est effectuée à la pince mécanique à agrafage linéaire TLC 75™ (Ethicon endosurgery) ou MultifireGIA 60™ (Autosuture industry).

Le respirateur doit être momentanément déconnecté, ceci afin de limiter l'épaisseur des tissus pour assurer une meilleure aérostatase.

Deux drains, un antérieur et un postérieur, sont insérés. La paroi thoracique est refermée plan par plan, le plus souvent sans drainage pariétal.

La durée moyenne de l'intervention est de trente minutes.

Les drains sont placés en aspiration par système aspiratif étanche et irréversible. Une radiographie thoracique de contrôle est réalisée au terme de la procédure.

## **1.2 Prélèvements extra-respiratoires : [139]**

### **a. Prélèvement sanguin**

D'abord désinfecter le site défini idéal pour le prélèvement, puis interrompre la circulation sanguine dans le membre à l'aide d'un garrot tout en gardant le bras étendu, et le tube prêt, puis on insère l'aiguille dans la veine. Ensuite on introduit le tube selon type de prélèvement (sec ou EDTA) et on le remplit. Finalement on retire l'aiguille délicatement.



**Figure 23:** Les modalités du prélèvement sanguin [139]

## **2. Transport et conservation [140]**

### **2.1 Écouvillonnage nasopharyngé :**

Le milieu de transport idéal varie entre deux et six degrés de température avec une durée maximale de 36 h.

### **2.2 Aspiration bronchique**

Pareil à l'écouvillonnage, Le milieu de transport idéal varie entre deux et six degrés de température avec une durée maximale de 36 h.

### **2.3 Lavage bronchoalvéolaire :**

Conserver dans un tube stérile à une température variante entre deux et six degrés, si la durée du transport atteint un intervalle maximal de 36 heures.

### **2.4 Biopsie pulmonaire**

Si le prélèvement sera utilisé pour des explorations de biologie moléculaire, vaut mieux le fixer dans le formol et le congeler dans l'azote liquide.

Par contre il est interdit de le fixer s'il sera usé pour des cultures cellulaires.

### **2.5 Prélèvement sanguin**

Les cultures cellulaires : Usage d'anticoagulant.

Pour rechercher/quantifier des génomes viraux : usage de citrate ou EDTA ;

La sérologie : usage d'un flacon sec et conserver de vingt-quatre à quarante-huit heures dans une température variante entre deux et six degrés.

### **3. Techniques de diagnostic**

#### **3.1 Quantification de l'ADN génomique viral (PCR) : [148]**

Rapide et adaptée aux grandes séries, la PCR quantitative en temps réel est l'outil majeur recommandée pour le diagnostic et le suivi des patients.

Elle permet de mettre en évidence les infections actives (primo-infection ou infection secondaire). La charge virale sanguine est mesurée dans le sang total ou le plasma. Ces deux compartiments sont recommandés, même si la PCR dans le sang total est plus sensible que la PCR dans le plasma.

Pour permettre de standardiser et comparer les résultats des nombreuses troupes diagnostiques disponibles, le NIBSC (National institute for biological standards and control) commercialise depuis 2010 un standard international OMS pour le CMV. Les résultats peuvent désormais être exprimées en UI. Toutefois, il est recommandé d'effectuer le suivi virologique d'un patient donné dans le même laboratoire avec la même technique diagnostique et à partir du même compartiment.

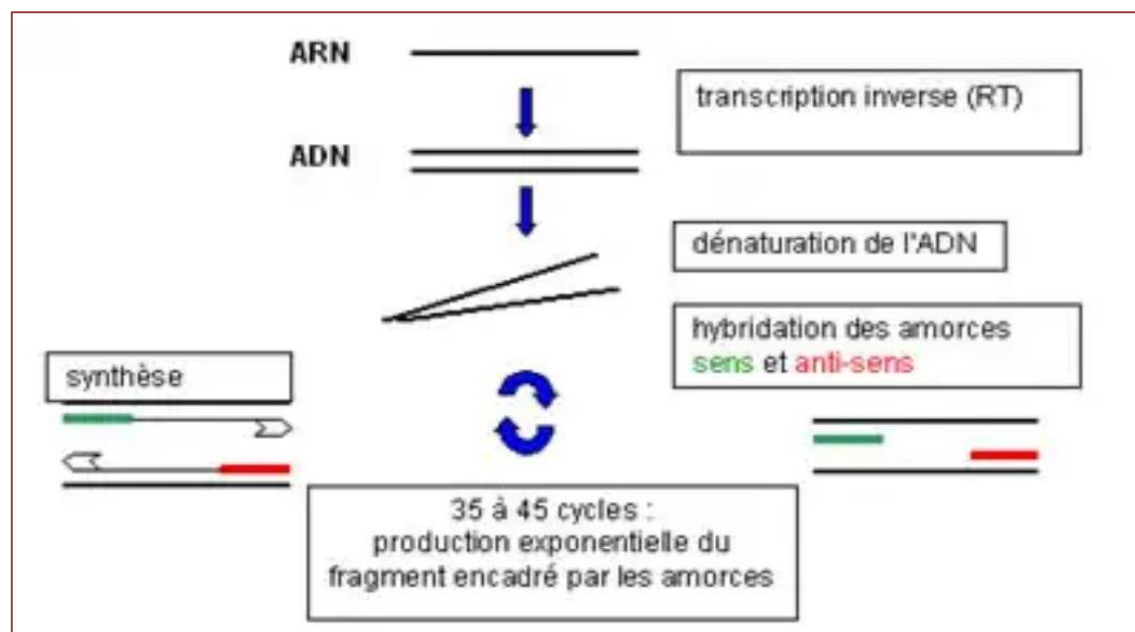


Figure 24: Principe du PCR [130].

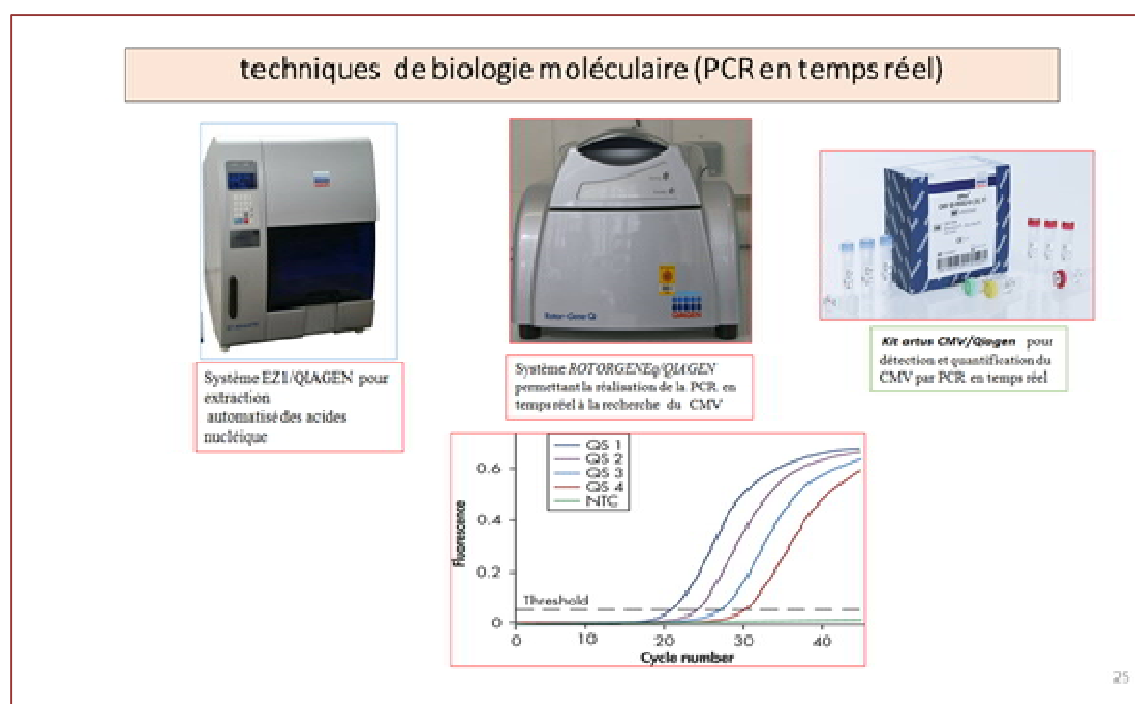


Figure 25: Outils et kits utilisés pour détection du CMV par PCR en temps réel à l'HMIMV de Rabat

### **3.2 Méthode immuno-enzymatique (ELISA)**

Le statut sérologique d'un individu vis-à-vis du CMV est déterminé par la recherche des IgG spécifiques sur un seul échantillon de sérum.

Il permet d'évaluer le risque de survenue d'une primo-infection ou d'une infection secondaire chez les donneurs de sang, d'organes ou de CSH avant la greffe ainsi que chez les receveurs.

La primo-infection est démontrée au mieux par une séroconversion observée à partir de 2 sérums prélevés à 15j d'intervalle.

En l'absence d'un prélèvement précoce, la mesure de l'avidité des IgG anti CMV peut aider à distinguer une primo-infection d'une infection secondaire (utile surtout chez la femme enceinte). La présence d'IgM spécifiques ne signe pas toujours une primo-infection : les IgM peuvent être détectées à l'occasion d'une infection secondaire (réactivation ou réinfection) et peuvent persister plusieurs mois après l'épisode aigu.[148]

Cette méthode trouve sa place essentiellement lors du bilan prégreffe, qui repose sur le dosage des IgG spécifiques du CMVH tandis que le suivi de ces patients repose sur l'évaluation de la charge virale dans le sang, ou le plasma. [91]

Cette technique permet une détection minutieuse grâce aux anticorps monoclonaux, en plus du fait qu'elle est très accessible.

Le souci de cette technique c'est la contrainte de température et le pH, en plus de l'efficacité minime par rapport à la technique RIA.[141]

### **3.3 Test Quantiféron CMV**

Pour la détection de l'IFN- $\gamma$ , différents tests ont été développés mais tous ne présentent pas la même facilité d'utilisation.

