

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/20

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

Domaine : SNV    Filière : Biologiques  
Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présenté par :

*BECHEKIR Lina et GHANEMI Hakima*

*Thème*

*Impact de cytomégalo virus sur les femmes enceintes,  
outils de diagnostic et prise de conscience en Algérie.*

Soutenu le : 28 / 09 / 2020

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme. GUESSOUM Meryam.</i>	<i>MCB</i>	<i>ENSV Alger</i>	<i>Président</i>
<i>Mme. MEFTAHI Sara.</i>	<i>MAA.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examineur</i>
<i>Mme. MESSAD Sara.</i>	<i>MCB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promoteur</i>

*Année Universitaire : 2019/2020*

## *Remerciements*

*Nous tenons tout d'abord à remercier le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qui nous a donné durant toutes les années d'études et d'avoir guider nos pas vers la vie du savoir.*

*Nos sincère remerciement s'adressent aussi à notre encadreur Mme MESSAD Sara et ceci pour la confiance, les conseils que vous nous avez accordés tout au long de ce travail. Merci pour votre encadrement, votre disponibilité et votre gentillesse.*

*Nous tenons à remercier les membres de jury ; Mme GUESSOUM et Mme MEFTAHI de nous avoir fait l'honneur en acceptant d'examiner ce travail.*

*Notre reconnaissance va aussi à Mme ABDELAAZIZ pour son aide précieuse.*

*Nous remercions tous les enseignants du département "Biologie"*

*Ainsi que tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pendant toutes les années d'études.*

*DEDICACES*

*Je dédie ce modeste travail à mon très cher père qui m'a soutenu tout au long  
de mes études et ma mère qui m'a toujours chéri et comblée de son affection.*



*A mes soeurs HIZIA et YASMINA et mes frères ZAHIR et ISLEM*

*A toute ma famille*

*A ma cher amie et mon cher binome Hakima*

*A mes amies cylvia, Chahinaz, Hiba, Rachida, Ryma*

*à toute la promotion de microbiologie appliquée.*

*et à tout ce qui me connais-je-vous aime.*

*LINA*

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail à mes plus chers êtres au monde♥ ♥*

*♥ Tout d'abord et spécialement à ma chère mère pour son chaleureux encouragement, sa tendresse, sa douceur, sa disponibilité et ses sacrifices durant toute ma vie.*

*♥ Amon chère père, pour son soutien son aide et sa compréhension.♥*



*A mes soeurs Fazia, Samia, Malika  
Et ma belle soeur Djamila ♥*

*♥ Ames chers frères Hakim, Karim et Zinou, ma fierté dans cette vie.*

*Ames chères amies,  
A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la  
réalisation de ce travail*

*Hakima*

## **TABLE DE MATIERE**

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction .....</b>	<b>01</b>
<b>I. Généralité sur Cytomégalo­virus (CMV) .....</b>	<b>3</b>
I.1. Historique du CMV .....	3
I.2. Présentation du virus .....	3
I.3. Morphologie et structure gé­nomique du CMV .....	4
I.4. Réplication virale et fonctions des différentes protéines .....	5
I.5. Modes de transmission .....	6
I.6. Physiopathologie .....	7
I.6.1. Tropisme cellulaire et dissémination du virus.....	9
I.6.2. Latence et réactivation .....	10
I 7. Manifestations cliniques .....	<b>10</b>
I.7.1. Patient immunocompé­tent.....	10
I.7.2. Patient immunocompromis .....	11
<b>II. L'infection congénitale à CMV .....</b>	<b>13</b>
II.1.Épidémiologie .....	<b>13</b>
II.1.1. Situation dans le monde.....	13
II.1.2. Fréquence de l'infection maternelle .....	14
II.1.3. Facteurs pronostiques de transmission fœtale.....	15
II.1.4. Incidence de l'infection à la naissance .....	15
II.2. Conséquences pour les enfants infectés in utero par le CMV .....	<b>16</b>
II.2.1. Suite à une primo-infection maternelle .....	16
II.2.2.Suite à une seconde infection à CMV .....	17
II.3.Tableau symptomatique chez lenouveau-né et la mère.....	<b>18</b>
II.3.1 Manifestations néonatales.....	18
II.3.2.Manifestations chez la mère .....	20
II.4. Séquelles des infections congénitales à CMV .....	<b>20</b>
II.4.1. L'infection congénitale .....	20
II.5. Incidence de l'infection à CMV en Algérie .....	<b>21</b>

---

<b>III. Diagnostic et traitement</b> .....	<b>24</b>
III.I. Diagnostic lié au cytomegalovirus .....	<b>24</b>
III.1.1. Diagnostic de l'infection maternelle .....	24
III.1.1.1. Diagnostic sérologique .....	24
III.1.1.2. Antigénémie .....	26
III.1.1.3. Culture cellulaire et anticorps monoclonaux .....	27
III.1.2. Diagnostic de l'infection fœtale.....	28
III.1.2.1. L'amniocentèse .....	28
III.1.2. 2. Echographie de diagnostic fœtal d'une infection à CMV .....	29
III.1.3 Diagnostic néonatal.....	29
III.1.3.1. La méthode PCR .....	30
III.1.3.2. Diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV(test de Guthrie).....	30
III.1.4. Critères préliminaires pour l'évaluation de la gravité de l'infection fœtale à CMV	31
III.1.4.1. Type d'infection .....	31
III.1.4.2. Âge gestationnel à l'infection maternelle .....	31
III.1.4.3. Échographie fœtale.....	31
III.1.4.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale fœtale.....	32
III.1.5.Établissement du pronostic fœtal.....	33
III.2. Traitement .....	34
III.2.1. Prise en charge médicale en cours de grossesse .....	34
III.2.2. Traitement en cours de grossesse.....	34
III.2.3. Traitement chez le nouveau-né .....	35
III.3. Prévention.....	36
III.3.1. Mesures d'hygiène .....	36
III.3.2. Prévention vaccinale .....	37
III.4. Dépistage.....	37
<b>Conclusion.....</b>	<b>41</b>

Références bibliographiques

Annexe

Résumé

---

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.  
**Ag** : Antigène  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ARN** : Acide Ribonucléique  
**CDV** : Cidofovir  
**CHU** : centre hospitalier universitaire  
**CMV** : Cytomegalovirus  
**CMVc** : Infection congénitale à cytomégalovirus  
**CMVH** : Cytomégalovirus humain  
**EBV** : Epstein Barr virus  
**FOM** : Fomivirsén  
**FOS** : Foscarnet  
**gB** : Glycoprotéines B  
**GCV** : Ganciclovir  
**gH** : Glycoprotéines H  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HC** : Hypothyroïdie Congénitale  
**HCS** : Hyperplasie Congénitale des Surrénales  
**HCSP** : Haut Conseil de Santé Publique  
**HHV** : Human Herpes Virus  
**HLA** : Humanleukocyteantigen  
**IA** : Indice d'Avidité  
**IE** : Gène ImmediateEarly  
**IFN** : Interféron  
**Ig** : Immunoglobulines  
**IgG** : Immunoglobuline G  
**IgM** : Immunoglobuline M  
**IMG** : interruption médicale de grossesse  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**IV** : Intraveineux  
**IVG** : Interruption volontaire de grossesse  
**NK** : Natural Killer  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**PCR** : Réaction en Chaîne par Polymérase  
**PCU** : Phénylcétonurie  
**pp** : Phosphoprotéines  
**TFN** : Tumor factor necrosis  
**VGCV** : Valganciclovir  
**VIH** : Le virus de l'immunodéficience humain

---

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1</b> : Classification des herpèsvirus humains. ....	4
<b>Figure 2</b> : Structure schématique de CMV. ....	5
<b>Figure 3</b> : Cycle réplcatif de CMV. ....	6
<b>Figure 4</b> : Réponse immunitaire à la primo-infection par le CMV. ....	9
<b>Figure 5</b> : Séroprévalence mondiale du CMV chez les adultes âgés entre 16 et 50 ans.....	13
<b>Figure 6</b> : Histoire de l'infection congénitale à CMV illustrée par des chiffres d'après une revue de littérature. ....	17
<b>Figure 7</b> : Manifestations cliniques liées à l'infection congénitale à CMV .....	18
<b>Figure 8</b> : Production des anticorps de type IgG et IgM durant l'infection à CMV. ....	24
<b>Figure 9</b> : Algorithme d'interprétation de la sérologie CMV .....	26
<b>Figure 10</b> : Un polynucléaire marqué par un antigène monoclonal anti-pp65.....	27
<b>Figure 11</b> : Isolement du CMV en culture virale.....	27
<b>Figure 12</b> : Exemple de diagnostic néonatal sur carte de Guthrie.....	31
<b>Figure 13</b> : Illustration du dépistage de l'infection à CMV en fonction de la population cible . .....	38
<b>Figure 14</b> : Illustration de dépistage selon les modalités de mise en œuvre .....	39

---

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I:</b> la séroprévalence de l'infection à CMV dans la France, Amérique du Nord et de Sud Europe, et l'Asie .....	14
<b>Tableau II :</b> Pourcentage de séquelles de l'infection congénitale à CMV .....	20
<b>Tableau III :</b> Taux de séroprévalence dans quelques pays .....	22

---

## **Introduction**

Tout d'abord, nous tenons à préciser que nous avons opté dans un premier temps pour un thème pratique intitulé «l'effet de l'activité antibactérienne des huiles essentielles du romarin et le miel», notre expérimentation a effectivement commencé dans un laboratoire de microbiologie à la faculté SNV ST (extraction des huiles essentielles du romarin), mais l'autre qui avait le plus d'intérêt pour nous autant que microbiologistes (l'étude de l'activité antibactérienne de plusieurs extrait) qui devait être réalisée à l'institut Pasteur d'Alger a été malheureusement entravée par la survenue du Covid 19 et la suspension de toute activité scientifique du genre. Ce qui nous a poussé à revoir dans les thèmes et à penser de quelques chose inévitablement théorique mais qui apportera de l'intérêt, et de là on est sorti par le nouveau thème.

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est la cause la plus fréquente de malformations et de troubles du développement congénitaux non génétiques (principalement surdité et retard psychomoteur) et peut entraîner une prématurité ou un décès intra-utérin ou néonatal (**Schäffer et al., 2016**). Se manifestant dans de 0,2 % à 2,2 % de toutes les naissances vivantes (**Yinon et al., 2010**).

Cette infection reste silencieuse sur le plan clinique dans la majorité des cas. Une infection au cours de la grossesse peut se propager à l'enfant, interférer avec son développement, et mener parfois à des séquelles irréversibles. Le CMV a une haute spécificité d'espèces et l'homme en est le seul réservoir. Il est considéré l'agent infectieux le plus recherché (**Beck, 2010**).

Prenant compte de la prévalence importante de cette infection dans le monde, sa gravité et les séquelles qu'elle engendre, notre travail visait comme objectifs principaux :

- Avoir des notions de base sur le virus de CMV, la gravité de l'infection congénitale à CMV mais aussi évaluer les connaissances de personnels de santé sur cette maladie (chapitre1).
- Savoir les outils de diagnostic de cette infection soit chez la femme enceinte et son fœtus (chapitre2).
- Connaitre les bonnes pratiques pour prévenir cette maladie (chapitre 2).

- Et essayer de connaître un minimum sur la situation, et la prise de conscience quand à ce danger chez nous à travers un questionnaire destiné aux professionnels de santé (gynécologues, sagefemme, aides-soignants).

## I. Généralité sur Cytomégalovirus (CMV)

### I.1. Historique du CMV

Le 27 juin 1881, le Dr. Ribbert rapporte le cas d'un enfant mort-né avec des symptômes « syphillis-like » possédant énormément de cellules « cytomégaliennes » au niveau des reins et de la glande parotidienne. Ces cellules dites « cytomégaliennes » se caractérisaient par une taille très augmentée et des inclusions nucléaires (**Schäffer et al., 2016**).

En 1904, Jesionek et Kiolemenoglou observent à nouveau ces cellules dans le foie, les poumons et les reins d'un fœtus syphilitique. Ils décrivent que ces éléments mesurent 20-30 µm de diamètre, les noyaux sont larges et chacun contient un « corps nucléaire central ». C'est la première description des cellules en « œil de chouette », pathognomonique du cytomégalovirus et toujours utilisée aujourd'hui pour le diagnostic (**Bruzzese, 2003**).

Les premières études *in vitro* montrent un effet cytopathique spécifique. Les cellules infectées paraissent rondes et beaucoup plus grosses, avec l'inclusion d'un corps viral intracellulaire (**Feldman, 2011**).

### I.2. Présentation du virus

Le cytomégalovirus (CMV) fait partie des herpesviridae, une famille de virus à ADN infectant l'homme et l'animal. On distingue dans cette famille huit souches infectant exclusivement les humains. Le CMV est le cinquième membre de ce groupe, et se voit donc nommé « Human Herpes Virus 5 » (HHV-5). D'autres membres de ce groupe incluent Herpes simplex (HHV-1/HHV-2), Varicellazoster (HHV-3) et Epstein-Barr (HHV4) (**Zurkinden, 2016**).

La sous-famille des beta-herpes virus est classifiée en fonction du tropisme *in vitro* et *in vivo*, de la durée du cycle virale et l'effet cytopathogène comme illustré dans la figure 1. Le terme CMV fait référence à l'espèce virale dont l'humain est l'hôte exclusif (HHV5/HCMV). Les beta-herpesviridae partagent certaines caractéristiques communes comme la spécificité intra-espèce, une apparence similaire et reconnaissable en microscopie électronique (c'est à dire ils ont un même aspect sous microscope), un long cycle de réplication et un tropisme particulier pour les cellules épithéliales et les cellules hématopoïétiques différenciées (**Rolland, 2016**), et aussi une importante divergence évolutive et génétique de ses différentes souches. En effet, différentes souches ont accompagné différentes espèces de mammifères ou vertébrés au cours du temps, et ont ainsi évolué de manière divergente. Le CMV est le plus grand infectant humain vu sa grande taille qui varie entre 200 et 230nm.

---

Sa grande taille reflète l'importance de son génome qui contient jusqu'à 236Kpb, représentant environ 167 gènes codants pour environ 230 protéines. Une grande partie de ces protéines sont impliquées dans la mise en échec du système immunitaire de l'hôte. Une des protéines les plus importantes à cet égard (pp71) empêche l'HLA-1 de gagner la surface cellulaire, ce qui entrave la reconnaissance de la cellule malade par les lymphocytes T, et ainsi sa destruction (Zurkinden, 2016).

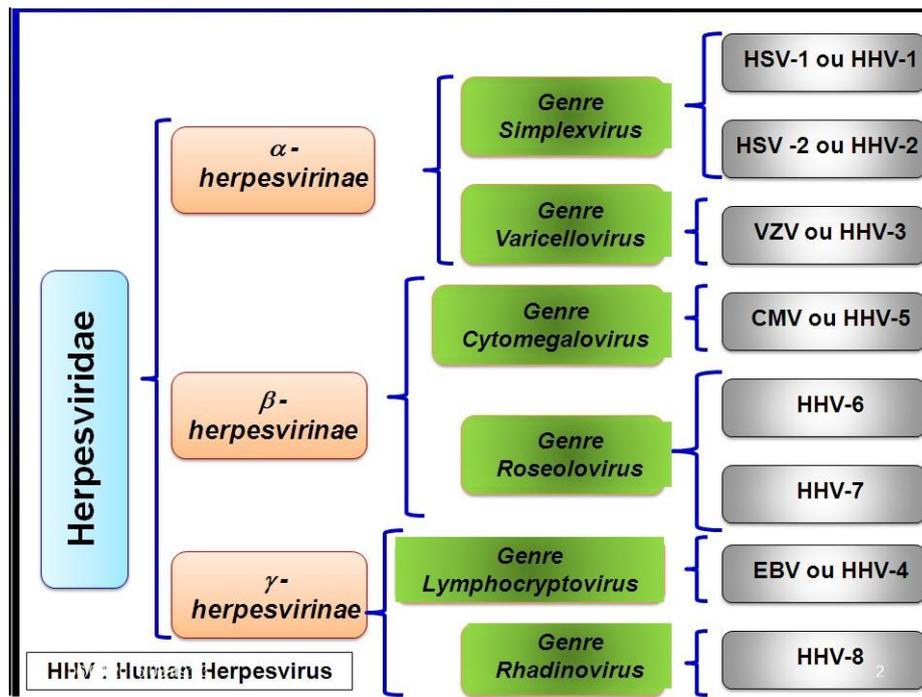


Figure 1 : Classification des herpesvirus humains (Delforge, 2019).

