

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 50

INFECTION CONGENITALE A CYTOMEGALOVIRUS :
PREVALENCE EN REANIMATION NEONATALE ET OUTILS
DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatihia ABDILLAH

Née le 06 Janvier 1993 à MBENI (COMORES)

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : CMV – Infection congénitale – PCR en temps réel –
Prévalence.

JURY

Mme. A. BARKAT
Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. H. KABBAJ
Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. M. SEFFAR
Professeur de Microbiologie

Mr. A. FILALI ADIB
Professeur de Gynécologie Obstétrique

JUGES

Mme. N. EL HAFIDI
Professeur de Pédiatrie



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

سُبْحٰنَكَ لَا عِلْمَ لَنَا اِلاَّ مَا عَلَّمْتَنَا

اِنَّا اَنْتَ الْعَلِیْمُ الْحَكِیْمُ

سورة البقرة: الآیة: 31





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 ALAOUI
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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
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. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL 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. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 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. BOUGHALEM Mohamed*
 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. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 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. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
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. HANAFI Sidi Mohamed*
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*
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*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
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. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
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. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
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 JOUDI 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 Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI 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*

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

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
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.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

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 Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



A titre posthume, je dédie cette thèse à mon professeur de science Mr SAÏD ABDOU, à ma tante bien aimée HADIDJA ISMAËL, à mes frères AMERDINE et ELARIF. J'aurai aimé que vous soyez là aujourd'hui pour partager ce bonheur avec moi mais Dieu en a décidé autrement. Qu'il vous entoure de sa clémence et de sa miséricorde ! Vous me manquerez toujours.

A ma très chère maman.

Maman, en plus de cette thèse, je vous dédie mon diplôme de docteur en pharmacie que vous méritez autant que moi car vous êtes la femme la plus courageuse, intelligente et persévérante qu'il m'ait donné de rencontrer. A travers ces quelques lignes, je voudrai vous remercier d'avoir mobilisé autant de forces sur l'épanouissement de ma petite personne. Je suis chanceuse d'avoir une maman comme vous et même si un jour je perds tout, je serai gagnante parce que je vous aurai toujours comme mère. Je tiens également à m'excuser pour les neuf mois de souffrances, les années d'insomnie et d'angoisse perpétuelle ainsi que tous les maux dont j'en étais ou j'en suis toujours la cause. Fleur c'est éphémère mais la votre vivra pour l'éternel. Je vous aime maman.

A mon père

Je vous dédie cet ouvrage en guise de témoignage de tout l'amour que je vous porte. Merci de m'avoir donné la chance de grandir sous la bienveillance d'un père si généreux, si aimable et si clément comme vous. Merci de m'avoir élevé et couvé malgré tout. Merci de m'avoir offert la chance d'être votre fille. Vous êtes le meilleur papa au monde et Je vous aime.

A ma sœur FATIMA ABDILLAH,

Quand je te regarde, je vois en toi l'amour que Dieu me porte. Il a fait de moi la sœur de la plus belle âme qui puisse être. Je me sens bénie d'être ta sœur. Merci d'avoir été toujours là pour moi. Que Dieu nous accorde une longue vie ensemble ! J'espère que le jour où nous serons amenées à disparaître, je partirai avant toi parce qu'un monde sans toi est un monde sans saveur et sans couleur et je n'aimerai en aucun cas y vivre. Je t'aime.

A Pr Fatima Abdouchakour

Je tenais à vous dédier cette thèse afin de vous témoigner toute ma gratitude et mon estime envers vous. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Pendant que je doutais de moi, pendant que je cherchais un modèle de vie, vous avez été là. Vous m'avez montré qu'être une fille n'est pas une excuse pour ne pas avoir des ambitions titanesques. Vous m'avez transmise l'avidité du savoir et l'amour des études. Je vous serai infiniment reconnaissante !

A mes petites mamans chéries ASMAT et RAHMAT

Vous êtes probablement les personnes les plus adorables que la terre ait jamais portée. La noblesse de vos cœurs et l'amour que vous n'avez jamais cessé de me porter sont devenus aujourd'hui la seule raison qui me fait croire en la fraternité et en l'amour. Vous n'avez jamais tari de prières et d'encouragements à mon égard et pour moi ça n'a aucun prix. Insondable est mon amour envers vous. Que Dieu fasse qu'on se revoie sur cette terre et qu'on puisse continuer à s'aimer pour toute la vie. Je vous aime

A tout le reste de ma famille

Aucun mot ne saura exprimer tout l'amour que je ressens pour chacun de vous. Avec cette thèse je pose la première pierre de l'édifice et j'espère que tous les autres qui viendront après feront mieux que moi. Merci pour votre soutien, vos prières et vos encouragements. Je vous dois ma réussite car vous avez cru en moi à une époque où je ne croyais pas en moi-même. Vous avez su m'aimer quand je n'étais pas capable de m'aimer moi-même. Que Dieu vous bénisse !

A l'école EHAD

Je dédie cette thèse à tout le corps enseignant de mon lycée et à tous mes collègues. Je n'aurai que du bien à dire pour cette école qui m'a tant donné et où j'ai appris toute la méthodologie et toute la magie de l'apprentissage. Mention spéciale pour mes collègues et copines de lycée : FATOUMAT, AMATOU LANDHUM ET LAILA.



REMERCIEMENTS



A madame le professeur BARKAT AMINA,

Professeur en pédiatrie et chef de service de Médecine et Réanimation Néonatale (PV) de l' hôpital d'enfants de Rabat, de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir contribué activement à notre étude en nous permettant de mener notre travail au sein de votre service et en nous fournissant les données nécessaires. D'autant plus qu'aujourd'hui vous vous surpassez une fois de plus pour nous témoigner votre humanité. Nous vous remercions vivement pour votre sympathie.

Merci !

A madame le professeur KABBAL HAKIMA,

Professeur de microbiologie et médecin biologiste au laboratoire centrale de virologie du CHU Ibn Sina, de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail et c'est sans ménager aucun effort pour nous guider. Sous votre direction j'ai pu parfaire ma formation car au-delà de la thèse, j'ai acquis une méthode, un style et une rigueur de travail. Travailler sous votre direction a été une des plus belles expériences que j'aurai vécues pendant mon cursus. J'en aurai pas assez de toute ma vie pour vous exprimer ma gratitude sinon le vœu que vous ayez une très longue et belle carrière afin que d'autres comme moi puisse profiter de votre finesse d'esprit. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance pour votre disponibilité, votre patience, votre clémence, votre humilité et votre bonté.

A madame le professeur SEFFAR MYRIAM,

Professeur en microbiologie. Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail. Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez montré à l'égard de notre travail. Nous sommes enthousiasmés voire rassurés par votre présence dans notre jury car nous sommes certains que nous avons beaucoup à apprendre de vous. Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre estime. Merci !

A madame le professeur ELHAFIDI NAÏMA,

Professeur en pédiatrie, nous vous sommes si reconnaissants d'avoir accepté de juger notre travail. Sans doute aucune, votre expertise en pédiatrie nous apportera certainement une valeur ajoutée à notre travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre respect !

A monsieur le professeur FILALI ADIB ABDELHAI,

Professeur agrégé en gynécologie obstétrique. Nous ne saurions être plus honorés que de pouvoir vous compter parmi les membres de notre jury. Nous sommes persuadés que vos compétences reconnues en gynécologie nous aideront à trouver une chute bénéfique à notre travail. Nous vous prions d'accepter en ces termes, nos remerciements sincères et l'assurance de notre estime. Merci !

*A mon grand frère **MBÆ AHAMADA** et sa femme **MBÆ ZAFARATI**, aucun mot ne pourrait exprimer la reconnaissance et l'estime que j'ai pour vous. Mention spéciale à toi grand frère ! Toi à qui je dois tout ce que j'ai et tout ce que je suis devenue. Toi, qui s'es sacrifié durant des années pour mes études. J'espère qu'un jour je pourrai être présente pour toi comme tu l'as été pour moi. Merci pour tes sacrifices, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Merci d'exister. Je suis aussi désolée d'avoir été quelque peu un frein à ton épanouissement personnel. Que puisse Dieu te récompenser pour ta bonté !*

*A ma tante **ECHATA ISMAËL**. J'ai appris que c'est grâce à vous que j'ai pu partir continuer mes études au moment où ma mère ne pourrait m'offrir ce luxe ; donc je tenais à vous remercier du fond du cœur. Merci encore pour ce geste noble.*

*A **MOHAMED HAÏKAL**. Tu es arrivé dans ma vie et depuis lors tu n'as cessé de l'illuminer. Merci pour tes encouragements, merci pour tout l'amour que tu me voue, merci pour les fous rires et la joie que tu m'apportes chaque jour. Tu es mon antidépresseur et avec toi tous les maux de la terre deviennent des éclats de rire.*

*A Pr. **KASSIM ABOUDOU**, Vous m'avez épaulé et vous avez guidé mes premiers pas au Maroc et à l'université. Même si je ne sais pas si vous aurez l'occasion de lire ces mots, je tenais à vous exprimer toute ma reconnaissance.*

*A mes tontons **AMIR MOHAMED**, **RAMADHOÏNE** et **FOUAD**. Très grande est ma gratitude envers vous. Vous qui m'avez protégé au moment où j'étais la plus vulnérable n'étant qu'une enfant. Merci infiniment !*

*A mes plus que sœurs **BOUCHRATA**, **RADHUIYA**, **MOUSNA** et **DIANKE**. Je ne saurai comment vous remercier pour tout ce que vous avez fait et ce que vous faites pour moi. Quand je pense que nous sommes devenues comme une famille, que peu importe le temps ou l'espace je pourrai toujours compter sur vous, ça me fait oublier tous les malheurs du monde. Je vous aime du fond de mon cœur. Vous êtes les meilleures amies qu'on puisse souhaiter dans la vie.*

*A **DALIENSTE** et **ANABELLA** vous côtoyer durant ces quatre années aurait été pour moi le plus beau cadeau que j'ai jamais reçu de la vie. Merci pour tout !*

A toutes les personnes qui, de loin ou de près, m'auraient apporté leur soutien durant tout mon cursus, veuillez trouver ici toute ma gratitude !

SOMMAIRE

INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	2
I. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	4
A. GENERALITES SUR LE CYTOMEGALOVIRUS :	5
1. Caractères virologiques :	5
a. Classification et taxonomie.....	5
b. Structure du cytomégaloviru	5
c. Multiplication virale	8
2. Epidémiologie	10
a. Répartition	10
b. Transmission	10
3. Histoire naturelle de la maladie	11
4. Manifestations cliniques de l'infection	13
5. Diagnostic virologique	15
a. Indication du diagnostic virologique de l'infection à CMV	15
b. Prélèvement	15
c. Diagnostic direct	16
d. Diagnostic indirect ou sérologique	20
6. Traitement	21
a. Antiviraux Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale.....	21
b. Oligonucléotides antisens (Fomivirsen).....	22
c. Nouvelles molécules antivirales.....	23
B. INFECTION CONGENITALE A CMV	24
1. Prévalence de l'infection congénitale à CMV	24
a. Variation géographique	24
b. Variation selon le stade de la grossesse	24

2. Transmission du CMV de la mère à l'enfant	25
a. Transmission anténatale	25
b. Transmission péri et postnatale	26
3. Manifestations cliniques et radiologiques	27
a. Symptomatologie de l'infection maternelle à CMV	27
b. Signes évocateurs d'une atteinte fœtale à CMV	27
c. Manifestations cliniques post-natale de l'infection congénitale à CMV	28
4. Outils et interprétation du diagnostic virologique de l'infection congénitale à CMV en fonction du contexte	29
a. Diagnostic virologique de l'infection maternelle	29
b. Diagnostic virologique de l'atteinte fœtale ou diagnostic anténatal	32
c. Diagnostic virologique de l'infection à CMV chez le nouveau-né.....	34
d. Synthèse sur le diagnostic de l'infection congénitale à CMV.....	35
5. Traitement de l'infection congénitale à CMV	36
a. Traitement de l'infection fœtale	36
b. Traitement de l'infection congénitale chez le nouveau-né.....	37
6. Pronostic de l'infection congénitale à CMV	39
7. Suivi de l'infection congénitale	42
8. Prévention de l'infection congénitale à CMV	43
II. MATERIELS ET METHODES.....	45
1. Type, Lieu Et Periode d'etude.....	46
2. Criteres d'inclusion et d'exclusion	46
3. Methodologie.....	46
a. Collecte des données et fiche d'exploitation :	46
b. Technique de la PCR CMV utilisée au LCV	47
4. Analyse statistique	50
III. RESULTATS.....	51
1. Etude descriptive de la population :	52
a. Données à la naissance	52
b. Données cliniques	53

c. Données biologiques	54
2. Etude analytique de la population étudiée	56
IV. DISCUSSION	57
1. Etude des infections congénitales à cytomegalovirus	58
2. Perspectives	70
CONCLUSION	72
RESUMES	74
ANNEXES	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	84

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure de la particule virale du CMV	5
Figure.2 : Représentation schématique du génome du CMV et de ses quatre isomères (A,B,C et D)	7
Figure.3 : Physiopathologie de l'infection à CMV.	12
Figure.4 : Isolement du CMV en culture cellulaire	16
Figure. 5 : Antigenémie pp65 positive.....	17
Figure.6: Principe de la PCR classique et de la PCR en temps réel.....	18
Figure.7: Aspect caractéristique en « œil de hibou » de cellules infectées par le CMV	20
Figure.8 : Transmission materno-fœtale de l'infection à cytomégalovirus	26
Figure.9: Principe de mesure de l'avidité	31
Figure.10: Algorithme simplifié d'interprétation de la sérologie du CMV pendant la grossesse.....	32
Figure.11: Algorithme de la prise en charge anténatale de l'infection congénitale à CMV....	33
Figure12 : Tube EDTA.....	47
Figure.13 : Extracteur <i>m24</i> et thermocycleur en temps réel <i>m2000rt</i>	48
Figure.14: Courbe d'un résultat positif de la PCR CMV sur le <i>m2000 rt</i> Abbott au LCV	49
Figure.15: Répartition de la population en fonction des données cliniques à l'admission.....	54
Figure.16: Résultats de la Charge virale plasmatique du CMV en log UI/ml pour les cinq nouveau-nés infectés par le CMV	55

LISTE DES TABLEAUX

Tableau. 1 : Principales protéines du virion	8
Tableau 2 : Conduite à tenir devant une infection congénitale à CMV	38
Tableau.3 :Interprétation des résultats de la Charge virale plasmatique du CMV	49
Tableau.4 : Performances techniques de la technique Abbott Real Time CMV	50
Tableau.5 : Données à la naissance	52
Tableau.6 : Motifs d'hospitalisation et données cliniques à l'admission.....	53
Tableau 7 : Données de la PCR CMV sur le plasma des nouveau-nés :	55
Tableau.8 : Comparaison du groupe CMV positif versus CMV négatif :	56
Tableau9 : Prévalences des infections congénitales à CMV dans certaines unités de réanimation néo-natale au niveau international	59
Tableau.10 : Analyse des recommandations de bonnes pratiques et revues systématiques portant sur le diagnostic biologique de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV).....	66

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: acide désoxyribonucléique
Ac	: anticorps
Ag	: antigène
ARN	: acide ribonucléique
CIVD	: coagulation intra-vasculaire disséminée
Cm	: centimètre
CMV	: cytomégalovirus
EBV	: Epstein Barr virus
ECP	: effet cytopathique
ELISA	: enzyme linked immuno sorbent assay
G	: gramme
GCV	: ganciclovir
Gp	: glycoprotéine
G+C	: guanosine + cytosine
HAS	: haute autorité de santé
HIV	: human immunodeficiency virus
HSPG	: heparan sulfate proteoglycan
IA	: indice d'avidité
IE	: immediat early
Ig G	: immunoglobuline G
Ig M	: immunoglobuline M
IRL	: internal repeat long
IRM	: imagerie par résonance magnétique
IRS	: internal repeat short
J	: jour
LBA	: lavage broncho-alvéolaire
LA	: liquide amniotique
LCR	: liquide céphalorachidien

MCP	: major capsid protein
MIEP	: major immediate early promoter
Nm	: nanomètre
PCR	: polymerase chain reaction
Pp	: phosphoprotéine
QI	: quotient intellectuel
RCIU	: retard de croissance intra-utérine
RCP	: résumé des caractéristiques du produit
SA	: semaine d'aménorrhée
SIDA	: syndrome d'immunodéficience acquise
SNC	: système nerveux central
UL	: unit long
US	: unit short
UI	: unité internationale
VPP	: Valeur prédictive positive
VPN	: Valeur prédictive négative



*INTRODUCTION ET
OBJECTIFS*



INTRODUCTION ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le cytomégalovirus (CMV) ou *human herpesvirus* (HHV-5) est un pathogène ubiquitaire, endémique. L'infection à CMV est une infection commune, le plus souvent asymptomatique ou peu symptomatique chez le sujet immunocompétent mais qui peut être grave chez l'immunodéprimé et le fœtus. Comme tous les *Herpesviridae*, après la primo-infection, le CMV persiste dans le corps à l'état latent et peut être à l'origine d'infections secondaires par réactivation du virus endogène. Un autre type d'infection secondaire peut toutefois se produire par réinfection exogène avec une nouvelle souche[1, 2]. Chez les patients immunodéprimés (patients infectés par le VIH, greffés, transplantés...) et chez la femme enceinte, la primo-infection et parfois la récurrence d'une infection à CMV peut être lourde de conséquences. L'infection congénitale à CMV est à ce jour, la principale cause d'infection congénitale virale causant parfois un déficit auditif neurosensoriel et un retard mental. Dans les pays industrialisés, on estime qu'environ 0.5 à 1.0% des nouveau-nés naissent infectés par le CMV[2, 3].

Par ailleurs, compte tenu de l'absence de marqueurs fiables permettant d'établir un pronostic en cas de diagnostic prénatal d'infection à CMV, de l'absence de thérapie validée disponible pour le traitement de l'infection congénitale à CMV administrable en cours de grossesse et du fait que les fœtus infectés sont, pour la plupart, asymptomatiques à la naissance, une sérologie CMV maternelle n'est pas systématiquement recommandée. Exception faite, en cas de suspicion de primo-infection ou en présence des signes échographiques d'anomalies fœtales compatibles avec une infection à CMV laissant soupçonnée une atteinte congénitale. Le diagnostic de confirmation repose toutefois sur la positivité de la PCR CMV sur le liquide amniotique et/ou sur les échantillons d'urine/salive chez les nouveau-nés[4].

Au Maroc, il n'y a pas de données nationales sur l'incidence des infections congénitales à CMV. Une des explications possibles serait liée à l'indisponibilité des techniques de diagnostic virologique de ces infections. Au Laboratoire Central de virologie du CHU Ibn Sina de Rabat, nous avons instauré depuis 2013 la recherche et la quantification de l'ADN du CMV par PCR en temps réel quantitative afin de suivre, entre autres, les transplantés, les patients HIV positifs et les infections congénitales à CMV, notamment chez les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néo-natale.

L'objectif de notre étude est donc de déterminer la prévalence de l'infection congénitale à CMV dans le service de réanimation néonatale (PV) de l'hôpital d'enfant de Rabat du CHU Ibn Sina. A travers ce travail, nous avons voulu également synthétiser les principaux aspects cliniques et thérapeutiques de cette infection et décrire les outils du diagnostic virologique de l'infection au vue des nouvelles recommandations de l'HAS[5].



*I. RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES*



A. GENERALITES SUR LE CYTOMEGALOVIRUS :

1. Caractères virologiques :

a. Classification et taxonomie [6] :

Le cytomégalovirus humain ou *Human betaherpesvirus 5*, appartient à la famille des *Herpesviridae*, à la sous famille des *betaherpesvirinae*. Cette dernière comporte 2 genres dont le genre *cytomégalo*virus. Les *betaherpesvirinae* se caractérisent entre autre par :

- Un cycle lent, avec une spécificité d'hôte étroite
- Une latence dans le sang, le tissu lymphoïde et réticuloendothélial, les glandes sécrétoires et le rein.
- Une fréquence des infections asymptomatiques chez les personnes immunocompétentes.

b. Structure du cytomégalovirus :

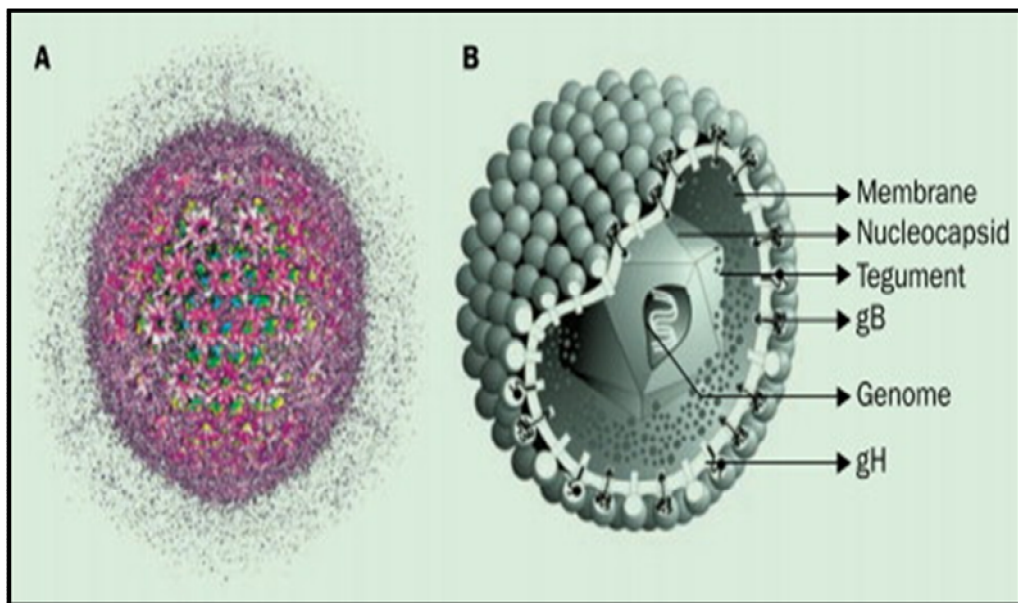


Figure 1 : Structure de la particule virale du CMV [7]

La particule virale [8, 9]:

Le virion de 180 à 200 nm de diamètre, est sphérique. Il est constitué principalement de quatre éléments : un génome à ADN (double brin, linéaire), une capside icosaédrique, un tégument et une enveloppe.

• L'enveloppe :

Elle est constituée d'une bicouche lipidique, dérivée des membranes internes cytoplasmiques. Elle porte des glycoprotéines virales en particulier les glycoprotéines gB (gp UL55) et gH (gp UL 75). Elle confère au virion une sensibilité particulière aux solvants des lipides, aux pH bas et à la chaleur.

• Le tégument[10] :

Le tégument ou matrice, compris entre la capside et l'enveloppe, est constitué d'au moins 39 phosphoprotéines dont les plus importantes sont : ppUL32 (pp150), ppUL83 (pp65) et ppUL82 (pp71). Les phosphoprotéines ppUL32 et ppUL83 sont très immunogènes et semblent jouer un rôle primordial dans la régulation des gènes viraux et dans le contrôle du métabolisme cellulaire lors de la réplication virale.

• La capside :

La capside, icosaédrique, d'environ 100nm de diamètre, comporte 162 capsomères (un penton par sommet et 150 hexons). Elle est constituée de sept protéines. Deux d'entre elles sont plus abondantes : la protéine pUL86 appelée également protéine majeure de capside (MCP) et la protéine pUL46 ou protéine mineure de capside permettant l'ancrage de l'ADN à la capside.