Le Quantiféron-CMV® (Qiagen) est un test commercialisé permettant la détection par technique Elisa de la production d'IFN- $\gamma$  relargué par les lymphocytes T CD8+ après stimulation par des antigènes de CMVH. Il est composé de trois tubes contenant respectivement des antigènes de CMVH (tube antigène), des antigènes non spécifiques du CMVH (tube mitogène) et sans antigène (tube nul).[95]

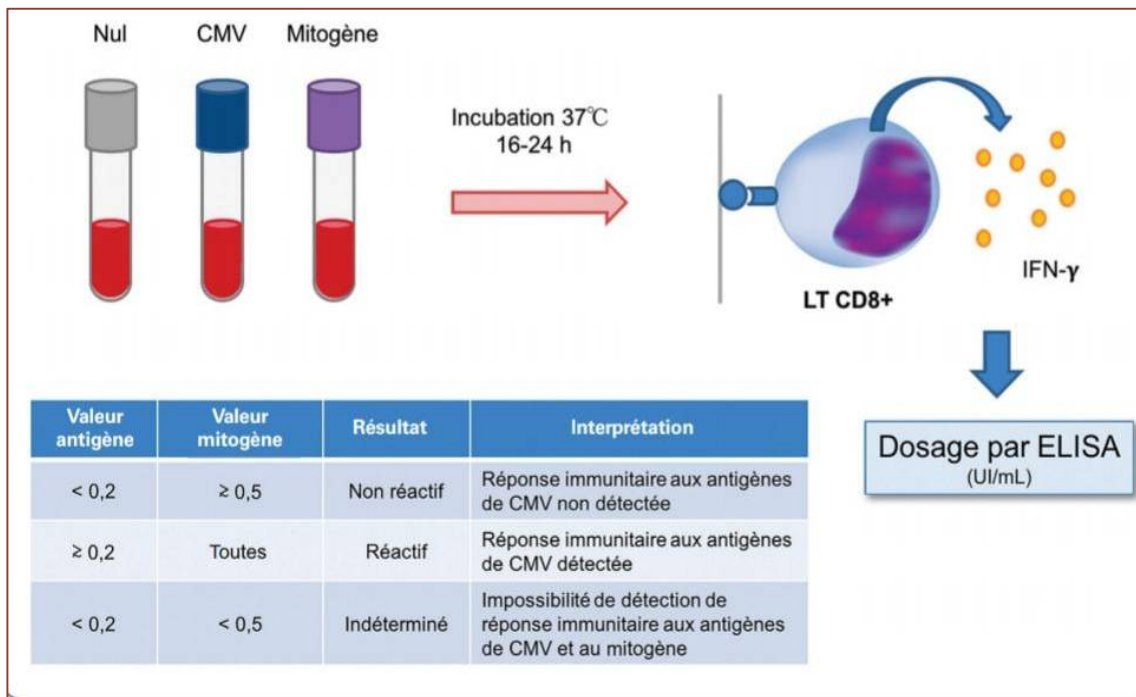
Après prélèvement, les trois tubes doivent être incubés à 37 °C pendant seize heures avant d'être centrifugés pour analyser le plasma.

Ce test a été évalué dans le cadre d'études cliniques sur des patients transplantés présentant un risque élevé de CMVH et s'est révélé prédictif de la maladie [95].

Par ailleurs, la dynamique des réponses cellulaires T peut être utilisée comme outil de surveillance dans une stratégie préemptive.

Le tube mitogène permet d'évaluer la réponse immune globale du patient, et sa positivité témoigne de la bonne réalisation du test (notamment de la phase d'incubation) et d'un nombre satisfaisant de lymphocytes chez le patient.

Le risque lié au protocole est celui des prélèvements sanguins de routine dans le cadre desquels se fera la collection biologique. Il n'y a donc pas de risque supplémentaire lié au protocole.[142]

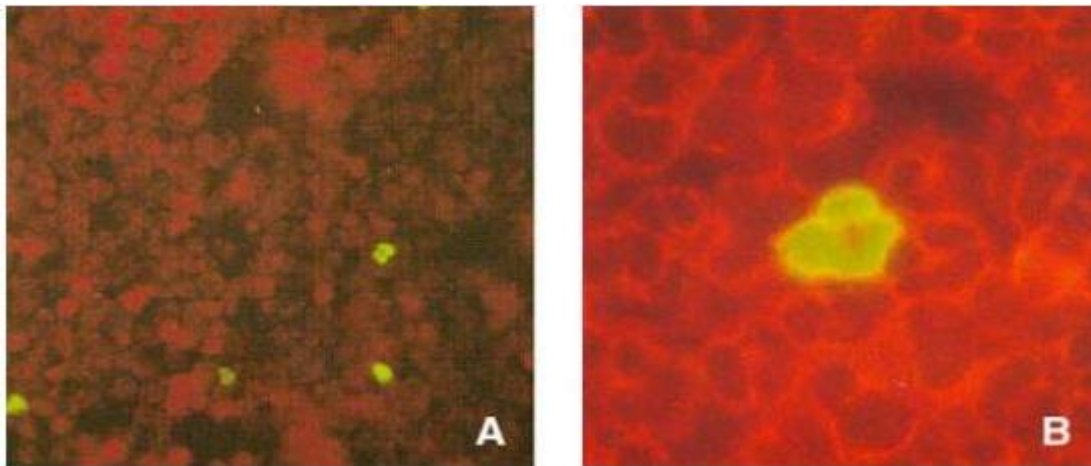


**Figure 26:** principe et interprétation du Quantiféron cmv [142]

### 3.4 Détection des antigènes viraux [148] :

L'antigénémie pp65 correspond à la détection de la p UL83 (pp65) dans le noyau des polynucléaires du sang circulant par immunofluorescence. Le résultat semi-quantitatif est exprimé en nombres de cellules positives pour  $2 \times 10^6$  leucocytes examinés.

Ce test, qui n'est pas adapté aux grandes séries et qui est pris en défaut chez les individus greffés de CSH en aplasie médullaire est désormais abandonné au profit des techniques plus sensibles de biologie moléculaire. Il reste toutefois utilisé dans les pays aux ressources limités.



**Figure 27:** Détection des antigènes viraux du CMV en immunofluorescence [47]

### **3.5 Culture cellulaire [148] :**

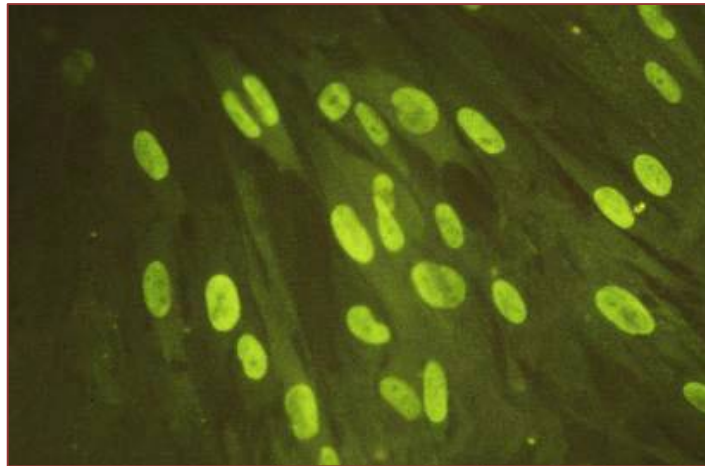
Sauf s'il s'agit d'un tube de sang hépariné, le prélèvement doit être acheminé sur milieu de transport virologique pour assurer la conservation du pouvoir infectieux du virus.

Il est mis en culture de préférence de fibroblastes embryonnaires humains en monocouche d'au moins 48h.

Cet examen reste indispensable pour conserver et caractériser les souches virales. La culture rapide associe une centrifugation de l'inoculum sur les fibroblastes à la détection par immunocytochimie des antigènes très précoces synthétisés au cours du premier cycle de multiplication après 24 à 48h d'incubation.

Le souci de cette technique c'est qu'elle n'est pas assez pratique vu qu'elle est lente et sa sensibilité est limitée.

On a développé une technique de culture rapide : après inoculation et incubation de l'échantillon sur les MRC5, on recherche des protéines précoces du CMV par immunoperoxydase au bout de 48h de culture.



**Figure 28:** Multiplication du CMV en culture cellulaire [118]



**Figure 29:** Culture cellulaire : lecture de l'effet cytopathogène au microscope [118]

### 3.6 Examen cytologique et histologique :[148]

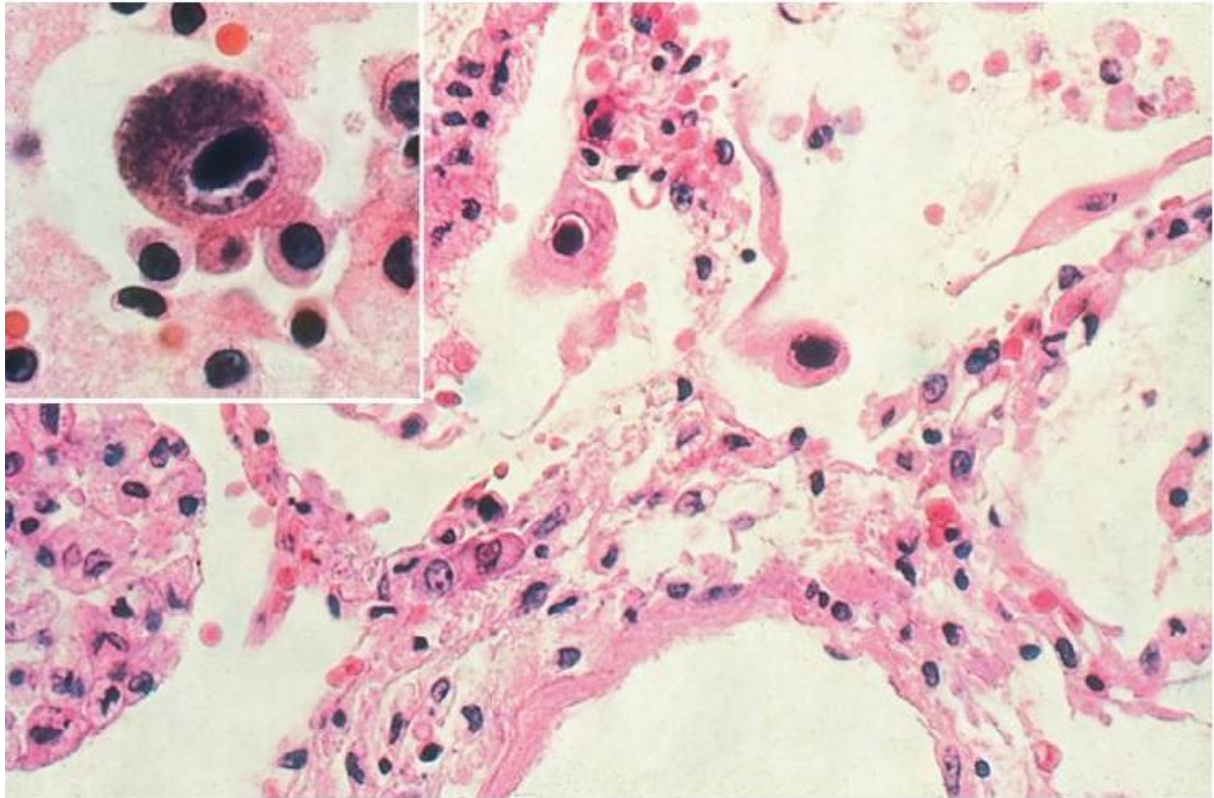
Il recherche les cellules infectées caractéristiques par leur grande taille et la présence d'inclusions intracytoplasmiques et intranucléaires. L'inclusion nucléaire peut être séparée de la membrane nucléaire par un halo clair réalisant l'image en œil de hibou. L'examen est effectué sur des frottis, des lames de cytocentrifugation à partir de liquide de LBA ou liquide amniotique, et sur des appositions sur lames ou des coupes de biopsie d'organe. Il témoigne de la présence d'un ECP in vivo ; mais il est peu sensible. L'identification du CMV peut être confirmée par immunofluorescence, immunoperoxydase ou immunohistochimie à l'aide d'anticorps spécifiques.