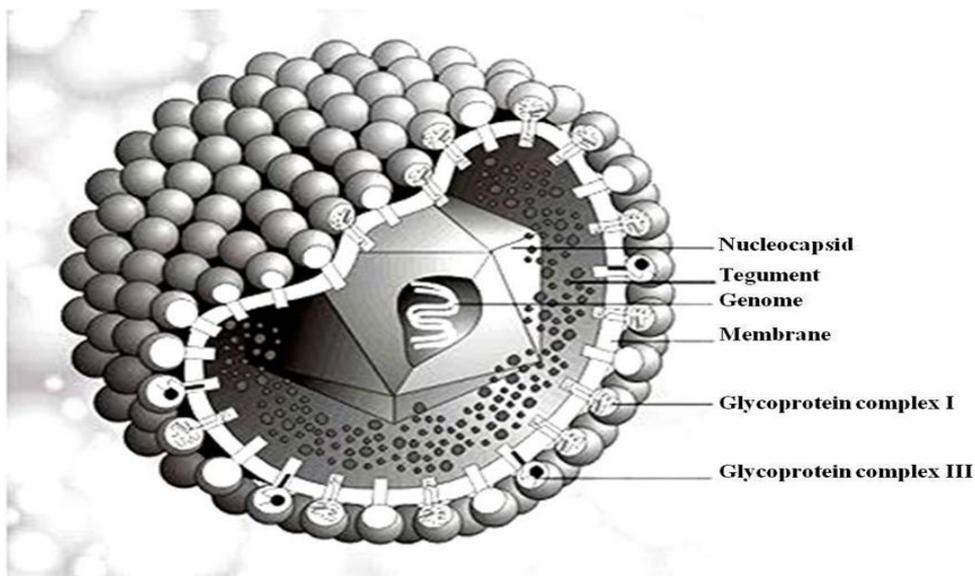
### I.3. Morphologie et structure génomique du CMV

Le cytomégalovirus (figure 2) est le plus gros des herpes virus connus, avec un diamètre de 105 nm. Il est constitué de :

- **Une capsid** comportant 162 capsomères dont les protéines mineures (34kDa) et majeures (150kDa) de capsides ainsi que les protéines d'ancrage de l'ADN viral ;
- **Un tégument** composé de plus de 20 phosphoprotéines dont la pp65 et la pp150 fortement immunogènes ;
- **Un double feuillet lipidique externe** (péplos) dérivé de la membrane nucléaire de la cellule hôte et comportant les glycoprotéines virales de surface (glycoprotéines gB et gH),  
cette enveloppe très fragile favorise une transmission interhumaine directe.

L'enveloppe porte des glycoprotéines impliquées dans l'adsorption de la particule virale sur les récepteurs cellulaires (gp55), la fusion avec la membrane cellulaire, l'assemblage du virion et la sortie des virus produits de la cellule infectée (**Gandhi et Khanna, 2004**).

Ces enveloppes entourent un génome de 230Kb représenté par un ADN double brin linéaire, codant environ 200 protéines dont 35 de structure. Il possède 2 sous-unités, dont une longue (unique long ou UL) et une courte (unique short ou US) encadrées par des séquences répétitives (**Boeckh et al., 2011**).



**Figure 2** : Structure schématique de CMV (**Tomtishen, 2012**).

#### **I.4. Réplication virale et fonctions des différentes protéines**

Tous les herpesvirus expriment 2 glycoprotéines, gB et gH, essentielles pour l'entrée du virus dans la cellule. Pour le CMV, différents complexes de gB ont été décrits comme médiateurs d'entrée dans la cellule, ils diffèrent en fonction du type cellulaire. Le virus se fixe à la surface cellulaire grâce à l'interaction entre ces complexes glycoprotéiques et des récepteurs cellulaires (**Paulus et Nevels, 2009**). Après la fusion des enveloppes ; virale et cellulaire et l'entrée dans la cellule, les protéines du tégment et de la capsid sont relarguées ou libérées dans le cytoplasme. La nucléocapside est ensuite transloquée dans le noyau où l'ADN viral est libéré. Cette étape initie l'activation du gène immediate early (IE). Celui-ci produit plusieurs acides ribonucléiques (ARN) messagers menant à la synthèse de protéines bien identifiées, qui ont un rôle majeur dans l'infection aiguë et la réactivation. IE1 et IE2

sont les plus abondantes et les plus importantes. IE2 est indispensable à la réplication virale et en son absence, on observe une réplication atténuée (Sanchez *et al.*, 2002).

Les protéines IE1 et IE2 stimulent l'expression d'autres protéines précoces qui jouent un rôle dans la réplication de l'ADN viral. Les protéines plus tardives, principalement structurelles, sont ensuite synthétisées. L'ADN est encapsulé pour former la capside. Après la réplication de l'ADN viral et l'expression des gènes viraux tardifs, s'ensuit la formation de la capside dans le noyau et son enveloppement par les vésicules dérivées de l'appareil de Golgi. La fusion de ces vésicules avec la membrane cellulaire résulte dans la sortie de virions enveloppés (exocytose) (Paulus et Nevels, 2009).

Le cycle de réplication du virus est représenté dans la figure 3.

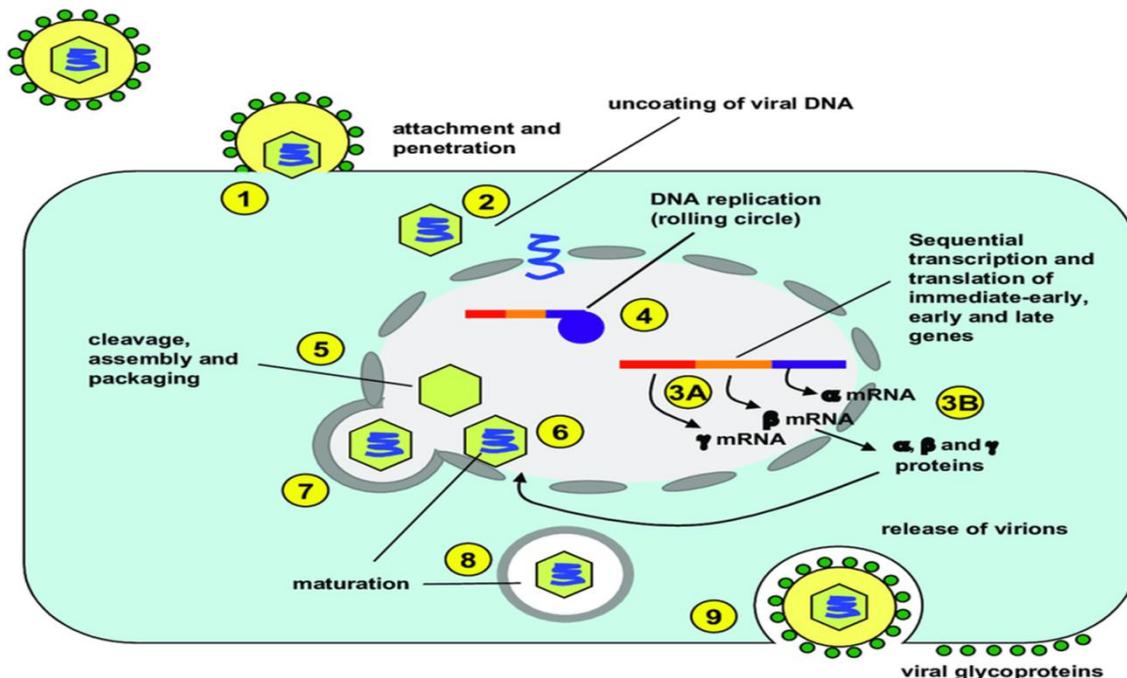


Figure 3 : Cycle réplcatif de CMV (Crough et Khanna, 2009).

### I.5. Modes de transmission

Lors de la primo-infection, le virus est excrété dans la salive, les sécrétions respiratoires, les urines, les larmes, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme et le lait maternel. Le virus est sensible à la chaleur et à la dessiccation, il perd rapidement son pouvoir infectieux dans le milieu extérieur. La transmission nécessite ainsi un contact étroit ou intime (Schäffer *et al.*, 2016).

Le virus est transmissible :

- **Verticalement** de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou en post- partum c'est-à-dire après la naissance (notamment lors de l'allaitement).
- **Horizontalement** par contact direct avec les liquides biologiques contaminés (voie orale, aéro-pharyngée et sexuelle).

Certains sujets excrètent de grandes quantités de virus :

- Sujets en cours de primo-infection.
- Personnes immunodéprimées.
- Enfants infectés *in utero*, qui excrètent le virus dans les urines et la salive pendant les premières années de vie.
- Enfants en moins de trois ans en collectivité.

La transmission peut également avoir lieu lors de réactivation ou réinfection avec passage de virus dans les différents liquides biologiques mais asymptomatiquement.

La contamination peut se faire aussi par transplantation d'organe ou greffe de cellules souches ou bien ce qu'on appelle la contamination iatrogène (**Limoges et al., 2006**).

## I.6. Physiopathologie

L'infection au CMV débute par une primo-infection si le sujet est précédemment séronégatif au CMV. Puis on aboutit à l'infection secondaire (excrétion intermittente du virus due à la réactivation d'un virus endogène ou l'exposition à une nouvelle souche de virus à partir d'une source exogène (**Goodrum, 2016**). Le CMV est responsable de maladies inflammatoires chroniques, de maladies vasculaires et de cancers humains. Cependant, la plupart des infections à CMV chez les femmes enceintes rencontrées sont asymptomatiques (~95%), mais une faible proportion souffre d'un syndrome mononucléosique qui est caractérisé par l'apparition dans le sang, et en grand nombre, de cellules mononuclées (ne possédant qu'un seul noyau, par opposition aux polynucléaires qui paraissent en avoir plusieurs). Ce syndrome survient surtout chez l'adulte jeune. Ce phénomène est généralement décrit dans des maladies infectieuses, des maladies allergiques ou immunologiques, décrit depuis 1965 chez les adultes. Les symptômes les plus fréquents incluent des malaises, une fièvre persistante (3 semaines), une myalgie, une lymphadénopathie cervicale, et rarement une pneumonie, une hépatite et un syndrome grippal (**Rolland, 2016**).

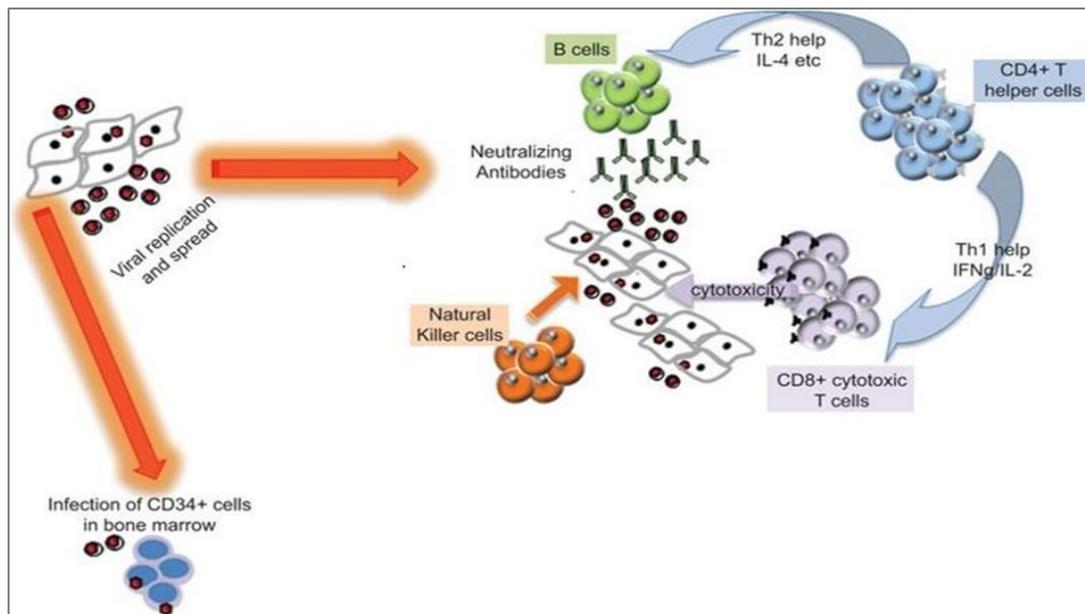
L'infection maternelle à CMV comporte un risque de transmission verticale variant de 24% à 75% avec des séquelles graves chez le nouveau-né telles que la perte auditive

neurosensorielle (surdité, chorioretinite), un retard mental (une microcéphalie), une calcification cérébrale, une atteinte digestive avec une hyperéchogénicité des anses intestinales, une thrombocytopénie, un retard de croissance intra-utérine, une hépatosplénomégalie (ictère, troubles hémorragiques), une pneumonie, un dysfonctionnement hépatique). Dans quelques rares cas, des infections graves peuvent survenir, entraînant des ulcérations coliques, gastro-œsophagiennes et méningo-encéphalites, des myocardites et parfois le syndrome de Guillain-Barré dans 5 à 10% de cas (**Goodrum, 2016**).

La réponse immunitaire de l'hôte à la primo-infection est intense et durable. Les cellules tueuses naturelles (NK), activées par la production d'IFN par les macrophages et les cellules dendritiques, sont les premières à intervenir dans le contrôle de l'infection. L'immunité adaptative qui suit cette réponse innée, et surtout la réponse immunitaire cellulaire, est le mécanisme le plus important dans le contrôle de la réplication virale. Une expansion de lymphocytes cytotoxiques T CD8<sup>+</sup> et T CD4<sup>+</sup> se produit avec une reconnaissance d'un large répertoire de protéines virales (précoces, tardives et structurales). Le développement d'une sous-population de lymphocytes T exprimant un récepteur TCR  $\gamma\delta$ , abondante dans les muqueuses, semble également jouer un rôle important dans le contrôle de l'infection (**Crough et Khanna, 2009 ; Jackson et al., 2011 ; Rölle et Olweus, 2009 ; Wills et al., 2015**).

La protection partielle observée dans le cadre des infections congénitales chez le nouveau-né infecté en période périnatale ou lors d'essais vaccinaux à base de gB, montre que l'immunité humorale joue également un rôle non négligeable (**Lafarge, 2001**). La majorité des anticorps neutralisants sont dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe du virus (**Hanley et Bollard, 2014**)

La figure 4 représente la réponse immunitaire à la primo-infection par le CMV.



**Figure 4 :** Réponse immunitaire à la primo-infection par le CMV (Wills *et al.*, 2015).

Malgré cette réponse immunitaire large, et comme c'est le cas pour tous les herpes virus, le contrôle du virus est incomplet et une latence s'installe chez tous les individus infectés. On retrouve le génome viral dans différents types cellulaires incluant les cellules épithéliales, endothéliales, les mono-macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes. Dans certaines cellules, la présence de l'ADN viral est le reflet de la phagocytose de virions plutôt que la réplication virale cellulaire. La réplication virale à bas niveau survient dans les cellules épithéliales du rein et des glandes salivaires, menant à une excrétion sporadique du virus dans la salive et les urines. Le site principal de la latence est situé dans les monocytes et les cellules dendritiques (Goodrum, 2016 ;Sinclair et Sissons, 2006).

La réactivation à partir de la latence est un mécanisme important dans la pathogénèse de l'infection à CMV. On peut observer une réactivation suite à une immunosuppression, une inflammation, une infection ou un stress de l'hôte. Le mécanisme précis menant à la réactivation n'est pas entièrement élucidé, mais le médiateur tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , libéré dans ces conditions particulières est responsable de cette réactivation (Delforge, 2019).

### I.6.1. Tropisme cellulaire et dissémination du virus

Le CMV peut être mis en évidence dans la plupart des organes et peut infecter de nombreux tissus car il a le pouvoir d'infecter un grand nombre de types cellulaires (cellules endothéliales, épithéliales, fibroblastiques, dendritiques, nerveuses, musculaires lisses, ainsi que les macrophages, et les hépatocytes) (Falagas, 2008).

Lors de la primo- infection, le virus dissémine par voie sanguine puis une fois les différentes cellules cibles atteintes, la diffusion se fait de cellule à une autre. Les fibroblastes apparaissent comme une cible majeure de l'infection dans de nombreux organes tels que le placenta, le poumon, l'intestin. L'infection des cellules stromales de la moelle osseuse joue un rôle majeur dans l'inhibition de l'hématopoïèse. L'infection lytique des cellules musculaires lisses du tractus digestif conduit à des ulcérations (**Feldman, 2011**).

Les cellules des muqueuses ont une position clé puisqu'elles marquent la frontière entre l'organisme et son environnement. Elles jouent ainsi un rôle primordial dans la dissémination du virus car elles interviennent lors des phases de pénétration et d'excrétion du virus (**Delforge, 2019**).

### **I.6.2. Latence et réactivation**

La latence est l'une des caractéristiques de la famille des herpesviridae, le contrôle de la phase aiguë de l'infection par l'immunité de l'hôte, induit généralement la phase latente durant laquelle le CMV persistera à vie dans certaines cellules de l'hôte. Les mécanismes précis contrôlant cette latence sont encore peu clairs. Les cellules infectées par du virus latent sont principalement des précurseurs mononucléaires CD34+ de la moelle osseuse ainsi que les monocytes circulants en résultant (**Schleiss, 2002**).