La particule virale est composée de 35 à 40 protéines d'origine virale et contient également des protéines cellulaires et des ARN messagers viraux et cellulaires. La plupart sont des enzymes ; β 2-microglobuline, des phosphatases, une ADN polymérase...

- **Organisation génomique :**

Le CMV possède le génome le plus long et le plus complexe de tous les herpèsvirus. Ce génome est une molécule linéaire d'ADN double brin, enroulé autour d'un noyau de protéines. Il est organisé en deux segments de séquences uniques long (UL) et court (US), flanqués de séquences répétées inversées. L'UL est encadré par les répétitions TRL (terminal repeat long) et IRL (internal repeat long) tandis que US est encadré par les répétitions TRS (terminal repeat short) et IRS (internal repeat short). Le génome adopte quatre formes isomériques, présentes en quantités équimolaires, selon les orientations respectives des segments uniques UL et US. Le génome de la souche de laboratoire AD169 comporte 229354 paires de bases (Pb) avec un contenu en G+C de 57,2%. Les génomes des isolats cliniques contiennent 13000 à 15000 paires de bases supplémentaires et ont la capacité de coder plus de 200 protéines.

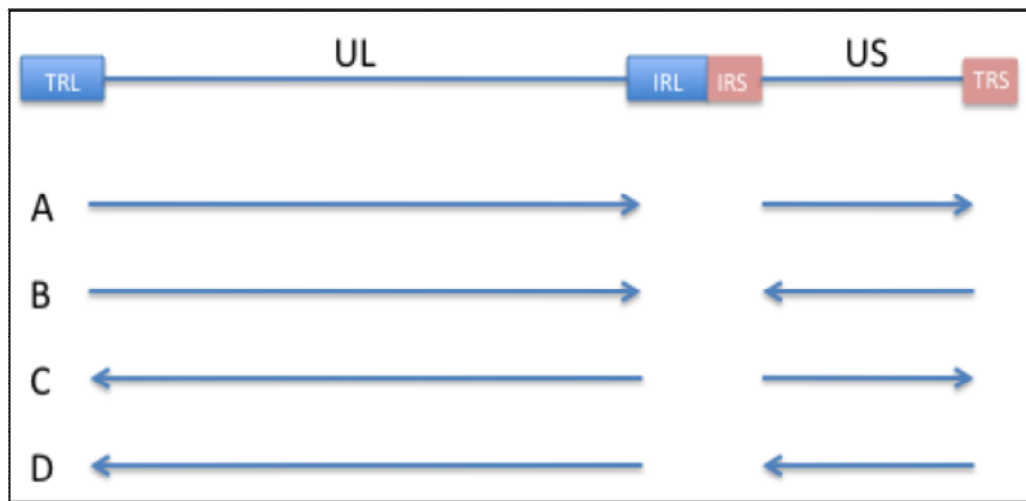


Figure.2 :Représentation schématique du génome du CMV et de ses quatre isomères (A,B,C et D)[11]

Par convention, les cadres de lecture ouverts sont numérotés à partir de l'extrémité 5' des segments génomiques TRL(IRL), UL, US, TRS (IRS) auxquels ils appartiennent et dénommés par l'indication du segment suivi du numéro. La protéine correspondante porte la même dénomination, précédée de l'indication de sa caractéristique comme pp pour phosphoprotéine ou gp pour glycoprotéine.

Tableau. 1 : Principales protéines du virion[6]

Nucléocapside	Enveloppe	Tégument
UL86 (MPC)	gp UL55-gB	ppUL82 (pp71)
UL46 (MCP)	gp UL75-gH	ppUL83 (pp65)
UL48.5 (SPC)	gp UL100-Gm	ppUL99 (pp28)
UL80a (p28)	gp UL48-gp48	pp UL32 (pp150) ppUL98a ; UL56

c. Multiplication virale[6, 9] :

Le CMV ne se réplique que dans des cellules humaines. Le cycle répliatif du CMV a été étudié dans les fibroblastes humains, cellules de choix quant à son isolement en culture cellulaire. Il se fait suivant les étapes habituelles de la réplication d'un virus et fait intervenir de nombreux récepteurs encore incomplètement connus et probablement aussi multiples que complexes [12]. La durée du cycle de réplication dans les fibroblastes est de 96 à 120 heure.

• Attachement et pénétration :

Ces deux étapes ; successives, constituent un processus rapide. Selon le mécanisme proposé par *T.Compton* ; les glycoprotéines gM /gN et gB interagiraient avec les molécules d'héparanes sulfate (HSPG). S'en suivrait alors l'attachement du virion à son récepteur par l'intermédiaire de la glycoprotéine B, d'un recrutement des corécepteurs, puis une fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique des cellules de l'hôte, avec libération des protéines du tégument dans le cytoplasme et un acheminement immédiat de la nucléocapside vers le noyau où le génome viral est libéré au niveau des pores nucléaires[13].

- **Transcription et traduction des gènes viraux :**

La transcription du génome se déroule en trois phases coordonnées en cascade:

- **Phase très précoce :**

Elle dure de 2 à 4 h ; au cours desquelles sont exprimés les gènes très précoces majeurs IE1 et IE2 sous la dépendance du puissant promoteur majeur et très précoce le MIEP. L'expression de ce dernier est elle-même régulée par la protéine du tégment pp71 du virus. Les gènes très précoces majeurs, IE86, IE72 et IE55 sont transactivateurs et régulent leur propre expression permettant ainsi au virus de détourner la machinerie cellulaire au profit de la réplication virale. l'ADN cellulaire est inhibé et la phase précoce est déclenchée[14].

- **Phase précoce[6] :**

Elle correspond à la production des protéines nécessaires à la réplication de l'ADN viral, à l'instar de l'ADN polymérase (UL54).

- **Phase tardive :**

Elle commence par la synthèse de l'ADN viral. Le model réplcatif de l'ADN viral est celui du cercle roulant. L'origine de réplication, unique, est située dans la région UL du génome. Elle est suivie par la transcription de la plupart des gènes codant les protéines de structure. Après la réplication du génome et la synthèse des protéines structurales débute la maturation, l'encapsidation et la tégmentation des virions. Les protéines du tégment sont acquises dans le cytoplasme tandis que l'enveloppe définitive et les protéines d'enveloppe sont acquises au niveau de l'ergastoplasme et/ou l'appareil de Golgi. A la fin de cette étape, on peut observer différentes formes de particules dans la cellule : le virion complet, les corps denses constitués uniquement de capsid et de tégment ainsi que les particules enveloppées dénudées d'ADN ou particules vides[15].

- **Libération des virions néoformés :**

Une fois l'enveloppe définitive acquise, la particule enveloppée sort de la cellule par fusion de membrane des vésicules intracellulaires avec la membrane de la cellule, 120 h après l'infection en culture cellulaire [14, 15]. De nombreux virions restent attachés aux cellules à l'origine de l'extension des foyers cytopathiques par contigüité[6]. La libération des virions matures s'accompagne de la mort de la cellule.

2. Epidémiologie :

a. Répartition :

L'homme est le seul réservoir du CMV. Le virus est ubiquitaire et endémique sans influence saisonnière. La séoprévalence reste multifactorielle. Elle serait entre autres fonction des conditions socio-économiques du pays. Ainsi, on estime que dans les pays en voie de développement (Afrique et Asie), elle serait particulièrement élevée avec environ 90% de séopositivité contre 40 à 80 % dans les régions industrialisées. En France elle avoisinerait les 50% [16].

b. Transmission :

Comme tout virus enveloppé, le CMV est fragile et perd son pouvoir infectieux dans le milieu extérieur. De ce faire, sa dissémination nécessite un contact plus ou moins étroit avec une source virale. Plusieurs voies sont ainsi possibles suivant un mode horizontal ou verticale[16] :

- **La transmission horizontale :**

Prépondérante dans les infections communautaires, elle se fait par les liquides biologiques autres que le sang : les urines, la salive, le sperme, les sécrétions cervico-vaginales, les sécrétions respiratoires L'infection est principalement acquise à deux périodes de la vie donnant ainsi des pics de séoprévalence : la petite enfance et le début de l'âge adulte. Environ 25% des enfants de 2 ans en Europe et 60% des jeunes adultes entre 14 et 18 ans seraient contaminés[17].

- **Transmission verticale :**

D'une part, la transmission de la mère à l'enfant peut survenir au cours de la grossesse ; le taux de transmission est proche de 32 % lors d'une primo-infection et de 1.4 % lors d'une réactivation[18]. Ce qui fait actuellement du CMV la première cause d'infection congénitale d'origine virale dans le monde avec environ 1 % des nouveau-nés contaminés[19]. D'autre part, la contamination peut se faire en période périnatale. Elle est dans ce cas assurée par les sécrétions cervico-vaginales infectées lors de l'accouchement et le lait maternel.

Hormis les infections communautaires et la transmission verticale, le virus peut être acquis en cas de transplantation, greffe ou de transfusion. Le virus présent à l'état latent dans les cellules sanguines (monocytes, polynucléaires..) ainsi que dans les tissus greffés, peut se réactiver chez le receveur des produits sanguins labiles, de moelle ou d'organe et déclencher l'infection[6].

3. Histoire naturelle de la maladie :

- **Primo-infection et dissémination sanguine :**

Le CMV est doué d'un large tropisme cellulaire qui explique la diversité des manifestations cliniques. Il est susceptible d'infecter plusieurs types de cellules (fibroblastes, cellules endothéliales, épithéliales, dendritiques, macrophages, hépatocytes...) [9, 20]. Pendant la primo-infection, l'acquisition du virus par voie respiratoire, sexuelle, sanguine ou materno-fœtale est suivie d'une dissémination par voie hématogène grâce aux cellules permissives comme les monocytes et les cellules endothéliales [21, 22]. Une fois dans les cibles, la transmission se fait de cellule en cellule par contigüité. L'importante affinité avec les fibroblastes permet la diffusion du virus dans plusieurs organes tels que le placenta, les poumons et l'intestin [1]. Toutefois les manifestations cliniques dépendent de l'état immunitaire de la personne. Chez l'immunocompétent, la dissémination du virus est sans conséquences. L'infection étant bénigne et asymptomatique ou se limitant à un syndrome mononucléosique [23]. Chez l'immunodéprimé ou dans le cadre d'une infection congénitale, l'infection peut être plus grave (comme c'est développé dans le chapitre des manifestations cliniques ci-dessous)[24].

- **Latence et Réactivation :**

Comme tous herpesvirus, le CMV persiste à l'état latent dans l'organisme après la primo-infection. L'ADN a été mis en évidence dans de nombreux types cellulaires (cellules endothéliales, épithéliales, muscles lisses...) laissant supposé qu'à l'image de son tropisme cellulaire étendu, il existe plusieurs sites de latence potentiels. Le génome est présent sous forme épisomale dans les monocytes du sang périphérique. Des transcrits sens et anti-sens des régions très précoces ont été aussi décrits dans les progéniteurs CD43+ de la moelle osseuse. Ces derniers constituent le réservoir du virus et bien qu'il ne s'y réplique pas, ils constituent la source de transmission du virus par voie sanguine. Le virus latent reste dans l'organisme et peut se réactiver périodiquement chez l'immunocompétent. D'où une excrétion intermittente du virus dans les sécrétions sans donner des signes cliniques. Le virus excrété au niveau du pharynx, des urines, du sperme peut être une source potentielle de contamination[6, 25]. Une immunosuppression ou une stimulation immunitaire allogénique peut favoriser les réinfections ou une réactivation. L'activation des cytokines lors de l'alloréaction est nécessaire à la réactivation. Le système immunitaire contrôle donc la latence mais favorise la réaction après stimulation[26].

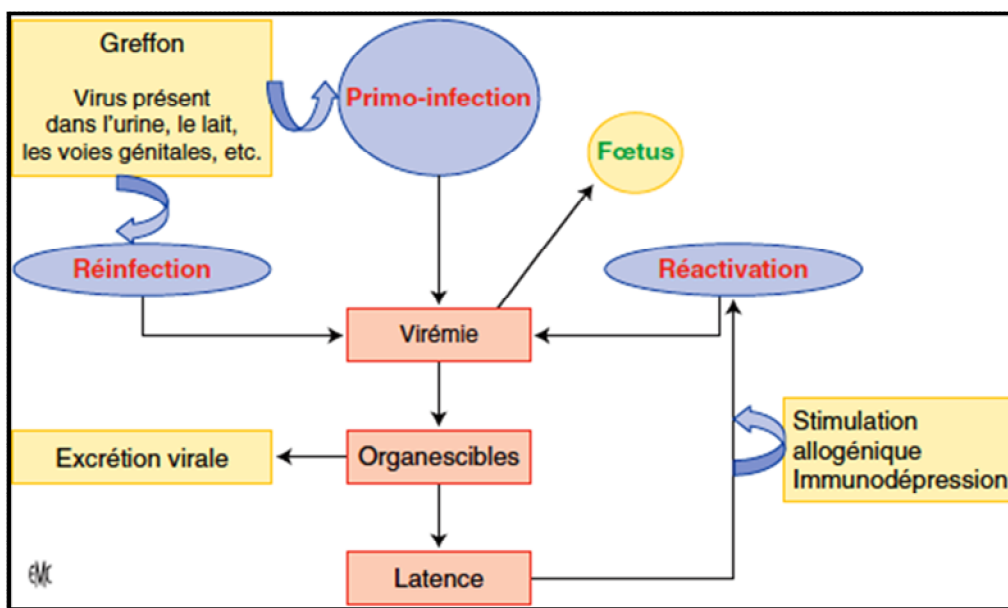


Figure.3 : Physiopathologie de l'infection à CMV[9].

4. Manifestations cliniques de l'infection[6, 9] :

Les manifestations cliniques de l'infection à CMV dépendent étroitement du statut immunologique du patient. S'il est souvent asymptomatique chez le patient immunocompétent, elle peut avoir des conséquences cliniques graves chez le sujet immunocompromis ou dans le cadre d'une infection congénitale.

- **Sujet immunocompétent :**

L'infection à CMV chez l'immunocompétent reste généralement asymptomatique dans 90% des cas. L'incubation est de quatre à huit semaines. Essentiellement lors d'une primo-infection, elle se manifeste typiquement par une fièvre en plateau qui peut évoluer en syndrome mononucléosique au bout d'une à deux semaines. Le syndrome mononucléosique se caractérise par une hyper-lympho-monocytose supérieure à 50% avec des lymphocytes atypiques (grandes cellules mononuclées à cytoplasme hyperbasophile). La fièvre est souvent associée à des céphalées et à des myalgies diffuses. Une toux sèche, des manifestations digestives à type de douleur abdominale (8%) ou plus rarement des diarrhées (2%), des arthralgies, une pharyngite...peuvent également accompagner la fièvre à son début[27].

Des perturbations biologiques telles une élévation des transaminases, une thrombopénie modérée ont été notées dans la plupart des cas d'infections symptomatiques à CMV. Des cas d'atteintes digestives type colites inflammatoires et ulcérées ou d'entéropathies exsudatives sont plus souvent rapportées car mieux connus. Elles restent toutefois peu fréquentes en dehors de facteurs favorisants.

- **Sujet immunocompromis :**

Chez l'immunodéprimé l'infection peut également être asymptomatique ou se limiter à la présence d'un ou plusieurs marqueurs virologiques de réplication virale. Le tableau diffère selon le contexte de l'immunodépression :

- **Patients infectés par le VIH :**

Les manifestations cliniques de l'infection surviennent à un stade avancé d'immunosuppression caractérisé par un nombre de lymphocyte CD4+ proche de 25/mm³.

Les plus fréquentes sont par ordre décroissante ; chorioretinite (70 à 80%) qui expose au risque de cécité, les atteintes gastro-intestinales (10-15%) et les atteintes neurologiques (5-10%)[28]. Les atteintes digestives peuvent se localiser à tous les segments du tube digestif, de la bouche à l'anus, avec une prédilection pour le colon. Les localisations neurologiques comprennent des atteintes encéphaliques, myélitiques, radiculaires, méningées et des atteintes des troncs nerveux. Elles surviennent à un stade tardif de l'infection et peuvent être difficiles à différencier de la maladie neurologique liée au VIH. Des cas d'hépatites et de cholécystites ont également été décrits.

▪ **Receveur de greffe :**

Un organe transplanté peut contenir du virus à l'état latent. Ainsi, un patient transplanté peut présenter une primo-infection à CMV (receveur séronégatif pour le CMV : R- ; donneur séropositif : D+), une réactivation endogène (R+) ou exogène (réactivation ou surinfection à partir du virus transmis par le donneur). En l'absence de traitement préventif, l'infection à CMV survient dans les trois premiers mois suivants la transplantation. On distingue plusieurs situations :

- CMV infection: Réplication virale sans signes cliniques patents
- CMV maladie: Réplication virale associée à des signes cliniques et/ou biologiques
 - CMV syndrome: fièvre, malaise, leucopénie, neutropénie, thrombopénie.
 - CMV maladie avec atteinte viscérale (invasion tissulaire): Hépatite, pneumopathies, chorioretinite, gastrite, diarrhée.

L'infection à CMV reste l'infection virale responsable de la morbidité et de la mortalité les plus significatives chez le receveur d'une greffe d'organe.

• **Lors d'une infection congénitale :**

L'infection materno-fœtale à CMV est la principale cause infectieuse de malformations congénitales. La survenue de la primo-infection maternelle à CMV représente un risque pour le fœtus qui est maximum si la primo-infection survient dans les trois premiers mois de la grossesse. Chez le nouveau-né, l'infection peut être sévère réalisant le tableau de la maladie des inclusions cytomégaliqes. (Cette partie sera développée dans la suite du texte : **partie B**).

5. Diagnostic virologique :

a. Indication du diagnostic virologique de l'infection à CMV :

Aussi bien chez le sujet immunocompétent que chez l'immunodéprimé, le recours au laboratoire virologique pour diagnostiquer l'infection au CMV n'est pas de pratique courante. L'indication du diagnostic virologique du CMV se limite à des situations bien particulières[6].

- La détermination du statut immunitaire vis-à-vis du CMV pour les donneurs et receveurs d'organes ou de moelle et chez les donneurs de sang à la recherche d'une infection latente.
- Devant une infection active généralisée avec un syndrome mononucléosique.
- Face à un tableau clinique (atteinte viscérale, neurologique, digestive, pulmonaire ...) évocateur d'une infection à CMV.
- Lors d'une suspicion d'infection congénitale à CMV : recherche de l'infection chez le fœtus et le nouveau-né
- La surveillance virologique des patients immunodéprimés à risque de développer une infection grave à CMV (Receveur de greffe, patients infectés par le VIH).

b. Prélèvement :

La recherche du virus entier ou l'un de ses composants (antigènes ou génome) peut se faire dans plusieurs types de matrices selon le contexte clinique : le sang, les urines, les sécrétions pharyngées, les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), le liquide céphalo-rachidien (LCR), les biopsies, le liquide amniotique, la salive, les tissus fœtaux [9].

c. Diagnostic direct :

- **Culture virale [6] :**

Les fibroblastes embryonnaires humains restent les cellules de choix pour l'isolement du CMV. Après un délai d'incubation qui peut varier de 3 à 6 semaines, la présence du virus dans l'échantillon initial est révélée par l'apparition d'un ECP caractéristique : cellules ballonisées, groupées en foyers ovales qui progressent selon le grand axe des fibroblastes. On note la présence d'inclusions intracytoplasmiques et intranucléaires après coloration de Giemsa. Une technique de culture rapide a été développée. Elle consiste à une recherche de protéines très précoces synthétisées au cours du premier cycle de réplication. Cette technique associe une centrifugation de l'inoculum sur les fibroblastes et la détection par immunocytochimie. La durée d'incubation peut se limiter de 24 à 48h.

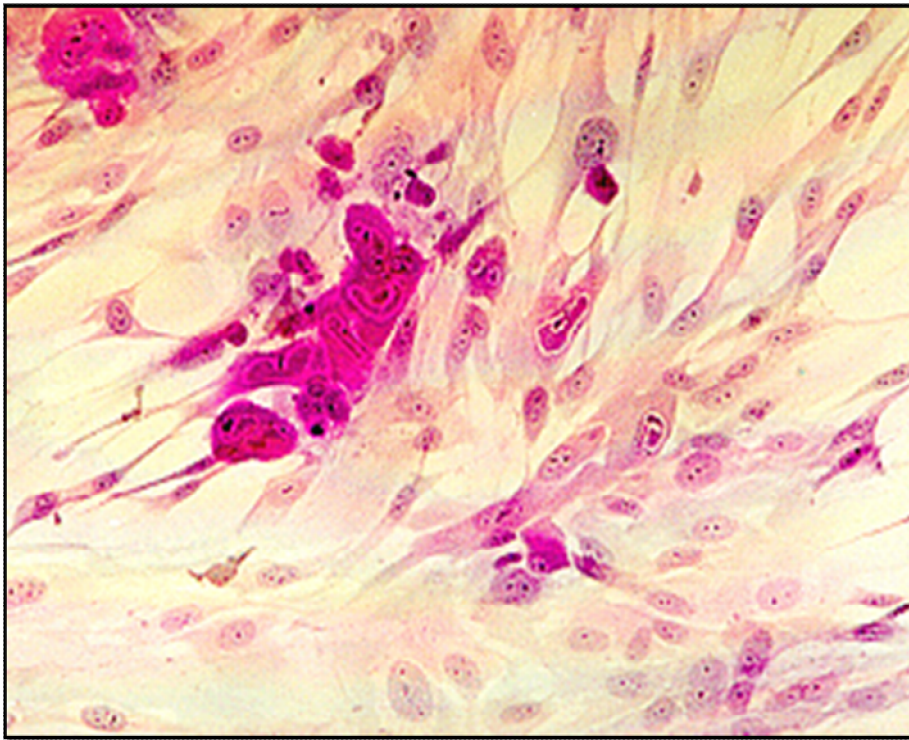


Figure.4 : Isolement du CMV en culture cellulaire

(Foyer ovale sur fibroblaste, cellules augmentées de volume et réfringentes, « aspect en banc de poisson »)[29].

- **Détection des antigènes viraux :**

Elle a pour but de quantifier les cellules infectées par le CMV dans le sang circulant. La technique consiste à détecter la présence du CMV dans le noyau des polynucléaires par immunofluorescence à l'aide d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de tégument pUL83 (antigène pp65) [6].

La qualité des résultats est conditionnée par le délai écoulé entre le prélèvement et la mise en œuvre qui ne doit pas excéder 3h [30]. L'expression des résultats se fait en nombre de cellules positives pour 2×10^5 leucocytes examinés. Cet examen a la même valeur que l'isolement du virus dans le sang. Il est néanmoins plus robuste et donne moins de faux négatifs que la culture [31]. Notons que des antigènes synthétisés à différentes étapes de la réplication peuvent être recherchés dans les cellules présentes dans les prélèvements divers (LBA, liquide amniotique, biopsies d'organe), mais avec une sensibilité médiocre [1, 6].