Limites :

- Absolue : Patient non coopérant
- Relative : Anomalies de coagulation, Hémophilie, Coagulopathie de consommation  
Traitement antiagrégant plaquettaire, Traitement anticoagulant  
Thrombopénie ( $< 100\,000/\text{mm}^3$ )  
Hypertension artérielle pulmonaire sévère  
Toux incoercible pendant la bronchoscopie

**Figure 30:** Les contres indications de la biopsie pulmonaire [143]

Les complications les plus fréquentes de la biopsie pulmonaire est la survenue d'un pneumothorax, hémorragie pulmonaire ou mortalité due à une hémorragie massive. [136]



**Figure 31:** Pneumonie à CMV : aspect typique en œil de hibou [75]

### 3.7 Comparaison des techniques de diagnostic de l'infection à CMV

**Tableau VII:** tableau comparatif des techniques utilisés dans le diagnostic de l'infection pulmonaire à CMV [68]

| Technique               | Sensibilité | Spécificité | Rapidité | Quantification |
|-------------------------|-------------|-------------|----------|----------------|
| Culture conventionnelle | +           | +++         | 0        | + <sup>a</sup> |
| Culture rapide          | ++          | +++         | ++       | ++             |
| Détection d'antigène:   |             |             |          |                |
| biopsies/LBA            | +           | ++          | +++      | + <sup>a</sup> |
| antigénémie             | ++          | +++         | +++      | +++            |
| ADN viral:              |             |             |          |                |
| qualitatif              | +++         | +++         | +++      | 0              |
| quantitatif             | ++          | +++         | +++      | +++            |
| ARN messenger           | ++          | ++          | ++       | 0              |

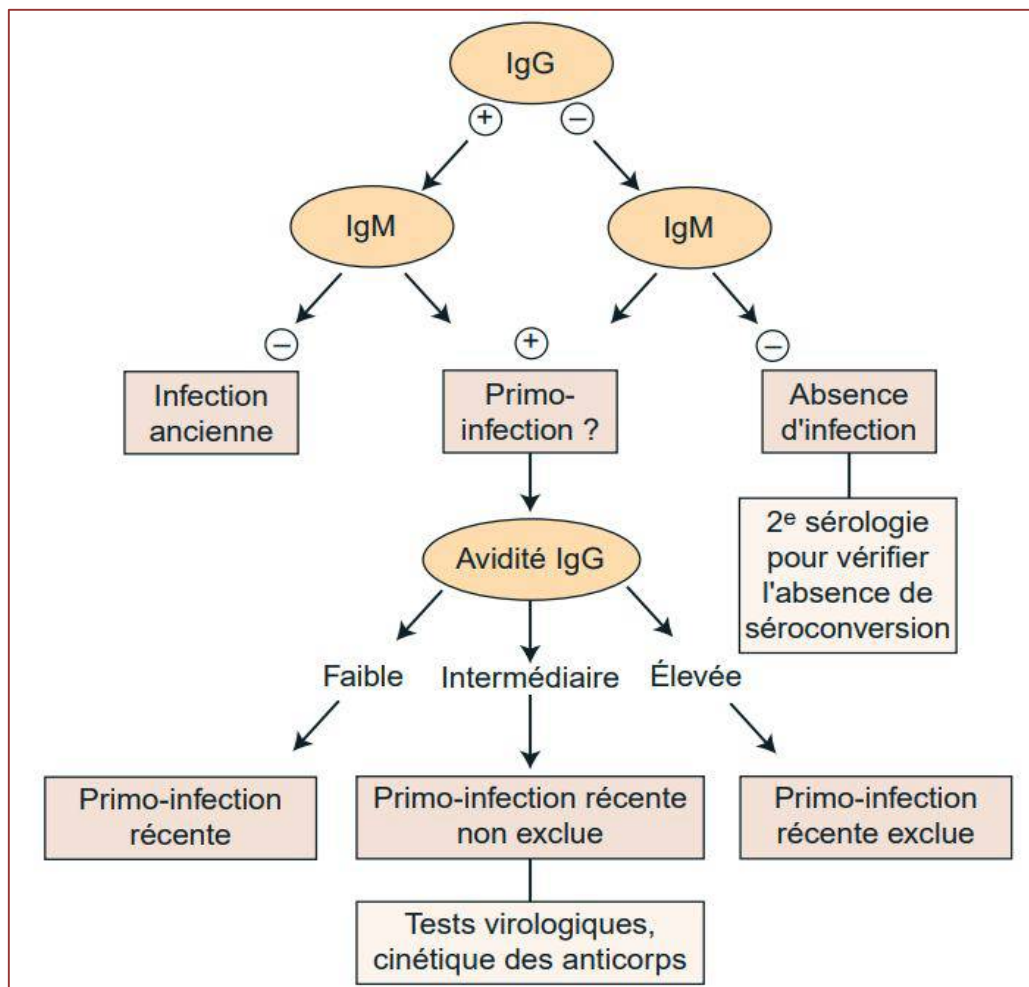
LBA : lavage bronchoalvéolaire ; ARN : acide ribonucléique.

## 4. Démarche pratique de diagnostic :

### 4.1 Diagnostic chez le sujet immunocompétent

#### 4.1.1 Sérodiagnostic

Le sérodiagnostic est l'examen clé de diagnostic du CMV, il permet la mise en évidence d'IgM typiques du CMV, la positivité de ces derniers est un élément de confirmation de la présence d'une primo-infection [81].



**Figure 32:** Arbre décisionnelle devant la sérologie du CMV [82].

#### **4.1.2 Diagnostic virologique**

Le diagnostic indirect ou sérologique repose sur la recherche d'anticorps de classes IgG ou IgM dans le sérum. Il existe plusieurs techniques sérologiques rapportées dans la littérature, les tests ELISA ou EIA étant les techniques les plus utilisées.

Le diagnostic de primo-infection repose idéalement sur la mise en évidence d'une séroconversion. Cependant, en l'absence d'un sérum précoce, la détection des IgM est un apport indispensable pour le diagnostic tout en sachant que leur présence ne permet pas d'envisager la primo-infection avec certitude.

En effet, une réapparition des IgM peut être détectée lors d'une réactivation d'un virus latent ou lors d'une réinfection. Ainsi, lorsque le diagnostic de primo-infection est indispensable (par exemple chez la femme enceinte), la mesure de l'indice d'avidité des anticorps de type IgG est indispensable.

Cette technique permet de distinguer les IgG de faible avidité, synthétisées lors d'une primo-infection, des IgG de forte avidité, synthétisées lors des infections secondaires ou anciennes. Son principe repose sur une étape de lavage à l'urée qui permet de décrocher les IgG de faible avidité.

Dans le cadre de la transplantation, le sérodiagnostic permet de déterminer avant la greffe le statut immunitaire du donneur et du receveur vis-à-vis du CMVH avec la recherche des immunoglobulines type IgG. Enfin, le sérodiagnostic n'est pas adapté au suivi du patient transplanté [68,38].

## **4.2 Diagnostic chez le sujet immunodéprimé**

- La séroconversion permet la mise en évidence du virus dans le sang et faite systématiquement.
- L'apparition des IgM est fréquemment retardée lors des réactivations.
- L'effet du traitement antiviral est suivi à travers diverses techniques quantitatives.
- Le diagnostic de l'infection pulmonaire à CMV se fait grâce à des techniques différentes tel que la biopsie, le LBA, la culture du virus, et la mise en évidence des antigènes ou ADN viral. [47]

## **5. Diagnostic différentiel**

Le tableau ci-dessous envisage des différentes caractéristiques communes entre le CMV et d'autres infections virales (influenzae et Adénovirus), sur le plan clinique particulièrement, ce qui justifie la place de la sérologie et la biopsie transbronchique pour la mise en évidence d'un diagnostic de certitude.