Dans le cas d'une réactivation virale, un stimulus permet au virus de quitter son état de latence et de reprendre son activité répliquative. Parmi les conditions permettant l'émergence du processus de latence se trouvent l'immunosuppression, ou un stimulus inflammatoire engendrant des cytokines particulières permettant l'activation de cellules latentes (maladie, traumatisme, chirurgie...). Chez la plupart des individus non immunodéprimés, l'immunité à cellules T permet la suppression efficace de la réplication virale à vie et ainsi le maintien de la latence(**Gouarin et al., 2001**).

## **I 7. Manifestations cliniques**

Les manifestations cliniques diffèrent selon l'état physiologique de l'individu.

### **I.7.1. Patient immunocompétent**

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique (dans ce cas la maladie est considéré comme une grippe). Dans 10% des cas, le patient présente un syndrome mononucléosique avec fièvre, myalgies et adénopathies cervicales. La fièvre dure 2 à 3 semaines, mais peut persister jusqu'à 5 semaines. La primo-infection à CMV est cliniquement semblable à celle due au virus Epstein Barr (EBV), mais on observe moins fréquemment une pharyngite ou une splénomégalie (**Gandhi et Khanna, 2004 ; Sissons et Carmichael, 2002**).

Les complications sont rares mais le spectre est large et comprend l'hépatite, les arthralgies et l'arthrite, la myocardite, la pneumonie, la colite, la méningite et la méningo-encéphalite, la myélite, l'anémie hémolytique et la thrombocytopénie (**Lancini et al., 2014**).

### **I.7.2. Patient immunocompromis**

La présentation clinique de l'infection à CMV est fortement influencée par le statut immunitaire de l'hôte. Chez les transplantés d'organe solide, la primo-infection survient chez le patient séronégatif pour le CMV en cas de transplantation d'un organe provenant d'un donneur séropositif pour le CMV. Des stratégies de prévention par une prophylaxie ou un traitement préemptif avec des antiviraux permettent de réduire la morbidité et la mortalité liées à la primo-infection à CMV (**Kotton, 2018**). L'infection peut également être secondaire et survient alors chez le patient transplanté séropositif pour le CMV. Il peut s'agir soit d'une réactivation du CMV endogène latent, soit d'une réinfection (ou super infection) transmise par le greffon ou par une autre voie de transmission.

L'infection à CMV chez le patient transplanté, qu'elle soit primaire ou secondaire, peut être asymptomatique ou mener à une maladie à CMV. Dans ces cas, on peut observer un syndrome grippal et une pneumonie, une myocardite, une pancréatite, une néphrite, en fonction de l'organe greffé. Ces atteintes peuvent mener à un dysfonctionnement et à un rejet du greffon. Une colite associée est fréquente, et des complications plus rares comme une rétinite, une méningoencéphalite et des polyradiculopathies ont également été décrites (**Gandhi et Khanna, 2004**).

Chez les patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques, le CMV est responsable de 30 à 50% des infections cliniquement significatives dans le cadre des greffes allogéniques (**Sissons et Carmichael, 2002**).

Les facteurs de risque de développer une maladie à CMV sont la séropositivité CMV du donneur et/ou du receveur, l'utilisation de produits sanguins positifs pour le CMV ou non

---

déleucocytés, et une réaction du greffon contre l'hôte. Les manifestations cliniques sont variables, mais la plus fréquente et la plus sérieuse est la pneumonie, avec une incidence de 10 à 30%, évoluant vers la détresse respiratoire et le décès en l'absence de traitement antiviral (**Gandhi et Khanna, 2004 ; Sissons et Carmichael, 2002**).

Le patient infecté par le VIH est également à risque de développer des pathologies graves liées au CMV, mais ces atteintes sont devenues rares dans les pays développés où les traitements antirétroviraux sont largement disponibles et utilisés. La manifestation clinique la plus fréquente est la rétinite (nécrose hémorragique), survenant lorsque le taux de lymphocytes CD4<sup>+</sup> circulants est inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. D'autres manifestations cliniques moins fréquentes comprennent une méningo-encéphalite, des polyradiculopathies, une pneumonie et des atteintes du tractus gastro-intestinal (**Gandhi et Khanna, 2004**).

## II. L'infection congénitale à CMV

L'infection par le cytomégalovirus (CMV) en cours de grossesse peut être responsable de fœtopathie potentiellement grave. Le passage transplacentaire du virus est estimé à environ 30 % et entraîne des signes d'infection fœtale dans 10 % des cas. La gravité de la fœtopathie est liée aux atteintes neurosensorielles

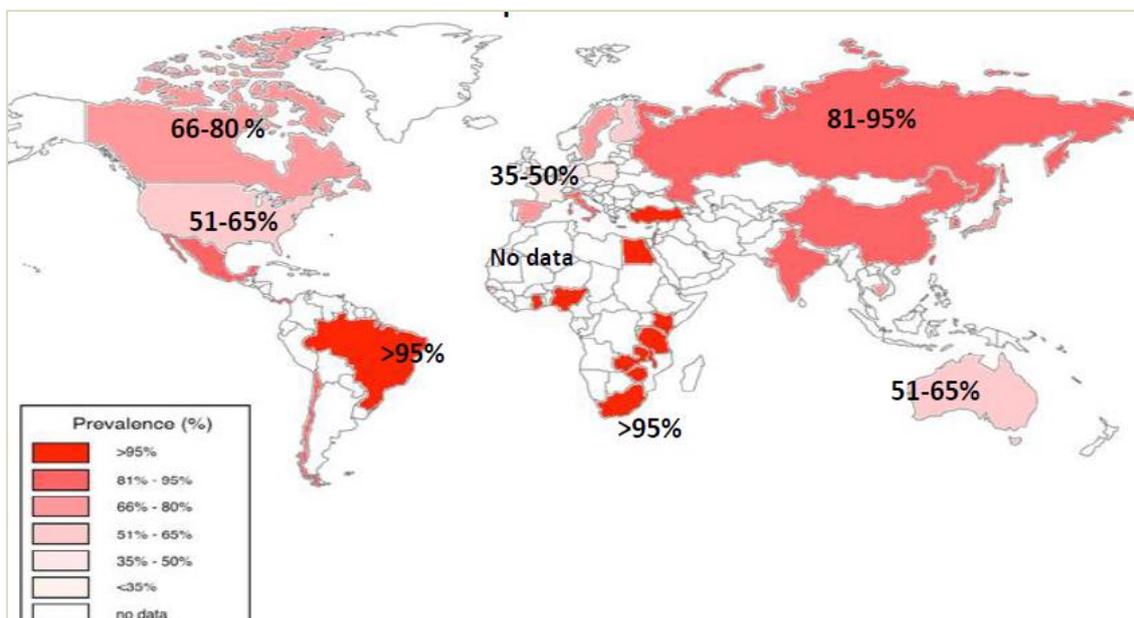
Les femmes enceintes sont exposées à cette infection vu leur système immunité légèrement diminuée avec entre autre une baisse de l'activité des cellules NK.

### II.1.Épidémiologie

L'infection à CMV est répandue dans le monde entier et sa prévalence est variable selon les régions géographiques, les statuts socio-économiques et les méthodes de diagnostic. Elle peut atteindre 90 à 100 % à l'âge adulte dans les pays en voie de développement (Abiteboul, 2020).

#### II.1.1. Situation dans le monde

La séroprévalence mondiale du CMV chez les adultes âgés entre 16 et 50 ans sur la base d'études publiées en 2005 et 2015 est représentée dans la figure 5



**Figure 5:** Séroprévalence mondiale du CMV chez les adultes âgés entre 16 et 50 ans (Adland et al., 2015)

L'infection congénitale, ou infection fœtale à CMV, peut survenir suite à une primo-infection maternelle acquise pendant la grossesse, mais peut également résulter d'une réactivation ou d'une réinfection maternelle. L'incidence de l'infection fœtale dans une population est influencée par son niveau socioéconomique et par le taux de séroprévalence maternelle (**Zuhair et al., 2019**).

Le taux de transmission de l'infection au fœtus est différent ; s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une infection non primaire chez la femme enceinte. Il a été démontré que les femmes séropositives pour le CMV c'est-à-dire qui ont déjà attrapé cette infection avant la grossesse et qui se réinfectent au cours de celle-ci transmettent plus fréquemment le virus que celles qui ne se réinfectent pas avec une nouvelle souche, suggérant que la réinfection est un facteur de risque important de transmission fœtale. En plus le taux d'infection chez une femme qui a moins de 2 ans entre deux grossesses est plus élevé que chez celle ayant plus de 2 ans entre les deux grossesses (**Manicklal et al., 2013**).

Le tableau I représente la séroprévalence de CMV dans quelques régions du monde.

**Tableau I** : La séroprévalence de l'infection à CMV dans la France, Amérique du Nord et de Sud Europe, et l'Asie (**Bruzzese, 2003**).

Région	Séroprévalence
France	40% à 50%
Amérique du Nord /Europe	50% à 70%
Asie /Amérique du Sud	90 %

### 11.1.2. Fréquence de l'infection maternelle

L'incidence de la primo-infection pendant la grossesse est de 1 à 2 % dans les pays européens. Les femmes enceintes sont d'autant plus susceptibles de faire une primo-infection qu'elles sont jeunes et qu'elles ont déjà au moins un enfant (**Pass et al., 2009**).

L'incidence des infections secondaires (réinfections ou réactivations) n'est pas connue. Cependant, une incidence annuelle de 10 % a été rapportée dans une cohorte de jeunes femmes américaines séropositives suivies pendant 3 ans (**Zurkinden, 2016**).

### II.1.3. Facteurs pronostiques de transmission fœtale

Un premier facteur qui entre en compte dans le risque de transmission au fœtus est l'âge gestationnel au moment de la primo-infection maternelle. La plupart des études montrent que le taux de transmission augmente avec l'âge gestationnel. Le taux de transmission observé dans les différentes cohortes de primo-infection est de 30.1 à 42.2% au 1er trimestre, 35.9 à 44.1% au 2ème trimestre et 42.9 à 73.3% au 3ème trimestre (**Enders et al., 2011 ; Liesnard et al., 2000 ; Revello et al., 2011**).

Le risque de transmission lié à une primo-infection maternelle pré ou péri-conceptionnelle est plus difficile à évaluer. D'une part, le diagnostic de primo-infection est rarement posé en dehors de la grossesse, sauf s'il y a des signes d'appel cliniques ; et d'autre part, la définition des périodes pré et péri-conceptionnelles varie d'une étude à l'autre. En cas de primo-infection maternelle pré-conceptionnelle, le taux de transmission varie de 0% (primo-infection maternelle ayant eu lieu entre 12 mois et 8 semaines avant la conception) à 16.7% (primo-infection maternelle ayant eu lieu entre 12 et 3 semaines avant la conception). En cas de primo-infection maternelle péri-conceptionnelle, le taux varie de 4.6% (période débutant 8 semaines avant et se terminant 6 semaines après la conception) à 45% (période débutant 3 semaines avant et se terminant 3 semaines après la conception) (**Feldman et al., 2011 ; Hadar et al., 2010 ; Picone et al., 2013 ;**).

Les différences observées dans les taux de transmission sont probablement dues, du moins en partie, aux différentes définitions des périodes étudiées, et potentiellement aux différentes définitions du moment de la primo-infection (**Delforge, 2019**).

### II.1.4. Incidence de l'infection à la naissance

L'incidence de l'infection à la naissance varie en fonction de l'origine géographique car elle est corrélée à la séroprévalence maternelle. Elle varie d'environ 0,4 % dans les pays où la séroprévalence maternelle est basse ou intermédiaire autour de 50 % comme dans la plupart des pays européens à 1 % ou plus dans les pays où la séroprévalence maternelle est élevée (>90 %) (**Zurkinden, 2016**).

L'infection congénitale à CMV se fait toujours via le placenta. La transmission virale materno-foetale peut être imaginée concrètement de deux manières; le virus peut être transmis au fœtus à l'intérieur des leucocytes maternels traversant le placenta ou suite à l'infection du tissu placentaire, par l'intermédiaire de cellules amniotiques infectées se détachant qui

pourront être avalés par le fœtus. Une réplication virale s'installe alors dans l'oropharynx du fœtus, puis les particules virales se propagent par voie sanguine aux différents organes fœtaux. Dans la plupart de ces organes cibles une réaction inflammatoire plus ou moins sévère combinée à l'effet cytopathogénique propre du virus est responsable de dommages tissulaires. Il a été démontré que la plupart de ces lésions nécrotiques seront réversibles grâce au potentiel régénératif du parenchyme des organes atteints, sauf au niveau cérébral où les dommages sont permanents (**Rawlinson et al., 2017**).

## II.2. Conséquences pour les enfants infectés *in utero* par le CMV

### II.2.1. Suite à une primo-infection maternelle

Environ 10 à 15 % des nouveau-nés infectés sont symptomatiques à la naissance. Sont dites symptomatiques, les infections congénitales à CMV où le CMV est détecté dans une sécrétion du nouveau-né au cours des trois premières semaines de vie, avec des manifestations cliniques affectant en particulier le système nerveux central (**ACOG, 2015**). Le pronostic des enfants symptomatiques est peu optimiste, avec pour la plupart une atteinte mentale sévère et/ou une perte auditive majeure. Environ la moitié des nouveau-nés symptomatiques présentent une atteinte disséminée nommée maladie des inclusions cytomégaliques. Les autres ont des manifestations plus modérées, voire subcliniques (**Kadambari, 2011**).

Dans la forme typique disséminée, beaucoup d'organes sont impliqués, les anomalies cliniques les plus souvent observées sont un retard de croissance intra-utérin, hépatosplénomégalie, microcéphalie, ictère, pétéchies, hypotonie/léthargie et convulsions.

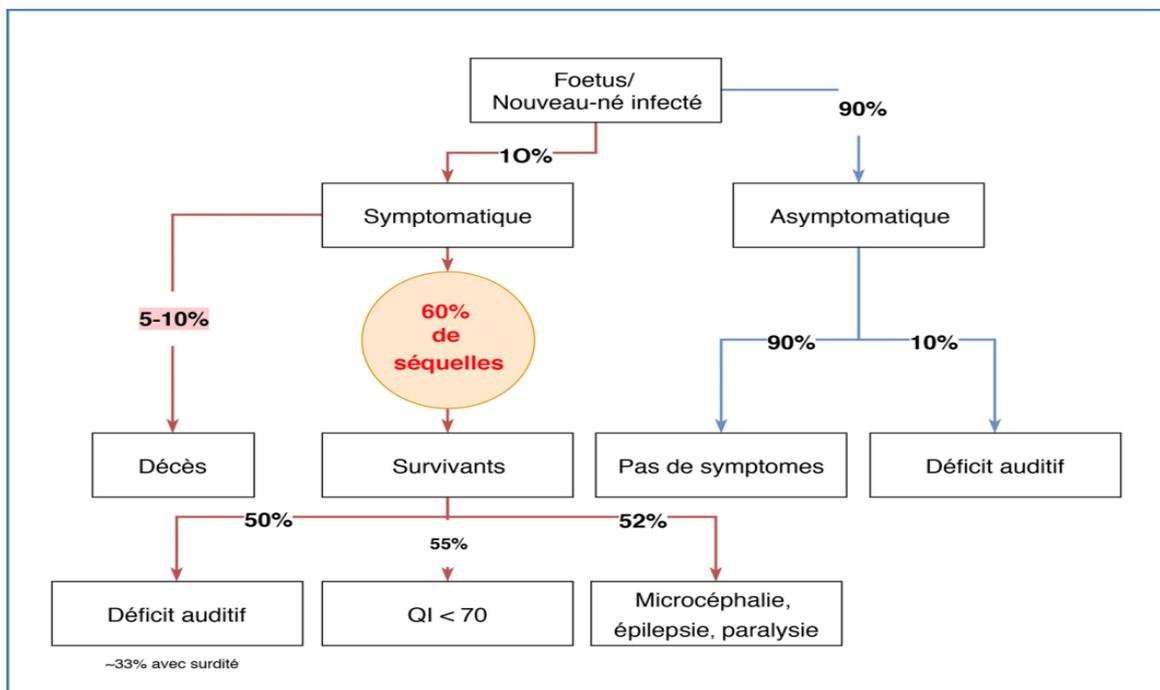
La mortalité dans les formes disséminées est élevée, jusqu'à 20-30 % en quelques jours ou quelques semaines, et 90 % des enfants qui survivent présentent des séquelles neurosensorielles, à savoir un retard mental, retard psychomoteur, hypotonie, parésies, épilepsie, surdité progressive uni- ou bilatérale, microcéphalie et troubles visuels (**Gandhi, 2010**), 85 à 90 % des enfants infectés naissent asymptomatiques. Sont dites asymptomatiques, les infections congénitales à CMV où le CMV est détecté dans une sécrétion du nouveau-né au cours des trois premières semaines de vie mais où les examens cliniques, biologiques et radiologiques sont normaux. Parmi les enfants nés asymptomatiques, environ 5 à 15 % développeront néanmoins des séquelles, se répartissant entre perte auditive neurosensorielle, retard de développement psychomoteur et altération visuelle. Les surdités sont considérées comme les séquelles les plus fréquentes. Les nouveau-nés infectés et asymptomatiques

nécessitent donc une surveillance clinique, avec un dépistage des troubles de l'audition (Kadambari, 2011).