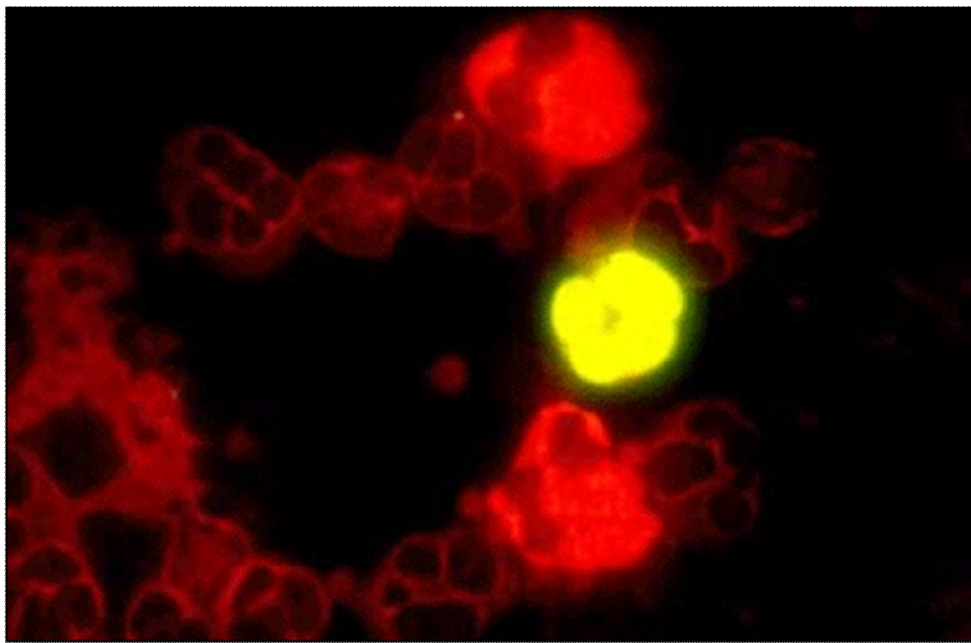


Figure. 5 : Antigenémie pp65 positive.

(Les cellules fluorescentes sont des polynucléaires marqués par un anticorps anti-pp65)[29].

- **Diagnostic moléculaire[32, 33]:**

La détection de l'ADN du CMV et ou sa quantification constitue le moyen de diagnostic le plus sensible et le plus précoce en comparaison avec les autres techniques de diagnostic direct notamment pour la surveillance de l'infection à CMV au cours de l'infection par le VIH au stade SIDA maladie, après une transplantation,...La PCR en temps réel qualitative et quantitative (trousse commerciale ou PCR maison) est la méthode la plus utilisée et présente de nombreux avantages par rapport aux autres techniques de diagnostic notamment la rapidité d'exécution : délai de réponse court quelques heures, une meilleure sensibilité et reproductibilité. La technique peut être réalisée aussi bien avec du sang total, du plasma ou sérum, des leucocytes qu'avec des tissus. Cependant, une difficulté d'interprétation de la charge virale se pose. De ce fait, on doit toujours tenir compte du type de prélèvement pour interpréter les résultats. Ainsi, La détection du génome viral dans le plasma signe une infection active tandis que dans les leucocytes ou le sang total, elle pourrait correspondre à une infection latente. La disponibilité actuelle d'un standard international ; WHO International Standard, permet d'exprimer les résultats en UI/ ml de sang total ou plasma ou million de cellules a permis d'uniformiser les résultats des différentes trousse qui expriment les résultats en UI/ml au lieu de copies/ ml.

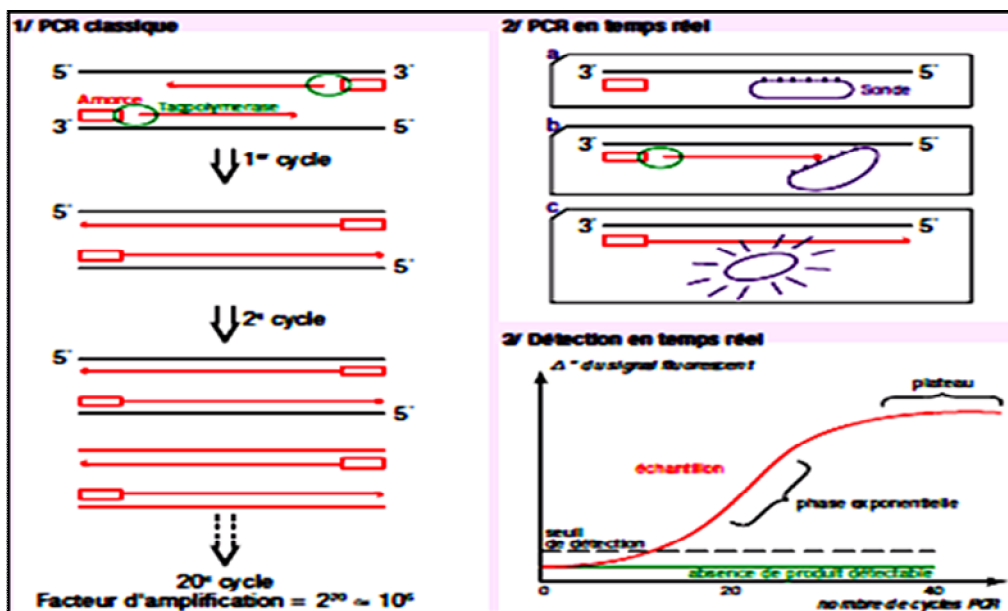


Figure.6: Principe de la PCR classique et de la PCR en temps réel[34]

▪ **PCR classique** : Les amorces oligonucléotidiques se fixent aux séquences complémentaires de l'ADN cible sur les brins sens et antisens. Une enzyme thermorésistante, la Taq polymérase, permet l'élongation de ces amorces. Chaque cycle, comportant des phases de dénaturation, d'hybridation et d'élongation des amorces, aboutit à la formation de deux copies par brin d'ADN. Le processus d'amplification est exponentiel. La détection de l'amplicon nécessite le recours à des techniques supplémentaires comme l'électrophorèse sur gel d'agarose.

▪ **PCR en temps réel** : Le principe d'amplification des acides nucléiques est identique. Des sondes marquées par un fluorophore sont ajoutées au milieu réactionnel. a) La sonde se fixe spécifiquement sur la séquence cible de l'ADN monobrin. b) L'élongation de l'amorce entraîne le déplacement de la sonde puis c) sa dégradation et l'émission de fluorescence.

▪ **Détection en temps réel** : L'intensité du signal fluorescent est mesurée à chaque cycle. La cinétique complète de la réaction ainsi obtenue permet de mesurer de façon absolue la quantité initiale d'ADN.

- **Examen cytologique** :

La réalisation de l'examen cytologique peut se faire sur des coupes de biopsies, de frottis, ou après cytocentrifugation et étalement sur lame de liquides biologiques tels les LBA ou le LA. Les cellules infectées sont de grande taille et possèdent des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques. L'aspect le plus caractéristique est "l'inclusion en œil de hibou", qui est une volumineuse inclusion intranucléaire séparée de la membrane nucléaire par un halo clair.

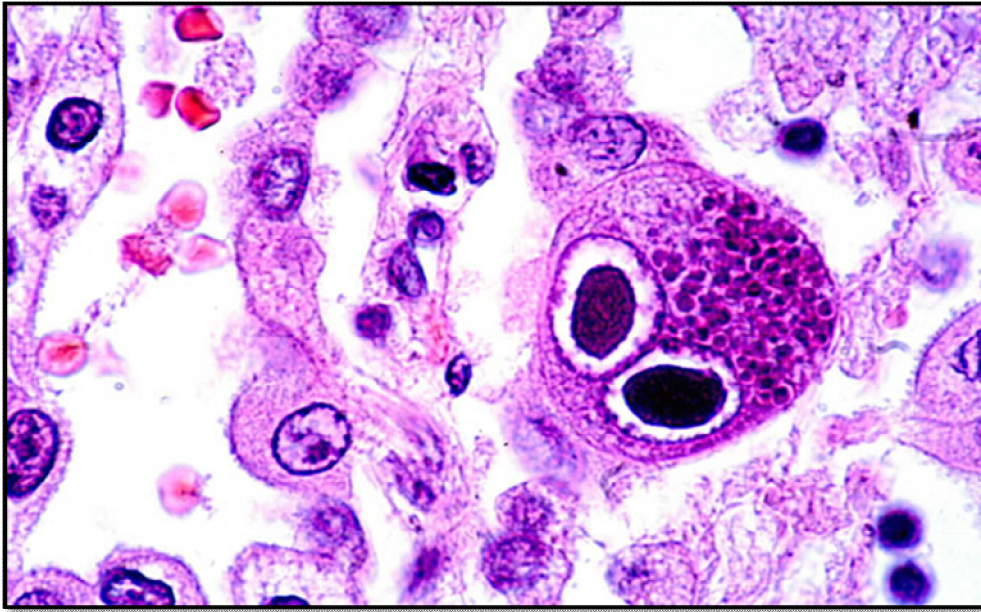


Figure.7: Aspect caractéristique en « œil de hibou » de cellules infectées par le CMV
(Photographie en microscopie optique d'une coupe de tissu pulmonaire colorée à l'hématoxyline-éosine)[35].

d. Diagnostic indirect ou sérologique

Ayant généralement peu d'intérêt dans la surveillance ou le diagnostic chez l'immunodéprimé, le sérodiagnostic constitue la base du diagnostic de la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent ainsi que la détermination du statut immunitaire vis à vis de ce virus. Il repose sur la détection des IgG et des IgM spécifiques par des techniques immunoenzymatique de type ELISA ou des techniques apparentées [36]. En effet, les IgM sont les premiers marqueurs sérologiques à apparaître suivi de peu (quelques jours) par les IgG au cours de la primo-infection. L'interprétation du sérodiagnostic reste toutefois délicate surtout face à une positivité des IgM car bien que généralement caractéristiques d'une primo-infection, les IgM peuvent réapparaître au cours d'une infection secondaire (réactivation ou réinfection)[37].

De plus, la détection des IgM peut résulter de la persistance des d'IgM plusieurs mois voire plusieurs années après une primo-infection ou encore suite à une stimulation polyclonale de la production d'IgM au cours des infections, d'activation de causes diverses du système immunitaire ou chez le sujet présentant une lymphocytose polyclonale chronique B [38]. Elle peut également résulter d'une réaction croisée avec les IgM d'autres herpesvirus en particulier ceux de l'Epstein Barr virus (EBV) [39]. La mesure de l'avidité des Ig G permet de différencier une primo-infection d'une infection ancienne.

6. Traitement :

a. Antiviraux Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale[9] :

Quatre molécules antivirales systémiques sont disponibles pour le traitement de l'infection à CMV: le Ganciclovir, le Valganciclovir (pro-drogue du ganciclovir utilisée par voie orale), le Foscarnet et le Cidofovir. Toutes ces molécules inhibent l'activité de l'ADN polymérase virale UL54 et sont donc sans action sur le virus latent.

- **Ganciclovir(GCV)et Valganciclovir (Val-GCV)**

Le ganciclovir est l'antiviral anti-CMV le plus utilisé. C'est un analogue de la désoxyguanosine. Il est actif dans les cellules infectées sous forme triphosphate. Il peut être administré par voie orale, intraveineuse ou intravitréenne mais sa biodisponibilité par voie orale reste faible ($\approx 10\%$). Ainsi, le valganciclovir, un dérivé L-valyl-ester du GCV a été développé pour pallier à cette faible biodisponibilité. Il s'agit d'un promédicament administré par voie orale qui permet d'atteindre des concentrations plasmatiques de GCV équivalentes à celles obtenues par le GCV par voie intraveineuse. Ces molécules présentent une toxicité hématologique qui se manifeste par l'apparition d'une neutropénie, plus rarement d'une thrombopénie et en cas d'utilisation prolongée, d'une anémie. Malgré cette toxicité, le GCV reste la molécule de choix, en première ligne, pour le traitement de l'infection et de la maladie à CMV chez les transplantés.

- **Foscarnet**

Le foscarnet est un analogue de pyrophosphates qui est actif sans métabolisme préalable. Il agit en bloquant le relargage des pyrophosphates par l'ADN polymérase virale. Il s'administre en perfusion lente (1,5-2 h). Sa toxicité est essentiellement rénale (hypercréatinémie et insuffisance rénale) d'où la nécessité d'une hydratation d'au moins 1L de sérum physiologique et une surveillance étroite de la fonction rénale. Il est utilisé le plus souvent en deuxième intention, mais est cependant préféré au GCV chez les patients neutropéniques.

- **Cidofovir**

Le cidofovir est un inhibiteur puissant de l'ADN polymérase virale, actif dans la cellule infectée après deux phosphorylations par les enzymes cellulaires. Il est administré exclusivement par voie intraveineuse par perfusion d'une durée d'une heure. Sa demi-vie est longue ce qui autorise une administration hebdomadaire. Il présente également une toxicité rénale pouvant aboutir à une destruction tubulaire proximale. Pour cela une hydratation saline de 1 ou 2 L de sérum physiologique, l'administration concomitante de probénécide ainsi qu'une surveillance de la fonction rénale (dosage créatinémie et protéinurie avant chaque administration) sont de rigueur. Le cidofovir est réservé aux échecs du Ganciclovir et du Foscarnet.

b. Oligonucléotides antisens (Fomivirsen)

Le Fomivirsen est un oligonucléotide antisens, inhibiteurs des ARN messagers très précoces codant une protéine qui régule l'activité d'un grand nombre de promoteurs de gènes viraux et cellulaires. Il est administré exclusivement sous forme d'implants intra vitréens du fait de sa faible biodisponibilité, dans le cadre du traitement des rétinites récemment diagnostiquées ou persistantes chez les sujets infectés par le VIH au stade SIDA maladie.

c. Nouvelles molécules antivirales [40, 41]

Les traitements antiviraux cités sus-dessus ([val] ganciclovir, foscarnet, cidofovir) sont en nombre très limité et exposent à un risque de toxicité non négligeable, voire de sélection de virus CMV résistants en cas de réplication virale prolongée sous traitement. Des progrès récents ont été faits dans le développement de nouvelles molécules antivirales (en particulier le **Letermovir** et le **Brincidofovir**), qui entrent actuellement dans leur dernière phase de développement clinique et qui pourraient être particulièrement intéressantes du fait de leur profil de tolérance et de leur activité préservée vis-à-vis de certains CMV résistant aux molécules actuelles[42]. D'autres nouvelles molécules comme le **Maribavir**, **Benzimidazole L-riboside** sont également en phase d'essai clinique et semblent donner des résultats encourageants malgré une efficacité très variable.

Des médicaments tels l'Artisumate, le Leflumide, le Sicrolimus ainsi que l'Everolimus pourraient avoir une activité anti-CMV en plus de leurs indications habituelles selon certaines études [41, 43]. Ces molécules restent cependant limitées à leurs indications habituelles et ne sont pas utilisées dans le cadre du traitement de l'infection à CMV.

B. INFECTION CONGENITALE A CMV

1. Prévalence de l'infection congénitale à CMV

a. Variation géographique

Depuis plusieurs années, l'infection congénitale à CMV est classée en tête de liste des infections congénitales les plus fréquentes. Sa prévalence varie entre 0,5 à 1 % dans le monde entier [2, 3, 44]. Quoique diffusément répartie, l'incidence de l'infection congénitale dépend des caractéristiques épidémiologiques de la population, en particulier, la séroprévalence maternelle du CMV. Les taux les plus élevés ont été systématiquement retrouvés dans des populations à forte séroprévalence [18]. Dans les pays où la séroprévalence maternelle est élevée (>95 %) tel que la plupart des pays africains et asiatiques, la prévalence de l'infection congénitale à CMV est également élevée (>1%). Dans les pays développés comme dans nombreux pays d'Europe, la séroprévalence maternelle est faible (50%) et donc la prévalence du CMV congénitale est aussi basse (environ 0.4%) [45].

b. Variation selon le stade de la grossesse :

Une première exposition au virus est préoccupante au cours de la grossesse. Plusieurs études réalisées dans plusieurs pays différents ont montré que le taux de transmission au fœtus lors d'une primo-infection peut atteindre 30 à 50 % [46-48]. Ce taux augmente légèrement avec l'âge gestationnel. Il serait de 30 à 40% au premier trimestre contre 40 à 75% au troisième trimestre. Le risque de séquelles du système nerveux central évolue inversement, avec un risque plus important quand l'infection survient au premier trimestre, et un risque beaucoup plus faible pour les infections survenues au troisième trimestre de la grossesse [4, 47, 49, 50]. Le risque de transmission fœto-maternelle suite aux infections secondaires est quant à lui, difficile à déterminer vu que le diagnostic n'est pas en l'occurrence, de pratique routinière [51]. Certaines études plus récentes, montrent que ces récurrences de l'infection à CMV (réactivation ou réinfection) seraient néanmoins peu fréquentes au cours de la grossesse et la contamination fœtale augmenterait également avec l'âge gestationnel avec un maximal au troisième trimestre [49, 52, 53].

2. Transmission du CMV de la mère à l'enfant :

a. Transmission anténatale :

La transmission verticale materno-fœtale *in utero* est hématogène et transplacentaire. Le CMV étant susceptible de traverser le placenta [54]. Elle se fait selon plusieurs modalités complexes mais bien connues. Le processus commence d'abord par l'infection du placenta succédant à une virémie maternelle. Le virus peut aussi se multiplier dans le placenta longtemps après la disparition de la virémie, le placenta se comportant alors comme un réservoir dans lequel le CMV est amplifié avant d'être transmis au fœtus [55]. Sachant que l'infection du placenta n'implique pas systématiquement celle du fœtus[56]. Aussitôt la barrière placentaire franchie, survient la virémie fœtale pendant laquelle le virus est disséminé dans tous les tissus fœtaux y compris le cerveau [55]. Deux possibilités d'acheminement du virus par le sang maternel vers le fœtus ont été décrites:

- Après infection du cytotrophoblaste (via le syncytiotrophoblaste) par le virus présent dans le sang maternel au niveau des espaces intervillositaires.
- Après infection des cellules endothéliales utérines puis le cytotrophoblaste des villosités ancrées par le virus présent dans le sang maternel au niveau des vaisseaux utérins.

En cas d'infection récurrente, la réactivation virale dans les macrophages utérins peut également être une source d'infection du cytotrophoblaste et donc du fœtus[57]. Les multiples dommages occasionnés par l'infection du placenta telle la perturbation de la différenciation du cytotrophoblaste et la vascularisation du placenta seraient à l'origine des manifestations cliniques observées chez le fœtus et/ou le nouveau-né [58].

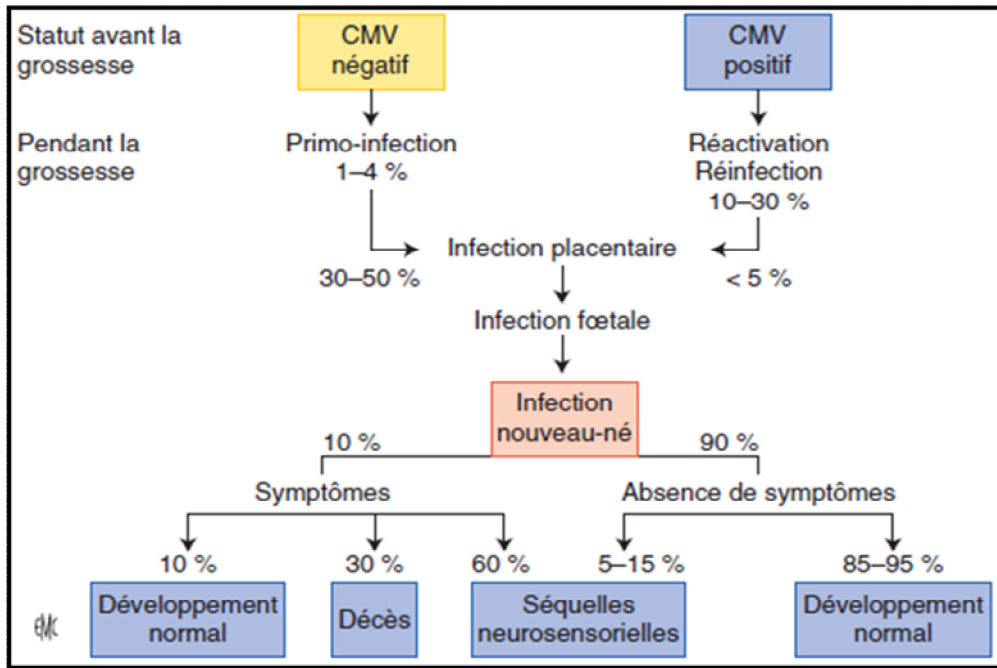


Figure.8 : Transmission materno-fœtale de l'infection à cytomégalo virus[9]

b. Transmission péri et postnatale :

Outre la transmission in utero pendant la période d'aménorrhée, l'infection du nouveau-né est fréquente dans trois cas essentiellement[59, 60]:

- Pendant l'accouchement : contact avec les sécrétions endocervicales contaminées lors du passage du fœtus dans la filière génitale.
- La transfusion par des produits sanguins labiles infectés, cette transmission est prévenue par l'utilisation de sang déleucocyté.
- Pendant l'allaitement : la transmission par le lait maternel concerne uniquement les mères séropositives chez qui il peut y avoir une réactivation du virus dans le lait [61, 62]. En effet, il a été démontré que le CMV est susceptible de se réactiver à n'importe quel stade de l'allaitement pendant les trois mois suivant la naissance. Le taux de réactivation serait assez élevé (>95%) et équivaldrait à la séroprévalence maternelle [63, 64]. Selon une expérience réalisée sur le lait de 500 mères allaitantes en bonne santé, le début de l'excrétion virale commence par une faible

charge (<1000copies/ml) et une faible infectivité dans les 10 jours succédant l'accouchement. L'utilisation d'une technique de microculture de nuit à partir de cellules et du lactosérum a donné des valeurs maximales variant entre 10³et 10⁶ copies d'ADN du CMV par millilitre de lactosérum [65].

La transmission lors de l'accouchement et par l'allaitement est typiquement asymptomatique et n'est pas associée à des séquelles néonatales sévères [49]. Lorsqu'elle est symptomatique, le tableau est celui d'une pneumopathie interstitielle survenant entre la quatrième et la 12^{ème} semaine de vie. A noter que le tableau de l'infection post-transfusionnelle se rapproche de l'infection congénitale avec une mortalité élevée chez les prématurés[9].

3. Manifestations cliniques et radiologiques :

a. Symptomatologie de l'infection maternelle à CMV :

Comme chez la plupart des hôtes immunocompétents, la primo-infection maternelle est dans 90% des cas asymptomatique. Dans 10% des cas, l'infection se manifeste avec un tableau clinique non spécifique. Elle se traduit souvent par une fièvre isolée ou un syndrome mononucléosique avec un syndrome pseudo-grippal, une asthénie, une lymphadénopathie, des signes fonctionnels respiratoires (une rhinite /pharyngite...). De rares cas d'hépatite cytolytique avec ictère ou de pneumopathie interstitielle ont été décrits [4, 59, 66, 67]. Les signes biologiques aspécifiques en rapport avec une primo-infection sont :une lymphocytose , une augmentation des transaminases et une thrombopénie ou un taux de plaquettes à la limite inférieur à la normal [66].

b. Signes évocateurs d'une atteinte fœtale à CMV :

En l'absence de programme de dépistage systématique en France, la découverte fortuite d'une anomalie échographique possiblement liée à une infection à CMV est le contexte le plus fréquent de diagnostic prénatal d'infection à CMV. Chez la femme enceinte, les infections congénitales sont davantage révélées par des anomalies échographiques fœtales qu'en cas de séroconversion maternelle. Cependant, une proportion importante des fœtus

infectés ne présente aucune particularité échographique. Ce qui remet en cause la valeur prédictive de cette dernière. Les anomalies échographiques les plus fréquemment rapportées lors d'une atteinte fœtale peuvent être classés en deux catégories [68-70].