**Tableau VIII:** diagnostic différentiel du CMV selon des données cliniques et Paracliniques.[117]

|                                               | <i>Influenza</i> | <i>Adénovirus</i>      | <i>CMV</i>                |
|-----------------------------------------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| <b>Signes cliniques</b>                       |                  |                        |                           |
| • Début de symptomatologie                    | Aigue/sévère     | Aigue/subaiguë/modérée | Aigue/subaiguë<br>Modérée |
| • Myalgies                                    |                  |                        |                           |
| • Douleur cou/dos                             | +                | +/_                    | +/_                       |
| • Fièvre                                      | +                | –                      | –                         |
| • Toux sèche                                  | +                | +                      | +                         |
| • Expectorations teintées de sang             | +                | + /_                   | +/_                       |
|                                               | +                | –                      | –                         |
| <b>Biologie</b>                               |                  |                        |                           |
| • Leucocytose                                 | –                | –                      | +/_                       |
| • Leucopénie                                  | +                | +                      | +/_                       |
| • Lymphopénie relative                        | +                | +                      | +/_                       |
| • Lymphocytose atypique                       | –                | +                      | +                         |
| • Thrombocytopénie                            | +                | +                      | +/-                       |
| <b>Radiographie pulmonaire</b>                |                  |                        |                           |
| • Infiltrat nul / minime (moins de 48 h)      | +                | +                      | +                         |
| • Infiltrats diffus bilatéraux (plus de 48 h) | +                | +/_                    | –                         |
| • Infiltrats focaux *                         | –                | +                      | –                         |
| • Hypoxémie sévère                            | +                | +/_                    | +/_                       |
| <b>Panneau viral respiratoire fluorescent</b> |                  |                        |                           |
| • Dosage d'IGM anti-Influenza                 | +                | –                      | –                         |
| • Dosage d'IGM anti adénovirus                | –                | +                      | –                         |
| • Dosage d'IGM anti CMV                       | –                | –                      | +                         |
| • PCR CMV                                     | –                | –                      | +/_                       |
| <b>Bronchoscopie diagnostique</b>             |                  |                        |                           |
| • Lavage broncho-alvéolaire                   | –                | –                      | –                         |
| • Biopsie transbronchique                     | +                | +                      | +                         |

Les diagnostics différentiels de pneumonie à CMV chez les patients immunodéprimés comprennent également la pneumonie à *Pneumocystis*, les infections respiratoires virales, l'hémorragie pulmonaire, la toxicité médicamenteuse, le lymphome récurrent et d'autres infections pulmonaires.

[87]

### **III- ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET PREVENTION DE L'INFECTION PULMONAIRE A CMV**

#### **A. Buts thérapeutiques**

- Diminuer la charge virale
- Prévenir les complications des organes déjà atteints
- Soulager la symptomatologie.

#### **B. Critères d'admissions**

Les patients cibles sont les patients qui souffrent d'une pneumonie grave, et nécessitent des soins intensifs pour une surveillance adéquate et probablement une ventilation mécanique.

#### **C. Moyens thérapeutiques**

##### **1. Traitement de la pneumopathie à CMV**

###### **1.1 Administration initiale**

###### **➤ En première intention :**

- Le GCV en IV, la posologie est la suivante :
- **Chez les nourrissons et enfants** :5 mg/kg/inj en IV toutes les douze heures pendant quatorze à vingt et un jours.
- **Chez les adolescents** :5mg/kg/inj en IV en IV toutes les douze heures pendant quatorze à vingt et un jours.
- **Chez les Adultes** : 5 mg/kg/inj en IV toutes les 12 heures pendant une durée non précise.

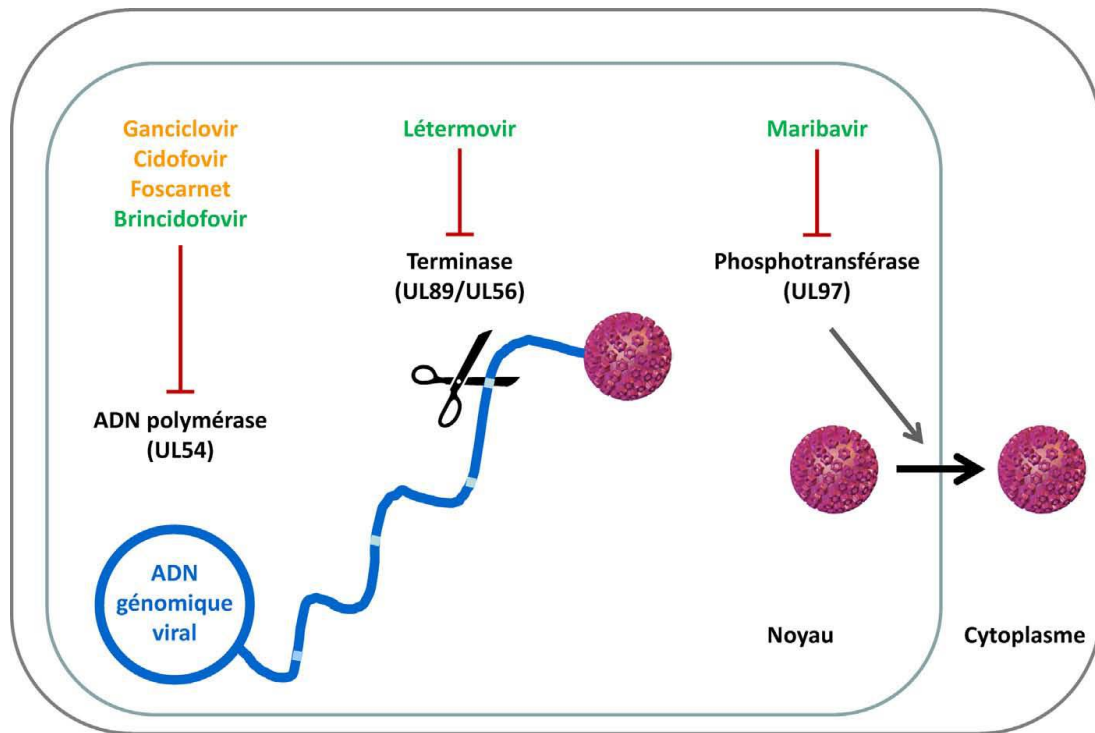
➤ **En deuxième intention :**

- Forscanet en intraveineux, 60 mg / kg (sur 1 h ou plus) / 3fois par jour, toutes les 8 h pendant 2à3 semaines ou plus, +Gamma globuline CMV, en perfusion intraveineuse, 2,5à 5 g / une fois par jour pendant les 3 premiers jours.
- Forscanet en intraveineux, 90 mg / kg (sur 2 h ou plus) / deux fois par jour, toutes les 12 h pendant 2à 3 semaines ou plus, +Gamma globuline en perfusion intraveineuse, 2,5à 5 g / une fois par jour pendant les 3 premiers jours.

## **1.2 Administration de maintenance**

❖ **En première intention**

- GCV, perfusion intraveineuse, 5 mg / kg (sur 1 h ou plus) / une fois par jour, 7 jours par semaine.
  - Où :
  - GCV, perfusion intraveineuse, 6 mg / kg (sur 1 h ou plus) / une fois par jour, 5 jours par semaine.
- ❖ Ce schéma doit être complété après confirmation de la disparition des symptômes cliniques et la négativité de deux antigénémies CMV consécutives.[111]



**Figure 33:** Cibles virales des antiviraux actuels et en essais cliniques.

Les différentes cibles virales (ADN polymérase UL54, terminase UL56/UL89, phosphotransférase UL97) des antiviraux actuellement utilisés en pratique médicale (orange) et en cours d'évaluation en essais cliniques (vert) sont indiquées [119].

- ❖ Les principaux effets indésirables du traitement au ganciclovir comprennent la fièvre, les éruptions cutanées, la diarrhée et les effets hématologiques (cad la neutropénie, anémie, thrombocytopénie).
- ❖ La neutropénie est gérée par la réduction de la dose et / ou l'ajout de facteurs de croissance (c.-à-d. facteur de stimulation des colonies de granulocytes [G-CSF], facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages [GM-CSF]).

- ❖ Le ganciclovir par voie orale entraîne des taux sériques 5 à 10 fois inférieurs à ceux du ganciclovir intraveineux, ce qui fait du ganciclovir par voie orale un agent moins optimal pour la gestion des maladies actives.
- ❖ La durée du traitement varie, certains cliniciens ont administré du ganciclovir aussi longtemps que 2 à 4 semaines à compter de la fin de la période d'induction, selon l'état clinique du patient.
- ❖ Récemment, les chercheurs ont étudié des cycles plus courts de thérapie intraveineuse au ganciclovir pour l'infection et la maladie à CMV, suivis d'une transition vers le valganciclovir par voie orale, si elle est efficace, elle peut contribuer à améliorer la qualité de vie des patients et à réduire la durée du séjour à l'hôpital. [86]

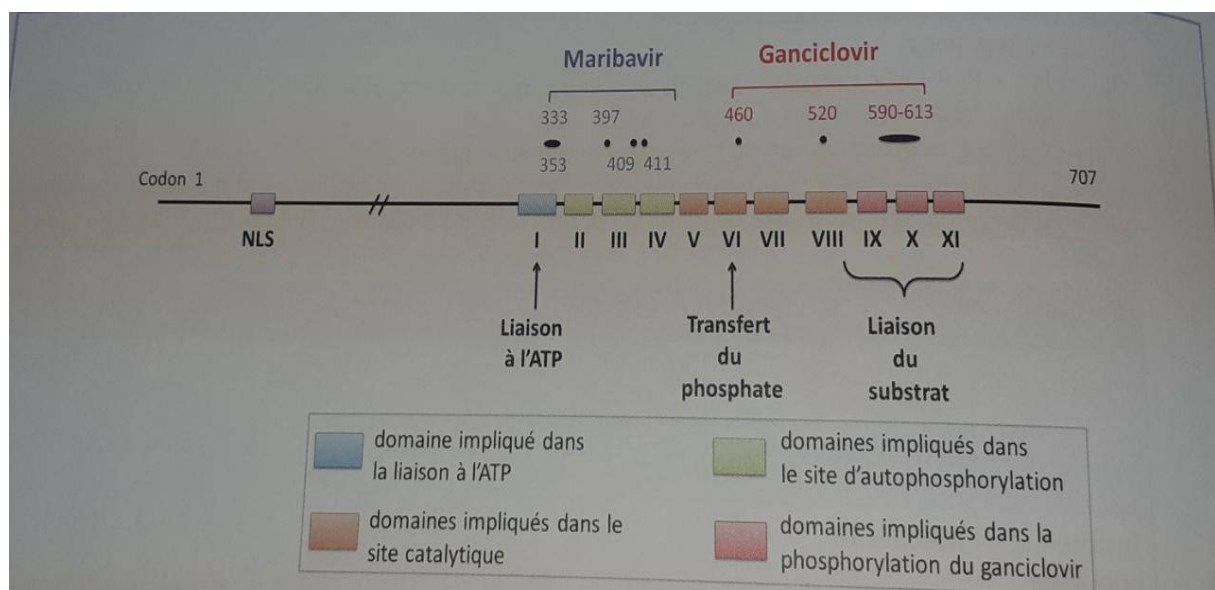
## **D. Antiviraux et résistance**

Une absence de réponse au traitement antiviral est observée pour 10% à 15% des patients allogreffés infectés par le CMV. Pour presque la moitié d'entre eux, une résistance virologique est en cause.