### II.2.2. Suite à une seconde infection à CMV

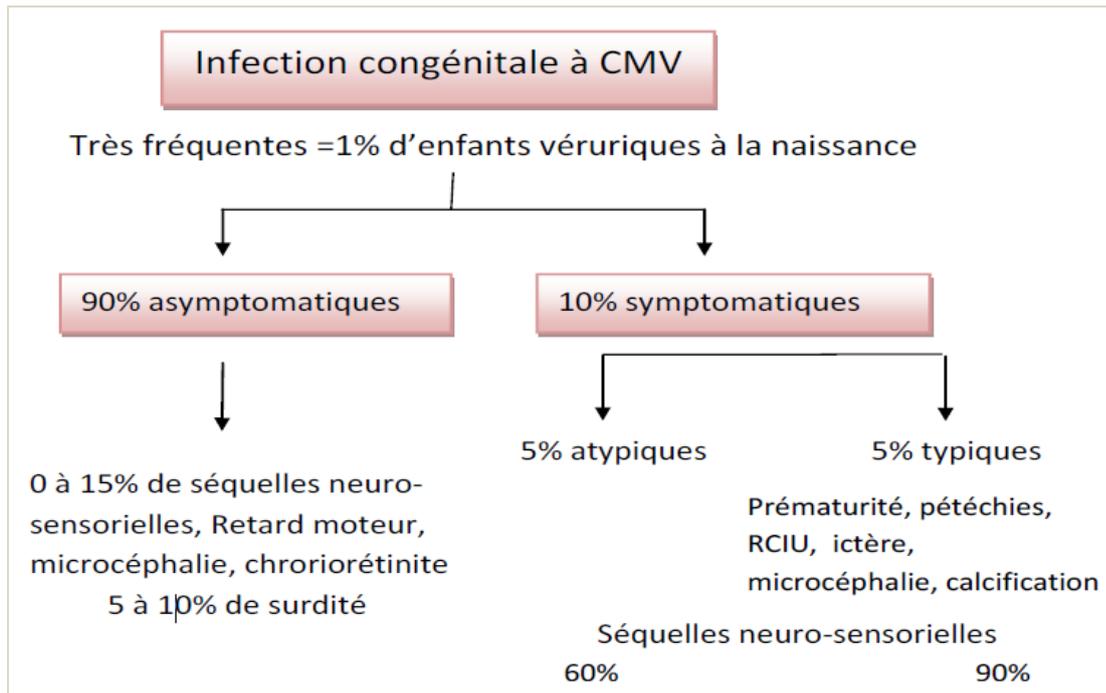
Les enfants infectés sont généralement asymptomatiques à la naissance et la perte d'audition congénitale est typiquement la séquelle la plus sévère observée. Les séquelles multiples sont exceptionnelles après une infection secondaire (Gandhi, 2010).

La figure 7 représente l'histoire de l'infection congénitale à CMV d'après une revue de littérature.



**Figure 6** : Histoire de l'infection congénitale à CMV illustrée par des chiffres d'après une revue de littérature (Leruez-Ville et Ville, 2019).

Le tableau symptomatique décrit lors d'une étude faite en Algérie en 2016 est similaire à la littérature (figure 8)



**Figure 7 :** Manifestations cliniques liées à l'infection congénitale à CMV (**Benali et al., 2016**).

### II.3. Tableau symptomatique chez lenouveau-né et la mère

#### II.3.1 Manifestations néonatales

L'atteinte sévère n'est symptomatique à la naissance que chez 10 à 15 % des fœtus infectés. Dans ces cas, il existe une atteinte de plusieurs organes, et en particulier des atteintes neurologiques et sensorielles. Cette atteinte sévère cause des décès dans 30 % des cas. Parmi les nourrissons symptomatiques à la naissance, 40 à 60 % auront des séquelles à long terme mais parmi les nourrissons asymptomatiques à la naissance, certains auront aussi des séquelles neurologiques ultérieurement (**Delforge, 2019**).

Que l'enfant soit symptomatique initialement ou pas, des anomalies peuvent apparaître ultérieurement (notamment sensorielles et cérébrales). Le risque de séquelles est d'autant plus élevé que la date de l'infection du fœtus est survenue précocement durant la grossesse.

Parmi les signes cliniques et biologiques, nous observons :

- Pétéchies et purpura (76% des cas) : Elles apparaissent parfois de façon retardée quelques heures après la naissance.

- Ictère (67% des cas) : Il peut apparaître dès la naissance mais parfois il apparaît secondairement vers le troisième mois posant le problème du diagnostic différentiel avec l'atrésie des voies biliaires.
- Hépatomégalie (60% des cas) : Elle est accompagnée d'une perturbation du bilan hépatique. Ces anomalies sont les signes d'une hépatite et d'une atteinte disséminée du système réticulo-endothélial que confirmeraient les anomalies biologiques avec augmentation des enzymes hépatiques, altération de l'hémostase.
- Splénomégalie (60% des cas) : Elle est fréquente, parfois isolée. Elle explique en partie le purpura mais elle est également d'origine centrale.
- Microcéphalie (53% des cas) : Parfois elle ne persiste pas. D'autres lésions du système nerveux central existent, telles que l'hydrocéphalie. Le pronostic à long terme est sombre en raison du risque important d'handicap (**Bruzzese, 2003**).
- Retard de croissance intra-utérin (dans 50% des cas). Il est global, non spécifique et porte sur la croissance du crâne, ce qui est inhabituel dans les autres étiologies de retard de croissance (vasculaires notamment) en dehors des anomalies chromosomiques.
- Hypotonie et somnolence (27% des cas).
- Surdité (25% des cas) : Elle est plus fréquente et plus sévère que dans les formes asymptomatiques. Elle est généralement bilatérale et profonde.
- Atteinte visuelle (19% des cas) : La chorioretinite est la plus fréquente des atteintes avec des zones d'atrophie chorio-rétinienne, des atteintes de l'épithélium pigmentaire et des cicatrices pigmentées sur le pourtour de la lésion.
- Convulsions (7% des cas).
- Pneumopathie (1% des cas) : Elle est sévère dans les infections périnatales du prématuré. Aucun critère ne fait l'unanimité pour mettre en cause formellement le CMV comme responsable de ces pneumopathies.
- Défaut dentaire (dans 2% des cas) La coloration de la première dentition apparaît jaunâtre, opaque avec une fra
- gilisation de l'émail (**Numazaki, 2000**).

### II.3.2. Manifestations chez la mère

En cas de primo infection, elles représentent près de 10% des cas. La symptomatologie et la gravité sont variables. La forme la plus souvent rencontrée est le syndrome mononucléotique à cytomégalovirus, sa phase d'incubation est de 15 à 30 jours et la phase d'invasion correspond à la virémie (Gouarin et al., 2001).

A la phase d'état, les signes peuvent être nombreux et variés. Celle-ci dure de 2 à 6 semaines. L'excrétion virale maternelle augmente au cours de la grossesse c'est-à-dire la charge virale excrétée au cours du premier trimestre et moins importante que celle excrétée au troisième trimestre (Bruzzese, 2003).

Les signes généraux sont représentés par des fièvres aiguës, isolées supérieures à 39°C, des frissons et sueurs, des céphalées et myalgies (50%), une asthénie, une arthralgie et dorsalgies, des douleurs abdominales, des diarrhées, et ictère (Gouarin et al., 2001).

## II.4. Séquelles des infections congénitales à CMV

### II.4.1. L'infection congénitale

Le tableau II représente les séquelles de l'infection congénitale avec le pourcentage de leur apparition.

**Tableau II:** pourcentage de séquelles de l'infection congénitale à CMV (Bruzzese, 2003).

Séquelles	Pourcentage dans les formes symptomatiques	Pourcentage dans les formes asymptomatiques
Surdité	58	7,5
Surdité bilatérale	37	2,7
Choriorétinite	20,4	2,5
Microcéphalie	37,5	1,8
Convulsions	23,1	0,9
Parésie et paralysie	12,5	0
Décès	5,8	0,3

En plus de toutes les séquelles citées, des issues défavorables de la grossesse peuvent être spontanées, comme les fausses couches précoces et les morts fœtales in utero (MFIU) et les décès néonataux (parfois des décès jusqu'à l'âge d'un an) ou, provoquées, comme les interruptions volontaires de grossesse (IVG) ou les interruptions médicales de la grossesse (IMG).

### **II.5. Incidence de l'infection à CMV en Algérie**

Vu la bénignité de l'infection à cytomégalovirus chez les sujets immunocompétents et en étant une maladie à déclaration non obligatoire contrairement à de nombreuses maladies telle que l'hépatite B, aucune étude statistique n'a été faite en Algérie officiellement concernant cette infection, c'est-à-dire elle n'est pas enregistré dans le registre des maladies à prévention et dépistage obligatoire. Mis à part quelques études de recherche, lors d'une étude rétrospective réalisée au CHU Mustapha Pacha portant sur la recherche des anticorps de type IgGanti-CMV par les méthodes d'ELISA et chimiluminescence, la séroprévalence a été estimée à 83% chez les enfants dont la tranche d'âge est de 15 mois à 5ans. 99 % des 103 femmes en âge de procréer (âge moyen : 34 ans) étaient immunisées contre le CMV,

Le tableau III montre des séroprévalences dans quelques pays, nous remarquons qu'il y a de ceux qui se rapprochent et d'autres différents aux taux enregistrés en Algérie

**Tableau III** : Taux de séroprévalence dans quelques pays (**Hannachi et al., 2010 ; Lopo et al., 2011**).

Pays	Tranche d'âge	Séroprévalence
Zambie	18 mois	83%
Venezuela	2 à 4 ans	83.3%
Italy	2 ans	28%
Portugal	2 à 4 ans	66.5%
Finland	8	41%
USA	6-11	36%
Tunisie	30-40 ans	96,3 %
France	30-40 ans	50%

Dans les pays en voie de développement (notamment l'Algérie), plus de 95% sont immunisés aux premières années de vie, tandis que dans les pays développés, la primo infection est plus tardive, et survient chez l'adolescent et adulte jeune (**Dowd et al., 2013**).

La dernière étude dont nous disposons a été faite sur 41 échantillons de plasma prélevés chez des greffés du rein suivis par le service de microbiologie du CHU Mustapha. 38 échantillons se sont avérés positifs en utilisant des techniques de PCR en temps réel pour la mesure de la charge virale du Cytomégalo virus (**Abdelaziz et al., 2019**).

Dans le but d'évaluer les connaissances du personnel médical concernant cette maladie, nous avons essayé de faire une petite estimation en distribuant 30 questionnaires auprès de deux hôpitaux : Hôpital de Mohamed Boudiaf Bouira, Hôpital Kaci Yahia de M'Chedallah et au niveau de la poly clinique Amzil Said à Haizer.

Notre étude est limitée seulement à deux hôpitaux vu la situation actuelle à cause du corona virus et de sorte qu'il y a pas accès aux grands hôpitaux. Les interviewés étaient 10 médecins ; gynécologues et généralistes, 15 sages-femmes et 5 biologistes travaillant dans des laboratoires privés. La diffusion du questionnaire a commencé le 10 Aout 2020 et s'est terminée en 27 Aout 2020. Nous avons utilisé un questionnaire composé de questions à choix simple ou multiple afin de répondre aux questions suivantes (le modèle de questionnaire est représenté en annexe I) :

- Les voies de transmission du CMV ;
- Les manifestations cliniques possibles d'une infection au CMV chez une femme enceinte ;
- Les symptômes possibles chez le nouveau-né ;
- Les effets possibles sur le long terme d'une infection congénitale au CMV ;
- La connaissance des recommandations concernant le dépistage et la prévention du CMV chez la femme enceinte ;
- La possibilité d'une infection congénitale après une réactivation ;
- L'existence de traitements in utero en cas de fœtus infecté au CMV ;
- La connaissance des mesures d'hygiène pour se protéger du CMV et la faisabilité de celles-ci ;
- La sévérité de l'infection fœtale en fonction du terme.

#### ❖ **Connaissance des personnels de santé**

Parmi la population interrogée, tous les biologistes des laboratoires privés et les huit médecins (5 médecins généralistes et 3 gynécologues) ont répondu à toutes les questions avec quelques réponses plus ou moins fausses concernant les séquelles provoquées par ce virus. Cependant, les deux autres médecins généralistes ne les connaissent même pas.

Seuls 6 parmi les 15 sages-femmes interrogées ont une idée sur ce virus, mais le reste n'a pu répondre vu le manque des formations concernant cette infection parmi d'autres.

### III. Diagnostic et traitement

#### III.I. Diagnostic lié au cytomégalovirus

Le diagnostic biologique de l'infection à CMV repose, sur la recherche directe du virus ou de son ADN, et/ou sur la recherche d'anticorps spécifiques anti-CMV. Les différents tests actuellement utilisés sont décrits ci-dessous.

##### III.1.1. Diagnostic de l'infection maternelle

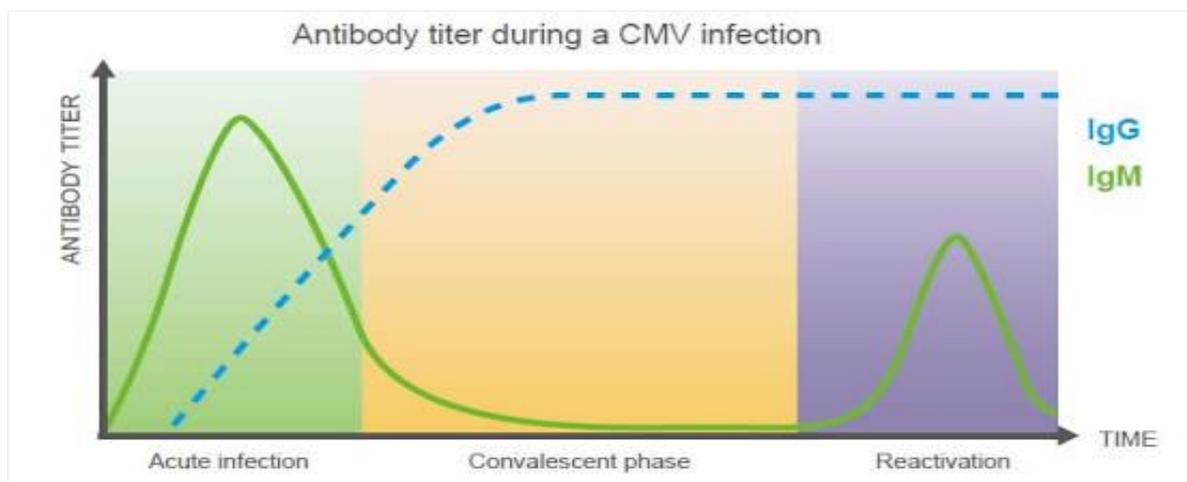
Il existe plusieurs méthodes de diagnostic prénatal, parmi ces méthodes on cite :

###### III.1.1.1. Diagnostic sérologique

La plupart des infections à CMV rencontrées chez les femmes enceintes sont asymptomatiques. Diverses techniques sont utilisées pour diagnostiquer cette infection. Ces techniques se basent sur la recherche des signes cliniques du virus, de ses antigènes, de son ADN (Benoist, 2017).

Après une période d'incubation de 28 à 60 jours, l'infection à CMV induit la production d'immunoglobulines de type M suivie par une production d'immunoglobulines de type G. La détection des anticorps de type IgG et IgM est réalisé actuellement par technique ELISA (*Enzyme linked Immuno sorbent Assay*).

La figure 8 représente la production des anticorps de type IgG et IgM durant l'infection à CMV.