- Anomalies cérébrales : l'hydrocéphalie, la microcéphalie, l'hyperéchogénicité périventriculaire, les dilatations ventriculaires et les calcifications cérébrales...
- Anomalies extra-cérébrales : hyperéchogénicité de l'intestin grêle, hépatomégalie, ascite, anasarque, oligo-hydramnios et retard de croissance intra-utérin (RCUI).

Certaines anomalies seraient transitoires et auraient disparu au moment de la réalisation de l'échographie. La placentomégalie et l'intestin hyperéchogène sont classés parmi ces signes dit de « passage » [71, 72]. Des anomalies biologiques peuvent également être constatées dans le sang fœtal : thrombopénie et élévation des enzymes hépatiques [68].

c. Manifestations cliniques post-natale de l'infection congénitale à CMV :

On estime que 10 à 15 % des nouveau-nés infectés *in utero* sont symptomatiques à la naissance [73, 74]. Environ la moitié de ces nouveau-nés présentent le tableau classique de la maladie des inclusions cytoplasmiques qui associe des signes d'infections systémiques sévères dans un tableau ictéro-hémorragique (purpura, hépatite, insuffisance hépatocellulaire, CIVD) à une atteinte neurologique sévère (microcéphalie, spasticité, convulsions). Dans ce groupe, le taux de mortalité s'élèverait approximativement à 30% et les nouveau-nés survivants présenteraient des séquelles neurosensorielles [75, 76]. Chez la plupart des cas, il s'agit d'un retard psychomoteur et mental, une surdité. Celle-ci est souvent bilatérale et apparaît progressivement plusieurs mois ou années après la naissance. Des cas d'atrophie optique ou de chorioretinite ont été décrits. Les atteintes plus limitées se manifestant par une hépato-splénomégalie, une thrombopénie, un ictère, des pétéchies, une hypotonie, sont responsables de séquelles neurosensorielles dans 30% des cas [9].

Par ailleurs, pour les nouveau-nés asymptomatiques, environ 5 à 15 % développeront tardivement les mêmes séquelles (surdité, retard psychomoteur, troubles visuels). D'où la nécessité d'une surveillance clinique et un dépistage des éventuels troubles de l'audition chez

ces nouveau-nés infectés et asymptomatiques [77]. A noter que, l'infection congénitale peut être symptomatique quelle que soit l'origine de l'infection maternelle (après primo-infection maternelle ou après infection secondaire), dans des proportions qu'il reste à évaluer. Par contre, s'il semble que la proportion d'enfants atteints de surdité soit équivalente, la gravité de l'atteinte serait moindre dans les infections congénitales après infection maternelle secondaire [78, 79].

4. Outils et interprétation du diagnostic virologique de l'infection congénitale à CMV en fonction du contexte :

a. Diagnostic virologique de l'infection maternelle :

Le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte (ou ayant un désir d'enfant) n'est pas recommandé. La raison essentielle en est que le diagnostic prénatal s'est développé plus vite que les possibilités pronostiques et thérapeutiques. Ainsi, compte tenu notamment de la difficulté à établir le pronostic fœtal et de l'absence de traitement une fois l'infection fœtale diagnostiquée, des risques engendrés par l'amniocentèse et de l'anxiété maternelle potentiellement générée par une annonce de séroconversion, ce dépistage systématique n'est pas recommandé dans la plupart des pays du monde. La recommandation est de limiter ce dépistage aux femmes développant un syndrome de type grippal ou mononucléosique pendant la grossesse ou suite à la détection des signes échographiques évocateurs d'une infection à CMV tels que : le RCIU, ventriculomégalie cérébrale, ascite, calcifications intracrâniennes, oligohydramnios, microcéphalie, hépatosplénomégalie, intestin ou reins hyperéchogènes, *hydrops foetalis*, effusion pleurale, calcifications hépatiques. Ces anomalies sont peu spécifiques et susceptibles d'être associées à d'autres pathologies, telles que les aneuploïdies, et ne sont détectées que pour environ 20 % des infections fœtales à CMV en l'absence de suivi spécifique [5].

Le diagnostic virologique chez la femme enceinte se penche plus sur la recherche d'une primo-infection. Celle-ci étant associée à un risque élevé de transmission de l'infection au fœtus que les réactivations/réinfections virales. Le diagnostic d'une primo-infection maternelle est donc important et repose essentiellement sur la sérologie. La recherche des IgM

et des IgG spécifiques se fait habituellement par les techniques de type ELISA et apparentées. La réponse en anticorps IgM commence quelques jours après la contamination maternelle et atteint un pic au cours du premier mois avant de disparaître progressivement. Cependant, la détection des IgM n'est pas toujours corrélée à une infection récente. Elles peuvent également être détectées dans d'autres circonstances décrites précédemment. La présence des IgG spécifiques signe quant à elle un contact avec le virus mais sans présager de la date de la primo-infection maternelle. De plus, une séroconversion témoigne généralement d'une primo-infection mais reste rarement mise en évidence en l'absence de dépistage systématique. Face à une telle complexité, le recours à la mesure de l'avidité des IgG et à l'étude comparative des sérums antérieurs/ ultérieurs deviennent indispensable dans le diagnostic des primo-infections maternelles et donc pour dater l'infection.

L'indice d'avidité des IgG est la mesure de la force de liaison antigène-anticorps. Il est fonction de l'ancienneté de l'infection. Ainsi, en début d'infection, l'avidité est faible mais elle augmente progressivement. Les IgG qui apparaissent suite à la primo-infection ont une faible avidité pour l'antigène d'où une facilité de rompre la liaison Ac-Ag par un agent dissociant tel que l'urée. Par conséquent, on peut dater les IgG en mesurant cette avidité. En présence d'IgM, l'indice d'avidité permet d'exclure ou de confirmer une primo-infection récente de moins de trois mois dans 80 % des cas[80]. Un IA élevé (70%) reflète une primo-infection de plus de trois mois et un indice bas (30%) est en faveur d'une infection récente de moins de trois mois. Un IA intermédiaire est difficile à interpréter.

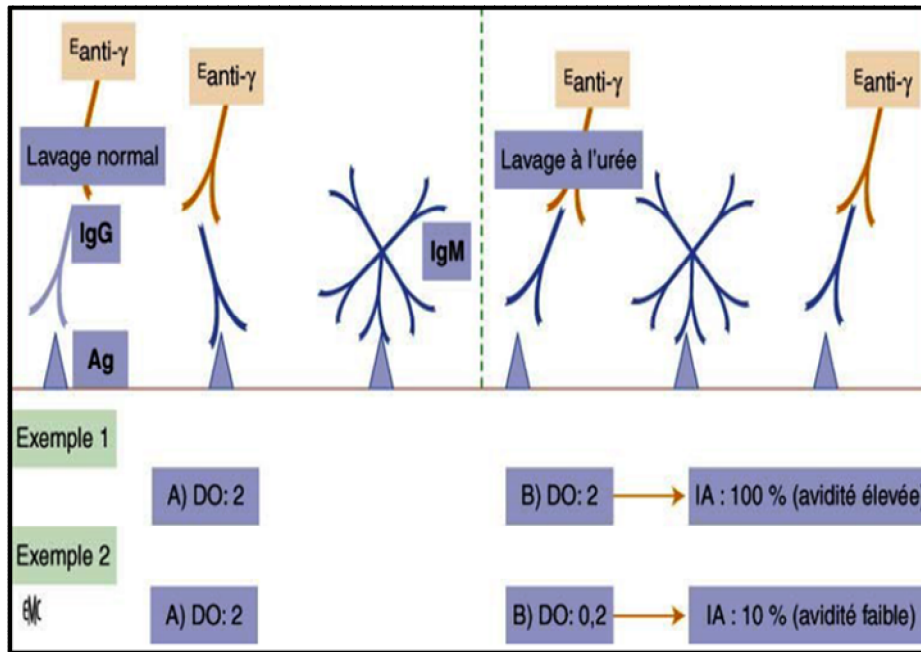


Figure.9: Principe de mesure de l'avidité[81]

Mesure de l'avidité des immunoglobulines G (IgG), en Elisa indirect, reposant sur le principe d'éluion et utilisant l'urée comme agent dénaturant. Ag : antigène ; ^E anti-γ : anticorps anti-IgG marqué avec une enzyme ; DO : densité optique ; IA : index d'avidité.

A noter que ces valeurs peuvent différer en fonction des différents kits diagnostic. Cette méthode se limite seulement dans le cas où l'indice ou le taux des Ig G n'est pas trop bas [82]. Devant un IA intermédiaire, l'étude de la cinétique des anticorps anti-CMV et de l'avidité des IgG réalisée sur des sérums antérieurs (par exemple pour le dosage des β HCG) et/ou postérieurs peuvent aider à dater l'infection. Les valeurs de l'IA permettant de confirmer ou d'infirmer une primo-infection sont fonction de la technique utilisée et de l'expérience du biologiste également. La concordance entre les troussees proposées dans le commerce n'étant pas toujours bonne[83].

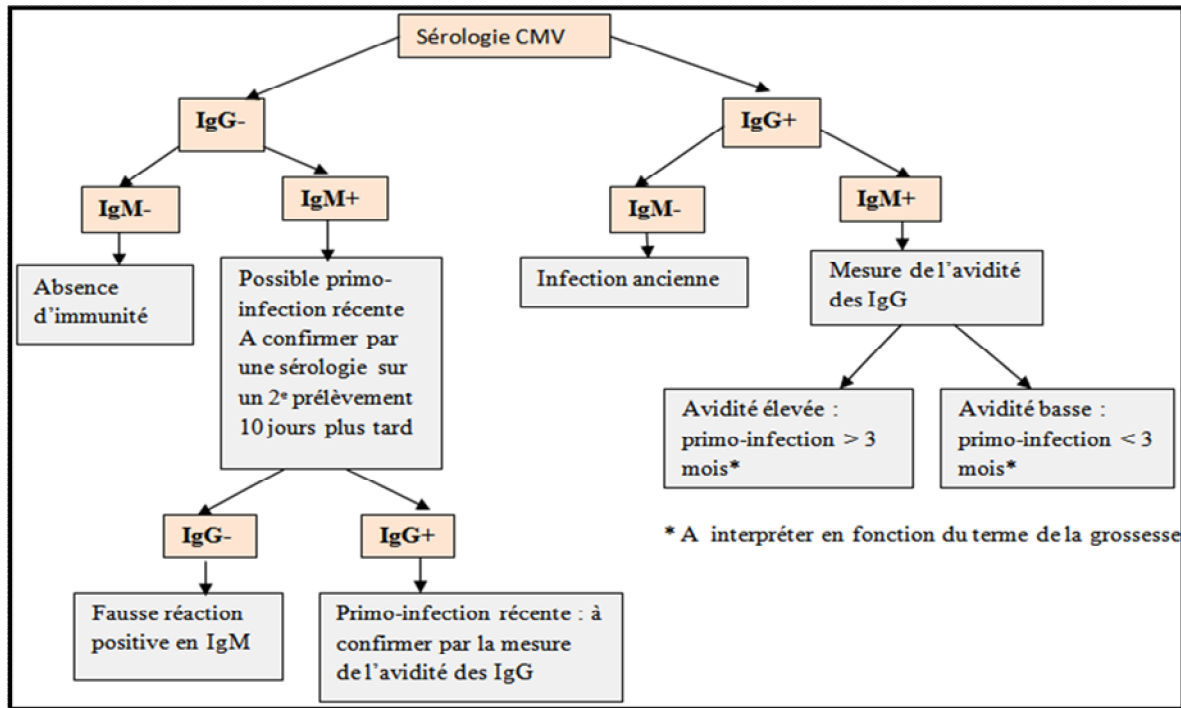


Figure.10: Algorithme simplifié d'interprétation de la sérologie du CMV pendant la grossesse[84]

b. Diagnostic virologique de l'atteinte fœtale ou diagnostic anténatal :

On a recours à un diagnostic virologique de l'atteinte fœtale face à une primo-infection maternelle à CMV avérée, associée à des anomalies échographiques fœtales en faveur d'une infection congénitale à CMV. Si tel est le cas, il est préconisé de réaliser l'amniocentèse qui doit se faire dans un délai bien défini pour éviter le risque de faux négatifs. Soit, au moins 6-8 semaines après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse (terme au bout duquel la maturation du système urinaire fœtale est acquise). La recherche du virus se fait par culture rapide ou par PCR sur le prélèvement de liquide amniotique ainsi réalisé. La détection de l'ADN viral dans le liquide amniotique par les techniques de type PCR a été reconnue comme méthode de référence. La PCR étant, selon plusieurs études, nettement plus sensible et plus rapide que la culture bien que celle-ci ait une grande spécificité [70, 85]. La sensibilité du diagnostic a été estimée à 90 voire 95% lorsque les conditions de l'échantillonnage sont optimales. Environ 5 à 10 % de faux négatifs sont également décrits, avec un diagnostic

prénatal négatif (PCR négative dans le liquide amniotique) et un diagnostic à la naissance positif (PCR positive dans les urines du nouveau-né). Ces cas peuvent s'expliquer par un passage transplacentaire tardif du virus. C'est-à-dire au-delà des six à huit semaines après la primo-infection maternelle. Ils présentent rarement des symptômes et sont de bon pronostic. Il serait aussi judicieux de s'assurer que la virémie maternelle est négative avant de pratiquer l'amniocentèse. Car Il existe un risque théorique de contamination du fœtus en cas de présence du virus dans le sang maternel. De surcroît, une possibilité de diagnostic prénatal de l'infection à partir du sang fœtal a quelque peu été évoquée. La ponction du sang fœtal est néanmoins une technique très difficile à réaliser que l'amniocentèse et est liée à un risque de perte fœtale accru d'environ 1 à 3% [86]. Par conséquent, la détection du CMV dans le sang fœtal en tant qu'outil diagnostique est considérée à ce jour comme inappropriée pour le diagnostic prénatal mais peut avoir un intérêt pronostic.

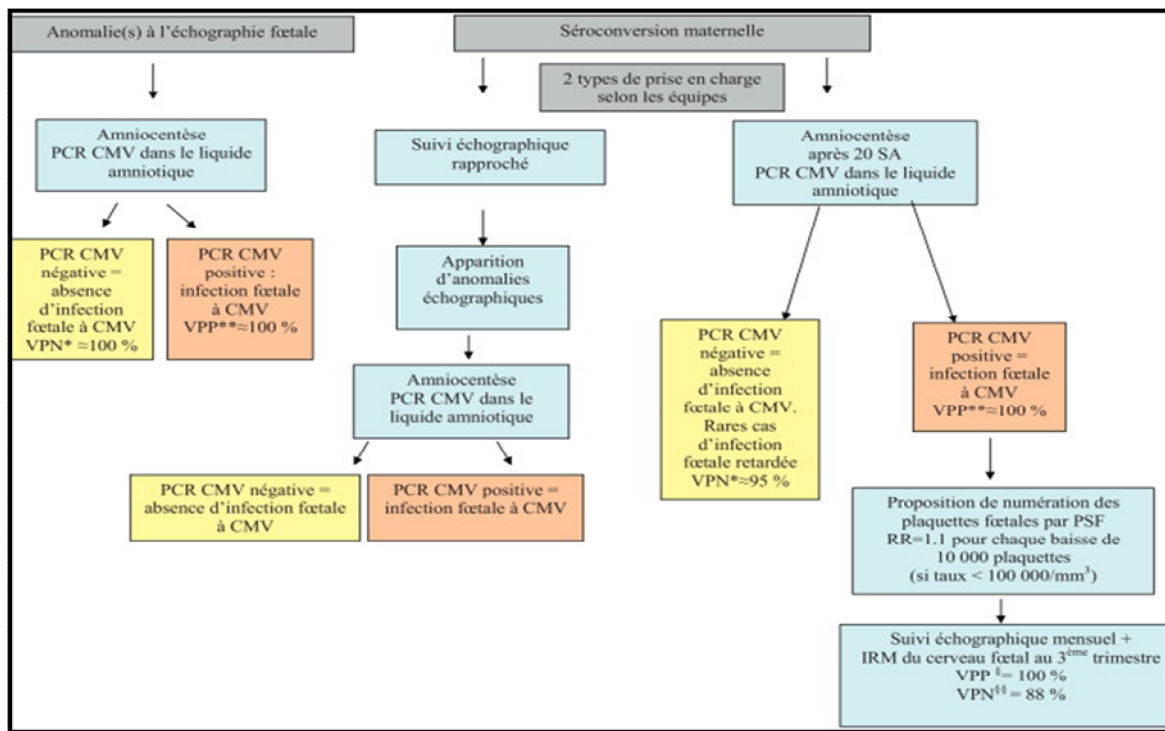


Figure.11: Algorithme de la prise en charge anténatale de l'infection congénitale à CMV[84]

c. Diagnostic virologique de l'infection à CMV chez le nouveau-né :

Une suspicion d'infection congénitale à CMV doit toujours être confirmée (ou infirmée) à la naissance. Un diagnostic néonatal est indiqué dans les contextes de diagnostic sérologique (ou résultats non concluants) de primo-infection récente à CMV pendant la grossesse, dans les situations d'anomalies échographiques typiques ou lorsque l'amniocentèse a été refusée. Il est également requis lorsque des signes cliniques suggérant une infection congénitale (retard de croissance, microcéphalie, hépato-splénomégalie, pétéchies, ictère...) sont présents au moment de la naissance[5]. Après la naissance, la technique de choix pour confirmer l'infection *in utero* est la recherche du CMV dans les urines du nouveau-né par PCR ou par culture virale dans les trois premières semaines de vie [5, 87]. Notons, qu'en fonction des publications, le délai maximal proposé pour garantir que l'infection a été acquise *in utero* est variable, plus ou moins restrictif : avant la 2^{ème} semaine, dix jours, trois semaines [88-90]. Au-delà de trois semaines, il ne peut être assuré que l'infection n'a pas été acquise en post-natal.

La recherche de l'ADN viral par PCR dans la salive dans les premiers jours de vie est une alternative qui a démontré une sensibilité et une spécificité équivalente à la PCR dans les urines[91]. Le prélèvement doit dans ce cas se faire à distance des tétés car le lait maternel est souvent contaminé par le CMV [61]. En effet, chez tous les nouveau-nés infectés, l'excrétion virale reste constante et élevée pendant plusieurs mois voire plusieurs années. De ce fait, un résultat positif obtenu avec des urines prélevées après trois semaines de vie ne permet pas d'affirmer formellement qu'il s'agit d'une infection congénitale. Il peut effectivement s'agir d'une infection péri ou post-natale (passage de la filière génitale, allaitement...).

Une recherche des IgM anti-CMV peut être réalisée dans le sang du nouveau-né ; cependant, il y'aurait un manque de sensibilité car les IgM anti-CMV ne sont présentes que chez 70 % des nouveau-nés infectés. De même, la recherche du génome viral par PCR sur le sang du nouveau-né n'est pas un test adapté au dépistage néonatal étant donné que 20 % des nouveau-nés infectés ne sont pas virémiques [92, 93]. Cependant chez les enfants symptomatiques, la virémie est positive dans 100 % des cas à la naissance[94].

En outre, en l'absence d'un diagnostic néonatal au préalable chez le nouveau-né, un diagnostic rétrospectif peut être réalisé par la suite chez le jeune enfant présentant des signes compatibles avec une infection congénitale à CMV (signes neurologiques, surdité...), notamment par PCR sur le sang séché conservé sur les cartes Guthrie. Ces dernières sont conservées de 6 mois à 3ans [95, 96]. A souligner que ces dernières ne sont pas utilisées au Maroc. A l'issu d'une étude qui a été réalisée sur un groupe de nouveau-nés à haut risque d'infection congénitale à CMV (nés de mère ayant fait une primo-infection pendant la grossesse et/ou ayant des symptômes compatibles), on a constaté que cette technique avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 99 % par comparaison à la technique de référence (PCR sur les urines) [97].

d. Synthèse sur le diagnostic de l'infection congénitale à CMV[5]

Le diagnostic de l'infection primaire maternelle à CMV est basé en première intention sur la recherche des IgG et IgM anti-CMV. A moins qu'une séroconversion des IgG ne soit identifiée (prouvant l'infection primaire), la mesure de l'avidité des IgG anti-CMV est recommandée dans les cas de positivité des IgM anti-CMV pour dater la primo-infection.

Face à un diagnostic (ou suspicion) d'infection maternelle récente à CMV, un diagnostic anténatal peut être demandé afin de déterminer s'il y a eu transmission verticale et si le fœtus est infecté. Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins sept semaines environ après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse, qui permet de rechercher la présence du virus par PCR dans le liquide amniotique. Le diagnostic prénatal doit toujours être confirmé (ou infirmé) au cours des trois semaines suivant la naissance par la recherche du virus par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né.

5. Traitement de l'infection congénitale à CMV

a. Traitement de l'infection fœtale :

Aucun protocole thérapeutique validé n'a été à l'heure actuelle défini pour le traitement de l'infection congénitale à CMV en cours de grossesse. Cependant, deux alternatives thérapeutiques ont été plusieurs fois évoquées dans plusieurs études de recherches ; les antiviraux et les injections d'immunoglobulines spécifiques:

- **Immunisation passive**

Certains auteurs ont suggéré l'utilisation des hyperimmunoglobulines spécifiques anti-CMV pour prévenir l'infection congénitale à CMV chez les femmes enceintes ayant une primo-infection connue. Une étude de cohorte prospective a initialement montré des résultats encourageants en matière de transmission du virus au fœtus et de sévérité de l'atteinte fœtale. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux d'une étude contrôlée randomisée où ce traitement n'a pas montré d'efficacité. Ainsi, l'utilisation des hyperimmunoglobulines spécifiques anti-CMV est actuellement limitée au contexte de protocoles de recherche[49].

- **Traitement antiviraux**

Les antiviraux couramment utilisés pour le traitement curatif de l'infection à CMV chez l'immunodéprimé (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir) ne sont pas utilisables en cours de grossesse du fait de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité chez l'homme. A ce jour, seul le valaciclovir est utilisable dans le traitement de l'infection fœtale à CMV. Il a été montré que l'administration du valaciclovir en raison de 8g/J chez des femmes enceintes dont les fœtus étaient infectés permettait de diminuer de façon significative la charge virale dans le sang fœtal [98, 99]. Aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né n'a été relevé. Il est bien toléré et présente également une bonne disponibilité chez la femme enceinte et le fœtus[100]. Des résultats d'une étude randomisée sur l'efficacité du valaciclovir dans l'infection fœtale sont attendus.

b. Traitement de l'infection congénitale chez le nouveau-né

Comme dans le cas de l'infection fœtale, aucune thérapie néonatale pouvant être considérée comme validée n'est jusqu'à lors disponible. Quelques molécules antivirales habituellement utilisées dans l'infection à CMV chez l'immunodéprimé ont été proposées en guise de traitement de l'infection congénitale chez le nouveau-né. Seul le ganciclovir est jusqu'à là utilisé malgré sa toxicité. Une étude randomisée et multicentrique a été réalisée chez des nouveau-nés symptomatiques présentant des signes variables d'une atteinte du SNC (surdité, microcéphalie, calcifications cérébrales...), afin d'évaluer les réponses virologiques et le pronostic à long terme après un traitement parentérale par le ganciclovir pendant 6 semaines. Après 6 mois de suivi, 0/25 (0 %) des patients sous ganciclovir n'avait pas subi de dégradation d'audition contre 7/17 (41%) dans le groupe témoins (p < 0,01). Après un suivi de 1 an, une dégradation de l'audition s'observait pour 5/24(21 %) des patients traités par le ganciclovir contre 13/19 (68%) patients du groupe témoin(p < 0,01) [101]. Néanmoins, il n'existe pas une étude de confirmation de l'efficacité de cette molécule. Aucune étude sur son efficacité sur les autres séquelles neurologiques que la surdité n'a été réalisée. Donc , on considère que le bénéfice majeur de ce traitement serait d'empêcher la survenue d'une surdité [102], mais dans son RCP actualisé en juin 2017, il y est mentionné que : *«Le ganciclovir n'est pas indiqué pour le traitement des infections à CMV cong nitaless ou n onataless»*[103].