Elle peut être mise en évidence par des méthodes phénotypiques et génotypiques dans les laboratoires de virologie spécialisés.

Les méthodes phénotypiques permettent de déterminer les concentrations efficaces d'un antiviral donné vis-à-vis de l'isolat clinique. Même si elles sont fastidieuses et longues, elles demeurent les techniques de référence en complément des test génotypiques.

Les méthodes génotypiques permettent de détecter en quelque jours la ou les méthodes associées à la résistance sur les gènes codant les cibles virales. Le GCV est la molécule la plus utilisée et les mutations sont situées dans la phosphotransférase p UL97 qui représente la première ligne de résistance. La majorité des mutations conférant une résistance au GCV par défaut de phosphorylation initiale de l'antiviral, se situe entre les acides aminés 447 et 690 de p UL97. [148]



**Figure 34:** Cartographie des mutations de résistance au ganciclovir et au maribavir dans la phosphotransférase p UL97 du CMV [148]

## **E. Traitement prophylactique**

Usage spécifique lors des transplantations d'organe.

- ❖ Le valaciclovir : de grand intérêt préventif lors de l'infection pulmonaire à CMV, notamment lors des greffes : on utilise quatre Cp, quatre usages par jour pendant une durée de quatre-vingt-dix jours.
- ❖ Le valganciclovir : plus efficace mais également plus toxique, sa posologie et de neuf cents milligrammes par prise, cette dernière commence dix jours après la greffe et peut durer jusqu'à cent jours.
- ❖ Le GCV : en IV notamment donné pour les patients séropositifs ou sous un traitement immunosuppresseur.

Des études ont démontré que la prophylaxie par les immunoglobulines en plus d'une courte cure de ganciclovir ou de valganciclovir en post-opératoire après une transplantation pulmonaire a réduit l'incidence de pneumonie à CMV au cours des 2 premières années, plus précisément du 3<sup>ème</sup> mois à la deuxième année, cependant nous n'avons pas trouvé d'efficacité notable au cours du premier mois.

L'effet semble durer au moins 12 mois après la première année de prophylaxie combinée, ce qui suggère des effets protecteurs plus durables dans la seconde année.[116]

## **F. Traitement préemptif**

Son principe consiste sur le fait de débiter un traitement même sans aucune symptomatologie clinique particulière. Il est désigné surtout chez les patients qui ont subi une greffe de moelle :

Usage du GCV en IV une fois le diagnostic virologique de confirmation est positif, la dose est de 5mg par kg par 12 heures ou bien le valganciclovir à neuf cents milligrammes par 12 heures jusqu'à ce le résultat du PCR soit négatif.

Les immunoglobulines en IV peuvent être ajoutés au traitement basique antiviral pour traiter les infections sévères [74].

## **G. Le vaccin**

Dès les années 1970, un vaccin vivant atténué utilisant une souche de CMV, délétée d'une partie de son génome, a fait l'objet d'essais cliniques, mais l'absence d'immunité durable induite par cette souche l'ont fait abandonner au profit de vaccins recombinants utilisant la glycoprotéine d'enveloppe gB indispensable à la pénétration du virus dans la cellule.

Les premiers essais de vaccin recombinant intégrant la protéine pp65 du tégument ou la gB dans un vecteur aviaire canarypox semblent encourageants, mais ce vaccin nécessite plusieurs injections.

Un vaccin devrait voir le jour dans les prochaines années, d'ici là seules des mesures préventives et les traitements curatifs limitent l'incidence et la gravité des infections à CMV [120].

## **H. Évaluation de la réponse au traitement**

L'évaluation de la réponse au traitement est importante pour identifier les patients réfractaires, à risque d'émergence de résistance.

Une infection est considérée comme réfractaire lorsque la charge virale augmente après au moins deux semaines de traitement antiviral à dose efficace.

Traitement des patients réfractaires :

En cas de patient réfractaire au traitement par Le valganciclovir ou ganciclovir, une recherche de mutation de résistance doit être effectuée par séquençage des gènes cibles.

En cas de mutation induisant un faible niveau de résistance au ganciclovir, une augmentation des doses peut être envisagée dans un premier temps, sinon l'alternative thérapeutique repose sur le foscarnet en première ligne puis sur le cidofovir. [96]

## **I. Nouveaux antiviraux**

De nouvelles molécules ont été développées ciblant d'autres étapes du cycle viral. Le letermovir cible le complexe terminase et inhibe l'encapsidation des unités de génome néoformées [97], Son interaction avec les différentes sous-unités du complexe n'est pas encore décrite mais l'émergence de mutations de résistance sous traitement a permis de supposer une interaction étroite avec pUL56 et à moindre mesure avec pUL89 et pUL51 [98], son efficacité a été démontrée en prophylaxie chez les patients receveurs de cellules souches hématopoïétique [99].

Des études sont en cours chez les patients réfractaires receveurs d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, le complexe terminase n'ayant pas d'homologues dans la cellule, le letermovir présente une excellente tolérance sans effet indésirable.

Le maribavir est un inhibiteur compétitif de la kinase pUL97 bloquant la sortie des nucléocapsides du noyau, utilisable par voie orale, la maribavir est une molécule très bien tolérée et sans toxicité.

Les premières études à dose subinhibitrice n'ont pas démontré son efficacité en prophylaxie chez les greffés d'organe solide ou de cellules souches [100], mais les études en cours avec des doses plus élevées en traitement « préemptif » chez des patients présentant une virémie ou en traitement des infections réfractaires (avec ou sans mutation de résistance) chez les patients non répondeurs aux antipolymérases sont en faveur d'une efficacité thérapeutique [101].

Aucune des deux molécules ne présente d'activité contre les Herpes virus simplex (HSV) ou le virus varicelle-zona (VZV), ce qui nécessite de maintenir la prophylaxie anti-HSV lorsqu'elle est nécessaire.

Du fait de l'absence de résistances croisées, les mutations de résistance aux autres antiviraux n'impactent pas l'efficacité du letermovir et du maribavir, de même, la résistance à ces derniers n'interdit pas un traitement ultérieur par des antipolymérases.

## **J. Pronostic**

La pneumonie à CMV est difficile à traiter, même avec les antiviraux désormais disponibles. Le taux de mortalité chez les receveurs de greffe de moelle osseuse atteints de pneumonie à CMV était d'environ 85% avant l'introduction du ganciclovir et des immunoglobulines spécifiques au CMV. L'ajout de ces médicaments a réduit le taux de mortalité par pneumonie à CMV à 15% -75%.

Le taux de mortalité de la pneumonie à CMV dans les greffes de moelle nécessitant une ventilation mécanique est élevé, malgré le traitement par le ganciclovir et les immunoglobulines, Le besoin de la ventilation mécanique est un mauvais signe pronostique.

De mauvais résultats cliniques sont également observés chez les patients qui sont également infectés par des virus respiratoires communautaires (par exemple, para influenza, grippe, virus respiratoire syncytial) et ceux qui ont reçu des greffes de moelle allogénique.

Cela suggère que la gravité de la pneumonie à CMV n'est pas exclusivement secondaire aux caractéristiques virales.

L'utilisation d'immunoglobulines est basée sur des études de receveurs de greffe de moelle, qui ont noté une amélioration des taux de survie chez les patients atteints de pneumonie à CMV qui ont reçu une thérapie combinée (ganciclovir plus immunoglobulines). [87]

Certains experts pensent que le mécanisme de la pneumonie à CMV chez les patients qui ont reçu des greffes d'organes solides peut différer de celui des transplantés de moelle osseuse, chez ces derniers la pneumonie à CMV ne semble pas impliquer un effet cytopathique viral simple et direct sur les pneumocytes, ce qui rend inutile l'ajout d'immunoglobulines chez les greffes d'organe solides.

D'autres études indiquent que chez les patients atteints de maladies hématologiques souffrant de CMV, l'échec de l'éradication de la virémie après un traitement antiviral adéquat indique un risque de mortalité plus élevé et peut être considéré comme un indicateur utile pour évaluer le pronostic à long terme. [106]

## **K. Dépistage et prévention**

### **1. Dépistage**

Les patients cibles du dépistage sont surtout les sujets immunodéprimés ou les patients qui ont subi une intervention de transplantation d'organe.

### **2. Prévention**

La prévention des pneumopathies à CMV se fait à travers :

#### **2.1 Prévention de la primo-Infection**

- ❖ Maintenir une hygiène idéale à travers le lavage des mains et la désinfection pour éviter toute sorte de transmission et prévenir les accidents d'exposition au sein de l'hôpital.[38]
- ❖ Suivre un protocole particulier avant la transplantation d'organe solide ou de greffe de moelle et réaliser un bilan prégreffe adéquat.

- ❖ Dépistage systématique du CMV chez les patients atteints du VIH ayant des signes d'anomalie respiratoire.
- ❖ Effectuer la sérologie du CMV devant une exacerbation BPCO après avoir écarté une cause bactérienne.
- ❖ Suivre les mesures nécessaires pour prévenir l'infection au CMV au cours de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou lors d'un don de sang de cordon.

## **2.2 Prévention de l'infection congénitale**

- ❖ Eduquer les femmes en âge de procréer sur les deux volets de transmission sexuelle et fœto-maternelle.

## **2.3 Prévention de la réactivation de l'infection**

- ❖ Prévenir la réactivation chez les patients traités par l'alemtuzumab ou les thiopurines.
- ❖ Pour les patients VIH positifs :

L'objectif principale est la maintenance d'une valeur des CD4 normale.

- ❖ Chez les patients cibles de transplantation [47,89] :

Usage du valganciclovir en grande partie au cours du traitement immunosuppresseur.