**Figure 8** : Production des anticorps de type IgG et IgM durant l'infection à CMV (Rawlinson, 2017).

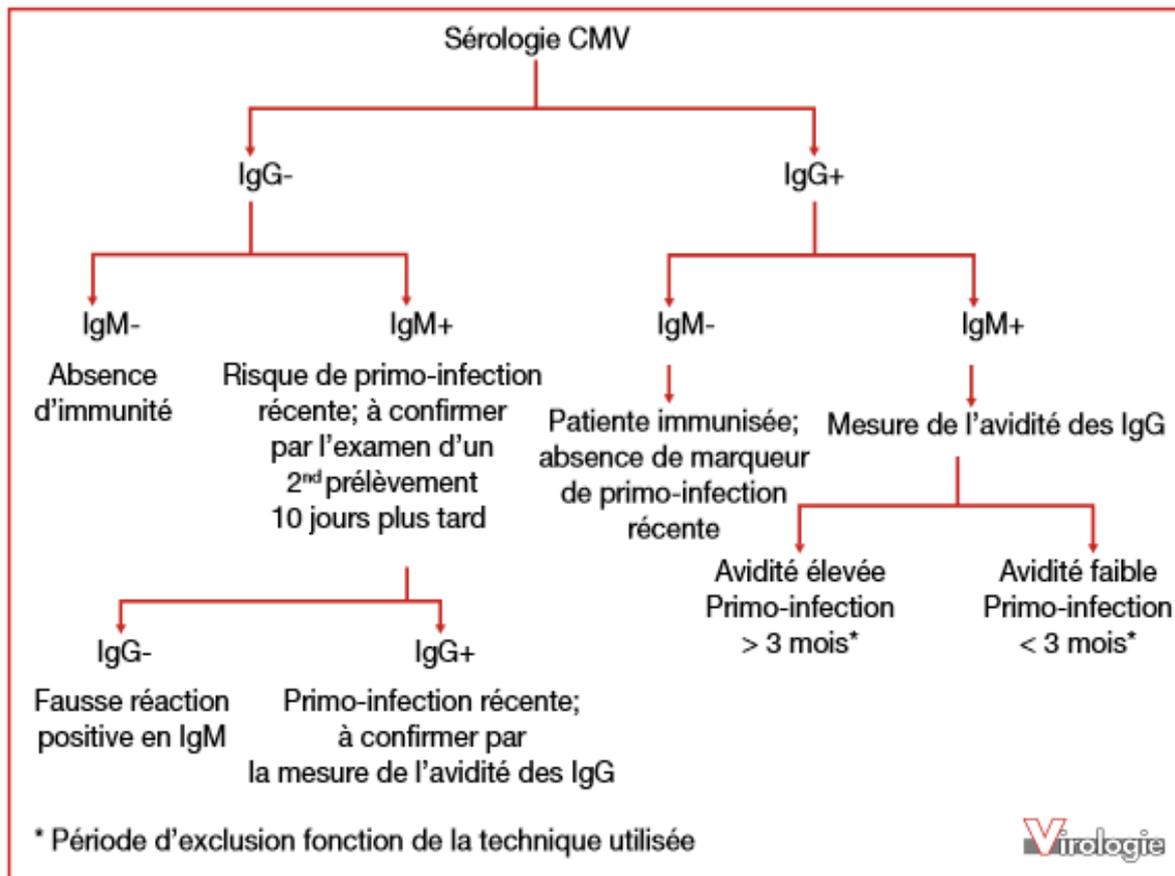
La détection d'IgM permet de suspecter une primo-infection mais pas toujours d'en affirmer le caractère récent, sauf si l'on dispose d'un sérum précoce négatif. Leur présence peut également être due à des stimulations non spécifiques du système immunitaire induites par une autre infection ou à des réactions croisées. En effet, les IgG peuvent persister plusieurs mois après la primo-infection et être détectées en cas de réinfection ou de réactivation. En cas de nécessité de confirmer une primo-infection récente, notamment en cas de grossesse, l'indice d'avidité (IA) des IgG pour l'antigène viral doit être mesuré. L'objectif est de différencier les primo-infections récentes où cet indice est faible des infections anciennes ou secondaires où il est élevé (**Gouarin, 2001**). L'avidité des IgG anti-CMV a été mesurée à l'aide de la trousse Enzygnost CMV-IgG kit (Dade-Behring, Marburg, Allemagne) (**Benoist, 2017**).

Selon une étude qui a été réalisée par Macé et *al.*, 2004, l'indice d'avidité (IA) supérieur à 70% est compatible avec une infection de plus de trois mois, alors qu'un IA inférieur à 30 % rend une primo-infection récente (moins de 3 mois) très probable. Un IA compris entre 30 et 70 % est plus difficile à interpréter. Néanmoins, quand il est compris entre 30 et 50 %, il est en général lié à une primo-infection récente (moins de trois mois) (**Macé et al., 2004**). Il faut noter que lorsque le titre des IgG est faible (< 10 UA/ml), l'IA peut être faussement bas (**Hedman et Seppälä, 1988**).

Pour améliorer la prise en charge du diagnostic de la primo-infection à CMV chez la femme enceinte, plusieurs procédures sont envisageables :

- Effectuer de manière systématique la mesure de l'avidité des IgG sur tous les échantillons positifs en IgG avec ou sans détection des IgM spécifiques. Ces deux options permettraient de détecter la grande majorité des primo-infections, cependant, le grand nombre de résultats équivoques serait difficile à prendre en charge par les cliniciens et induirait des coûts très importants ;
- N'effectuer la mesure de l'avidité des IgG que sur les échantillons positifs en IgM. Cette procédure permettrait de détecter la majorité des primo-infections avec un coût financier moindre (**Macé et al., 2004**).

La figure 9 représente l'algorithme d'interprétation de la sérologie CMV.



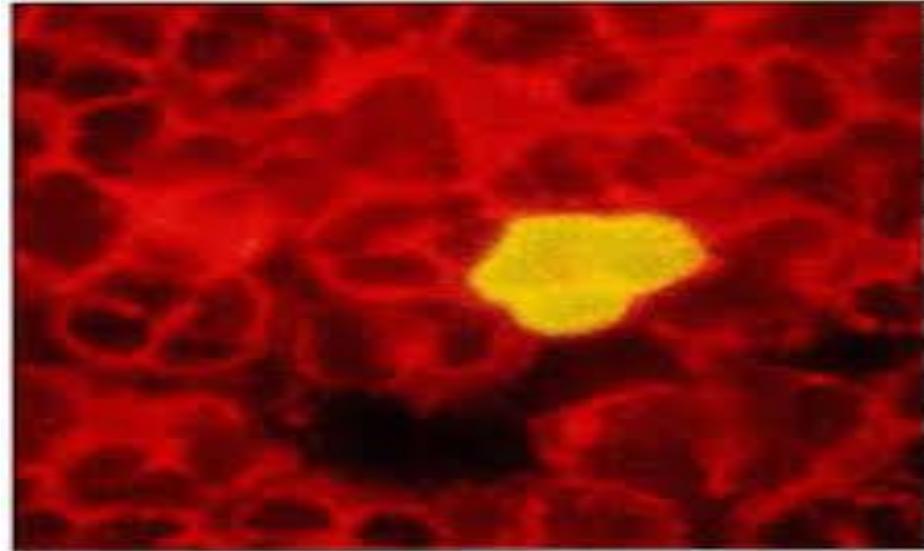
**Figure 9 :** Algorithme d'interprétation de la sérologie CMV (Schlesis MR, 2005).

### III.1.1.2. Antigénémie

La méthode la plus simple et la plus rapide pour détecter l'infection disséminée et assurer le suivi d'une chimiothérapie est la recherche de l'antigénémie. Elle est à la portée des laboratoires ne disposant pas de cultures cellulaires et ne nécessite comme appareillage qu'une cyto centrifugeuse (Seale *et al.*, 2006).

Le mode opératoire peut se résumer en : (1) les polynucléaires de 5 à 10 ml de sang hépariné sont séparés par sédimentation en présence de dextran ; (2) les hématies contaminant la fraction polynucléaire sont éliminées par lyse rapide à l'eau distillée ou au chlorure d'ammonium ; (3) des spots de 200 000 cellules sont déposés sur lame par cyto centrifugation ; (4) une fixation par le formaldéhyde est suivie d'une perméabilisation des membranes par le Nonidet P40 ; (5) celle-ci permet l'accès des molécules d'un anticorps monoclonal anti-pp65- (qui est une phosphoprotéine fortement immunogène située sur le tégument) dans le noyau des polynucléaires ; (6) la liaison de l'anticorps anti-pp65- à l'antigène viral, quand il est présent, est révélée par un conjugué anti-IgG de souris.

La figure 10 représente un polynucléaire marqué par un antigène monoclonal anti-pp65.

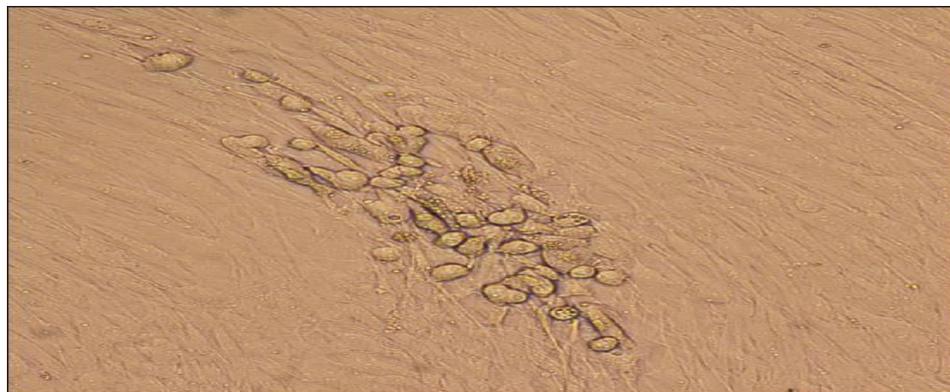


**Figure 10** : Un polynucléaire marqué par un antigène monoclonal anti-pp65 (Caro, 1993).

### III.1.1.3. Culture cellulaire et anticorps monoclonaux

La méthode de référence utilisée dans les laboratoires pour la détection et l'identification du CMV est l'isolement direct du virus dans des cellules fibroblastiques humaines (poumon, rein, prépuce) infectés in vitro. Il faut souvent compter plusieurs semaines avant que les effets cytopathiques attribuables au CMV puissent être observés sous le microscope (Segondy, 2002).

La figure 11 représente le CMV isolé en culture virale.



**Figure 11** : Isolement du CMV en culture virale (Caro, 1993).

L'effet cytopathique observé du CMV est classiquement décrit à foyers en banc de poisson. En favorisant l'infection virale par centrifugation des échantillons cliniques sur les cellules, dans de petites fioles vissées et en détectant la présence du CMV par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes précoces du virus (pp65), une réponse positive peut maintenant être obtenue moins de 18 h après l'infection. La sensibilité de cette technique hybride varie entre 75 % et 100 %, alors que sa spécificité est de l'ordre de 95 %. Les patients peuvent donc être traités beaucoup plus tôt, grâce à la mise au point de cette méthode rapide de dépistage d'une infection à CMV (Segondy, 2002).

### III.1.2. Diagnostic de l'infection fœtale

#### III.1.2.1. L'amniocentèse

La détection de l'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique est la seule méthode permettant le diagnostic de certitude de l'infection du fœtus qui excrète alors le virus dans ses urines. La spécificité de la PCR CMV dans le liquide amniotique est proche de 100 % avec les méthodes de PCR en temps réel (il n'y a pas de faux positif de l'amplification du génome viral par PCR dans le liquide amniotique) (Segondy, 2002). La sensibilité du diagnostic prénatal par PCR est de 85 et 90 % selon les séries, ces faux négatifs du diagnostic prénatal sont probablement dus à une transmission tardive du virus après un intervalle de temps supérieur à 8 semaines et jusqu'à 19 semaines entre l'infection maternelle et l'amniocentèse (Benoist, 2008).

Après une séroconversion, une réactivation ou une infection secondaire, le processus conduisant à l'excrétion du CMV dans l'urine fœtale dure en moyenne 6 à 8 semaines et un intervalle entre la primo-infection maternelle et l'amniocentèse d'au moins 8 semaines est recommandé ; l'amniocentèse est l'examen le plus couramment utilisé pour le diagnostic prénatal, il consiste à insérer une fine aiguille dans le ventre de la femme enceinte afin de prélever du liquide amniotique (20 à 30 ml). Puisque certaines cellules du fœtus flottent dans ce liquide, ce qui permet de les récolter pour les étudier (Mazeron, 2002). Cet examen doit être réalisé une fois que la miction fœtale est bien établie et donc pas avant 17 semaines. Les nouveau-nés après un diagnostic prénatal négatif mais un diagnostic positif à la naissance ont un excellent pronostic. Par conséquent, le diagnostic prénatal doit être confirmé par un diagnostic néonatal avec PCR CMV dans l'urine ou dans la salive (Segondy, 2002)

### III.1.2.2. Echographie de diagnostic fœtal d'une infection à CMV

L'échographie diagnostique concerne une population présentant un risque accru, pour les raisons suivantes :

- Une anomalie associée à un risque de récurrence ;
- Une échographie de dépistage positive, sans a priori de diagnostic ;
- L'exposition à un facteur tératogène, en particulier un agent infectieux

Les anomalies accessibles au dépistage par échographie ne sont pas spécifiques. Elles concernent essentiellement la biométrie fœtale et les ventricules cérébraux (**Courtman, 2015**). L'échographie permet d'observer un certain nombre d'anomalies non spécifiques, hors du système nerveux central :

- un placenta épais dans 32 % des infections à CMV ;
- un retard de croissance intra-utérin ; -un oligoamnios ;
- des calcifications hépatiques (0,03 % des infections à CMV) ;
- une hyperéchogénicité des anses digestives (infection virale dans 2,8 % des cas) ;
- une hépatosplénomégalie

### III.1.3 Diagnostic néonatal

Malgré la fiabilité satisfaisante du diagnostic prénatal de l'infection congénitale, il est d'usage d'investiguer les nouveau-nés afin de confirmer formellement le diagnostic d'infection congénitale.

Le diagnostic néonatal doit être fait lorsqu'une primo-infection maternelle a été diagnostiquée notamment au premier trimestre de grossesse ou lorsque le nouveau-né présente des symptômes évocateurs : troubles neurologiques, hépatomégalie, splénomégalie, thrombopénie (**Gouarin, 2001**).

Il serait aussi souhaitable d'instaurer un diagnostic néonatal chez les nouveau-nés ayant échoué au test auditif réalisé en maternité dans le cadre du dépistage universel de la surdité. Actuellement, cette stratégie n'est pas instaurée chez nous en Algérie mais certains pays l'ont mis en place, notamment certains États des USA. En effet, l'infection congénitale à CMV explique environ 25 % des déficits auditifs de l'enfant, et 10 % des surdités bilatérales (**Bruzzese, 2003**).

### III.1.3.1. La méthode PCR

Une PCR CMV dans la salive prélevée dans les 15 premiers jours de vie est actuellement la technique de choix pour le diagnostic de l'infection congénitale chez le nouveau-né.

Le prélèvement doit être fait dans les 15 premiers jours de vie pour ne pas risquer de diagnostiquer par excès des infections congénitales qui seraient des infections post-natales précoces (**Segondy, 2002**).

La recherche de l'ADN viral dans la salive est équivalente en termes de sensibilité à celle dans les urines, et le prélèvement salivaire est beaucoup plus facile à obtenir qu'un prélèvement d'urine. Il faut cependant bien connaître les risques de faux positifs liés au prélèvement salivaire. En effet celui-ci peut être contaminé par de l'ADN du CMV provenant du lait maternel (le prélèvement salivaire doit être réalisé à distance des tétées).

Le diagnostic postnatal de l'infection congénitale à CMV n'est requis que pour confirmer un éventuel diagnostic prénatal, mais aucun dépistage systématique n'est actuellement recommandé (**Gouarin, 2001**).

### III.1.3.2. Diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV (test de Guthrie)

Récemment, une technique de diagnostic de l'infection congénitale à CMV a été mise au point sur les prélèvements sanguins néonataux pratiqués pour le test de Guthrie (un des tests de dépistages néonataux qui ont pour principe d'identifier les nouveau-nés susceptibles d'être atteints d'une maladie ou d'un handicap) (**Rawlinson, 2017**).

Ce dépistage permet une prise en charge précoce et la mise en place d'un traitement pour éviter des lésions définitives et/ou des complications. Il est réalisé à 3 jours de vie et permet le dépistage précoce de 5 maladies rares : la phénylcétonurie (PCU) ; l'hypothyroïdie congénitale (HC) ; la drépanocytose ; l'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS) et la mucoviscidose, ce test de Guthrie est pratiqué généralement 72 heures après la naissance le sang est prélevé au niveau du talon du bébé, Une fois le prélèvement effectué, les gouttes de sang sont déposées sur un papier buvard, qui est appelé « fiche de prélèvement » (**Revello et al., 2015**).

Cependant, la mesure de la charge virale sanguine à la naissance pourrait avoir un intérêt pronostique puisqu'il a été montré que parmi les nouveau-nés sasymptomatiques ceux

qui avaient une charge virale sanguine élevée était à plus haut risque de développer une surdité.

Enfin, la réalisation d'une PCR sur carte de Guthrie (figure 14) permet d'établir un diagnostic rétrospectif d'infection congénitale lorsque le diagnostic néonatal n'a pas été pratiqué, et qu'un jeune enfant présente des signes cliniques compatibles avec une infection congénitale à CMV (signes neurologiques ou surdité) (Leruez-Ville M *et al.*, 2011).