La voie d'administration du ganciclovir est contraignante surtout pour des enfants. Ainsi, sa prodrogue le valganciclovir d'administration per os et donc d'utilisation aisée suscite un intérêt particulier chez les spécialistes. Les résultats de certaines études laissent penser qu'il peut avantageusement remplacer le ganciclovir dans le traitement des infections cong nitaless symptomatiques. Il aurait également une tolérance hématologique meilleure que pour le ganciclovir en IV [64, 104]. Des études d'approfondissement sur ces premiers résultats sont nécessaires pour confirmer le rapport bénéfice/risque du valganciclovir mais en attendant, son utilisation n'est actuellement pas recommandée. Son RCP, actualisé en octobre 2017, mentionne les études menées avec le valganciclovir pour le traitement néonatal de l'infection congénitale à CMV et la conclusion associée est : *« Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité du valganciclovir»*[105]

Tableau 2 : Conduite à tenir devant une infection congénitale à CMV[106]

Atteinte du CMV	Traitement à débiter dans les 28 jours de vie	Surveillance biologique hebdomadaire	Surveillance clinique
Atteinte neurosensoriel (surdité, chorioretinite Malformations cérébrales (microcéphalie, poly-microgyrie, dysplasie cérébelleuse...) PCRCMV positive dans le LCR	Ganciclovir (Cym�van): 6mg/kg toutes les 12h en IVL une heure pendant six semaines ou Valganciclovir : 12mg/kg toutes les 12 h PO pendant six semaines à discuter au cas par cas	NFS, plaquettes Si les PNN inférieur à $0,5 \cdot 10^9/L$ arrêt du traitement jusqu'à un taux de $0,75 \cdot 10^9/L$ Si les plaquettes sont inférieur à $50 \cdot 10^9/L$ arrêt du traitement jusqu'à un taux de supérieur à $50 \cdot 10^9/L$ Créatinine, urée Bilan hépatique complet Virémie CMV	Suivi neurologique : (intégration dans le réseau des enfants vulnérables). Tous les trois à six mois jusqu'à trois ans puis une fois par an jusqu'à six ans Suivi ophtalmologique : Une fois par an jusqu'à 5ans Suivi auditif : tous les trois à six mois jusqu'à trois ans puis une fois par an jusqu'à six ans.
Infection sévère d'organes hépatite, anémie neutropénie, colite, pneumopathie interstitielles	PO pendant six semaines à discuter au cas par cas	(Continué de la surveillance biologique décrite dans le tableau ci-dessus)	(Continué de la surveillance clinique décrite dans le tableau ci-dessus)
Infection asymptomatique (PEA, FO, ETF, bilans biologiques normaux Infection peu symptomatique (calcifications cérébrales, image en candélabre, ventriculomégalie mineure isolée, petit poids pour l'âge gestationnel isolé)	Pas de traitement	Pas de surveillance biologique	(Continué de la surveillance clinique décrite dans le tableau ci-dessus)

6. Pronostic de l'infection congénitale à CMV

Comme expliqué précédemment, les tableaux cliniques peuvent être très variables entre les nouveau-nés asymptomatiques et sévèrement symptomatiques, avec des formes intermédiaires. En d'autres termes, ce n'est pas parce qu'il y a infection qu'il y a atteinte fœtale et lorsque le diagnostic d'infection fœtale est posé, l'enjeu devient de prédire le niveau de sévérité possible des conséquences de l'infection pour l'enfant à naître. Le pronostic de l'infection fœtale à CMV est difficile à établir. Il existe différents critères apportant un faisceau d'informations ; aucun n'est cependant reconnu comme permettant d'établir un pronostic fiable. Les marqueurs pronostic se résument essentiellement aux résultats échographiques en anténatal et de l'imagerie cérébrale en néonatal. D'autres marqueurs notamment biologiques ont été également étudiés dans le but d'affiner le pronostic.

• Infection primaire ou secondaire

La transmission verticale est globalement plus de 20 fois plus fréquente chez la femme enceinte lors d'une primo-infection que chez la femme connaissant une infection secondaire pendant la grossesse, et, lorsqu'il y a transmission, les infections congénitales secondaires sont le plus souvent asymptomatiques et peu sévères au regard des risques d'atteinte fœtale en cas de primo-infection maternelle.

• Stade de la grossesse au moment de la primo-infection maternelle

Le risque de transmission évolue en fonction du stade de la grossesse, augmentant de la période pré-conceptionnelle jusqu'au troisième trimestre. Le risque de transmission a été estimé autour de 6-19 % dans les six mois précédant la grossesse, 30-40 % pour une infection du premier trimestre ou péri-conceptionnelle, 45 % au deuxième trimestre, et jusqu'à 75-80 % pendant le dernier trimestre. Le risque de séquelles du système nerveux central évolue de façon inverse avec un risque plus important quand l'infection survient au premier trimestre, et un risque beaucoup plus faible pour les infections survenues au troisième trimestre de la grossesse. Une fois l'atteinte fœtale confirmée, le bilan pronostique de l'infection à CMV est établi.

• Valeur pronostic des résultats échographiques et IRM :

Dans la littérature, la présence des lésions cérébrales chez le fœtus est constamment associée à un pronostic sombre [107]. En revanche, plusieurs études ont montré qu'un examen échographique normal serait associé à un faible risque de développer des séquelles neurosensorielles à la naissance. Deux types de signes d'appel peuvent être observés :

- Des symptômes d'infection généralisée qui peuvent régresser (*odd-ratio* pour le risque de séquelles: 4,4) : retard de croissance intra-utérin, hyperéchogénicité des anses intestinales traduisant une entérocolite, oligoamnios par atteinte rénale, hépatomégalie avec insuffisance hépatique, ascite fœtale, ou anasarque foeto-placentaire ;
- Des signes plus rares et plus tardifs témoignant d'une atteinte neurologique qui représentent le facteur pronostique majeur avec un risque élevé de séquelles (*odd-ratio* estimé : 40) et qui doivent faire pratiquer une IRM pour préciser les lésions dépistées : calcifications péri-ventriculaires, ventriculomégalie, atteintes cérébelleuses, anomalies de gyration...[93].

Malgré ces quelques informations, les résultats de l'imagerie à eux seuls ne permettent pas de poser un pronostic fiable. Des études plus fines seront donc nécessaires pour trancher quant aux nouveau-nés ne présentant pas d'anomalies décelables par imagerie cérébrale. D'ailleurs, selon **Lazzarotto et al.** la sensibilité de la technique échographique serait faible et n'identifierait correctement que 20 % des fœtus infectés par le CMV [108]. Cette sensibilité peut augmenter lorsque le résultat de la recherche du génome du CMV dans le liquide amniotique est connu. Actuellement, on estime qu'un suivi mensuel échographique associé à une IRM du cerveau fœtal au 3^{ème} trimestre, suivi réalisé suite à un diagnostic positif de PCR-CMV dans le liquide amniotique, présente une VPP de risque de lésions cérébrales de 100 % en présence d'anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM. Par contre, l'absence d'anomalies cérébrales à la fois à l'échographie et à l'IRM exclurait le risque d'handicap dans 88 % des cas [84].

Par ailleurs, dans une étude américaine, des enfants symptomatiques à la naissance ont été suivis et évalués par des examens radiologiques et fonctionnels, des tests de développement psychomoteurs et de QI. Plusieurs symptômes ont été pris en compte à la naissance. Les résultats obtenus ont montré que 59% des enfants avaient un bon développement. Ce qui a permis de conclure que la présence d'anomalies de la substance blanche, de calcifications intracérébrales ou d'une surdité n'était pas des facteurs de mauvais pronostic contrairement à la microcéphalie qui, elle, est associée à un retard mental[109].

•Valeur pronostic des marqueurs biologiques

▪**La charge virale dans le LA et le sang fœtal**

D'embli  e, la valeur de la charge virale est controversée. Pour certains, les médianes de charge virale dans le liquide amniotique étaient le plus souvent significativement plus élevées dans les cas sévères. Aucune étude n'a cependant pu démontrer l'association d'une charge virale élevée dans le LA et le risque accru d'infection symptomatique chez le fœtus ou le nouveau-nés [110, 111]. Ceci s'expliquerait par le fait que la charge virale dans le LA augmente avec l'âge gestationnel quel que soit le pronostic de l'infection. Un critère non pris en considération dans ces études [111]. Dans une étude récente où l'augmentation de la charge virale a été corrélée à l'âge gestationnel, les auteurs ont affirmé qu'une charge virale élevée dans le LA serait significativement associée à un état symptomatique à la naissance[112].

De surcroit, en cas d'infection fœtal, une ponction du sang fœtal à visée pronostic est réalisée mais ce geste n'est pas systématique et ne se fait que rarement. Plusieurs paramètres y sont explorés notamment l'ADN viral et le taux de plaquettes. Il a été démontré qu'une thrombocytopénie (inférieure à 50 000 / mm³ dans une étude et inférieure à 100 000 / mm³ dans deux autres) combinée à une charge virale élevée dans le sang fœtal (plus de 4,93 log₁₀ UI / ml dans une étude et 4,5 log₁₀ copies / ml dans l'autre)   taient associés à un plus grand risque de donner naissance à un nouveau-né symptomatique ou interruption de grossesse pour des anomalies cérébrales sévères [68, 112, 113].

Chez le nouveau-né, la valeur pronostic de la charge virale dans le sang reste controversée. *Lanari et al.* ont montré que 70 % des nouveau-nés qui avaient une charge virale supérieure à 10 000 copies pour 10^5 cellules mononuclées sanguines développaient des séquelles à long terme et une charge virale sanguine à la naissance inférieure à 1000 copies avait une valeur prédictive négative de 95 % pour la survenue de séquelles[114]. Une autre étude a également montré que parmi les enfants asymptomatiques à la naissance, ceux qui avaient développé ultérieurement une surdité étaient ceux qui avaient une charge virale sanguine supérieure à 10 000 copies/ml [94]. Ces résultats sont remis en cause par une autre étude selon laquelle une charge virale dans le sang total supérieure à 3500 copies/ml aurait une mauvaise valeur prédictive positive pour la survenue de la surdité tandis qu'une charge virale inférieure à 3500 copies/ml à la naissance aurait plutôt une valeur prédictive négative de survenue de la surdité de 95 %[115].

▪ **Autres marqueurs biologiques**

D'autres paramètres biochimiques et hématologiques non spécifiques (enzymes hépatiques, numération-plaquettes) ont été étudiés, seule la thrombopénie semble être un marqueur de mauvais pronostic. D'autres analyses virologiques spécifiques, telles que le dosage des IgM pourraient également avoir une valeur pronostique [68, 70].

7. Suivi de l'infection congénitale

Il n'existe aucun protocole de surveillance de l'infection congénitale à CMV. Dans la littérature, plusieurs propositions ont été faites à ce sujet parmi lesquelles :

- Après confirmation d'une infection fœtale à CMV, réalisation des examens échographiques en série toutes les deux à quatre semaines afin de demeurer à l'affût des anomalies échographiques qui pourraient contribuer à la détermination du pronostic fœtal; tout en sachant que l'absence de constatations échographiques ne garantit pas l'obtention d'une issue normale[116]. La surveillance échographique mensuelle du fœtus permet en particulier la mise en évidence de signes d'atteinte cérébrale (microcéphalie ou stagnation du périmètre crânien, calcifications intracrâniennes, dilatation ventriculaire, atrophie corticale). Une IRM cérébrale fœtale à 32 semaines en complément peut aider à l'étude de la giration et

donc à faire le diagnostic de certaines formes de polymicrogyrie. Si tous les paramètres échographiques restent normaux, il existe une très grande probabilité que le nouveau-né soit asymptomatique à la naissance, et nécessite une simple surveillance du fait du risque de séquelles tardives. En revanche, en présence de lésions cérébrales graves ou de signes d'atteinte anténatale disséminée, qui rendent le risque de handicap probable, une interruption médicale de grossesse peut être proposée si la loi locale l'autorise, comme en France.

- Chez le nouveau-né confirmé infecté, réalisation d'un examen ophtalmologique, d'une échographie crânienne, d'une IRM... Avec un suivi régulier, en particulier du point de vue audiolologique. En effet, l'âge moyen d'apparition de la surdité congénitale à CMV est de 27 mois. Elle peut donc ne pas être dépistée au moment du dépistage néonatal.

- Revue pédiatrique des nouveau-nés asymptomatiques atteints de CMV congénitale tous les 3 à 6 mois pendant les deux premières années (incluant l'évaluation du développement neurologique [117]...

8. Prévention de l'infection congénitale à CMV

- **Précaution d'hygiène et autres mesures préventives**

A défaut d'un vaccin CMV disponible, la prévention primaire repose exclusivement sur les précautions d'hygiène visant à limiter le risque de transmission chez la femme en cours de grossesse. Ainsi, il est préconisé aux femmes enceintes d'éviter les contacts intimes avec la salive, les urines des jeunes enfants, et donc à se laver les mains après les avoir changés, de ne pas mélanger les couverts, de ne pas utiliser du linge de bain des enfants, de ne pas embrasser les jeunes enfants sur la bouche...[118]. Ces mesures ne sont pas simple à appliquer au quotidien et leur efficacité n'a pas été clairement prouvée [59]. Etant sexuellement transmissible, le préservatif est également recommandé chez la mère séronégative dont le partenaire est séropositif pour limiter le risque de séroconversion maternelle en cas de grossesse.

- **Le vaccin**

Plusieurs travaux de recherches sur un éventuel vaccin CMV sont en cours mais aucun n'est actuellement disponible. Le rôle de la réponse immune et de chacun de ses composants est mal connu. Les cibles de la réponse cellulaire ne sont pas toutes identifiées, bien que la protéine très précoce pp65 soit une cible majeure. Ce qui rend le développement d'un vaccin difficile. Malgré cela, certains vaccins comme ceux basés sur la glycoprotéine d'enveloppe gB recombinante ont donné des résultats encourageants avec, chez les femmes jeunes, une protection à court terme conférée chez 50 % des sujets et, chez les transplantés, une diminution significative de la virémie et du besoin de recours aux antiviraux[119].



II. MATÉRIELS ET MÉTHODES



1. TYPE, LIEU ET PERIODE D'ETUDE:

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale réalisée au niveau du laboratoire central de virologie (LCV) du CHU Ibn Sina de Rabat et au niveau du service de réanimation néonatale (PV) de l'hôpital des enfants de Rabat (HER) du même centre hospitalier. Cette étude s'est étalée sur une période de 3 ans, du mois d'Aout 2013 (date de mise en place de la PCR-CMV au LCV) au mois de Mars 2016.

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

Nous avons inclus dans ce travail, les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale avec une suspicion d'infection congénitale à CMV et chez qui la PCR CMV a été réalisée dans les trois semaines de vie au cours de la période d'étude définie plus haut. Nous avons exclu les données des PCR CMV réalisées chez les nouveau-nés hospitalisés en dehors de PV et les PCR CMV réalisées après les trois premières semaines de vie ou si ce délai n'est pas précisé. Nous avons considéré un nouveau-né infecté quand la PCR CMV était positive dans les trois premières semaines de vie.

3. METHODOLOGIE

a. Collecte des données et fiche d'exploitation :

Nous avons préalablement sélectionné sur le registre de la PCR CMV du LCV toutes les demandes de PCR CMV provenant du service de réanimation néonatale et réalisées au cours de la période d'étude. Par la suite nous avons élaboré au LCV une fiche d'exploitation en collaboration avec le de service réanimation néonatale (**Pr A. Barkat**) ; Voir annexe 1.

L'exploitation des dossiers médicaux des patients à l'aide de cette fiche où nous avons regroupé d'une part les renseignements sur la maman : *examens cliniques et paracliniques* et d'autre part, ceux du nouveau-né : *données néonatales générales, examens clinique, bilan biologique (dont la PCR CMV), bilan Radiologique, traitement et évolution.*

L'exploitation du registre d'admission de la réanimation et des dossiers disponibles a été réalisée au niveau du service de réanimation néonatale par les étudiantes du LCV.

b. Technique de la PCR CMV utilisée au LCV

• Prélèvements, acheminement, centrifugation et conservation:

Les prélèvements ont été réalisés au service de réanimation néonatale PV de l'hôpital des enfants de Rabat (HER) sur des tubes EDTA. Ensuite, ils ont été acheminés dans les 6 heures au LCV où sont effectuées les analyses. Une fois au laboratoire et après vérification de la conformité, les échantillons ont été étiquetés puis centrifugés et les plasmas ont été aliquotés puis conservés à -80 °C. Le volume minimal pour la PCR CMV est de 500 µl de plasma. La PCR CMV au LCV est effectuée par série une à deux fois par semaine. Les plasmas congelés ont été décongelés, vortexés et centrifugés avant la PCR.



Figure12 : Tube EDTA

• **PCR CMV** : La détection et la quantification en temps réel de l'ADN du CMV a été réalisée par le test Abbott RealTime CMV assay. C'est une technique de PCR associée à une méthode de détection par fluorescence en temps réel pour la mesure quantitative de l'ADN du CMV validée sur plasma ou sur sang totale. Ce test cible des régions hautement conservés du génome du CMV ; il s'agit de 2 séquences courtes au niveau des gènes UL34 et UL80.5.

Le déroulement du test se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, une étape de préparation des échantillons qui permet l'extraction de l'ADN du CMV. Elle est automatisée sur l'extracteur automatique Abbott *m24sp*. Le but de cette étape est d'extraire et de concentrer les acides nucléiques pour permettre l'amplification de la cible et l'élimination des inhibiteurs potentiels de l'amplification de l'extrait. Ensuite, on procède à la préparation du master-mix réactionnel. L'utilisateur mélange manuellement les composants des kits de réactifs d'amplification Abbott RealTime CMV (CMV Amplification Reagent, DNA Polymerase et Activation Reagent). La jonction et la distribution du master-mix et des éluats au niveau de la plaque d'amplification se fait à l'aide du *m24sp* ou manuellement. Une séquence d'ADN non liée à la séquence cible du CMV est introduite dans chaque échantillon au début de la préparation des échantillons. Cette séquence d'ADN non liée est simultanément amplifiée par PCR et sert de contrôle interne afin de s'assurer du traitement correct des échantillons.

Après la distribution, la plaque est transférée sur le thermocycleur m2000rt pour effectuer l'amplification, la détection et la quantification de l'ADN du CMV. Le réactif d'amplification contient des jeux spécifiques d'amorces d'amplification pour le CMV et le contrôle interne. L'amplification exponentielle des cibles est atteinte en répétant les cycles PCR. Les produits d'amplification se dissocient en brins simples sous l'effet de la température élevée (dénaturation), l'amorce s'hybridant et s'étendant lors de la baisse de température. Pendant chaque cycle d'amplification, les sondes fluorescentes s'hybrident à l'ADN cible amplifié, si celui-ci est présent. Les sondes sont marquées avec des molécules fluorescentes différentes permettant de distinguer entre le CMV et le contrôle interne. Enfin, grâce à la fluorescence émise au cours de chaque cycle, la réaction PCR peut être lue en temps réel. Le signal fluorescent détecté par l'analyseur Abbott *m2000rt* est inversement proportionnel au log de la concentration d'ADN du CMV présente dans l'échantillon d'origine.



Figure.13 : Extracteur *m24e* et thermocycleur en temps réel *m2000rt*

La quantification de la charge virale est effectuée moyennant une courbe de calibration générée à partir d'analyse en réplique de trois des deux calibrateurs (A et B) dont la concentration en CMV est exprimée en [log UI/ml] versus le cycle seuil [CT] auquel un niveau réactif de signal fluorescent est détecté. Les résultats sont rendus en unités internationales/ml (UI/ml) et en log UI/ml.

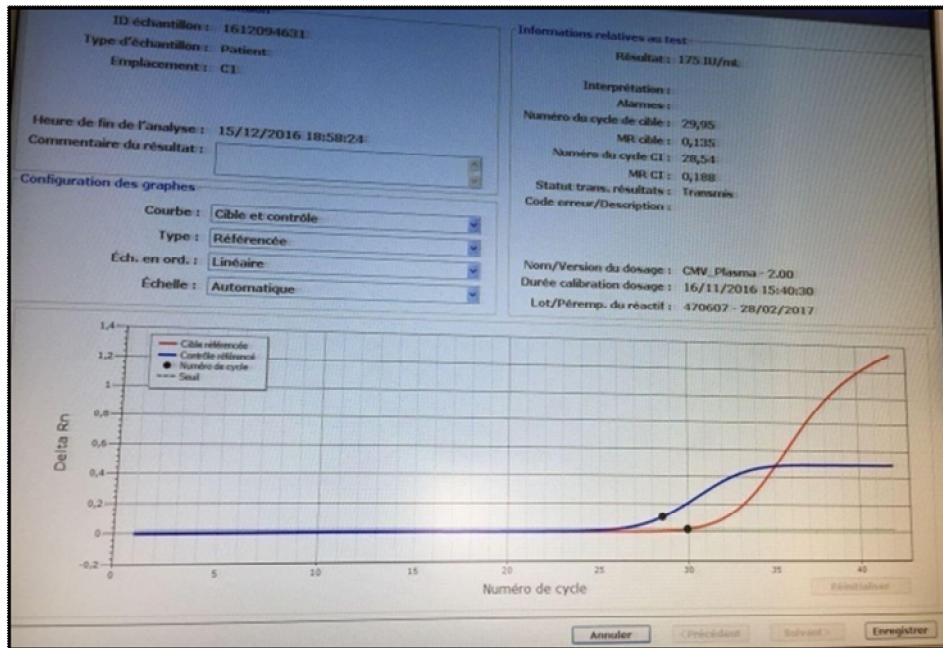


Figure.14: Courbe d'un résultat positif de la PCR CMV sur le m2000 rt Abbott au LCV

Tableau.3:Interprétation des résultats de la Charge virale plasmatique du CMV

Résultats	Interprétation
Not detected	ADN CMV non détecté
< 1,49 log UI/ml	ADN CMV détecté mais inférieur au seuil de quantification.
1,49 à 8,19 log UI/ml	Charge Virale ADN CMV à chiffrer
> 8,19 log UI/ml	Charge Virale ADN CMV supérieure à la limite de quantification.

Tableau.4 : Performances techniques de la technique Abbott Real Time CMV

Sensibilité (Limite de détection pour 0.5ml)	31,20 UI/ml
Plage de linéarité	31,20 UI/ml (1,49 log UI/ml) à 156 millions UI/ml (8,19 log UI/ml)
Facteur de conversion	copies/ml x 1.56 = UI/ml
Standardisation	Premier étalon international de l'OMS pour ADN CMV (NIBSC 09/162).

4. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS version 13.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type ou en médiane et quartile. Par contre, les variables de nature qualitative ont été exprimées en effectif et pourcentage. La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test de khi-deux ou le test exact de Fisher. Le p value des tests était comparé au seuil de 5%. Ainsi, la probabilité inférieure à 0,05 ($p < 0,05$) a été considérée comme seuil de significativité statistique.



III. RESULTATS



Durant la période de l'étude, la PCR CMV a été réalisées au LCV pour 156 nouveau-nés hospitalisés en PV avec une suspicion d'infection congénitale à CMV. Parmi eux, 56 cas ont été exclus soit parce qu'ils avaient un âge supérieur à 3 semaines lors du prélèvement ; soit qu'il n'y avait aucune information sur l'âge dans les registres. Parmi les cents dossiers médicaux des 100 patients inclus dans notre étude, seulement trente-trois ont été retrouvés dans les archives du service de réanimation néonatales raison pour laquelle, dans nos résultats, plusieurs données demeurent incomplètes exception fait pour le sexe, l'âge du prélèvement et les résultats du test PCR CMV. Par ailleurs, les données pertinentes sur les mamans étaient toutes ou presque indisponibles.

1. ETUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION :

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques de la population étudiée sont présentées ci-dessous :

a. Données à la naissance

Nous avons noté une légère prédominance féminine (54 nouveau-nés de sexe féminin versus 46 de sexe masculin, les autres données de l'examen à la naissance sont présentées dans le tableau 4.

Tableau.5: Données à la naissance

Caractéristiques	Valeurs
Sexe [#] <ul style="list-style-type: none"> • Féminin • Masculin 	<p style="text-align: right;">54(54 %)</p> <p style="text-align: right;">46 (46 %)</p>
Poids de naissance ^{##} en g	1823,83 ± 576,885(N=30)
Taille ^{##} en cm	45,55 ± 6,356(N=29)
Périmètre crânien ^{##} en cm	31,75 ± 1,96(N=12)
APGAR ^{##}	9 ,68 ± 1 ,056(N=28)
Age gestationnel ^{##} en SA	36,13 ± 2,583(N=30)
Prématuré [#]	19(19%) (N=96)

Exprimées en effectif et %, ## : Exprimées en moyenne± Ecart-type

b. Données cliniques

Les données cliniques des nouveau-nés sont résumées dans le tableau ci-dessous et la figure 15. Le RCIU a été retrouvé chez 47 nouveau-nés. Une symptomatologie respiratoire a été décrite pour 31 nouveau-nés à type de dyspnée, de détresse respiratoire, de pneumopathie, de dysplasie broncho-pulmonaire, et d'hypertension artérielle pulmonaire. Deux nouveau-nés ont présenté des malformations cérébrales avec microcéphalie, hémorragie intra-ventriculaire et sous épendymaire, hémorragie méningée, hydrocéphalie, schizencéphalie ouverte bilatérale et lésion anoxo-ischémique. D'autres manifestations cliniques ont été retrouvées chez 14 nouveau-nés à type de néphrocalcinose, ascite, fièvre inexplicée, cardiopathie, choc septique, CIVD et syndrome polymalformatif.

Tableau.6 : Motifs d'hospitalisation et données cliniques à l'admission

Caractéristiques		Valeurs (N=96)
Retard de croissance intra-utérin	• Présence	47
	• Absence	49
Ictère	• Présence	7
	• Absence	89
Signes respiratoires	• Présence	31
	• Absence	65
Malformations cérébrales	• Présence	2
	• Absence	94

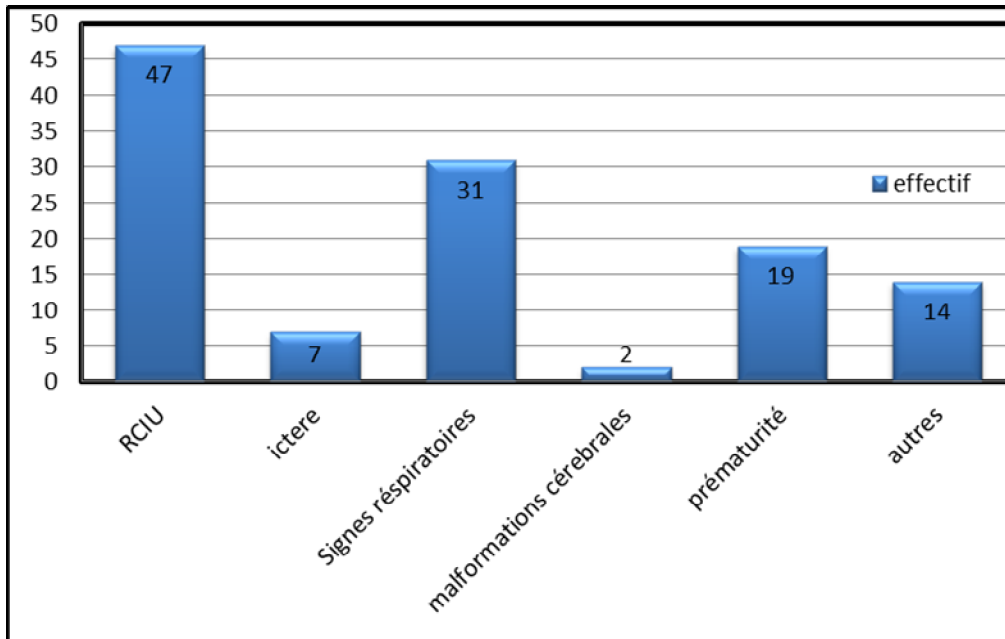


Figure.15: Répartition de la population en fonction des données cliniques à l'admission

c. Données biologiques

- **Taux de plaquettes** : Le taux moyen des plaquettes était de $17,68.10^4 \pm 9,4.10^4$ /mm³ (N=12)
- **Taux d'hémoglobine** : le taux moyen de l'Hémoglobine était de $16,73 \pm 2,66$ (N=23)
- **Prévalence : la prévalence de l'infection congénitale par le CMV** dans cette population était de 5% au cours de la période d'étude.
- **La charge virale plasmatique** : elle a varié entre 1,77 et 4,73 log d'UI/ml.

Tableau 7 : Données de la PCR CMV sur le plasma des nouveau-nés :

Caractéristiques	Valeurs
Age lors du prélèvement en jours §	3[2-6] (N=100)
PCR CMV [#]	CMV ⁺ 5% CMV ⁻ 95%
Moyenne de la charge virale CMV plasmatique ## en log d'UI/ml	2,8 ± 1,8

§ : Exprimée en médiane et interquartile, ## : Exprimées en moyenne ± Ecart-type

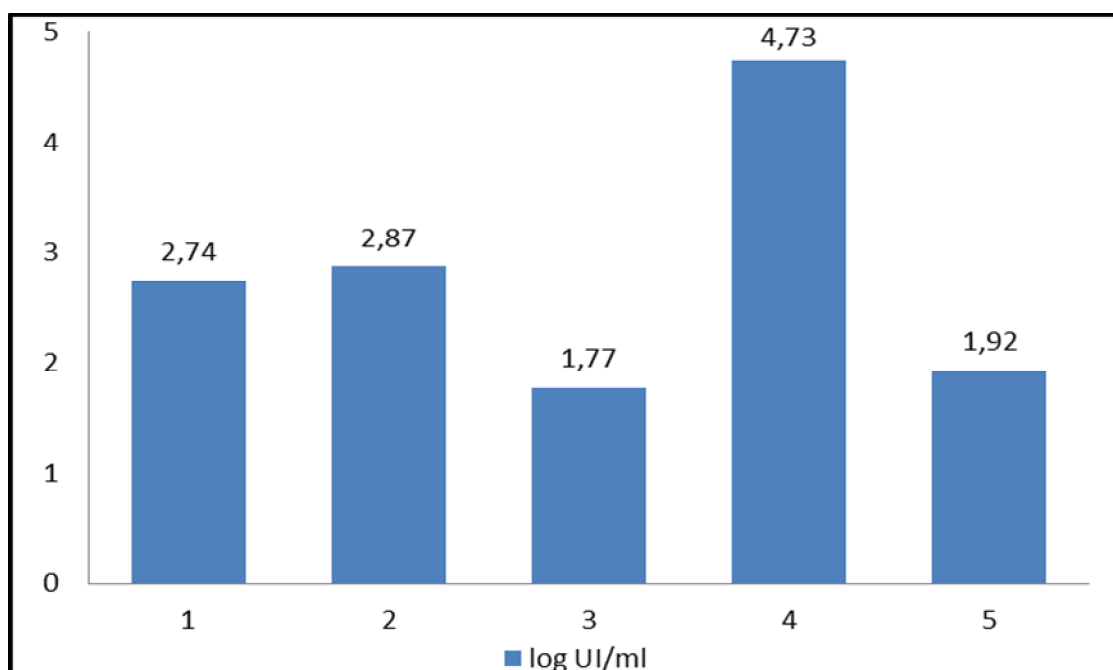


Figure.16: Résultats de la Charge virale plasmatique du CMV en log UI/ml pour les cinq nouveau-nés infectés par le CMV

2. ETUDE ANALYTIQUE DE LA POPULATION ETUDIEE :

Tableau.8 : Comparaison du groupe CMV positif versus CMV négatif :

		Groupe Infection congénitale CMV ⁺	Groupe Infection congénitale CMV ⁻	<i>P</i>
Sexe	Féminin	2 (3,7%)	52 (96,3%)	0,659
	Masculin	3 (6,5%)	43 (93,5)	
Prématurité		1 (5,3%)	18 (94,7%)	1
RCIU		1 (2,1%)	46 (97,9%)	0,482



IV. DISCUSSION



1. ETUDE DES INFECTIONS CONGENITALES A CYTOMEGALOVIRUS

L'infection congénitale à CMV est à ce jour, la principale cause d'infection congénitale virale ainsi que la première cause non héréditaire de perte auditive neurosensorielle et de retard mental dans la petite enfance. Dans les pays industrialisés, on estime qu'environ 0.5 à 1.0% des nouveau-nés naissent infectés par ce virus toutes présentations cliniques confondues [2, 3]. Au Maroc, il n'y a pas de données nationales sur l'incidence des infections congénitales à CMV. Une des explications possibles serait liée à l'indisponibilité des techniques du diagnostic virologique de ces infections dans la majorité des hôpitaux du royaume. Les infections congénitales à CMV de l'HER, CHU Ibn Sina sont documentées, grâce à l'instauration d'une méthode de recherche et de quantification de l'ADN du CMV par le laboratoire central de virologie depuis 2013.

Le premier objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de l'infection congénitale à CMV dans le service de réanimation néonatale (PV) de l'hôpital d'enfants de Rabat du CHU Ibn Sina. Dans la série de 100 nouveau-nés inclus dans notre étude, nous avons trouvé une prévalence de 5%. Cette prévalence est nettement au-dessus de la plupart des études récentes à l'instar de celle de *S.Miura et al* qui rapportent une prévalence de 0,8 % des infections congénitales à CMV chez les nouveau-nés admis dans un service de réanimation néonatale au Brésil [120]. Dans une autre étude réalisée au Mexique, *V. Narvaez-Arzate et al* ont trouvé une prévalence de 1,48 % comparativement à 0.17 % en Californie [121, 122]. Des valeurs allant jusqu'à 6,8 % ont été toutefois décrites dans une ancienne étude réalisée au Brésil [123].

Tableau9 : Prévalences des infections congénitales à CMV dans certaines unités de réanimation néo-natale au niveau international

Auteurs	Pays	Année	Nombre d'enfants	Matrice	Technique	CMV + N(%)
<i>V. Santos et al</i> [123]	Brésil	2000	292	Urine	PCR	20 (6,8%)
<i>S.Miura et al</i> [120]	Brésil	2006	261	Urine	PCR	2 (0.8%)
<i>Narvaez-arzate et al</i> [121]	Mexique	2013	135	Urine	PCR	2 (1.48%)
<i>M.Lanzieri et al</i> [122]	USA	2014	91435	Non précisé	PCR/culture virale	156 (0.17%)
<i>Notre étude</i>	Maroc	2018	100	Sang	PCR	5 (5%)

Comme c'est illustré ci-dessus, des différences importantes de prévalence de l'infection congénitale à CMV en réanimation néo-natale ont été décrites à l'échelle mondiale entre les pays et au sein d'un même pays. Dans les pays en voie de développement où il y a des populations hautement séropositives, la prévalence des infections congénitales à CMV varie entre 1% et 6%. Cette corrélation s'explique par le fait que la prévalence du CMV à la naissance augmente avec la séoprévalence maternelle. Une séoprévalence élevée signifie qu'il y a plus de femmes enceintes à risque de réactivation ou de réinfection suite à une fréquence plus élevée du comportement à risque et d'exposition au CMV.

Nous avons également constaté que, contrairement à notre étude, la plupart des données disponibles sur l'infection congénitale à CMV proviennent d'études basées sur l'analyse d'échantillon d'urines par PCR. Rappelons que chez le nouveau-né, la méthode de référence dans le diagnostic de l'infection congénitale à CMV est l'isolement du virus par culture ou la détection de l'ADN viral par PCR, plus sensible, dans les urines prélevées dans les trois premières semaines de vie. Nous avons donc inclus uniquement les PCR faites dans ces

délais, les PCR réalisées au-delà ont été exclues de l'étude pour s'assurer que l'infection est congénitale et non post-natale. Dans notre série, le prélèvement a été réalisé en moyenne dans les 3±2 jours après la naissance. La recherche de l'ADN viral par PCR dans la salive prélevée dans les premiers jours de la vie est quant à elle une alternative qui a démontré une spécificité et une sensibilité équivalente à la PCR dans les urines [91].

Dans notre étude, le diagnostic a été réalisé par PCR quantitative sur plasma. Sachant que la détection de l'ADNémie ne permet de dépister que 80% des nouveau-nés infectés, il est donc possible que la virémie CMV ait sous-estimé le nombre des infections congénitales. La virémie étant transitoire, elle peut s'être négativée avant la naissance. Cependant chez les enfants symptomatiques, la virémie est positive dans 100 % des cas à la naissance[94] . De plus, la mesure de la charge virale sanguine à la naissance aurait un intérêt pronostique puisqu'il a été montré que parmi les nouveau-nés asymptomatiques ceux qui avaient une charge virale sanguine élevée étaient plus à risque de développer une surdité [114]. Dans notre série, la charge virale moyenne était de 2,8 log d'UI/ml.

Afin d'optimiser le diagnostic de ces infections, nous avons instauré dans notre laboratoire à partir de 2018, une technique de PCR CMV complémentaire (REALQUALITY RQ-CMV, AB Analytica) validée sur plusieurs matrices dont les urines.

En somme, les procédures techniques utilisées jusqu'à présent et la sélection des patients diffèrent légèrement d'une étude à une autre. Ce qui fait que nous ne pouvons pas faire une appréciation sur l'écart de prévalence observé entre les études citées et la prévalence obtenue dans notre étude. Le niveau socio-économique de la population étudiée, le manque de connaissance sur l'infection à CMV au niveau de la population générale et chez les femmes enceintes en particulier, ainsi que la technique de diagnostic ont probablement influencé notre étude.

D'ailleurs, afin d'étudier les caractéristiques clinico-biologiques, nous avons adopté une fiche d'exploitation dont les paramètres sont précisés dans l'**annexe I**. Les dossiers de certains patients (dont des positifs), n'ont pas été retrouvés. De ce fait, l'étude s'est limitée pour ces patients à certaines données reprises directement du registre d'admission de PV. D'où l'intérêt d'exploiter ce genre d'étude en prospectif. Malgré le manque de données, nous

avons essayé de corrélérer l'infection congénitale à CMV avec certains paramètres relatifs aux nouveau-nés. Nous avons donc étudié entre autres, la prématurité au sein de notre population compte tenu de la définition de l'OMS sur la « prématurité ». En fait, Selon l'OMS « *Un bébé est considéré comme prématuré s'il naît avant que 37 semaines de gestation se soient écoulées* »[124]. Dans notre étude, nous avons trouvé que la prématurité n'influence pas la prévalence. Dans la littérature, peu sont les travaux qui ont été menés sur des grands échantillons de la population dans le but d'étudier la corrélation entre l'infection congénitale à CMV et la prématurité. **DePasquale et al.** ont montré que la prévalence de l'infection congénitale à CMV ne variait pas significativement avec l'âge gestationnel: dans leur étude, ils ont trouvé une prévalence de 0,44% chez les enfants nés à terme contre 0,39% chez les prématurés tardifs (34-36 semaines) et 0,63% prématurés précoces (32-33 semaines)[125]. En revanche, **Lorenzoni, F., Lunardi, S et al.** ont quant à eux, trouvé des résultats contraires. Dans une étude incluant 383 nouveau-nés, ils ont effectué une recherche du CMV dans les urines qui s'est avérée positive chez 12 nouveau-nés dont 10 prématurés (âge gestationnel <37 SA), soit une prévalence de 3.03 % [126]. A savoir que, dans l'étude de **De Pasquale** le diagnostic de l'infection reposait sur l'extraction de l'ADN du CMV à partir de taches de sang ce qui pourrait expliquer la faible prévalence observée.

L'infection congénitale à CMV est également une cause établie du retard de croissance intra-utérine [127]. Les mécanismes qui sont à l'origine de ce dernier ne sont pas tout à fait élucidés. Certains auteurs l'associent à une dérégulation des cytokines qui pourrait affecter négativement le développement et la fonction du placenta. En se basant sur un modèle multicellulaire ex vivo, ils ont démontré que le CMV peut initier et/ou exacerber potentiellement les lésions placentaires et fœtales en induisant une modulation des cytokines [128]. Néanmoins, dans notre étude nous n'avons pas pu mettre en évidence cette corrélation ; le taux des enfants présentant un RCIU étant non significatif. Ceci va de paire avec les résultats qu'ont obtenus **V. Santos et al.** En effet, dans leur échantillon ils n'ont pas trouvé une différence du poids à la naissance entre les nouveau-nés infectés et non infectés ($1\ 967 \pm 763$ g contre $2\ 245 \pm 748$ g, $p = 0,11$) [123]. Cependant, dans une autre étude, **M. Lanzieri et al** ont montré que la prévalence de l'infection congénitale à CMV était plus élevée chez les nourrissons ayant un poids de naissance inférieur à la normale (<1500 g: 2,6 %, 1501-2500 g:

1,8 ‰ et > 2500 g: 0,8 ‰) (P <0,01)[122]. Des résultats similaires ont été décrits dans des études menées au Canada et en Espagne dans lesquelles la prévalence des nourrissons CMV-positifs présentant un faible poids à la naissance était respectivement de 1,5 ‰ et 2,3 ‰ [129, 130].

De surcroît, nous avons exploré d'autres paramètres comme le sexe, l'APGAR, le périmètre crânien Dans notre échantillon, il n'y a pas une différence de prévalence entre les nouveau-nés de sexe féminin et ceux de sexe masculin (garçons : 6,5 ‰ versus filles : 3,7% ; p=0,659). Il est important de souligner et de rappeler qu'au cours de notre étude, plusieurs données étaient indisponibles. De ce fait, l'interprétation des certains paramètres (APGAR, poids de naissance, PC, taille, les paramètres hématologiques...) ne nous est pas possible. Dans la littérature, peu sont les études qui ont été menées dans ce sens. L'équipe de *V. Santos et al* n'ont pas trouvé une quelconque influence de l'infection congénitale à CMV sur l'APGAR et le sexe [123].

En outre, nous nous sommes intéressés aux autres principaux symptômes décrits dans l'infection congénitale à CMV et recherchés chez nos patients. Comme nous l'avons souligné au préalable (**partie B-3-c**), la majorité des enfants atteints d'infection congénitale à CMV (environ 85% -90%) ne présentent pas de signes cliniques à la naissance. Chez les nourrissons qui sont symptomatiques à la naissance, les manifestations de la maladie peuvent aller des signes non spécifiques de faible gravité à une atteinte multi-viscérale, avec une prédilection particulière pour le système réticulo-endothélial et le système nerveux central. Les signes les plus fréquemment observés sont : les pétéchies, l'ictère et l'hépatosplénomégalie, avec des anomalies neurologiques comme la microcéphalie et la léthargie affectant ainsi une proportion importante parmi les enfants symptomatiques [131]. Dans notre échantillon, la plupart des nouveau-nés ont été admis pour des problèmes respiratoires. Nous avons noté des cas de pneumopathie, de dysplasie broncho-pulmonaire, de dyspnée, de détresse respiratoire, d'hypertension artérielle pulmonaire... Dans les limites des données collectées, aucun nourrisson admis pour anomalie respiratoire n'a été diagnostiqué positif pour l'infection à CMV. Mais, cela n'exclut pas une éventuelle infection à CMV surtout s'il y avait d'autres signes extra-respiratoires évocateurs ; car rappelons-le, il a été démontré que le CMV peut avoir une répllication intrapulmonaire sans répllication sanguine détectable. Le diagnostic repose dans ce cas sur la réalisation d'une PCR CMV sur le LBA [132, 133].

Nous avons également répertoriés chez deux nouveau-nés des malformations cérébrales. Ces malformations, à l'instar de la microcéphalie sont fréquentes dans le cadre de l'infection congénitale à CMV symptomatique[109]. En pratique, la microcéphalie est mise en évidence par une diminution du périmètre crânien. A ce propos, dans une étude récente, **M. Lanzieri et al** ont trouvé que le périmètre crânien était réduit chez 19 % des nourrissons CMV-positif contre 3 % des nourrissons CMV-négatifs. Cependant, la microcéphalie se voit également dans d'autres pathologies et reste de ce fait un signe clinique non spécifique à l'infection à CMV malgré qu'elle soit fréquente. Aucun des nouveau-nés positifs inclus dans notre étude n'a présenté une malformation cérébrale. Par contre dans un article récent, **Radouani MA, A Barkat et al.** ont rapporté deux cas de malformations cérébrales avec hydrocéphalie et calcifications cérébrales qui illustrent parfaitement les données de la littérature. Il s'agissait d'un nouveau-né admis à H2 de vie et d'un nourrisson admis à 2 mois de vie au service de réanimation néonatalogie (PV) de l'hôpital des enfants du CHU Ibn Sina de Rabat. L'IRM a mis en évidence des dommages neurologiques et la PCR-CMV était positive. Après un traitement par le ganciclovir, une amélioration a été constaté mais des séquelles neurosensorielles ont été retrouvées à 6 mois pour l'un d'entre eux[134]. A noter que ces deux patients n'ont pas été inclus dans notre série vu nos critères d'exclusion.

Des cas de néphrocalcinose, d'ascite, de CIVD, de fièvre inexplicée, de cardiopathie, de choc septique et de syndrome polymalformatif... ont été retrouvés principalement chez les nourrissons PCR-CVM négatifs.

Toujours est-il qu'il n'existe à ce jour aucun tableau clinique caractéristique de l'infection mais que ces anomalies ont été souvent incriminées dans des cas avérés d'infection congénitale à CMV. Ils sont donc considérés comme des signes évocateurs de l'infection devant lesquels un diagnostic virologique doit être réalisé; seulement après avoir éliminé les autres causes éventuelles. Plusieurs études ont effectivement montré que la majorité des nourrissons symptomatiques à la naissance présentent des handicaps psychomoteurs et sensoriels plus ou moins sévères. selon les mêmes études, environ la moitié des enfants nés avec une infection symptomatique développent un retard mental avec un QI <70 et une microcéphalie[73, 135]. La microcéphalie, la chorio-rétinite et la présence d'autres anomalies

neurologiques à la naissance ou au début de la petite enfance ainsi que des anomalies de la TDM cérébrale détectées au cours du premier mois de la vie sont d'ailleurs perçus comme des signes précoces de prédiction des affections neurologiques chez les enfants atteints d'infection congénitale à CMV[136, 137].