Administration d'un traitement de prévention avec une surveillance sérologique ou par la méthode du PCR en temps réel.



Le Cytomégalovirus est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*, dont le réservoir est strictement humain caractérisé par l'établissement d'une latence à vie après l'infection.

Sa séroprévalence varie de 35 à 100 %, sans aucune influence saisonnière.

Il est responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues chez l'immunocompétent, son caractère pathogène survient surtout chez des patients immunodéprimés, et cible également les patients déjà atteints d'une maladie systémique.

Le poumon constitue un organe cible de l'atteinte infectieuse du CMV, l'incidence de cette dernière est de 19% chez les patients immunocompétents et de 50% chez les immunodéprimés.

La démarche diagnostique est basée essentiellement après la suspicion clinique, radiologique et biologique sur des techniques de diagnostic tel que la sérologie qui constitue l'examen de première intention, en plus de la culture cellulaire du virus, le Lavage bronchoalvéolaire et la recherche histologique par biopsie.

Le ganciclovir en IV est le traitement de choix pour le traitement du Cytomégalovirus, ainsi que le Forscanet qui est prescrit en deuxième intention.

La pneumonie à CMV reste difficile à traiter, et le taux de mortalité est nettement élevé, ce qui démontre la place de la prévention à travers le renforcement de la stratégie prophylactique chez les terrains fragilisés et le maintien d'un dépistage précoce.



# RESUME

**Titre** : Cytomégalovirus et poumon : actualités épidémiologiques diagnostiques et thérapeutiques.

**Auteur** : Majdouline BELHAOUATE

**Directeur de thèse** : Pr. Rachid Abi

**Mots clé** : Cytomégalovirus, poumon, épidémiologie, diagnostic, traitement.

Le Cytomégalovirus est un virus à ADN, de la famille des Herpesviridae.

C'est un virus strictement humain, endémique et ubiquitaire, qui a coévolué pendant des milliers d'années avec son hôte humain, présent dans le monde entier, avec une séroprévalence variante allant de 35 jusqu'à 100%.

Les infections à CMV représentent un véritable problème de santé publique du fait de leur fréquence et gravité.

L'objectif de notre de travail est de rappeler les principales caractéristiques virologiques et épidémiologiques du CMV, et de décrire les actualités diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques des infections respiratoires liées à ce virus.

La prévalence de l'infection pulmonaire à CMV est de 19% chez l'immunocompétent et 50% chez l'immunodéprimé.

La transmission iatrogène est définie comme cause principale de la contamination, la réactivation peut être distinguée chez les sujets en déficit immunitaire ou provoquée par le traitement immunosuppresseur de certaines pathologies inflammatoires chroniques ou néoplasiques.

Son expression clinique peut aller d'un simple syndrome grippal à une détresse hypoxémiante nécessitant la ventilation.

La méthode de choix dans le diagnostic virologique de l'infection pulmonaire à CMV est la détection du génome viral par PCR en temps réel.

L'administration intraveineuse du Ganciclovir est le traitement de choix en première intention lors d'une pneumonie à CMV, ainsi que de nouvelles molécules à but thérapeutique et préventif, ciblant d'autres étapes du cycle viral ont été développées.

# SUMMARY

**Title:** Cytomegalovirus and lung: epidemiological, diagnostic and therapeutic updates.

**Author:** Majdouline BELHAOUATE

**Supervisor:** Pr. Rachid ABI

**Keywords:** Cytomegalovirus, diagnosis, epidemiology, lung, treatment.

Cytomegalovirus is a DNA virus, from the Herpesviridae family.

It is a strictly human virus, endemic and ubiquitous, which has coevolved for thousands of years with its human host, present worldwide, with a variant seroprevalence ranging from 35 to 100%, and is a real public health problem.

The objective of our work is to recall the main virological and epidemiological characteristics of CMV, and describe the diagnostic, therapeutic and prophylaxis news.

The prevalence of CMV lung infection is 19% in the immunocompetent and 50% in the immunocompromised.

Iatrogenic transmission is defined as the main cause of contamination by pulmonary CMV infection, and reactivation can be distinguished in subjects with immune deficiency, or caused by the treatment of certain chronic inflammatory pathologies.

Its clinical expression can range from a simple flu syndrome to hypoxemic distress requiring ventilation.

The method of choice for virological diagnosis of CMV pulmonary infection is detection of the viral genome by real-time PCR.

The intravenous administration of Ganciclovir is the first-line treatment of choice for CMV pneumonia, as well as new therapeutic and preventive molecules targeting other stages of the viral cycle have been developed.

## ملخص

**العنوان:** الفيروس المضخم للخلايا والرئة: أخبار وبائية تشخيصية وعلاجية

**بلحات ماجدولين: المؤلف**

**عابي رشيد د: المشرف**

**العلاج ، الرئة ، الأوبئة علم ، التشخيص ، للخلايا المضخم الفيروس :الأساسية الكلمات**

الفيروس المضخم للخلايا هو فيروس الحمض النووي من عائلة فيروسات هربسية

إنه فيروس بشري ومتوطن وشامل في كل مكان، وقد تضافر منذ آلاف السنين مع مضيفه البشري،  
الموجود في جميع أنحاء العالم، مع انتشار مصلي متغير يتراوح بين 35 إلى 100 %.

عدوى الفيروس المضخم للخلايا هي مشكلة حقيقية في الصحة

الهدف من عملنا هو التذكير بالخصائص الفيروسية والوبائية الرئيسية للفيروس، ووصف الأخبار  
التشخيصية والعلاجية والوقائية بالتهابات الجهاز التنفسي المرتبطة بهذا الفيروس

معدل انتشار عدوى الفيروس المضخم لخلايا الرئة هو 19 % في مناعة و50 % في نقص المناعة

يُعرّف انتقال العدوى الناتج عن الإصابة بالتهاب الرئوي بأنه السبب الرئيسي للتلوث، ويمكن  
التمييز بين إعادة التنشيط في الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة أو بسبب العلاج المثبط للمناعة  
لبعض أمراض الالتهاب أو الأورام المزمنة

يمكن أن يتراوح تعبيره السريري بين متلازمة أنفلونزا بسيطة وضائقة نقص الأوكسجين التي  
تتطلب تهوية

الطريقة المفضلة للتشخيص الفيروسي للعدوى الرئوية هي اكتشاف الجينوم الفيروسي بواسطة  
تفاعل سلسلة البلمرة في الوقت الفعلي

الإدارة عن طريق الوريد من غانسيكلوفير هو الخط الأول من العلاج المفضل للالتهاب الرئوي  
الفيروس المضخم للخلايا، وكذلك تم تطوير جزيئات علاجية ووقائية جديدة تستهدف مراحل أخرى من  
الدورة الفيروسية



***Références bibliographiques  
et Webographiques***

- [1] **Reddehase, Matthias J. ; Lemmermann, Niels, eds.** (2006). "Preface". Cytomegaloviruses: Molecular Biology and Immunology. Horizon Scientific Press. pp. xxiv.
- [2] **Weller, T. H.; MacAuley, J. C.; Craig, J. M.; Wirth, P.** (1 January 1957). "Isolation of Intranuclear Inclusion Producing Agents from Infants with Illnesses Resembling Cytomegalic Inclusion Disease". *Experimental Biology and Medicine*. 94 (1): 4–12
- [3] **Chee, M. S.; Bankier, A. T.; Beck, S.; Bohni, R.; Brown, C. M.; Cerny, R.; Horsnell, T.; Hutchison, C. A.; Kouzarides, T.; Martignetti, J. A.; Preddie, E.; Satchwell, S. C.; Tomlinson, P.; Weston, K. M.; Barrell, B. G.** (1990). "Analysis of the Protein-Coding Content of the Sequence of Human Cytomegalovirus Strain AD169". *Cytomegaloviruses. Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer Berlin Heidelberg. 154: 125–169
- [4] **Martí-Carreras, Joan; Maes, Piet** (2 January 2019). "Human cytomegalovirus genomics and transcriptomics through the lens of next-generation sequencing: revision and future challenges". *Virus Genes*. 55 (2): 138–164.
- [5] <https://www.rockefeller.edu/news/27419-unusual-patient-case-cmv-rare-immune-deficiency/>
- [6] **John E. Craighead MD**, in *Pathology and Pathogenesis of Human Viral Disease*, 2000
- [7] <https://www.universalis.fr/media/DE030130/>

- [8] International Commitee on Taxonomy of viruses  
(<http://ictvonline.org/virustaxonomy.asp>)
- [9] **Crough T, Khanna R.** Immunobiology of human cytomegalovirus:from bench to bedside. *Clinical Microbiology Reviews* 2009; 22(1): 76-98.
- [10] **Petrucelli et al,** 2012
- [11] **Streblow D, Varnum S, Smith R, Nelson J.** A proteomics analysis of Human Cytomegalovirus particules. *Cytomegaloviruse molecular biology and immunology* 2006;78(20): 91-110.
- [12] **Varnum, S. M., D. N. Streblow, et al** "Identification of proteins in human cytomegalovirus (HCMV) particles: the HCMV proteome." *J Virol* 2004 ;78(20) : 10960-6.
- [13] **Rauwel B.** Activation du récepteur nucléaire PPAR-gamma par le CytomégaloVirus humain : implication dans la réplication virale et la perturbation de la migration placentaire. Université de Toulouse 2010 :21-25.
- [14] **Kotenko et al. PNAS** February 15, 2000 vol 97 no. 4 pp. 1695-1700.
- [15] **Murphy et al. PNAS** November 11, 2003 vol 100 no 23.
- [16] **Chee, M. S., Bankier, A. T., Beck, S., Bohni, R., Brown, C. M., Cerny, R., Horsnell, T., Hutchison, C. A., 3rd, Kouzarides, T.,Martignetti, J. A., and et al.** Analysis of the protein-codingcontent of the sequence of human cytomegalovirus strain AD169. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 154, 125-69

- [17] **Dunn, W., Chou, C., Li, H., Hai, R., Patterson, D., Stolc, V., Zhu, H., and Liu, F.** Functional profiling of a human cytomegalovirus genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(24), 2003; 14223-8.
- [18] **Gandhi, M. K. and R. Khanna** "Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments." *Lancet Infect Dis* 2004; 4(12): 725-38.
- [19] **Reddehase M.J.** The immunogenicity of human and murine cytomegaloviruses. *Curr. Opin. Immunol.*, 2000; 12, 390-6.
- [20] **Trus et al**, 1999
- [21] **Kalejta, R. F.** (2008). Tegument proteins of human cytomegalovirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 72(2), 249-65, table of contents.
- [22] **Britt, W. J., and Mach, M.** (1996). Human cytomegalovirus glycoproteins. *Intervirology* 39(5- 6), 401-12.
- [23] **Sanchez, V., Greis, K. D., Sztul, E., and Britt, W. J.** (2000). Accumulation of virion tegument and envelope proteins in a stable cytoplasmic compartment during human cytomegalovirus replication: characterization of a potential site of virus assembly. *J Virol* 74(2), 975-86.
- [24] **Compton et al**, 1993
- [25] **Simpson et al**, 1993
- [26] **Wang and Shenk**, 2005
- [27] **Ryckman et al**, 2008.