**Figure 12** : Exemple de diagnostic néonatal sur carte de Guthrie (Rawlinson, 2017).

### III.1.4. Critères préliminaires pour l'évaluation de la gravité de l'infection foetale à CMV

#### III.1.4.1. Type d'infection

La gravité de l'infection à CMV et la sévérité des séquelles varient selon le type (primo-infection ou second infection) et cette infection est plus grave lorsque l'infection est primaire. et donc le synonyme de mauvais pronostic (Bruzzese, 2003).

#### III.1.4.2. Âge gestationnel à l'infection maternelle

On a récemment confirmé que parmi plus de 250 nouveau-nés infectés après primo-infection maternelle, le risque de développer des symptômes néonataux mais aussi de séquelles neurologiques ou neurosensorielles était strictement confiné aux infections maternelles avant 14 semaines d'aménorrhée. Donc l'infection est plus grave et les séquelles sont plus sévères quand la femme attrape cette infection dans ces premiers mois de grossesse (Faure-Bardon *et al.*, 2019).

### III.1.4.3. Échographie fœtale

En l'absence de programmes de dépistage établis pendant la grossesse, le diagnostic prénatal d'infection à CMV est le plus souvent associé à la découverte fortuite d'une image échographique, évocatrice ou compatible avec une origine infectieuse, et pour laquelle la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 15 % et 94 %. Lorsque le résultat de la PCR CMV dans le liquide amniotique est connu, la capacité de l'échographie à décrire même des anomalies subtiles est considérablement accrue (**Guerra et al., 2008**).

Nous pouvons diviser les résultats de l'échographie en deux catégories : les signes cérébraux et les signes extra cérébraux (**Foulon et al., 2008 ; Lipitz et al., 2013**).

Les anomalies extra cérébrales sont non spécifiques mais suggestives d'une infection fœtale. Le large spectre de la sémiologie de l'échographie extra-cérébrale illustre l'affinité du CMV pour les cellules endothéliales, ce qui explique le grand nombre d'organes impliqués. L'infection fœtale commence après une période de latence du virus à l'intérieur des monocytes maternels, conduisant à une infection placentaire. Le placenta joue également un rôle particulier, à la fois réservoir et barrière. Ainsi, le CMV n'atteint le compartiment fœtal que dans un tiers des cas. Un placenta épaissi d'aspect hétérogène associé à la présence de calcifications suggère une placentite comme première étape d'une infection fœtale. Le virus atteint ensuite la circulation fœtale où il dissémine dans tous les organes fœtaux avec une affinité particulière pour les reins, le tube digestif et le cerveau fœtal (**Nigro et al., 2002**).

L'intervalle séparant l'infection maternelle de l'apparition de signes échographiques chez le fœtus varie considérablement avec une moyenne de 12 à 14 semaines. Ces observations justifient un suivi échographique prolongé jusqu'à l'accouchement, même si l'infection fœtale est diagnostiquée tôt dans la grossesse (**Picone et al., 2008**).

Les échographies anténatales du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre n'avaient pas permis l'identification des fœtus infectés ; dans 6 cas aucun symptôme échographique n'avait été rapporté, et dans 9 cas un symptôme (le plus souvent un retard de croissance) avait été constaté mais l'infection à CMV n'avait pas été évoquée. La performance de l'échographie prénatale dépend ainsi largement de la connaissance du statut maternel mais aussi du statut fœtal (**Ville et al., 2020**).

### III.1.4.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale fœtale

L'IRM fœtale est devenue un élément incontournable de l'évaluation du pronostic de l'infection fœtale particulièrement pour l'examen du cerveau fœtal au troisième trimestre de la

grossesse. La sulcation (processus se déroulant de façon précoce lors du développement du cerveau et qui semble moins plastique que d'autres mesures cérébrales comme les volumes de matière grise) a été décrite avec précision par IRM (Faure-Bardon et al., 2019).

Ces deux méthodes d'investigation complémentaires permettent de rassurer les parents quant à l'absence d'anomalies cérébrales fœtales. De même, la combinaison de l'échographie ciblée et de l'IRM au troisième trimestre chez des fœtus infectés fournit une sensibilité de 95 % pour identifier les lésions cérébrales liées à une infection à CMV (Ville et al., 2020).

### III.1.5. Établissement du pronostic fœtal

Une infection fœtale faisant suite à une primo-infection maternelle du premier trimestre avec une échographie normale à 25 semaines peut encore ignorer le développement de lésions cérébrales graves qui ne seront accessibles qu'au 3<sup>ème</sup> trimestre dans environ 5 % des cas. La présence des signes échographiques d'atteinte viscérale extracérébrale est prédictive de séquelles neurosensorielles dans 30 à 45 % des cas (Benoist et al., 2008).

Des marqueurs biologiques, en particulier les plaquettes, la bêta-2-microglobuline sérique, et la charge virale sanguine peuvent être dosés dans le sang fœtal au 2<sup>ème</sup> trimestre afin d'améliorer la valeur prédictive de l'évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre (Leruez-Ville et al., 2016). Un suivi échographique permettra de suivre l'évolution des lésions, complété par au moins une IRM cérébrale fœtale entre 30 et 34 semaines.

Les fœtus infectés peuvent être classés en trois catégories :

- Fœtus **asymptomatiques** définis comme ayant un bilan sanguin normal, une faible charge virale et une imagerie anténatale normale. Le risque résiduel à la naissance est essentiellement une perte d'acuité auditive unilatérale et partielle dans 15 % des cas ;
- Fœtus **gravement symptomatiques** présentant des anomalies échographiques ou IRM cérébrales graves.
- Fœtus **peu symptomatiques** présentant une thrombopénie, une charge virale élevée, un taux de macroglobulines élevé avec une échographie montrant des signes d'atteinte fœtale non cérébrale : restriction de croissance, oligoamnios, hépatospénomégalie, péritonite méconiale. Une surveillance échographique bimensuelle pourra déceler l'apparition de lésions cérébrales graves dans 5 % des cas. Une symptomatologie

neurosensorielle de gravité variable sera présente dans 45 % des cas à 2 ans (Faure-Bardon, 2020 ; Leruez-Ville et al., 2016).

## III.2. Traitement

Des études récentes sur le CMV évaluent principalement les traitements et les vaccins en cours de mise au point. Or les deux options (préventives et curatives) sont importantes et certainement complémentaires pour une prise en charge globale et optimale.

### III.2.1. Prise en charge médicale en cours de grossesse

Lorsqu'une infection fœtale à CMV a été diagnostiquée, une surveillance échographique sérielle doit être mise en place, incluant une évaluation de l'anatomie et de la croissance fœtale.

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 intracrânielles) (Walker et al., 2013).

Une IRM cérébrale fœtale à 32 semaines en complément peut aider à l'étude de la giration. 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, les nouveaux-nés nécessitent donc une surveillance systématique jusqu'à 5 ans (coll et al., 2009 ; Leruez-Ville et Ville, 2014 ; Walker et al., 2013).

Tous les enfants confirmés à la naissance comme ayant contracté une infection congénitale à CMV doivent être suivis régulièrement (Alain et al., 2014).

### III.2.2. Traitement en cours de grossesse

A ce jour, il n'y a pas de thérapie validée disponible pour le traitement de l'infection congénitale à CMV administrable en cours de grossesse. Deux axes thérapeutiques sont en cours d'évaluation : les antiviraux et les injections d'immunoglobulines spécifiques (Immunoglobulines intraveineuses).

Les immunoglobulines sont parfois proposées seules ou en association avec la chimiothérapie antivirale sous forme d'immunoglobulines polyvalentes ou immunoglobulines spécifiques anti-CMVH (**Jacquemard et al., 2007**).

Concernant les antiviraux, six agents antiviraux (ganciclovir (GCV), valganciclovir (VGCV), valacyclovir (VACV), cidofovir (CDV), foscarnet (FOS) et fomivirsen (FOM)) sont actuellement approuvés pour le traitement des maladies à CMV, principalement chez les patients immunosupprimés puisque l'infection chez les sujets immuno compétents se résorbe spontanément dans l'immense majorité des cas. Parmi ces agents, la plupart ont pour cible l'ADN polymérase virale et bloquent la réplication du génome viral. Les inconvénients majeurs de ces composés sont leur toxicité qui limite leur utilisation de manière prolongée, ainsi que l'émergence de souches résistantes. Le fomivirsen, quant à lui, est un oligonucléotide anti-sens de l'ARNm de la protéine IE-2 qui va empêcher l'entrée du virus en phase de réplication. Il est uniquement approuvé pour le traitement intra-oculaire des rétinites à CMV, les molécules couramment utilisées pour le traitement curatif de l'infection à CMV chez l'immunodéprimé (ganciclovir GCV, valganciclovir VGCV, foscarnet FOS, cidofovir CDV) ne sont pas utilisables en cours de grossesse du fait de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité chez l'homme. Le valacyclovir apparaît actuellement comme la seule molécule candidate (**Maison et al., 2015**).

Une étude chez 20 femmes enceintes a montré une diminution de la charge virale fœtale sous traitement maternel par valacyclovir (**Jacquemard et al., 2007**).

### III .2.3. Traitement chez le nouveau-né

Une certaine efficacité du traitement antiviral a été montrée chez des nouveau-nés symptomatiques, mais cela dans des études limitées. Les traitements antiviraux étudiés sont le ganciclovir intraveineux IV (historiquement connu comme premier médicament anti-CMV) ayant été utilisé pour traiter l'infection congénitale à CMV aux mêmes doses que celles utilisées chez les adultes immunodéprimés (10-12 mg/kg/jour), et le valganciclovir per os dans des formes symptomatiques graves pour des durées de six semaines à six mois en fonction de la charge virale. Cependant, il y a des controverses sur la tolérance chez le nourrisson et la sécurité d'emploi ; risque myélotoxique à court terme, impact potentiel sur la spermatogénèse et risque potentiel de carcinogénicité à long terme.

S'agissant des enfants asymptomatiques, la balance bénéfique/risque d'un traitement antiviral des infections congénitales à CMV n'est pas connue (**LIM, 2014**).

### III.3. Prévention

Les traitements antiviraux (valaciclovir) ou par immunisation passive (immunoglobulines hyper-immunes) sont actuellement en cours d'évaluation, essentiellement pour diminuer les conséquences de l'infection fœtale, pas dans l'optique de diminuer l'infection maternelle ou d'empêcher la transmission materno-fœtale. La prévention de l'infection maternelle est donc un point essentiel pour lutter contre l'infection à CMV.

#### III.3.1. Mesures d'hygiène

Au cours de la grossesse, le moyen préventif est le respect des mesures d'hygiène. Ces mesures consistent essentiellement à éviter tout contact avec les sécrétions corporelles de leur enfant, telles que le sang, la salive, les larmes, les urines ou selles. En effet, les enfants de moins de 3 ans infectés après la naissance excrètent le virus dans leur salive et leur urine pendant des périodes prolongées (18 mois en moyenne), et de nombreux enfants élevés en collectivité (crèches) acquièrent l'infection à CMV, devenant une source de contamination potentielle pour leur mère. Devant la difficulté d'établir des mesures de prévention de l'infection dans les collectivités d'enfants, il est fortement recommandé de lutter résolument contre les modes de transmission principaux par des mesures d'hygiène (**La Femme, 2004**). La sensibilisation des femmes enceintes aux risques spécifiques d'une infection au CMV et un conseil sur l'hygiène correspondante semblent réduire significativement le risque de séroconversion.

L'information des femmes et l'application de règles d'hygiène simples, sont préconisées dans toutes les recommandations officielles. Certaines études ont montré l'efficacité de cette information sur les risques liés à l'infection CMV chez des femmes séronégatives. Néanmoins, elles ne sont pas évidentes à appliquer au quotidien par une mère vis-à-vis de son enfant. Il est donc indispensable, pour espérer avoir un impact positif de ces mesures, que les médecins soient eux-mêmes sensibilisés et qu'en conséquence y informent les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, du risque lié à une infection CMV congénitale et des moyens de s'en protéger, mais c'est loin d'être le cas comme en témoignent plusieurs études (**Alain, Garnier, Hantz, 2014 ; Rolle et al, 2009 ; Willame et al., 2015**)

**a- Virus rencontré dans la salive et les larmes du bébé ou de l'enfant**

Il est recommandé de ne pas embrasser le bébé ou de l'enfant sur la bouche ni sur les joues. Ne pas partager un aliment, ni finir le plat du bébé. Et ne pas sucer la tétine du bébé ou goûter au biberon.

**b- Virus rencontré dans les urines**

Il est recommandé de jeter les couches mouillées immédiatement. Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé.

**c- Virus rencontré dans les sécrétions nasopharyngées**

Il est recommandé d'aspirer les sécrétions du bébé avec précautions. Utiliser des mouchoirs à usage unique et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé.

**d-Virus rencontré dans les sécrétions génitales de la maman**

Il est recommandé d'utiliser un préservatif si changement de partenaires ou suspicion d'infection à CMV chez le conjoint (Abiteboul, 2020).

**III.3.2. Prévention vaccinale**

Aux États-Unis, le développement d'un vaccin anti-CMV a été défini comme une priorité mais de nombreuses questions non résolues rendent ce développement difficile. Plusieurs vaccins ont ainsi été développés et testés chez l'homme, avec une tolérance qui semble satisfaisante. Des études ont été faites sur la vaccination de 441 patientes en post-partum et ont évalué le nombre d'infection à CMV survenu au cours des 42 mois suivant dans chaque groupe. Les patientes vaccinées ont été à moitié moins nombreuses à faire une séroconversion à CMV pendant la durée de l'étude (Cordier, 2010).

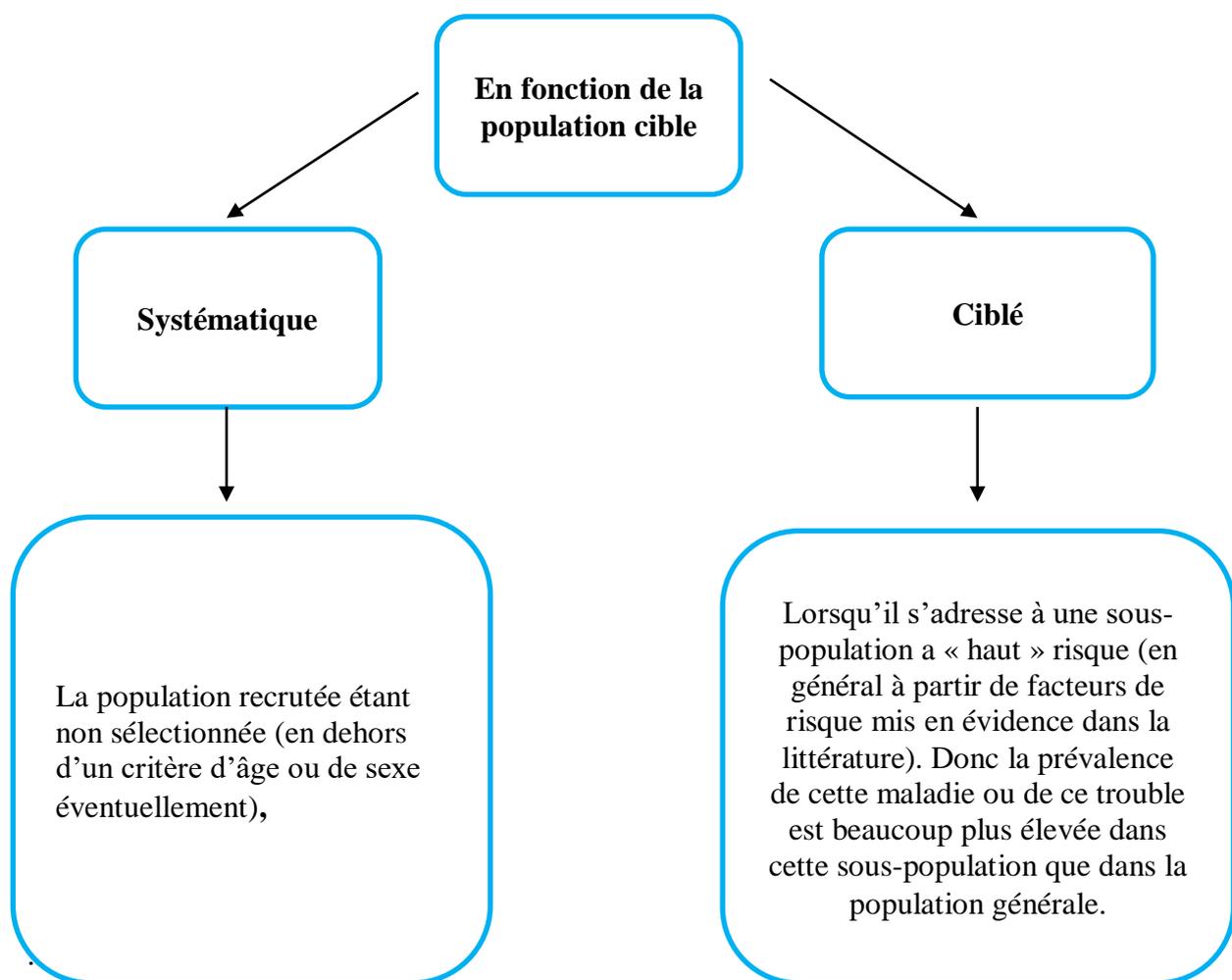
Aucune donnée ne permet cependant de connaître la durée de protection conférée par la vaccination. De plus, la vaccination ne préviendra pas les cas de réinfection susceptibles d'être à l'origine d'infections congénitales à CMV, alors que la prévention le permettra. En effet, si on respecte les mesures d'hygiène, quel que soit son statut immunitaire initial, on réduit le risque de primo-infection mais également de réinfection (Abiteboul,2020).

**III.4. Dépistage**

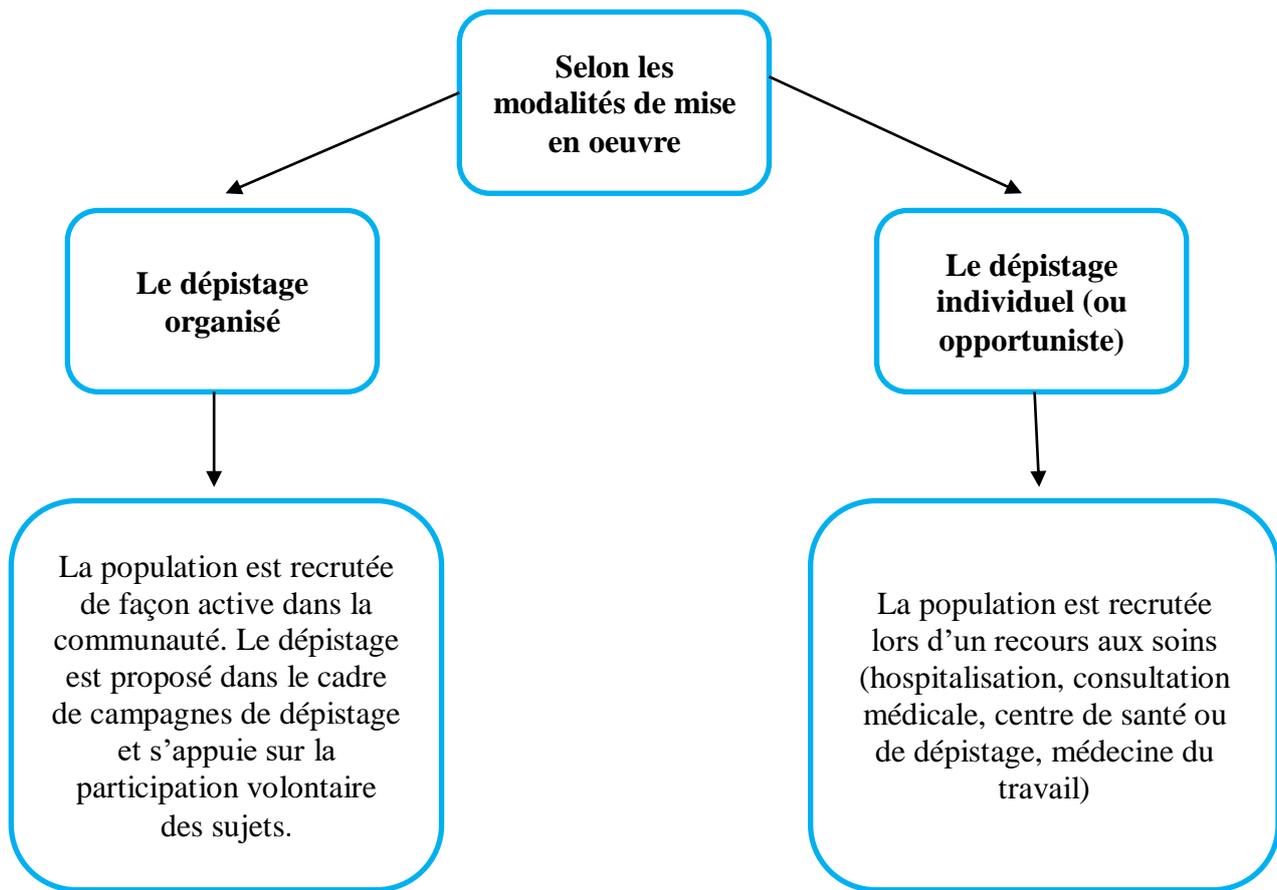
« Dépister » consiste à réaliser au sein d'un groupe de personnes ne présentant pas de symptômes apparents d'une maladie, des tests performants simples et rapides permettant de

distinguer celles qui ont une probabilité faible d'être porteuses de la pathologie et celles dont la probabilité est suffisamment élevée pour justifier la poursuite de la procédure diagnostique. Il s'agit de s'assurer que le dépistage permet effectivement d'atténuer les problèmes de santé, et qu'il ne revient pas seulement à allonger la durée pendant laquelle les personnes se savent malades. Le dépistage doit pouvoir conduire à modifier le processus de la maladie. Il existe 3 types du dépistage : dépistage systématique, ciblé, individuel organisé (**Le Maître et Delaveyne, 2008**).

Les figure 13 et 14 représentent le dépistage de CMV en fonction de la population cible, et les modalités de mise en œuvre respectivement.



**Figure 13 :** Illustration du dépistage de l'infection à CMV en fonction de la population cible (**Le Maître et Delaveyne, 2008**).



**Figure 14 :** Illustration de dépistage selon les modalités de mise en œuvre  
(Le Maître et Delaveyne, 2008).

Le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte ou ayant un désir de grossesse continue à faire débat. Il aurait pour objectif de réduire l'incidence des complications graves de l'infection congénitale à CMV, en repérant les femmes séronégatives. En France, en 2004, l'Agence nationale d'accréditation en santé (ANAES), aujourd'hui Haute Autorité de santé (HAS), soulignait que ce dépistage n'était pas recommandé du fait notamment des incertitudes diagnostiques, de l'absence de thérapeutiques validées et des difficultés à établir un pronostic foetal avec le risque d'IMG (interruption médicale de grossesse) induit (La Femme, 2004).

En 2015, le Collège national des gynécologues et obstétriciens en France (CNGOF) réaffirmait que les critères d'un bon dépistage tels que définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'étaient toujours pas réunis pour envisager de revoir cette position (CNGOF, 2015). Néanmoins, devant les progrès des connaissances et l'avènement de techniques beaucoup plus performantes en termes de diagnostic (PCR, échographie, IRM cérébrale), certains plaident pour le dépistage systématique (Leruez-Ville et al., 2017). D'autres prônent

un dépistage ciblé sur les mères de jeunes enfants gardés en collectivité et celles travaillant au contact de ces derniers (**Coll et al., 2009**).

Le haut conseil de santé publique (2018) a déclaré que le dépistage tant général que ciblé, reste non recommandé. Des études de séroprévalence et de cohortes ont montré que, dans les zones où la séroprévalence est proche de 50%, des infections congénitales avec séquelles peuvent également survenir chez des femmes séropositives lors d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation), avec une fréquence et une gravité similaire à celle constatée suite à une primo-infection (**CNGOF, 2015**).

Seul est préconisé un dépistage orienté sur des signes cliniques chez la mère (symptômes grippaux, syndrome mononucléosique) ou sur la découverte d'anomalies échographiques compatibles : en cas d'infection CMV, la femme enceinte sera orientée vers un spécialiste d'infectiologie fœtale au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Cette position quant à l'absence de dépistage systématique en population générale est la même dans tous les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement (**coll et al., 2009 ; Rawlinson et al., 2017**).

## **Conclusion**

L'infection à CMV reste un problème important de santé publique. Toutes les stratégies décrites (conseils d'hygiène, traitements, vaccins) doivent être développées en collaboration pour diminuer le fléau de cette infection et un dépistage pourrait être envisagé pour diminuer la prévalence des infections graves et des séquelles chez l'enfant.

Dans tous les cas, l'information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes, si un dépistage sérologique a été réalisé, un diagnostic de séroconversion doit conduire à une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Au terme de ce travail, nous pouvons donc dire que l'Algérie constitue un foyer de cette infection où nous estimons que plus de 95% sont immunisés (**Dowd et al., 2013**). Dans le but d'informer les patientes et donc avoir de bonnes pratiques, les professionnels de périnatalité doivent nécessairement avoir des connaissances. Afin de permettre de nouvelles améliorations des connaissances il semble nécessaire de mettre en avant le Développement Professionnel Continu (DPC) obligatoire pour l'ensemble des professionnels de santé. Ce parcours peut passer par des formations et des évaluations pour permettre une amélioration des pratiques. Afin de faciliter l'apprentissage des professionnels, ces méthodes peuvent être mise en place directement au sein de leurs lieux d'exercice.

## **Perspectives**

Dans le but de diminuer et d'éradiquer cette infection plusieurs travaux devraient être débutés :

- Élaboration de recommandations de bonnes pratiques sur la conduite à tenir en cas de diagnostic de séroconversion (modalités de prise en charge) et en cas de diagnostic d'infection fœtale (évaluation du pronostic) ;
- Evaluation des mesures d'hygiène proposées par le CSHP ;
- Estimation de la fréquence des déficits et des séquelles à long terme ;
- Essais cliniques avec les nouvelles thérapeutiques antivirales ;
- Etude des infections secondaires.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Abdelaziz, N ., Khelifa,R., Touati , R., Benali, Kh., Laoufi,N., Laribi,A., Gourari, S., Amhis ,W. (2019). Comparaison de deux techniques de PCR en temps réel pour la mesure de la charge virale du Cytomégalo virus chez les greffés du rein, journées de la SAMIC.
  2. Abdelaziz N., Ahnia, S., M., Bachtarzi, H., Ziane, F., Djennane, M., Tazir., (2016). Séroprévalences des infections à Cytomégalo virus (CMV)et à Epstein Barr Virus (EBV) chez les patients suivis au CHU Mustapha, Communication orale aux entretiens du CHU Mustapha Pacha. 21/04/2016.
  3. Abiteboul, D. (2020). L'infection à cytomégalo virus : où en est-on ? . RÉFÉRENCES EN SANTÉ AU TRAVAIL, 161, 97-106.
  4. Alain, S. A. D., Garnier, F., &Hantz, S. (2014). Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Ref Gynecol Obstet*, 16, 1-10.
  5. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2015). Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicellazoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 125(6), 1510.
  6. Beck, J. C., Wagner, J. E., DeFor, T. E., Brunstein, C. G., Schleiss, M. R., Young, J. A., ... &Verneris, M. R. (2010). Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 16(2), 215-222.
  7. Benali, K.C., Gourari, S., Gourari, N., Abdelaziz, R., Khelifa, A., Kourane, A., Slimi, H., Djaballah, C., Boudiffa, M., Tazir. (2016). Caractéristiques cliniques et virologiques de l'infection congénitale à CMV chez les nouveaux-nés du CHU Mustapha Alger. Journées du RICAI (Paris) .Pédiatrie infectieuseN° 267 .
  8. Benoist, G., Jacquemard, F., Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2008). Infection congénitale à Cytomégalo virus (CMV). *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 36(3), 248-260.
  9. Benoist, G., Salomon, L. J., Jacquemard, F., Daffos, F., & Ville, Y. (2008). The prognostic value of ultra sound abnormalities and biological parameters in blood of
-

- fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(7), 823-829.
10. Boeckh, M. (2011). Complications, diagnosis, management, and prevention of CMV infections: current and future. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2011(1), 305-309.
  11. Bruzzese, A. (2003). Infection à cytomégalo­virus périnatale: une nouvelle option thérapeutique.
  12. Caro, V., &Perol, Y. (1993). La détection immunohisto­chimique de la phosphoprotéine 65 kDa du cytomégalo­virus humain dans les noyaux des poly­nucléaires du sang périphérique: un marqueur de réactivation et de dissémination.
  13. Coll, O., Benoist, G., Ville, Y., Weisman, L. E., Botet, F., Greenough, A., ... &Carbonell-Estrany, X. (2009). Guidelines on CMV congenital infection. *Journal of perinatal medicine*, 37(5), 433-445.
  14. Cordier, A. G., Vauloup-Fellous, C., &Picone, O. (2010). La prévention de l'infection maternelle à cytomégalo­virus est-elle possible? Is maternal infection with cytomegalovirus prevention possible?.*Gynecologie Obstetrique & Fertilité*, 38, 620-623.
  15. Courtmans, I., Mancilla, V., Ligny, C., Le Bon, S. D., Naessens, A., & Foulon, I. (2015). Incidence of congenital CMV in children at a hearing rehabilitation center. *B-ent*, 11(4), 303-308
  16. Crough, T., &Khanna, R. (2009). Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clinical microbiology reviews*, 22(1), 76-98.
  17. Cytomégalo­virus et grossesse. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF), 2015 ([www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse](http://www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse)) cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360(12):1191–9.
  18. Delforge, M. L. (2019). Infection congénitale à cytomégalo­virus: Amélioration des techniques diagnostiques sérologiques de l'infection maternelle et étude de marqueurs virologiques maternels de transmission materno-fœtale.detection in amniotic fluid by culture and by PCR.*J Clin Virol* 2001;21:47–55
-

19. Dowd, J.B., Palermo, J., Brite, T.W., McDade, A. Aiello. 2013. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6–19, 2003–2010. *PLoSOne*8:e64921.
  20. Emily ,A., Paul, K., Philip, G., Philippa ,C., Matthews (2016). Ongoing burden of disease and mortality fromHIV/CMV coinfection in African the anti retroviral therapyera *Front. Microbiol.*, 24 September 2015. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2015.01016>
  21. Enders, G., Daiminger, A., Bäder, U., Exler, S., & Enders, M. (2011). Intrauterine transmission and clinical out come of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *Journal of ClinicalVirology*, 52(3), 244-246.
  22. Falagas ME, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: A systematic review. *Viol J* 2008;27:5-47
  23. Faure-Bardon, V., Magny, J. F., Parodi, M., Couderc, S., Garcia, P., Maillotte, A. M., ... &Pladys, P. (2019). Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to thoseacquired in the first trimester of pregnancy. *Clinical infectious diseases*, 69(9), 1526-1532.
  24. Faure-Bardon, V., Millischer, A. E., Deloison, B., Sonigo, P., Grévent, D., Salomon, L., ... & Ville, Y. (2020). Refining the prognosis of fetuses infected with cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics&Gynaecology*, 127(3), 355-362.
  25. Feldman, B., Yinon, Y., Oikawa, M. T., Yoeli, R., Schiff, E., &Lipitz, S. (2011). Pregestational, periconceptional, and gestationalprimarymaternalcytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4), 342-e1.
  26. Foulon,I., Naessens,A., Foulon,W., Casteels, A. ,Gordts,F.(2008). A10 year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection .*Jpediatr*, 153:84—8.
  27. Gandhi, M. K., &Khanna, R. (2004). Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *The Lancet infectious diseases*, 4(12), 725-738.
  28. Gandhi, R. S., Fernandez-Alvarez, J. R., & Rabe, H. (2010). Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatrica*, 99(4), 509-515.
-

29. Goodrum, F. (2016). Human cytomegalovirus latency: approaching the Gordianknot. *Annual review of virology*, 3, 333-357.
30. Gouarin, S., Palmer, P., Cointe, D., Rogez, S., Vabret, A., Rozenberg, F., ... &Grangeot-Keros, L. (2001). Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amnioticfluid by culture and by PCR. *Journal of clinicalvirology*, 21(1), 47-55.
31. Guerra, B., Simonazzi, G., Puccetti, C., Lanari, M., Farina, A., Lazzarotto, T., &Rizzo, N. (2008). Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American journal of obstetrics and gynecology*, 198(4), 380-e1.
32. Hadar, E., Yogev, Y., Melamed, N., Chen, R., Amir, J., &Pardo, J. (2010). Peri conceptional cytomegalovirus infection: pregnancy out come and rate of vertical transmission. *Prenatldiagnosis*, 30(12-13), 1213-1216.
33. Hanley, P. J., & Bollard, C. M. (2014). Controlling cytomegalovirus: helping the immune system take the lead. *Viruses*, 6(6), 2242-2258.
34. Hannachi, N., Marzouk, M., Harrabi· A., Ferjani· Z., Ksouri· H., Ghannem· H., Khairi· S., Hidar· J., Boukadida. (2010) Seroprevalence of rubellavirus, varicellazoster virus, cytomegalovirus and parvovirus B19 among pregnant women in the Sousse region, Tunisia; accepté le 12 octobre 2010 © Société de pathologie exotique et Springer-VerlagFrance 2010DOI 10.1007/s13149-010-0119-z
35. Hedman, K., &Seppälä, I. (1988). Recentrubella virus infection indicated by a lowavidity of specificIgG. *Journal of clinical immunology*, 8(3), 214-221.immuno therapeutic strategies?.*Cellular &moleculari mmunology*, 12(2), 128-138.
36. Jackson, S. E., Mason, G. M., & Wills, M. R. (2011). Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. *Virus research*, 157(2), 151-160.
37. Jacquemard, F., Yamamoto, M., Costa, J. M., Romand, S., Jaqz-Aigrain, E., Dejean, A., ... & Ville, Y. (2007). Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intra uterine cytomegalovirus infection. *BJOG: An International Journal of Obstetrics&Gynaecology*, 114(9), 1113-1121.
38. Kadambari, S., Williams, E. J., Luck, S., Griffiths, P. D., &Sharland, M. (2011). Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early human development*, 87(11), 723-728.
-

39. Kotton, C. N., Kumar, D., Caliendo, A. M., Huprikar, S., Chou, S., Danziger-Isakov, L., & Humar, A. (2018). The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation, 102*(6), 900-931.
40. LA Femme, C. C. (2004). Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France.
41. Lafarge, X., Merville, P., Cazin, M. C., Bergé, F., Potaux, L., Moreau, J. F., & Déchanet-Merville, J. (2001). Cytomegalovirus infection in transplant recipient resolves when circulating  $\gamma\delta$  T lymphocytes expand, suggesting a protective antiviral role. *The Journal of infectious diseases, 184*(5), 533-541.
42. Lancini, D., Faddy, H. M., Flower, R., & Hogan, C. (2014). Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Medical Journal of Australia, 201*(10), 578-580.
43. Le Maître, M., & Delaveyne, R. (2008). Diagnostic précoce ou dépistage du mélanome: un choix stratégique. In *Dépistage et cancers cutanés* (pp. 67-80). Springer, Paris.
44. Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2014). Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse: enjeux et prise en charge. *La Presse Médicale, 43*(6), 683-690.
45. Leruez-Ville, M., & Ville, Y. (2019). Infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte. *Revue Francophone des Laboratoires, 2019*(509), 35-43.
46. Leruez-Ville, M., Magny, J. F., Couderc, S., Pichon, C., Parodi, M., Bussièrès, L., ... & Ville, Y. (2017). Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clinical Infectious Diseases, 65*(3), 398-404.
47. Leruez-Ville, M., Stirnemann, J., Sellier, Y., Guilleminot, T., Dejean, A., Magny, J.-F., ... Ville, Y. (2016). Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 215*(3), 342.e1-342.e9. doi:10.1016/j.ajog.
48. Liesnard, C., Donner, C., Brancart, F., Gosselin, F., Delforge, M. L., & Rodesch, F. (2000). Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstetrics & Gynecology, 95*(6), 881-888.
-

49. Lim, C. (2014). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *SOINS. CADRES*, (89), S27-S28.
50. Limoges, C. H. U., Marin, B., Preux, P. P., & Luce, S. (2006). Protocole de recherche non interventionnelle.
51. Lipitz, S., Yinon, Y., Malinger, G., Yagel, S., Levit, L., Hoffman, C., ... & Weisz, B. (2013). Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 41(5), 508-514.
52. Lopo, S., Vinagre, E., Palminha, P., Paixao, M. T., Nogueira, P., Freitas, M. G., (2002). Seroprevalence of cytomegalovirus in the Portuguese population, *Euro Surveill*. 2011;16(25):pii=19896.
53. Macé, M., Sissoeff, L., Rudent, A., & Grangeot-Keros, L. (2004). Algorithme diagnostique de la primo-infection à cytomégalovirus (CMV) chez la femme enceinte. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 19(4), 205-207. IGG
54. Maison, P., Picot, C., Courné, M. A., de Haro, L., & Cardona, F. (2015). Veille et sécurité sanitaire des toxiques—implication des agences sanitaires—Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). *Toxicologie Analytique et Clinique*, 27(2), 124-125.
55. Manicklal, S., Emery, V. C., Lazzarotto, T., Boppana, S. B., & Gupta, R. K. (2013). The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clinical microbiology reviews*, 26(1), 86-102.
56. Mazon, M. C., Ducancelle, A., & Alain, S. (2002). Diagnostic de l'infection à CMV chez les patients immunodéprimés. *Revue Française des Laboratoires*, 2002(345), 29-34.
57. Nigro, G., La Torre, R., Sali, E., Auteri, M., Mazzocco, M., Maranghi, L., et al. (2002). Intra ventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*, (61)22:558—61.
58. Numazaki, K., Fujikawa, T., & Chiba, S. (2000). Relationship between seropositivity of husbands and primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 6(2), 104-106.
-

59. Pass, R. F., Zhang, C., Evans, A., Simpson, T., Andrews, W., Huang, M. L., ... & Cloud, G. (2009). Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *New England Journal of Medicine*, 360(12), 1191-1199.
60. Paulus, C., & Nevels, M. (2009). The human cytomegalovirus major immediate-early proteins as antagonists of intrinsic and innate antiviral host responses. *Viruses*, 1(3), 760-779.
61. Picone, O., Vauloup-Fellous, C., Cordier, A. G., Guitton, S., Senat, M. V., Fuchs, F., ... & Benachi, A. (2013). A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenatal diagnosis*, 33(8), 751-758.
62. Pregestational, periconceptional, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4), 342-e1.
63. Ragnaud, J. M., Morlat, P., Gin, H., Dupon, M., Delafaye, C., Du Pasquier, P., & Aubertin, J. (1994). Aspects cliniques, biologiques et évolutifs de l'infection à cytomégalovirus chez le sujet immunocompétent: à propos de 34 patients hospitalisés. *La Revue de médecine interne*, 15(1), 13-18.
64. Rawlinson, W. D., Boppana, S. B., Fowler, K. B., Kimberlin, D. W., Lazzarotto, T., Alain, S., ... & Greenlee, J. (2017). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(6), e177-e188.
65. Revello, M. G., Fabbri, E., Furione, M., Zavattoni, M., Lilleri, D., Tassis, B., ... & Rognoni, V. (2011). Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *Journal of clinical virology*, 50(4), 303-307.
66. Rolland, M. (2016). *Physiopathologie de l'infection par le cytomégalovirus sur les progéniteurs neuraux humains* (Doctoral dissertation).
67. Rölle, A., & Olweus, J. (2009). Dendritic cells in cytomegalovirus infection: viral evasion and host countermeasures. *Apmis*, 117(5-6), 413-426.
68. Ross, D. S., Rasmussen, S. A., Cannon, M. J., Anderson, B., Kilker, K., Tumpey, A., ... & Jones, J. L. (2009). Obstetrician/gynecologists' knowledge, attitudes, and practices regarding prevention of infections in pregnancy. *Journal of Women's Health*, 18(8), 1187-1193.
-

69. Sagedal, S., Nordal, K.P., Hartmann, A., Sund, S., Scott, Degre, M., Foss, A. Leivestad, T., Osnes, K., Fauchald, P., et al. (2002). The impact of cytomegalovirus infection and disease on rejection episodes in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2, 850-856.
70. Sanchez, V., Clark, C. L., Yen, J. Y., Dwarakanath, R., & Spector, D. H. (2002). Viable human cytomegalovirus recombinant virus with an internal deletion of the IE2 86 gene affects late stages of viral replication. *Journal of virology*, 76(6), 2973-2989.
71. Schäffer, L., Ochsenbein, N., Boulvain, M., Baud, D., Raio, L., Duppenhalera, A., ... & Surbek, D. (2016). *Cytomégalovirus (CMV) et grossesse*. Société suisse de gynécologie et d'obstétrique.
72. Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16:50–9.
73. Seale, H., MacIntyre, C. R., Gidding, H. F., Backhouse, J. L., Dwyer, D. E., & Gilbert, L. (2006). National serosurvey of cytomegalovirus in Australia. *Clinical and Vaccine Immunology*, 13(11), 1181-1184.
74. Segondy, M. (2002). Diagnostic des infections à CMV chez les sujets immunocompétents. *Revue Française des Laboratoires*, 2002(345), 23-27.
75. Sinclair, J., & Sissons, P. (2006). Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*, 87(7), 1763-1779.
76. Sissons, J. G. P., & Carmichael, A. J. (2002). Clinical aspects and management of cytomegalovirus infection. *Journal of Infection*, 44(2), 78-83.
77. Tomtishen III, J. P. (2012). Human cytomegalovirus tegument proteins (pp65, pp71, pp150, pp28). *Virology journal*, 9(1), 1-9.
78. Ville, Y., Faure-Bardon, V., Magny, J. F., & Leruez-Ville, M. (2020). Diagnostic et prise en charge prénatals de l'infection congénitale à Cytomégalovirus. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 204(2), 137-143.
79. Walker, S. P., Palma-Dias, R., Wood, E. M., Shekleton, P., & Giles, M. L. (2013). Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC pregnancy and childbirth*, 13(1), 1-8.
-

80. Wang, L., Xu, X., Zhang, H., Qian, J., & Zhu, J. (2015). Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virology journal*, 12(1), 60.
81. Willame, A., Blanchard-Rohner, G., Combescure, C., Irion, O., Posfay-Barbe, K., & Martinez de Tejada, B. (2015). Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in Geneva, Switzerland: a cross-sectional study. *International journal of environmental research and public health*, 12(12), 15285-15297.
82. Wills, M. R., Poole, E., Lau, B., Krishna, B., & Sinclair, J. H. (2015). The immunology of human cytomegalovirus latency: could latent infection be cleared by novel immunotherapeutic strategies?. *Cellular & molecular immunology*, 12(2), 128-138.
83. Yinon, Y., Farine, D., Yudin, M. H., Gagnon, R., Hudon, L., Basso, M., ... & Ouellet, A. (2010). Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32(4), 355-362.
84. Zuhair, M., Smit, G. S. A., Wallis, G., Jabbar, F., Smith, C., Devleesschauwer, B., & Griffiths, P. (2019). Estimation of the world wide sero prevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 29(3), e2034.
85. Zurkinden, R. (2016). *Impact foetal de la charge virale en cytomégalovirus dans le liquide amniotique et le sang foetal lors d'infection congénitale* (Doctoral dissertation, Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine).
-

## **Annexe I : Enquête sur les connaissances de personnels de la santé sur les infections à cytomégalovirus**

Dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude en microbiologie à la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université de Bouira, sur les infections à cytomégalovirus, nous vous prions de bien vouloir remplir le formulaire suivant afin de nous fournir de l'aide sur la prise de conscience de la situation en Algérie.

### **A propos de vous**

Êtes-vous :

- Une femme
- Un homme

### **Dans quelle structure travaillez-vous ?**

- Cabinet libéral
- Service clinique hospitalier
- Les 2
- Laboratoire en ville
- Laboratoire hospitalier
- Autre

### **Quelle est votre profession ?**

- Sage-femme
- Gynécologue médical
- Gynécologue-obstétricien
- Pédiatre
- Biologiste médical
- Interne
- Autre

**Quelle est la fréquence de cette infection en Algérie ?(cette question est pour les médecins biologistes et gynécologues) :**

- .....
-

**Dans quel service travaillez-vous ?**

- Gynécologie-obstétrique
- Pédiatrie
- Biologie
- Autre

**A PROPOS DU CMV**

**D'après vous, comment le CMV peut-il se transmettre ? (Choix multiples)**

- Par l'air
- Lors de rapports sexuels
- Par contact cutané
- Les baisers
- Le sang
- Lors du change de bébé
- L'allaitement
- Je ne sais pas

**Quelles sont les manifestations cliniques maternelles, lors d'une infection à CMV ? (Choix multiples)**

- Asymptomatique
- Fièvre
- Problème cardiaque
- Syndrome pseudo-grippal
- Thrombose
- Surdité
- C civit 
- Je ne sais pas

**Quels sont les symptômes possibles chez un nouveau-né infecté par le CMV ? (Choix multiples)**

---

- Asymptomatique
- Pétéchies
- Cardiopathie congénitale
- Microcéphalie
- Hypotrophie
- Néphropathie
- Convulsions
- Atrésie anale
- Perte auditive
- Ictère
- Je ne sais pas

**Quels sont les effets possibles sur le long terme en cas d'infection congénitale au CMV ?  
(Choix multiples)**

- Perte de l'audition
- Retard mental
- Problème cardiaque
- Altération visuelle
- Autisme
- Convulsions
- Obésité
- Retard moteur
- Je ne sais pas

**A votre avis, une réinfection/réactivation peut-elle entraîner une infection congénitale ?**

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Selon vous, existe-t-il des traitements in utero pour le fœtus infecté au CMV ayant prouvé leur efficacité ?**

---

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

**Connaissez-vous les mesures d'hygiène pour se protéger du CMV ?**

- Oui
- Non

**Quelles sont les mesures d'hygiène préventive concernant le CMV ? (Choix multiples)**

- Il faut se laver les mains après avoir changé bébé
- Il faut éviter le contact buccal avec les enfants en bas-âge
- Il ne faut pas partager les couverts avec les enfants en bas-âge
- Il ne faut pas manger de produits laitiers
- Il faut utiliser des gants pour changer la litière du chat
- Il est inutile de se protéger si on est immunisé
- Je ne sais pas

**Selon vous, ces mesures sont-elles facilement applicables ?**

- Oui
- Non

**Selon vous, la sévérité de l'atteinte fœtale varie-t-elle avec le terme de l'infection maternelle ?**

- Oui
  - Non
  - Je ne sais pas
-

---

## Résumé

L'objectif du travail était de synthétiser l'état actuel des connaissances sur l'infection congénitale à CMV et de mettre en lumière les avancées récentes concernant, notamment, l'identification des facteurs pronostiques et les possibilités thérapeutiques à venir, et essayer de prendre connaissance de la prise de conscience vis-à-vis de ce virus en Algérie. Le Cytomégalo­virus humain (CMV) est la principale cause de retard mental et de déficit auditif lié aux infections congénitales. Le diagnostic de la primo-infection chez le sujet immunocompétent repose en priorité sur le sérodiagnostic, qui met en évidence la présence d'IgM spécifiques associée à une séroconversion IgG ou à la présence d'IgG anti-CMV de faible avidité. La justification d'un dépistage systématique de l'infection à CMV en cours de grossesse est encore controversée et n'est pas recommandée dans la plupart des pays en voie de développement. Bien que les prévalences soient élevées notamment en Algérie avec plus de 95%. Cette attitude se justifie principalement par le manque de facteurs pronostiques anténatals et l'absence de traitement utilisable durant la vie fœtale, et surtout la méconnaissance du danger par la majorité du personnel médical.

**Mots clés :** Cytomégalo­virus, prévalence, diagnostic, personnels de santé, Algérie.

## Abstract

The aim of the work was to synthesize the current state of knowledge on congenital CMV infection and to highlight recent developments concerning, inter alia, the identification of prognostic factors and future therapeutic possibilities, and try to become aware of the awareness of this virus in Algeria. Human Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of mental retardation and hearing loss associated with congenital infections.

The diagnosis of the primary infection in the immunocompetent subject is based primarily on the serodiagnosis, which demonstrates the presence of specific IgM associated with an IgG seroconversion or the presence of anti-CMV IgG of low avidity. The rationale for routine screening for CMV infection during pregnancy is still controversial and is not recommended in most developing countries. Although the prevalence is high especially in Algeria with more than 95%. This attitude is mainly justified by the lack of antenatal prognostic factors and the absence of usable treatment during fetal life, and especially the ignorance of the danger by the majority of medical personnel

**Key words :** Cytomegalovirus, prevalence, diagnosis, health workers, Algeria

## ملخص

كان الهدف من هذا العمل هو جمع المعلومات الحالية عن الإصابة بمرض الحمى الدومرية الخلقية ، و ابراز التطورات الاخيرة المتعلقة به، بتحديد العوامل الدخيلة و امكانيات العلاج المستقبلية، و محاولة ادراك مستوى الوعي بهذا الفيروس في الجزائر. فيروس الخلايا البشرية (HCMV) هو السبب الرئيسي للتخلف العقلي و ضعف السمع المرتبط بالأمراض الحلقية ، إن تشخيص العدوى الأولية في الشخص المناعي يعتمد على التشخيص السيرولوجي ، و الذي يظهر وجود IgM محددة مرتبطة بـ IgG seroconversion أو وجود IgG مضاد للجشع الطمي المنخفض ، و لا يزال المنطق وراء الفحص الروتيني للإصابة بمرض CMV أثناء الحمل مثار للجدل و لا يوصى به في معظم البلدان النامية. حيث ان معدلات الدم مرتفعة، لا سيما في الجزائر إذ تتجاوز 95%، هذا الموقف هو أساسا بسبب نقص العوامل البيروستيرية قبل الولادة و نقص العلاج القابل للاستخدام خلال حياة الجنين ، و خاصة نقص الوعي بالخطر من قبل اغلبية العاملين بالقطاع الطبي.

**كلمات مفتاحية :** فيروس CMV، انتشار، تشخيص، عمال الصحة، الجزائر

---