Une autre maladie neurosensorielle fréquemment observée chez les enfants présentant une infection congénitale à CMV est la surdité qu'elle soit bilatérale ou unilatérale. Le mécanisme de la perte des facultés auditives chez ces enfants est controversé. Certaines études ont démontré qu'elle serait occasionnée par un déséquilibre du potassium et une dégénérescence subséquente des structures sensorielles, lesquels seraient occasionnés par des lésions des structures endo-lymphatiques et de la strie vasculaire [138, 139]. Tandis que d'autres études plus anciennes l'ont attribué à l'effet cytopathogène du virus lui-même et à la réponse immunitaire de l'hôte sur les structures de l'oreille interne[140, 141]. L'incidence globale de la surdité liée à l'infection congénitale à CMV est actuellement estimée à 12,6 % [142], ce qui renforce de plus en plus la corrélation entre fœtopathie neurosensorielle néonatale et infection à CMV congénitale.

En résumé, les données disponibles sur la symptomatologie sont assez complexes et quelque peu ambiguës, témoignant ainsi de la difficulté à laquelle sont confrontés les professionnels de santé (médecins et biologistes) quant au diagnostic de l'infection congénitale à CMV.

Outre les données relatives aux nouveau-nés, nous avons aussi tenté d'exploiter certaines données relatives à leurs mères telles que les antécédents médicaux, le suivi des grossesses, l'âge... (Voir annexe I), malheureusement elles n'étaient pas disponibles. Certaines données comme les antécédents de syndrome pseudogrippal, qui peut être un signe de primo-infection à CMV, sont pourtant cruciales dans le diagnostic et le suivi des infections congénitales à CMV. Dans la mesure où d'une part, comme on l'a souligné précédemment (**partie B-2-a**), le taux de transmission au fœtus lors d'une primo-infection chez la maman peut atteindre 30 à 50 % et d'autre part, la plupart des enfants infectés *in utero* sont asymptomatiques à la naissance mais peuvent développer tardivement des séquelles telle que la surdité [46-48, 77]. Donc chez la mère ayant fait une primo-infection à CMV connue

pendant le début de sa grossesse, on peut par exemple instaurer un suivi post-natal de la fonction auditive de l'enfant pendant ses premières années de vie et c'est même si ce dernier est asymptomatique à la naissance. En plus, *M. Lanzieri et al* ont trouvé que la prévalence de l'infection congénitale à CMV variait en fonction de l'âge des mères et serait ainsi très élevée chez les nourrissons nés de mères âgées de 20 à 29 ans[122]. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'infection est principalement acquise à deux périodes de la vie donnant ainsi des pics de séroprévalence : la petite enfance et le début de l'âge adulte. Environ 60% des jeunes adultes entre 14 et 18 ans seraient contaminés[17]. La connaissance de l'âge de la future maman permettrait donc une meilleure vigilance et la survenue d'un syndrome pseudogrippal ou tout autre signe laissant présumer une primo-infection à CMV pourrait être descellée très tôt.

Par ailleurs, un des objectifs de ce travail était de décrire les outils du diagnostic virologique de l'infection au vue des nouvelles recommandations de l'HAS. Ainsi, nous avons choisi de répondre à cet objectif à travers les rappels faits précédemment dans la première partie de la thèse (**partie B-4**) et la synthèse des données sur le tableau suivant qui compare les recommandations de bonnes pratiques portant sur le diagnostic biologique de l'infection congénitale à CMV[5].

Tableau.10: Analyse des recommandations de bonnes pratiques et revues systématiques portant sur le diagnostic biologique de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV)

Auteur, année et Pays	Recherche du génome viral par PCR ou du virus par culture : diagnostic de l'infection fœtale
<p><i>Society of Obstetricians And Gynaecologists of Canada (SOGC), 2010, Canada [67]</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u> Le diagnostic prénatal d'infection fœtale à CMV repose sur une amniocentèse, qui doit être faite au moins sept semaines après le moment de l'infection maternelle présumée et après 21 semaines de grossesse. L'Isolement en culture et la recherche du génome par PCR sont tous les deux recommandés pour rechercher le virus à partir du liquide amniotique.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u> Non évoqué dans le document</p>
<p><i>Kadambari et al., 2011[88]</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u> Non évoqué dans le document.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u> L'amplification par PCR de l'ADN viral remplace de plus en plus la culture virale notamment parce qu'elle est plus sensible et permet un diagnostic plus rapide pour la détection du CMV. La PCR sur salive est recommandée préférentiellement, comme approche facilement applicable, pour réaliser un diagnostic fiable, hautement sensible et spécifique, de l'infection congénitale à CMV[143]. L'obtention d'échantillons de salive est facile, pratique, et ils peuvent être aisément stockés et transportés au laboratoire. Il est important qu'un diagnostic fiable soit fait pendant les trois premières semaines de vie parce que les tests virologiques comme sérologiques après ce moment ne distingueront plus clairement une infection congénitale d'une infection acquise en post-natal.</p>

<p><i>Public Health England (PHE), 2015, UK [92]</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal :</u> L'amplification par PCR de l'ADN viral dans le liquide amniotique est recommandée. Pour une sensibilité optimale, l'amniocentèse doit être réalisée au moins six semaines après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance :</u> La détection du CMV par PCR (dans l'urine ou la salive) au cours des trois premières semaines de vie, est considérée comme la méthode <i>gold standard</i> pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV. L'urine comme la salive du nouveau-né à terme infecté <i>in utero</i> par le CMV contiennent des niveaux élevés de virus et la détection du CMV par PCR présente une sensibilité équivalente pour les deux types de prélèvements. Il a été montré que la PCR en temps réel réalisée sur des échantillons de salive séchée était hautement sensible et un outil pratique pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV[143].</p> <p><u>Élément(s) d'argumentaire :</u> Les résultats positifs en PCR sur des échantillons prélevés après trois semaines de vie ne peuvent pas distinguer une infection congénitale d'une infection postnatale ou périnatale.</p>
<p><i>The American College of Obstetricians And Gynecologists (ACOG), 2015, US[49]</i></p>	<p>L'infection fœtale par le CMV peut être détectée en recherchant le virus par culture ou PCR (génomique) dans le liquide amniotique. La sensibilité de la culture (70-80 %) est inférieure à celle de la PCR (78-98 %)[144].</p> <p><u>Commentaire :</u> L'amniocentèse doit être réalisée après 21 semaines de grossesse.</p>

<p><i>World Association of Prenatal Medicine (WAPM), 2009, International[59]</i></p>	<p><u>Diagnostic anténatal :</u> Afin de déterminer s'il y a eu transmission de l'infection à CMV de la mère au fœtus, la réalisation d'une amniocentèse est recommandée pour rechercher la présence du CMV dans le liquide amniotique, à réaliser au moins six semaines après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse. Entre la culture et la PCR, la méthode préférentielle de recherche virale dans le liquide amniotique est la PCR parce qu'elle est plus sensible, en plus d'être spécifique (sensibilité et spécificité, 90-98 % et 92-98 %, respectivement).L'isolement viral peut être utilisé mais il lui est reproché d'être une technique plus longue et moins sensible (70-80 %) [144]</p> <p><u>Diagnostic à la naissance :</u> La méthode de référence pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV consiste en l'identification du virus à partir des urines prélevées au cours des trois premières semaines de vie, par PCR ou culture. Si le virus est détecté dans l'urine, le nouveau-né est considéré comme infecté et devra être suivi. Si la détection est négative, le nouveau-né est considéré non infecté et il n'est pas requis d'investigations supplémentaires.</p> <p><u>Élément(s) d'argumentaire :</u> Après trois semaines de vie, les résultats positifs dans l'urine peuvent être la conséquence d'une exposition aux sécrétions vaginales infectées ou à l'allaitement.</p>
<p><i>Gandhi et al, 2010, UK [89]</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal :</u> Non évoqué dans le document.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance :</u> L'outil de première ligne recommandé pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV <i>in utero</i> est la PCR sur les urines du nouveau-né au cours des 2-3 premières semaines de vie car c'est une technique fiable, réalisée sur un prélèvement facile, non invasif, aisément stockable pour des investigations ultérieures.</p>


<p><i>Benoist et al., 2013, France[52]</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal :</u> Le diagnostic d'infection fœtale repose sur l'isolement du virus ou de son génome dans le liquide amniotique. Le diagnostic prénatal doit être réalisé après 20 semaines de grossesse et 6-8 semaines après la séroconversion maternelle. L'isolement du virus par culture est très spécifique mais moins sensible que la PCR. La PCR est devenue une méthode très fiable, tout particulièrement la PCR en temps réel : très sensible, très spécifique, automatisable.</p> <p><u>Élément(s) d'argumentaire et commentaires :</u> L'efficacité des méthodes de PCR a été évaluée dans différentes études et dépend de la méthode utilisée (PCR nichée, « <i>one-round</i> PCR, PCR en temps réel). Les valeurs de sensibilité et spécificité rapportées sont comprises entre 75 et 100 %, et 67 et 100 %, respectivement. Les résultats faussement négatifs rapportés en PCR sont expliqués dans la plupart des cas par un moment inapproprié de l'amniocentèse. Néanmoins, même lorsque le diagnostic prénatal est réalisé au moment optimal, des résultats faussement négatifs peuvent se produire. Ces cas sont dus vraisemblablement à une transmission tardive du virus.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance :</u> Dans tous les cas, le diagnostic prénatal doit être confirmé par la recherche du virus par culture ou du génome viral par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né (aucun délai de réalisation précisé).</p>
<p><i>HAS, 2015, France [5].</i></p>	<p><u>Diagnostic prénatal :</u> Un diagnostic anténatal peut être demandé afin de déterminer s'il y a eu transmission verticale et si le fœtus est infecté. Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins sept semaines environ après la primo-infection et après la 21ème semaine de grossesse, qui permet de rechercher la présence du virus par PCR dans le liquide amniotique.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance :</u> Le diagnostic prénatal doit toujours être confirmé (ou infirmé) au cours des trois semaines suivant la naissance par la recherche du virus par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né.</p>

2. PERSPECTIVES

En se basant sur les remarques soulevées dans notre étude par rapport aux données disponibles dans la littérature et les manquements, nous nous sommes permis de faire quelques suggestions sur certains points essentiels pour optimiser la prise en charge des infections congénitales à CMV dans notre contexte :

- Suivi des infections à CMV chez la femme enceinte : Aucune étude sur les infections congénitales à CMV n'a été réalisée au niveau national. La séroprévalence du CMV au niveau de la population générale et chez les femmes en âge de procréer ou enceinte en particulier, n'est disponible. Le dépistage systématique du CMV n'étant pas recommandé chez la femme enceinte, la détermination de la séroprévalence des Ig G anti-CMV chez cette population devra être intégrée dans le cadre d'une étude de séroprévalence.
- Réaliser une sérologie CMV Ig M et Ig G suivie de l'avidité des Ig G au besoin, chez les femmes enceintes en cas d'anomalies échographiques fœtales ou de syndrome pseudo grippal ou mononucléosique.
- Recourir au diagnostic virologique prénatal de l'infection congénitale à CMV en cas de suspicion de primo-infection maternelle ou en cas d'anomalies échographiques pouvant être compatible avec cette infection. Le diagnostic repose sur la détection de l'ADN du CMV par PCR sur le liquide amniotique. La ponction devra être réalisée après 21 SA et à distance de la primo-infection maternelle (au moins 7 semaines) et quand la virémie maternelle est négative. Cette approche permettra de collecter le maximum de données et de pouvoir agir en connaissance de cause. Il ne s'agit aucunement d'une stratégie d'alerte pour les patientes mais plutôt une optimisation de la prise en charge post-natale si besoin est.
- Recourir au diagnostic virologique chez les nouveau-nés avec suspicion d'infection congénitale à CMV en recherchant l'ADN du CMV sur les urines dans les trois semaines de vie.

- Réaliser une étude prospective de cohorte des infections congénitales à CMV avec la collaboration des obstétriciens, des pédiatres et des virologues du CHU Ibn Sina avec possibilité d'extension à d'autres hôpitaux du royaume afin d'avoir des données pertinentes sur cette infection dans notre contexte Marocain.
- Suivi des enfants diagnostiqués positifs : gardons à l'esprit que les séquelles de l'infection congénitale peuvent avoir une évolution tardive. Plusieurs cas de nouveau-nés asymptomatiques qui ont développés des séquelles surtout neurosensorielles et auditives des années après ont été rapporté dans la littérature. Donc un suivi des enfants asymptomatiques dont le test PCR-CMV s'est révélé positive devrait être envisagé.
- Mise en place du test de Guthrie pour un diagnostic rétrospectif en cas de surdité.
- Disponibilité des dossiers médicaux : lors de la réalisation de notre travail, le seul problème auquel nous étions confrontés était le manque de données cliniques et biologiques pour permettre une exploitation correcte de l'étude. Soit le dossier médical du patient était introuvable (transfert ?) soit des manques de données essentiellement ceux liés au suivi de la grossesse. L'indisponibilité de ces informations importantes s'est répercutée sur la qualité de notre travail. Ainsi, nous suggérons une mise en place d'un système d'archivage électronique permettant de stocker toutes les informations disponibles sur les malades sur des fichiers préétablis. Ceci pourra être résolu par la mise en place du dossier patient informatisé au niveau du CHU Ibn Sina.



CONCLUSION



L'infection congénitale à CMV est la plus commune des infections congénitales virales. Le diagnostic reste complexe et repose sur un faisceau d'arguments à la fois radiologiques, échographiques et biologiques. Cependant, il n'y a actuellement aucun consensus concernant l'indication d'un suivi systématique de la sérologie CMV en cours de grossesse ni de marqueurs pronostiques fiables permettant d'envisager une quelconque prise en charge anténatale. Le recours au diagnostic virologique doit se limiter aux cas de contexte évocateur de l'infection à CMV et seulement après avoir éliminé tous les autres arguments. Au Maroc l'infection congénitale à CMV est sous-diagnostiquée, la prévalence obtenue dans notre échantillon n'a porté que sur les enfants hospitalisés en réanimation néonatale et ne représente donc aucunement la prévalence globale de cette infection pour l'ensemble de nouveau-nés. Les différences sur la technique de diagnostique et les caractéristiques intrinsèques de chaque population étudiée ne permettent pas de faire une comparaison des résultats issus des différentes études de prévalence des autres régions du monde avec les nôtres. La gravité de l'infection, la difficulté de poser à la fois un diagnostic et établir un pronostic font qu'une politique éducative nationale vis-à-vis du CMV soit nécessaire afin de renforcer la prévention et donc de diminuer l'incidence de la maladie. Les autres unités de néonatalogie doivent aussi s'impliquer dans l'étude des infections à CMV pour une meilleure sensibilisation au niveau national.



RESUMES



RESUME

Titre : INFECTION CONGENITALE A CYTOMEGALOVIRUS : PREVALENCE EN REANIMATION NEONATALE ET OUTILS DU DIAGNOSTIC VIROLOGIQUE.

Mots clés : CMV- infection congénitale- PCR en temps réel- prévalence

Auteur : *Abdillah Fatihia*

Introduction : L'infection congénitale à cytomégalo virus (CMV) est la plus fréquente des infections congénitales avec une incidence moyenne estimée à 1% dans les pays développés. La plupart des enfants atteints naissent asymptomatiques mais certains peuvent développer des séquelles avec une prédilection pour le système neurosensoriel.

Objectif : Déterminer la prévalence de l'infection congénitale à CMV dans le service de réanimation néonatale (PV) de l'hôpital d'enfant de Rabat et synthétiser les modalités du diagnostic virologique de cette infection.

Patients et méthodes : C'est une étude transversale rétrospective incluant les nouveau-nés admis au service de réanimation néonatale, avec une suspicion d'infection congénitale à CMV et pour qui la PCR CMV a été réalisée dans les trois premières semaines de vie ; pendant la période 2013-2016. La détection et la quantification de l'ADN du CMV a été réalisée par le test Abbott Real Time CMV sur plasma.

Résultats : Cent nouveau-nés ont été inclus dans notre étude. Cinq avaient une PCR CMV positive, soit une prévalence de 5 % avec une charge virale moyenne de $2,8 \pm 1,8$ log d'UI/mL.

Conclusion : La prévalence obtenue dans notre échantillon est élevée comparativement aux études similaires, bien que la comparaison reste difficile vue la différence des techniques de diagnostic. Ce chiffre ne représente aucunement la prévalence globale de cette infection. Le diagnostic prénatal repose sur la détection de l'ADN du CMV par PCR sur le liquide amniotique après 21 SA et à distance de la primo-infection maternelle. Ce diagnostic doit toujours être confirmé (ou infirmé) au cours des trois premières semaines de vie par la PCR dans l'urine ou la salive.

ABSTRACT

CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS (CMV) INFECTION: PREVALENCE IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT AND TOOLS FOR VIROLOGIC DIAGNOSIS

Keywords: Cytomegalovirus-congenital infection-Real Time PCR-prevalence

Author: *Abdillah Fatihia*

Introduction: Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital infection with an estimated average incidence of 1% in developed countries. Most affected children are born asymptomatic but some may develop sequelae with a predilection for the neuro-sensorial system.

Objective: To determine the prevalence of congenital cytomegalovirus (CMV) infection in the Neonatal intensive care Unit (PV) at the Rabat Children's Hospital and to synthesize the modalities of the virological diagnosis of this infection.

Patients and methods: it is a retrospective cross-sectional study including neonates admitted to the neonatal intensive care unit, with a suspicion of congenital CMV infection and for whom CMV PCR was performed in the first three weeks of life; during the period 2013-2016. The detection and quantification of CMV DNA was performed by the Abbott Real Time CMV Plasma Test.

Results: One hundred newborns were included in our study. Five had a positive CMVPCR, a prevalence of 5% with an average viral load of 2.8 ± 1.8 log IU / mL.

Conclusion: The prevalence obtained in our sample is high compared to similar studies, although the comparison remains difficult given the difference in diagnostic techniques. This figure does not represent the overall prevalence of this infection. Prenatal diagnosis is based on the detection of CMV DNA by PCR on the amniotic fluid after 21GW and at a distance from the primary maternal infection. This diagnosis should always be confirmed (or rejected) during the first three weeks of life by PCR in urine or saliva.

ملخص

العنوان: عدوى الفيروس المضخم للخلايا الخلقية : انتشار في الإنعاش الوليدي وأدوات

التشخيص الفيروسي

الكلمات الرئيسية: الفيروس المضخم للخلايا- العدوى الخلقية- تفاعل البو ليميراز المتسلسل (PCR) في الوقت الحقيقي-انتشار

مقدمة: عدوى الفيروس المضخم للخلايا (CMV) هي العدوى الخلقية الأكثر شيوعاً بمتوسط معدل مقداره 1% في البلدان المتقدمة. معظم الأطفال المتأثرين يولدون بدون أعراض. لكن بعض الأطفال قد يصابون بعقاييل خاصة لنظام العصبية والحسية.

الهدف: تحديد مدى انتشار عدوى CMV الخلقية في الخدمة إنعاش الوليد (PV) بمستشفى الرباط للأطفال. وتوليف طرائق التشخيص الفيروسي لهذه العدوى.

المرضى و أساليب: هذه دراسة عرضية رجعية قد ضمت المولود الجديد الذين يدخلون في الخدمة الإنعاش الوليد، مع الاشتباه في العدوى الخلقية و الذين تم إجراء PCR CMV في الأسابيع الثلاثة الأولى من الحياة خلال الفترة 2013-2016. تم إجراء الكشف والتحديد ، الدنا (الحمض النووي) الفيروس بواسطة اختبار Abbott Real Time CMV على البلازما

النتائج: تم تضمين مائة من الأطفال حديثي الولادة في دراستنا كانت نتيجة اختبار خمسة منهم إيجابية، يعنى انتشار قدره 5% مع متوسط حمل الفيروس قدره $1.8 \pm 2.8 \log IU / mL$.

الخاتم: إن نسبة الانتشار التي تم الحصول عليها في العينة عالية مقارنة بالدراسات المماثلة ،على الرغم من أن المقارنة لا تزال صعبة مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاف في تقنيات التشخيص. يعتمد التشخيص السابق للولادة على كشف الحمض النووي CMV بواسطة PCR على السائل الأمنيوسي بعد 21 أسبوعاً من الحمل و بعد من العدوى الأولية للأم. يجب التأكد(أو العكس) دائماً من هذا التشخيص خلال الأسابيع الثلاثة الأولى من الحياة عن طريق PCR في البول أو اللعاب.



ANNEXES



ANNEXES 1

Fiche d'exploitation « Infections congénitales à Cytomégalovirus »

Nouveau-nés hospitalisés au service de médecine et réanimation néonatales du CHU Ibn Sina avec PCR CMV réalisée au Laboratoire central de virologie du CHUIS

I. Données du dossier :

Code anonymat :

1. Données identitaires :

- Nom et prénom
- Sexe
- Date de naissance
- Age (en jours de vie) lors de l'hospitalisation
- Motif d'hospitalisation.....
- Numéro d'entrée
- Lieu de résidence
- Numéros de téléphone
- Lieu d'accouchement

2. Données sur la maman :

1. Antécédents obstétricaux
2. Antécédents personnels
3. Grossesse suivie
4. Syndrome pseudogrippal au cours de la grossesse :
 - Oui (préciser la date)
 - Non
5. Anomalies échographiques au cours de la grossesse si oui la date
 - Oui
 - Non

Si oui lesquelles :

- Retard de croissance intra-utérin
- Ventriculomégalie cérébrale
- Ascite
- Calcifications intracrâniennes
- Oligoamnios
- hydramnios
- Microcéphalie
- Hépatosplénomégalie
- Intestin ou reins hyperéchogènes
- Hydrops fœtal
- Effusion pleurale
- calcifications hépatiques

6. Bilan sérologique si oui date et résultats:.....

7. Amniosynthèse au cours de la grossesse

- Oui
- Non

Si oui :

- Date et lieu de réalisation
- Résultats

Remarques supplémentaires :

II- Données néonatales:

1. Données générales

- Age gestationnel :
- voie d'Accouchement
- Apgar :

- Poids, Taille et PC de naissance :
- Trophicité et Type :
- Anamnèse infectieuse, préciser.....

2. Examen clinique à l'admission :

- Taille
- Poids
- PC
- Autres données de l'examen clinique :
 - Fièvre
 - Hypothermie
 - Hépatomégalie
 - Splénomégalie
 - Microcéphalie
 - Ictère
 - Pétéchies, purpura
 - syndrome hémorragique si oui précisé
 - Hypotonie
 - Léthargie
 - Convulsion
 - Chorioretinite
 - Autres (à préciser).....

3. Bilan Biologique :

- a) **Virologie :**
 - **PCR CMV (Abbott m2000)**
 - ❖ Date du prélèvement :
 - ❖ Age (en jours de vie) lors du prélèvement
 - ❖ Numéro du tube :

- ❖ Conservation
- ❖ Type de prélèvement :

<input type="checkbox"/> Urine		<input type="checkbox"/> Plasma
--------------------------------	--	---------------------------------
- ❖ Résultat en UI/ml
- ❖ Résultat en log UI/ml :
- **Sérologie CMV** : Numéro tube
 - IgM
 - IgG :
- b) **Autres examens biologiques** :
 - NFS** :
 - Leucocytes : Formule.....
 - Hémoglobine :
 - Plaquettes :
 - Ionogramme** :
 - *Signes de cytololyse hépatiques :
 - ASAT
 - ALAT
 - *Autres :
 - TP- TCK.....
 - CRP
 - PL.....
 - AUTRES

4. BILAN RX :

- Radio de poumon :
- Echographie transfontanellaire :.....
- TDM cérébrale
- IRM cérébrale :
- Fond d'œil

Autres

5. Traitement :

Antiviral prescrit

Dose et posologie

Durée de traitement

Tolérance :

NFS sous traitement

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suivi PCR CMV :

6. Evolution :

Nouveau-né décédé : Age :

Nouveau-né vivant :

*Présence de Séquelles neurologiques

*Présence de Séquelles auditives

*Autres

7. Conclusion :

Infection congénitale à CMV

Autres : à préciser :



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1] Alain, S., S. Hantz, and F. Denis, *La quantification du cytomegalovirus en pratique*. Spectra Biologie, 2008. **166**: p. 38-44.
- [2] Picone, O.V.F., C Cordier, , et al., *A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. **116**(6): p. 818-823.
- [3] Hadar, E., et al., *Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission*. Prenatal diagnosis, 2010. **30**(12-13): p. 1213-1216.
- [4] Picone, O., et al., *A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome*. Prenatal diagnosis, 2013. **33**(8): p. 751-758.
- [5] Santé, H.A., *Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomegalovirus. France*. HAS, 2015.
- [6] Alain, S. and M. Mazon, *Traité de virologie médicale. eds Estem*. Chapitre, 2003. **12**: p. 195-211.
- [7] Gandhi, M.K. and R. Khanna, *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(12): p. 725-38.
- [8] Mocarski, E.S., T. Shenk, and R. Pass, *Cytomegaloviruses. Fields Virology, eds Knipe DM, et al.* 2007, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- [9] M.-C.Mazon, et al., *Infection à cytomegalovirus . EMC-Maladies infectieuses* Elsevier Masson SAS, 2015. **12**(4): p. 1-16.
- [10] Kalejta, R.F., *Tegument proteins of human cytomegalovirus*. Microbiology and molecular biology reviews, 2008. **72**(2): p. 249-265.
- [11] HANTZ, S., *Résistance du cytomegalovirus aux antiviraux :de la clinique à la structure*, in *Faculté de Médecine*. 2009, UNIVERSITE DE LIMOGES: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-26031>.
- [12] Evers, D.L.W., Xin Huang, Eng-Shang, *Cellular stress and signal transduction responses to human cytomegalovirus infection*. Microbes and infection, 2004. **6**(12): p. 1084-1093.
- [13] Compton, T., *Receptors and immune sensors: the complex entry path of human cytomegalovirus*. Trends in cell biology, 2004. **14**(1): p. 5-8.

- [14] Pass, R.F., *A key role for adolescents in the epidemiology of cytomegalovirus and genital herpes infections*. 2004, The University of Chicago Press.
- [15] Mazon, M., et al., *Infections à cytomégalovirus*. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses. Paris: Elsevier, Editions Scientifiques et Médicales, 2001: p. 18.
- [16] Imbert-Marcille, B.-M., *Histoire naturelle des infections à cytomégalovirus*. Médecine thérapeutique, 2001. **7**(8): p. 577-84.
- [17] Kuijpers, T.W., et al., *Frequencies of circulating cytolytic, CD45RA+ CD27-, CD8+ T lymphocytes depend on infection with CMV*. The Journal of Immunology, 2003. **170**(8): p. 4342-4348.
- [18] Kenneson, A. and M.J. Cannon, *Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection*. Reviews in medical virology, 2007. **17**(4): p. 253-276.
- [19] Pass, R., *Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss*. Herpes: the journal of the IHMF, 2005. **12**(2): p. 50-55.
- [20] Hsu, K.M., et al., *Murine cytomegalovirus displays selective infection of cells within hours after systemic administration*. Journal of General Virology, 2009. **90**(1): p. 33-43.
- [21] Smith, M.S., et al., *Human cytomegalovirus induces monocyte differentiation and migration as a strategy for dissemination and persistence*. Journal of virology, 2004. **78**(9): p. 4444-4453.
- [22] Daley-Bauer, L.P., et al., *Cytomegalovirus hijacks CX3CR1 hi patrolling monocytes as immune-privileged vehicles for dissemination in mice*. Cell host & microbe, 2014. **15**(3): p. 351-362.
- [23] Gandhi, M.K. and R. Khanna, *Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments*. The Lancet infectious diseases, 2004. **4**(12): p. 725-738.
- [24] Crough, T. and R. Khanna, *Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside*. Clinical microbiology reviews, 2009. **22**(1): p. 76-98.
- [25] Söderberg-Nauclér, C. and J.A. Nelson, *Human cytomegalovirus latency and reactivation—a delicate balance between the virus and its host's immune system*. Intervirology, 1999. **42**(5-6): p. 314-321.

- [26] Sinclair, J. and P. Sissons, *Latency and reactivation of human cytomegalovirus*. Journal of General Virology, 2006. **87**(7): p. 1763-1779.
- [27] Meyohas, M., *Manifestation cliniques de l'infection à CMV chez l'immunocompétent*.in. Nicolas JC, editor. *CytomégaloVirus*. Paris. Elsevier Collection MediBio, 2002: p. 91-104.
- [28] Salmon-Céron, D., *Manifestations cliniques de l'infection à cytomegalovirus au cours du SIDA*. CytomégaloVirus. Paris: Elsevier Collection MediBio, 2002: p. 121-9.
- [29] FundacionIo. *Citomegalovirus*. Atlas virologia [cited 2018/01/02; Available from: http://www.fundacionio.org/index_fra.html].
- [30] Anne-Marie Fillet, B.S., Dominique Challine-Lehman, Catherine Cordonnier, *Infection à cytomegalovirus*. *Hematologie* John Libbey Eurotext, 2000. **6**: p. 46-65.
- [31] Seigneurin, J.-M. and P. Morand, *Virologie moléculaire médicale*. 1997: Tec & Doc-Lavoisier.
- [32] Fryer, J.F., et al., *Collaborative study to evaluate the proposed 1st [first] WHO international standard for human cytomegalovirus (HCMV) for nucleic acid amplification (NAT)-based assays*. 2010.
- [33] Émile, C., *Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic des infections à cytomegalovirus*. *Option/Bio*, 2008. **19**(400): p. 22-24.
- [34] Leroy-Terquem, É., *La PCR ou réaction en chaîne par polymérase, une révolution en biologie médicale*. *Option/Bio*, 2008. **19**(407): p. 9-13.
- [35] Wiedbrauk, D.L. *H&E stained lung section showing typical owl-eye inclusions*. American Society for Microbiology (ASM). *Virology Images* [cited 2017 /12/29]; Available from: <https://www.asm.org/division/c/viruses.htm>.
- [36] Mazon, M.-C., A. Ducancelle, and S. Alain, *Diagnostic de l'infection à CMV chez les patients immunodéprimés*. *Revue Française des Laboratoires*, 2002. **2002**(345): p. 29-34.
- [37] Segondy, M., *Diagnostic des infections à CMV chez les sujets immunocompétents*. *Revue Française des Laboratoires*, 2002. **2002**(345): p. 23-27.
- [38] Mossafa, H. and G. Flandrin. *Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes sanguins binucléés*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2002.

- [39] Deyi, Y.M., P. Goubau, and M. Bodéus, *False-positive IgM antibody tests for cytomegalovirus in patients with acute Epstein-Barr virus infection*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2000. **19**(7): p. 557-560.
- [40] Griffiths, P. and S. Lumley, *Cytomegalovirus*. *Current opinion in infectious diseases*, 2014. **27**(6): p. 554-559.
- [41] Lumbreras, C., et al., *Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014. **20**(s7): p. 19-26.
- [42] Frange, P. and M. Leruez-Ville, *Traitements antiviraux de l'infection sévère à cytomégalovirus—état des lieux et perspectives*. *Réanimation*, 2016. **25**(1): p. 123-131.
- [43] Lurain, N.S. and S. Chou, *Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus*. *Clinical microbiology reviews*, 2010. **23**(4): p. 689-712.
- [44] C Doneda, C.P., A Righini, M Rustico, et al., *Early Cerebral Lesions in Cytomegalovirus Infection: Prenatal MR Imaging I*. *Radiology*, 2010. **255**(2): p. 613-621.
- [45] Mussi-Pinhata, M.M., et al., *Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population*. *Clinical infectious diseases*, 2009. **49**(4): p. 522-528.
- [46] Gouarin, S., et al., *Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR*. *Journal of clinical virology*, 2001. **21**(1): p. 47-55.
- [47] Nigro, G., et al., *Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection*. *New England Journal of Medicine*, 2005. **353**(13): p. 1350-1362.
- [48] Revello, M.G., et al., *A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(14): p. 1316-1326.
- [49] Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy*. *Obstetrics and gynecology*, 2015. **125**(6): p. 1510.
- [50] Pass, R.F., et al., *Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome*. *Journal of Clinical Virology*, 2006. **35**(2): p. 216-220.

- [51] Boppana, S.B., et al., *Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(18): p. 1366-1371.
- [52] Benoist, G., et al., *Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection*. Fetal diagnosis and therapy, 2013. **33**(4): p. 203-214.
- [53] Fowler, K.B., S. Stagno, and R.F. Pass, *Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection*. Jama, 2003. **289**(8): p. 1008-1011.
- [54] Cheeran, M.C.-J., J.R. Lokensgard, and M.R. Schleiss, *Neuropathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention*. Clinical microbiology reviews, 2009. **22**(1): p. 99-126.
- [55] Griffith, B., et al., *The placenta as a site of cytomegalovirus infection in guinea pigs*. Journal of virology, 1985. **55**(2): p. 402-409.
- [56] Lazzarotto, T., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. e153-e157.
- [57] Fisher, S., et al., *Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis*. Journal of virology, 2000. **74**(15): p. 6808-6820.
- [58] Pereira, L., et al., *Insights into viral transmission at the uterine-placental interface*. Trends in microbiology, 2005. **13**(4): p. 164-174.
- [59] Coll, O., et al., *Guidelines on CMV congenital infection*. Journal of perinatal medicine, 2009. **37**(5): p. 433-445.
- [60] Hollier, L.M. and H. Grissom, *Human herpes viruses in pregnancy: cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and varicella zoster virus*. Clinics in perinatology, 2005. **32**(3): p. 671-696.
- [61] Maschmann, J., et al., *Cytomegalovirus Infection of Extremely Low—Birth Weight Infants via Breast Milk*. Clinical infectious diseases, 2001. **33**(12): p. 1998-2003.
- [62] Stagno, S., et al., *Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection*. New England Journal of Medicine, 1980. **302**(19): p. 1073-1076.
- [63] Hamprecht, K., et al., *Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding*. The Lancet, 2001. **357**(9255): p. 513-518.

- [64] Meier, J., et al., *Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants*. Journal of clinical microbiology, 2005. **43**(3): p. 1318-1324.
- [65] Maschmann, J., et al., *Characterization of human breast milk leukocytes and their potential role in cytomegalovirus transmission to newborns*. Neonatology, 2015. **107**(3): p. 213-219.
- [66] Nigro, G., M.M. Anceschi, and E.V. Cosmi, *Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2003. **110**(6): p. 572-577.
- [67] Yinon, Y., D. Farine, and M.H. Yudin., *Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy*. Obstet Gynecol Surv, 2010. **65**(11): p. 736-43.
- [68] Benoist, G., et al., *The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. **115**(7): p. 823-829.
- [69] Dogan, Y., et al., *Intracranial ultrasound abnormalities and fetal cytomegalovirus infection: report of 8 cases and review of the literature*. Fetal diagnosis and therapy, 2011. **30**(2): p. 141-149.
- [70] Enders, G., et al., *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome*. Prenatal diagnosis, 2001. **21**(5): p. 362-377.
- [71] Carrara, J., et al., *Étude descriptive de signes échographiques anténataux de 34 cas d'infections congénitales à cytomégalovirus*. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2016. **45**(4): p. 397-406.
- [72] Simonazzi, G., et al., *Fetal cerebral periventricular halo at midgestation: an ultrasound finding suggestive of fetal cytomegalovirus infection*. American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **202**(6): p. 599. e1-599. e5.
- [73] Dollard, S.C., S.D. Grosse, and D.S. Ross, *New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection*. Reviews in medical virology, 2007. **17**(5): p. 355-363.
- [74] Fowler, K.B., et al., *The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status*. New England Journal of Medicine, 1992. **326**(10): p. 663-667.

- [75] Stagno, S., et al., *Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants*. Journal of clinical microbiology, 1985. **21**(6): p. 930-935.
- [76] Turner, K.M., et al., *Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants*. Pediatrics, 2014. **133**(3): p. e609-e615.
- [77] D.Abiteboul, *Infection à Cytomegalovirus: où en est-on? référence en santé du travail-INRS*, 2017. **150**: p. 81-88.
- [78] Foulon, I., et al., *A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection*. The Journal of pediatrics, 2008. **153**(1): p. 84-88.
- [79] Ross, S.A., et al., *Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity*. The Journal of pediatrics, 2006. **148**(3): p. 332-336.
- [80] Vauloup-Fellous, C., et al., *Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital*. Journal of Clinical Virology, 2009. **46**: p. S49-S53.
- [81] Grangeot Keros, L., *Mesure de l'avidité des immunoglobulines G: techniques, intérêt et limites*. Elsevier Masson SAS, 2011.
- [82] Mace, M., et al., *A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women*. Prenatal diagnosis, 2004. **24**(11): p. 861-863.
- [83] Revello, M.G., et al., *Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays*. Journal of Clinical Virology, 2010. **48**(4): p. 255-259.
- [84] Leruez-Ville, M. and Y. Ville, *Infection à cytomégalo­virus pendant la grossesse: enjeux et prise en charge*. La Presse Médicale, 2014. **43**(6): p. 683-690.
- [85] Liesnard, C., et al., *Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk*. Obstetrics & Gynecology, 2000. **95**(6): p. 881-888.
- [86] Nanal, R., P. Kyle, and P.W. Soothill, *A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix*. Prenatal diagnosis, 2003. **23**(6): p. 488-492.

- [87] Revello, M.G. and G. Gerna, *Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant*. Clinical microbiology reviews, 2002. **15**(4): p. 680-715.
- [88] Kadambari, S., et al., *Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV*. Early Hum Dev, 2011. **87**(11): p. 723-8.
- [89] Gandhi, R., J. Fernandez-Alvarez, and H. Rabe, *Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach*. Acta paediatrica, 2010. **99**(4): p. 509-515.
- [90] Avettand-Fenoel, V., et al., *Utilisation des tests virologiques pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance des infections congénitales à cytomégalovirus*. Archives de pédiatrie, 2013. **20**(2): p. 204-208.
- [91] Ross, S.A., et al., *Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens*. The Journal of infectious diseases, 2014. **210**(9): p. 1415-1418.
- [92] Public, Health, and England, *UK Standards for Microbiology Investigations. Cytomegalovirus Serology*. Virology, 2015. **28**(3): p. 1-21.
- [93] Alain, S., et al., *Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie*. Ref Gynecol Obstet 2014. **16**: p. 1-10. .
- [94] Boppana, S.B., et al., *Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss*. The Journal of pediatrics, 2005. **146**(6): p. 817-823.
- [95] Barbi, M., et al., *A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss*. The Pediatric infectious disease journal, 2003. **22**(1): p. 39-42.
- [96] Vauloup-Fellous, C., et al., *Evaluation of cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in dried blood spots: retrospective study of CMV congenital infection*. Journal of clinical microbiology, 2007. **45**(11): p. 3804-3806.
- [97] Leruez-Ville, M., et al., *Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots*. Clinical Infectious Diseases, 2011. **52**(5): p. 575-581.

- [98] Jacquemard, F., et al., *Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2007. **114**(9): p. 1113-1121.
- [99] Leruez-Ville, M., et al., *In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study*. American journal of obstetrics and gynecology, 2016. **215**(4): p. 462. e1-462. e10.
- [100] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Résumé des caractéristiques du produit Valaciclovir Arrow 500 mg, comprimé pelliculé sécable*. Saint-Denis: ANSM 2014 [cited 2017 /09/03]; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0247981.htm>.
- [101] Kimberlin, D.W., et al., *Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial*. The Journal of pediatrics, 2003. **143**(1): p. 16-25.
- [102] Smets, K., et al., *Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy*. European journal of pediatrics, 2006. **165**(12): p. 885-890.
- [103] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Résumé des caractéristiques du produit GANCICLOVIR SANDOZ 500 mg*. 19/06/2017 [cited 2017 /03/14]; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0299711.htm>.
- [104] Kimberlin, D.W., et al., *Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(10): p. 933-943.
- [105] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, *Résumé des caractéristiques du produit ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé*. 23/10/2017 [cited 2017 /09/03]; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0309387.htm>.
- [106] M.Bénard and C.Casper, *infection congénitale à CMV in Réanimation et soins intensifs en néonatalogie*. 2016: Elsevier Masson SAS. p. 683-686
- [107] Gaytant, M.A., et al., *Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome*. Obstetrical & gynecological survey, 2002. **57**(4): p. 245-256.

- [108] Lazzarotto, T., et al., *Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011. **17**(9): p. 1285-1293.
- [109] Noyola, D.E., et al., *Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. *The Journal of pediatrics*, 2001. **138**(3): p. 325-331.
- [110] Goegebuer, T., et al., *Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples*. *Journal of clinical microbiology*, 2009. **47**(3): p. 660-665.
- [111] Gouarin, S., et al., *Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection*. *Journal of clinical microbiology*, 2002. **40**(5): p. 1767-1772.
- [112] Leruez-Ville, M., et al., *Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2016. **215**(3): p. 342. e1-342. e9.
- [113] Fabbri, E., et al., *Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011. **118**(4): p. 448-456.
- [114] Lanari, M., et al., *Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns*. *Pediatrics*, 2006. **117**(1): p. e76-e83.
- [115] Ross, S.A., et al., *Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection*. *The Pediatric infectious disease journal*, 2009. **28**(7): p. 588.
- [116] Care, C.T.F.o.P.H., *New grades for recommendations from the Canadian Task force on Preventive Health Care*. *Canadian Medical Association Journal*, 2003. **169**(3): p. 207-208.
- [117] South Australian Health, *Perinatal Practice Guidelines cytomegalovirus in pregnancy*. 2014.
- [118] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, *Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo virus chez la femme enceinte en France*. *Saint-Denis La Plaine*. ANAES, 2004.

- [119] Pass, R.F., et al., *Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(12): p. 1191-1199.
- [120] Miura, C.S., et al., *The prevalence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants at an intensive care unit in a public hospital*. Jornal de pediatria, 2006. **82**(1): p. 46-50.
- [121] Narvaez-Arzate, R.V., et al., *Cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. **26**(11): p. 1103-1106.
- [122] Lanzieri, T.M., et al., *Cytomegalovirus infection among infants in California neonatal intensive care units, 2005-2010*. J Perinat Med, 2014. **42**(3): p. 393-9.
- [123] Santos, D.V.V., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2000. **42**(3): p. 129-132.
- [124] OMS. *Qu'est-ce qu'un bébé prématuré?* 2015 [cited 2018 /02/22]; Available from: http://www.who.int/features/qa/preterm_babies/fr/.
- [125] DePasquale, J.M.F., Karen; Amin, Minal M, et al., *Efficient linking of birth certificate and newborn screening databases for laboratory investigation of congenital cytomegalovirus infection and preterm birth: Florida, 2008*. Maternal and child health journal, 2012. **16**(2): p. 486-494.
- [126] Lorenzoni, F., et al., *Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in preterm and small for gestational age infants*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. **27**(15): p. 1589-1593.
- [127] Kurjak, A. and F.A. Chervenak, *Textbook of perinatal medicine*. 2006: CRC Press.
- [128] Hamilton, S.T., et al., *Human cytomegalovirus-induces cytokine changes in the placenta with implications for adverse pregnancy outcomes*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52899.
- [129] Vaudry, W., et al., *Congenital cytomegalovirus infection in high-risk Canadian infants: Report of a pilot screening study*. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology, 2010. **21**(1): p. e12-e19.

- [130] Domínguez, E.Á., et al. *Cribado de la infección por citomegalovirus en recién nacidos de muy bajo peso*. in *Anales de Pediatría*. 2013. Elsevier.
- [131] Boppana, S.B., et al., *Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality*. The Pediatric infectious disease journal, 1992. **11**(2): p. 93-99.
- [132] Pham, A., et al., *Pneumopathie congénitale à cytomégalovirus chez un nouveau-né à terme né de mère séropositive pour le VIH*. Archives de Pédiatrie, 2017. **24**(9): p. 872-876.
- [133] Koenigshausen, E., et al., *Pulmonary Cytomegalovirus Replication in Renal Transplant Patients with Late Onset Pneumonitis*. Annals of transplantation, 2016. **21**: p. 235-240.
- [134] Radouani MA , A.S., Kabiri M and A. Barkat, *Encephalic Form of Fetal Cytomegalovirus: About Two Moroccan Cases*. Journal of Pediatrics & Neonatal Care, 2014. **1**(4).
- [135] Nizet, V. and J.O. Klein, *Bacterial sepsis and meningitis*. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2011: p. 222-275.
- [136] Rivera, L.B., et al., *Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics, 2002. **110**(4): p. 762-767.
- [137] Fowler, K.B. and S.B. Boppana, *Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit*. Journal of clinical virology, 2006. **35**(2): p. 226-231.
- [138] Gabrielli, L.B., Maria Paola; Santini, Donatella, et al., *Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection*. Acta neuropathologica communications, 2013. **1**(1): p. 63.
- [139] Teissier Natacha; Delezoide A-L; Mas, A.-E., et al., *Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses*. Acta neuropathologica, 2011. **122**(6): p. 763-774.
- [140] Stagno, S., et al., *Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections*. Pediatrics, 1977. **59**(5): p. 669-678.
- [141] Noyola, D.E., et al., *Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection*. The Pediatric infectious disease journal, 2000. **19**(6): p. 505-510.
- [142] Goderis, J.D.L., Els; Smets, Koenraad, et al., *Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. 972-982.

- [143] Boppana, S.B., et al., *Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(22): p. 2111-2118.
- [144] Lazzarotto, T., et al., *New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection*. Journal of Clinical Virology, 2008. **41**(3): p. 192-197.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses,
que je sois méprisé de mes confrères si je manquais
à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم
بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة
العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض
وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب
السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء
القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو
تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي

- إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

**عدوى الفيروس المضخم للخلايا الخلقية:
انتشار في الإنعاش الوليدي وأدوات التشخيص الفيروسي**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: فتحية عبد الله

المزودة في 06 يناير 1993 بمبني (جزر القمر)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفيروس المضخم للخلايا - العدوى الخلقية - تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) في الوقت الحقيقي - انتشار.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة: أمينة بركات

أستاذة في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: حكيمه قباج

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: مريم الصفار

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيد: عبد الحي فيلالي أديب

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: نعيمة الحفيظي

أستاذة في طب الأطفال