- [28] **Wussow et al** ,2012.
- [29] **Britt and Boppana**, 2004.
- [30] **Anders D.G. McCue L.A.** The human cytomegalovirus genes and proteins required for DNA synthesis. Intervirology, 1996, 39, 378-88.
- [31] **Dohner and Sodeik**, 2005.
- [32] **Digel et al**, 2006.
- [33] **Goldmacher et al**, 1999
- [34] **Murph et al**, 1986.
- [35] **Reynolds D, Stagno S.** Maternal Cytomegalovirus Excretion and perinatal infection. The New England Journal of Medicine 1973; 289:1-5.
- [36] **Cheeran et al**, 2009.
- [37] **Gao L., Qian S., Zeng L., Wang R., Wei G., Fan J., et al.** An animal model of human Cytomegalovirus infection. Transplant Proc, 2007, 39, 3438-43.
- [38] [https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a\\_mt\\_080302\\_CMV\\_grossesse.pdf](https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_080302_CMV_grossesse.pdf)
- [39] **Alford et al**, 1981.
- [40] **Gold et Nankervis**, 1982; Stagno, 2001.
- [41] **Huang et al.**, 1980; Gold et Nankervis, 1982

- [42] **E. M. Soderberg, C., S. Larsson, S. Bergstedt-Lindqvist** Definition of a subset of human peripheral blood mononuclear cells that are permissive to human cytomegalovirus infection. *J. Virol*1993; 67: 3166–3175.
- [43] **Prabhakar et al**, 1992; **Shen et al**, 1992; **Suassuna et al**, 1995
- [44] **Aarnisalo et al**, 2003
- [45] **Swanson EC et al**: Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am.* 60(2):335-49, 2013
- [46] **Natali et al**, 1997
- [47] **Urwijitaroon et al**, 1993; **Lu et al**, 1999; **Pultoo et al**, 2001; **Kothari et al**, 2002
- [48] **Paya C et al**: Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 4(4):611-20;2004
- [49] **Hecker et al**, 2004
- [50] **Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK.**The « Silent » Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clinical Microbiology Reviews* 2013 ;26(1) :86-102
- [51] **Zouhair.S,** *Virologie*, P. D. M., **Arsalane, L., Zahlane, K., & Ziani,M.** (2016). Séroprévalence du Cytomégalovirus au niveau de la région de Marrakech
- [52] **Bourgeon A. chevrel JP**, les poumons. In:chevrel JP éd. *Anatomie clinique. Le tronc.* Paris: springer verlag, 1994 :219-240.

- [53] **Boyden EA.** Segmental anatomy of the lung new-York: Mc Gram hill book, 955,1-276.
- [54] **Cordier GJ, cabrol c.** les pédicules segmentaires du poumon. Paris : expansion scientifique française, 1952 : tome1 : poumon dt 1-309.
- [55] **Cordier GJ, cabrol c,** le pédicule segmentaire : poumon gche : 1-455.
- [56] **Debesse B,** app. Resp : anatomie.In : cahiers intégrés de medecine, Paris : MASSON 1973 ; 73 :5-41.
- [57] **Sixou, M., Diouf, A. and Alvares, D.** (2007) Biofilm buccale et pathologiesbuccodentaires. Antibiotiques 9, 181-188.
- [58] **Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ** (2001) Skin microflora and bacterialinfections of the skin. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 6(3): 170-174.
- [59] **Faucher JF,Abraham B Segondy M ,Jonquet O,Reynes J,Janbon F** :cytomégalovirose acquise de l'adulte immunocompétent.116observations.Presse Med 1999 ;28 :1774-9
- [60] **Eddleston M,Peacock S,Juniper M,Warrell DA** :Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients.Clin Infec Dis 1997;25:52-6
- [61] **Halimi C, Hagège H,Zylberberg H,Mouchet M,Chousterman M:** pneumopathie à Cytomégalovirus chez une patiente non immunodéprimée.Traitement par ganciclovir.Ann Med Interne 1993 ;144 :502-4.

- [62] **Welker Y,ducloux D,Scieux C,Morinet F,Modai J** :Pneumopathie et anémie hémolytique à Cytomégalo­virus chez un patient immunocompétent.Presse Med 1996 ;25 :557
- [63] <https://www.em-consulte.com/em/pages/encyclopedie-medicale/encyclopedie-medico-chirurgicale.html>.
- [64] **J.Margery, N.Lefebvre, J.M , A.Gervaise , D. andriamanantena, M.Dieudonné, A.Girodeau** Pulmonary involvement in the course of Cytomegalovirus infection in an immunocompetent adult,
- [65] **Domart Y, Trouillet JL, Fagon J, Chastre J, Brun-Vézinet F, Gibert C.** Incidence and morbidity of cytomegaloviral infection in patients with mediastinitis following cardiac surgery.Chest 1990; 97:18–22.
- [66] **Bowden R, Slichter S, Sayers M, Weisdorf D, Cays M, Schoch G,et al.** A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995 ;86 :3598–603.
- [67] **Py J.** Risques infectieux et immunologiques de la transfusion érythrocytaire. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2003 ;12 :564–74.
- [68] **Sagedal et al,** 2002.
- [69] **Konoplev, S., Champlin, R., Giral, S. et al.** Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 27, 877–881 (2001) doi: 10.1038/sj.bmt.1702877

- [70] **Ross SA et al:** Diagnosis of cytomegalovirus infections. Infect Disord Drug Targets. 11(5):466-74, 2011
- [71] **Stronati M, Lombardi G, Di Comite A, Fanos V.** Breastfeeding and cytomegalovirus infection. J Chemother 2007;19(suppl2):49-51.
- [72] **Sangavi SK, Abu-Elmagd K, Keightley MC, St George K, Lewandowski K, Boes SS, et al.** Relationship of cytomegalovirus load assessed by real-time PCR to pp65 antigenemia in organ transplantrecipients. J Clin Virol 2008; 42:335-42.
- [74] **Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G,Stricker R, et al.** Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity indexfor the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. JInfect Dis 1997; 175:944-6.
- [75] **Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM,GrangeotKeros L.** Multicenter evaluation of a rapid and convenientmethod for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8:429-31.
- [76] **Bennett JE et al,** Crumpacker CS: Cytomegalovirus (CMV). In: eds:Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Updated 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015:1738-53. e5
- [77] **W. Lawrence DREW.** (2016). Goldman's Cecil Medicine.376 Cytomegalovirus pages 2230. 2231.

- [78] **Faucher JF, Abraham B, Segondy M, Jonquet O, Reynes J, Janbon F** : Cytomégalovirose acquise de l'adulte immunocompétent. 116 observations. Presse Med 1999; 28: 1774-9.
- [79] **Kim EA, Lee KS, Primack SL, Yoon HK, Byun HS, Kim TS, Suh GY, Kwon OJ, Han J**: Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. Radiographics 2002 ; 22 : S137-49.
- [80] Thèse de **Mlle fatihia abdillah** : Infection congénitale à CMV, prévalence en réanimation néonatale et outils de diagnostic virologique 2018 ; page 53.
- [81] **Revello M.G, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G**. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. Journal of Infectious Diseases 2002 ;186(4) :553-7.
- [82] **Benoist G, Jacquemard F, Leruez Ville M, Ville Y**. Infection congénitale à Cytomegalovirus .Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2008 ;36(3):248-60.
- [83] **Prince HE et al**: Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity test in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol. 21(10):1377-84, 2014
- [84] **Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM, Grangeot Keros L**. Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8:429-31.

- [85] **Drew WL, Miner RC, Marousek GI, Chou S.** Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *J Clin Virol* 2006; 34:124-7.
- [86] **Chou S, Wechel LC, Marousek GI.** Cytomegalovirus UL97 kinase mutations that confer maribavir resistance. *J Infect Dis* 2007; 196:91-4.
- [87] **Erice A.** Resistance to human cytomegalovirus to antiviral drugs. *Clin Microbiol Rev* 1999 ;12 :286-97.
- [88] **Caldés A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubó J, et al.** Traitement séquentiel de l'infection ou de la maladie du Cytomégalo­virus par une courte cure de ganciclovir par voie intraveineuse suivie de valganciclovir par voie orale : efficacité, innocuité et pharmacocinétique. *Transpl Infect Dis.* 9 décembre 2009 [Medline].
- [89] **Reed EC, Bowden RA, Dandliker PS.** Traitement de la pneumonie à Cytomégalo­virus avec du ganciclovir et des immunoglobulines intraveineuses de Cytomégalo­virus chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse. *Ann Intern Med.* 1988 15 novembre 109 (10): 783-8
- [90] **McCarthy FP et al:** Antenatal interventions for preventing the transmission of Cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database Syst Rev.* CD008371, 2011
- [91] **Kotton CN:** CMV: prevention, diagnosis and therapy. *Am JTransplant.* 13(suppl 3):24-40, 2013

- [92] **Ljungman P, Griffiths P, Paya C.** Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Clin Infect Dis. 2002 Apr 15. 34(8) :1094-7. [Medline].
- [93] Prise en charge de l'infection à Cytomégalo­virus en transplantation.**Sébastien Hantz, Léa Moret, Sophie Alain.**
- [94] **Balthesen M, Messerle M, Reddehase MJ.** Lungs are a major organ site of cytomegalovirus latency and recurrence. J Virol.1993; 67:5360-6.
- [95] **Koval CE.** Prevention and Treatment of Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplant Recipients. Infect Dis Clin North Am.2018; 32:581-597.
- [96] **Ljungman P, de la Camara R, Robin C et al.** European Conference on Infections in Leukaemia g. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019; doi:10.1016/S1473- 3099(19)30107-0.
- [97] **Manuel O, Husain S, Kumar D et al.** Assessment of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity for the prediction of cytomegalovirus disease in high-risk solid-organ transplant recipients: a multicenter cohort study. Clin Infect Dis. 2013; 56:817-24.

- [98] **Chemaly RF, Chou S, Einsele H et al.** Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development F. 2019. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1420-6.
- [99] **Goldner T, Hewlett G, Ettischer N et al.** The novel anticytomegalovirus compound AIC246 (Letermovir) inhibits human cytomegalovirus replication through a specific antiviral mechanism that involves the viral terminase. *J Virol.* 2011; 85:10884-93.
- [100] **Chou S.** Comparison of Cytomegalovirus Terminase Gene Mutations Selected after Exposure to Three Distinct Inhibitor Compounds. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61.
- [101] **Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF et al.** Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 377:2433-44.
- [102] **Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA et al.** Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stemcell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet Infect. Dis.* 2011 ; 11 :284-92.
- [103] **Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA et al.** Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Doubleblind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis.* 2019; 68:1255-64.

- [104] **Cunha BA.** Cytomegalovirus pneumonia: community acquired pneumonia immunocompetent hosts. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:147–58, *Heart Lung* 2009;38: 243–8.
- [105] **C. Bosc, M. Clement b, A. Deroux, b, A. Mammar, C. Pison , B. Camara** Pneumopathies sévères à Cytomégalo­virus et broncho-pneumopathie chronique obstructive, Severe pneumonia due to cytomegalovirus in chronic obstructive pulmonary disease
- [106] **O'Brien, SM, Keating, MJ, Mocarski, ES,** 2006. Updated guidelines on the management of Cytomegalovirus reactivation in patients with chronic Lymphocytic Leukemia treated with Alemtuzumab. *Clin. Lymphoma Myeloma* 7 (2), 125–130 Sep.
- [107] **Buonomo, AR, Zappulo, E, Viceconte, G, Scotto, R, Borgia, G, Gentile, I,** 2018. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Saf* [Internet] 17 (7), 709–717. Jul 3 cited 2018 Jul, available from. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29848085>.
- [108] **Wei Lu, Hsin-Pai Chen, Yu-Jiun Chan, Fu-Der Wang,** Clinical significance of post-treatment viral load of cytomegalovirus in patients with hematologic malignancies.
- [109] **Wallace MJ, Hannah J.** Cytomegalovirus pneumonitis in patients with AIDS: findings in an autopsy series. *Chest* 1987; 92:198–203.
- [110] **Moskowitz L, Hensley GT, Chan JC, Adams K.** Immediate causes of death in acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:735–738.

- [111] **Morris DJ.** Cytomegalovirus pneumonia: a consequence of immunosuppression and pre-existing lung damage rather than immunopathology. *Respir Med* 1993; 87:345–349.
- [112] **JAID/JSC Guidelines for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy e the JAID/JSC Guide to Clinical Management of Infectious Disease/Guideline-preparing Committee**
- [113] **WG Keiichi Mikasa, Nobuki Aoki, Yosuke Aoki, Shuichi Abe, Satoshi Iwata, Kazunobu Ouchi, Kei Kasahara, Junichi Kadota , Naoki Kishida , Osamu Kobayashi,Hiroshi Sakata , Masahumi Seki , Hiroki Tsukada , Yutaka Tokue m,Fukumi Nakamura-Uchiyama , Futoshi Higa , Koichi Maeda , Katsunori Yanagihara , Koichiro Yoshida;** Respiratory Infectious Disease
- [114] **Antonio Cascio, Chiara Iaria, Paolo Ruggeri, Walter Fries** Cytomegalovirus pneumonia in patients with inflammatory bowel disease:a systematic review
- [115] **Kai Cao, Marcelo Fernandez Vina, Titus H. Barnes, Hemantkumar S. Patel, Yudith Carmazzi, David Partlow 4, Pedro Cano, Richard E. Champlin, Stefan O. Ciurea ;** Levels of Anti-HLA Donor Specific Antibodies (DSA) andGraft Outcome in Allogeneic Hematopoietic STEM CELL Transplant
- [116] **Fishman JA.** Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357(25):2601–14.

- [117] **Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW.** Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(1):22–48.
- [118] **P. Solidoro, L. Delsedime, M. Bergallo, D. Libertucci, E. Ruffini, C. Costa, M. Rinaldi, A. Amoroso, and S. Baldi;** Combined Prophylaxis Decreases Incidence of CMV-Associated Pneumonia After Lung Transplantation
- [119] **A. Cunha, MD, Francisco Pherez, MD, and Nicole Walls, MD** Severe cytomegalovirus (CMV) communityacquired pneumonia (CAP) in a Non immunocompromised host Burke
- [120] **S. N. Mazon MC, Alain S, Leruez-Ville M ;** Infections à CytomégaloVirus *Encycl Med Chir*2009 ;10 : 8–052.
- [121] **Lurain NS, Chou S.**Antiviral drug resistance of human Cytomegalovirus.*Clin Microbiol Rev* 2010; 23(4):689—710.
- [122] **Campos AB, Ribeiro J, Boutolleau D, Sousa H;** Human Cytomegalovirus antiviral drug resistance in hematopoietic stem cell transplantation Current state of the art.*Rev Med Virol*, 2016;26(3):161-82
- [123] <https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Capside>
- [124] **Gray GC, Mitchell BS, Tueller JE, Cross ER, Amundson DE.** Pneumonia hospitalizations in the US Navy and Marine Corps: rates and risk factors for 6522 admissions 1981-1991; *AM J Epidemio* 1994;139: 793-802

- [125] **Richards Al, Hyams KC, Watts, DM, Rozmajzl PJ, Woody JN, Merrell BR.** Respiratory disease among military personnel in Saudi Arabia during operation Desert Shield. *AM J Public health* 1993 ;83: 1326-9.
- [126] **Sawyer R, Sommerville RG.** An outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection in a nuclear submarine. *JAMA* 1996; 195, 11: 174-5.
- [127] **Gray GC, Wang SP, Hyams KC, Grayston JT,** *Mycoplasma pneumoniae* and *chlamydia pneumoniae* strain Twar infections in US Marine Corps Recruits. *Military Medicine* 1994;159: 292-4.
- [128] Prophylaxie des infections à méningocoque. *BEH* 1990; 7 :25-7
- [129] **Martinez-Lopez LE, Moore RJ, Friedl KE, Kramer TR.** A longitudinal study of infections and injuries of Ranger students. *Military Medicine* 1993;158,7: 433-7.
- [130] **Warshaver DM, Dick EC, Mandel AD, Flynn TC, Jerde RS.** Rhinovirus infections in an isolated Antarctic station. transmission of the viruses and susceptibility of the population. *Am J Epidemiol* 1989; 129:319-40.
- [131] **Hurwitz E, Gunn W Pinsky P, Schonberger L.** Risk of respiratory associated with day-care attendance: a nationwide study. *Pediatrics* 1991; 87: 62-9.
- [132] <http://www.microbiologie-medicale.fr/virologie/diagnosticviral.htm>
- [133] <https://www.orbio.fr/canides-felides/biologie-et-techniques/techniques-de-prelevement/223-lavage-broncho-alveolaire.html>

- [134] [<https://www.infirmiers.com/pdf/cours-en-vrac/aspiration-bronchique.pdf>]
- [135] [http://www.cpiasauvergnerhonealpes.fr/Doc\\_Reco/FichePratique/trod.pdf](http://www.cpiasauvergnerhonealpes.fr/Doc_Reco/FichePratique/trod.pdf)
- [136] <http://www.santeprendrelatete.com/pneumologie-infirmier.html>
- [137] <https://docplayer.fr/23824782-Fibrose-pulmonaire-idiopathique-pr-vincent-cottin-centre-national-de-reference-des-maladies-pulmonaires-rares-lyon-france.html>
- [138] **Mc Dougall JC, Cortese DA:** Bronchoscopic lung biopsy. In: Prakash UB, ed. Bronchoscopy. Mayo Foundation, New York, Raven Press, 1994 :141-6.
- [139] **Febvre M, Capron F :** Les examens histologiques lors de l'endoscopie bronchique : Biopsies bronchiques et transbronchiques. Rev Mal Respir 1992; 9: 31-8.
- [140] **Fenoyl O, Capron F, Febvre M, Rochemaure J:** Transbronchial lung biopsy without fluoroscopy: spontaneous breathing versus forced expiratory movement. Am Rev Respir Dis 1987; 135: A109(abstract).
- [141] <http://www.ch-orthez.fr/wp-content/uploads/2015/11/24.pdf>
- [142] <http://www.microbiologie-medicale.fr/virologie/diagnosticviral.htm>
- [143] <http://www.technobio.fr/article-18589062.html>
- [144] [file:///C:/Users/mbelh/Downloads/Protocole-Quantiferon\\_V5\\_2015-06-18-consolide.pdf](file:///C:/Users/mbelh/Downloads/Protocole-Quantiferon_V5_2015-06-18-consolide.pdf)

- [145] <https://www.concilio.com/pneumologie-examens-ponction-trans-parietale-ptp>
- [146] [https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0401-Reanimation-Vol13-N1-p071\\_078.pdf](https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/0401-Reanimation-Vol13-N1-p071_078.pdf)
- [147] **Marianne Leruez-Ville**, Yves Ville ; Infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte, REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES N° 509 • FÉVRIER 2019
- [148] **Thomas MOUREZ , Sonia BURREL, David BOUTOLLEAU, Sylvie PILLET**, Traité de virologie médicale, 2eme édition, 2019.

# Serment d' Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلة صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 87

سنة : 2020

## الفيرس المضخم للخلايا والرئة: أخبار وبائية تشخيصية وعلاجية

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة ماجدولين بلحات

المزادة في 25 ماي 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفيرس المضخم للخلايا؛ التشخيص؛ علم الأوبئة؛ العلاج؛ الرئة

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد رشيد عابي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

أستاذ في طب الأطفال

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية