

Le cytomégalovirus humain (CMVH)

Items de l'ECN concernés :

- N°26 Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation
- N°148 Méningites, méningoencéphalites chez l'adulte et l'enfant
- N°186 Fièvres prolongées
- N°187. Fièvre chez un patient immunodéprimé
- N°211 Purpura chez l'adulte et l'enfant
- N°213 Syndrome mononucléosique
- N°216 Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant

1. Classification

Le cytomégalovirus humain (CMVH) ou human herpesvirus 5 (HHV-5) appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *β -herpesvirinae*, dans laquelle on retrouve également les 6^e et 7^e herpèsvirus humains (HHV-6 et HHV-7).

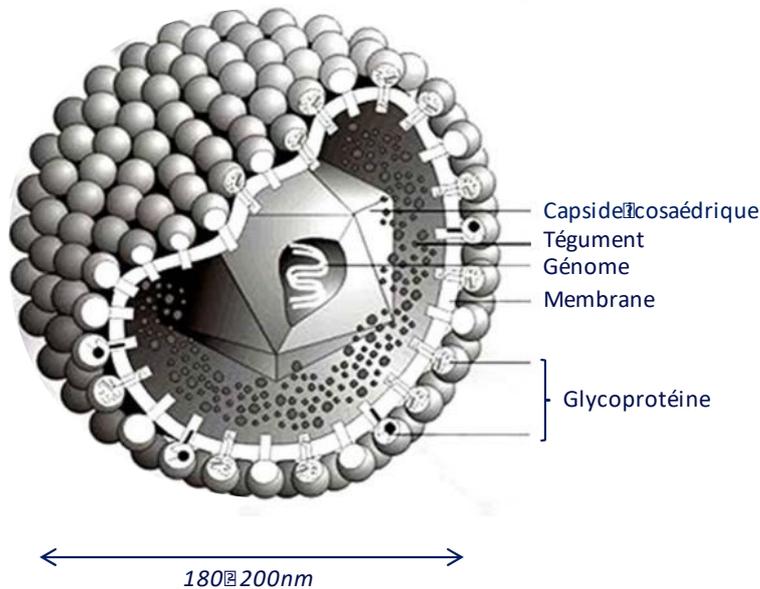


Figure 1 : Structure d'une particule virale de CMVH. Adaptée d'après Gandhi et al. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *The Lancet Infectious Diseases*. 2004 ; 4 : 725–738.

La structure du virus est commune aux autres membres de la famille des *Herpesviridae*. Le diamètre du virion varie entre 150 et 200 nm. Il est constitué d'un génome d'ADN bicaténaire linéaire protégé par une capside icosaédrique qui est séparée de l'enveloppe par le tégument (Figure 1)

2. Modes de transmission et épidémiologie

2.1. Réservoir

L'homme est le seul réservoir connu du CMVH. D'autres espèces peuvent être infectées par le CMV spécifique de leur espèce et servent parfois de modèle de l'infection humaine. La physiopathologie de l'infection est étudiée chez la souris tandis que le cobaye sert de modèle pour l'infection congénitale.

2.2. 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,

sensible à la chaleur et à la dessiccation, perd rapidement son pouvoir infectieux dans le milieu extérieur. La transmission nécessite donc un contact étroit ou intime.

Le virus est transmissible par voie naturelle :

- verticalement de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou en post-partum (notamment lors de l'allaitement)
- horizontalement par contact direct avec les liquides biologiques contaminés (voies orale, aéro-pharyngée, 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 de moins de 3 ans en collectivité

La transmission peut également avoir lieu lors de réactivation avec passage du virus dans les différents liquides biologiques, dans un contexte souvent asymptomatique.

La contamination iatrogène survient essentiellement après transplantation d'organes ou greffe de cellules souches hématopoïétiques alors que le virus est en phase de latence dans les produits du don.

2.3. Distribution de l'infection

Les infections à CMVH sont endémiques et évoluent sans influence saisonnière dans le monde entier. Dans la plupart des régions du globe, le CMVH infecte une large proportion de la population, dès le plus jeune âge. La séroprévalence varie de 40 à 100% dans le monde. Maximale lorsque les conditions socio-économiques sont précaires, elle est plus faible dans les pays développés : en France comme en Europe de l'Ouest, elle avoisine les 50% en population générale. La séroprévalence est directement corrélée aux modes de vie qui favorisent les contaminations par les liquides corporels. Elle suit une distribution bimodale avec un premier pic pendant la petite enfance et un second chez le jeune adulte. Le premier résulte de la transmission verticale du virus et de la transmission horizontale, particulièrement fréquente entre enfants, qui excrètent du virus dans la salive, les urines et les sécrétions respiratoires durant une période prolongée. Le second pic varie selon la situation géographique et est probablement dû à une transmission sexuelle.

L'infection à CMVH est actuellement l'infection virale congénitale la plus fréquente au niveau mondial. Dans les pays industrialisés, elle touche 0,3 à 1,2% des nouveau-nés vivants. Dans les pays en voie de développement, la prévalence est difficile à évaluer et on estime qu'au total sur la planète, 1% des enfants en moyenne est infecté par le CMV *in utero*. Le taux de transmission est de 32% lors d'une primo-infection maternelle et de 1,4% lors d'une réactivation. Les femmes les plus exposées sont les femmes séronégatives qui vont faire une primo-infection, et parmi elles, celles travaillant au contact des enfants de moins de 3 ans ou faisant garder leur enfant en collectivité. Le CMVH demeure à ce jour la première cause infectieuse de surdité congénitale dans le monde et peut être responsable de fréquentes séquelles neuro-sensorielles après transmission materno-fœtale.

Chez le patient infecté par le VIH, l'infection à CMVH a représenté une pathologie opportuniste majeure, avec principalement une atteinte rétinienne, jusqu'à l'avènement des thérapies antirétrovirales hautement actives.

Chez le patient transplanté, l'infection à CMVH est la virose opportuniste la plus fréquente et représente une cause majeure de morbidité. L'immunosuppression induite pour limiter le risque de rejet du greffon favorise, d'une part, la réactivation endogène chez les sujets préalablement infectés par le CMVH et, d'autre part, les primo-infections par le CMVH des sujets séronégatifs.

3. Physiopathologie

3.1. Tropisme cellulaire et dissémination du virus

Le CMVH a pour particularité de pouvoir infecter un grand nombre de types cellulaires (cellules endothéliales, épithéliales, fibroblastiques, dendritiques, nerveuses, musculaires lisses, ainsi que les macrophages, et les hépatocytes). De ce fait il va pouvoir infecter de nombreux tissus et ainsi être mis en évidence dans la plupart des organes. 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 cellule. 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.

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.

Les cellules endothéliales sont aussi impliquées dans la dissémination sanguine du virus. En effet, les cellules endothéliales sanguines constituent un site où le virus se réplique fortement, libérant des particules virales ou des cellules infectées dans la circulation sanguine favorisant ainsi l'infection d'autres tissus. Les particules virales ainsi libérées peuvent infecter les monocytes circulants et les polynucléaires neutrophiles, qui peuvent à leur tour transmettre le virus à des cellules non infectées. Les macrophages et les cellules dendritiques infectés disséminent le virus dans les tissus.

3.2. Latence et réactivation

Le CMVH persiste dans l'organisme à l'état latent comme tous les autres herpèsvirus. L'ADN viral a été mis en évidence dans de nombreux types cellulaires (cellules endothéliales, épithéliales ou encore cellules musculaires lisses) ce qui constitue de nombreux sites potentiels de latence. Ainsi, de nombreux organes hébergent le virus à l'état latent et peuvent être impliqués dans la transmission du virus lors de transplantation.

Le virus se réactive périodiquement chez le sujet immunocompétent, ce qui conduit à des épisodes d'excrétion intermittente de virus dans les sécrétions respiratoires, l'urine, le sperme, les sécrétions cervicales, qui sont ainsi des sources potentielles de transmission du virus.

4. Clinique

Les manifestations cliniques de l'infection à CMVH varient selon le statut immunitaire du sujet. Si l'infection est souvent asymptomatique chez le sujet immunocompétent, elle peut avoir des conséquences graves chez l'immunodéprimé ou dans le cadre d'infections materno-fœtales.

4.1. Manifestations cliniques chez le sujet immunocompétent

L'infection à CMVH reste généralement asymptomatique. Cependant, dans 8 à 10 % des cas, essentiellement à l'occasion d'une primo-infection, des manifestations cliniques peuvent apparaître. Chez l'adulte ou le grand enfant, la forme symptomatique la plus typique correspond à une fièvre isolée ou un syndrome pseudo-grippal avec fièvre persistante, asthénie, myalgies et adénopathies cervicales. La primo-infection à CMVH peut cependant aboutir à des manifestations cliniques moins fréquentes telles que des arthralgies et arthrites, colites ulcérales, pneumopathies, méningites aseptiques et myocardites. L'implication de la primo-infection à CMVH a aussi été mise en évidence dans 5 à 10 % des cas de syndrome de Guillain-Barré.

Sur le plan biologique, la primo-infection est souvent associée à une cytolyse hépatique, un syndrome mononucléosique (hyperlymphocytose avec présence de lymphocytes activés) et parfois une thrombopénie.

4.2. Infection materno-fœtale à CMVH

La survenue de primo-infection à CMVH pendant la grossesse représente un risque pour le fœtus qui est maximum si la primo-infection survient dans les trois premiers mois de la grossesse. Les anticorps maternels anti-CMVH ont un rôle protecteur contre la transmission intra-utérine mais sont sans effet sur l'infection constituée. La maladie congénitale associée au CMVH est difficile à identifier et le diagnostic n'est pas toujours posé. L'infection néonatale peut être sévère réalisant le tableau de la maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC) qui associe des signes d'infection systémique sévère (purpura, insuffisance hépatocellulaire) à une atteinte neurologique sévère (microcéphalie, spasticité, convulsions). Cette forme grave, atteignant moins de 5% des nouveau-nés infectés, se complique d'un décès de l'enfant dans 30% des cas et, en cas de survie, de séquelles neuro-sensorielles très sévères comme un retard mental, une surdité bilatérale et une chorioretinite. Dans les autres cas, l'atteinte est plus limitée, avec des signes cliniques moins sévères, et ne sera responsable de séquelles neuro-sensorielles que dans 30% des cas. Les nouveau-nés touchés par des infections asymptomatiques développent des séquelles auditives ou des atteintes neurologiques dans 5 à 15 % des cas. Ainsi, la majorité des enfants développant une infection asymptomatique *in utero* (85 à 95 %) présente une évolution normale (Figure 2).

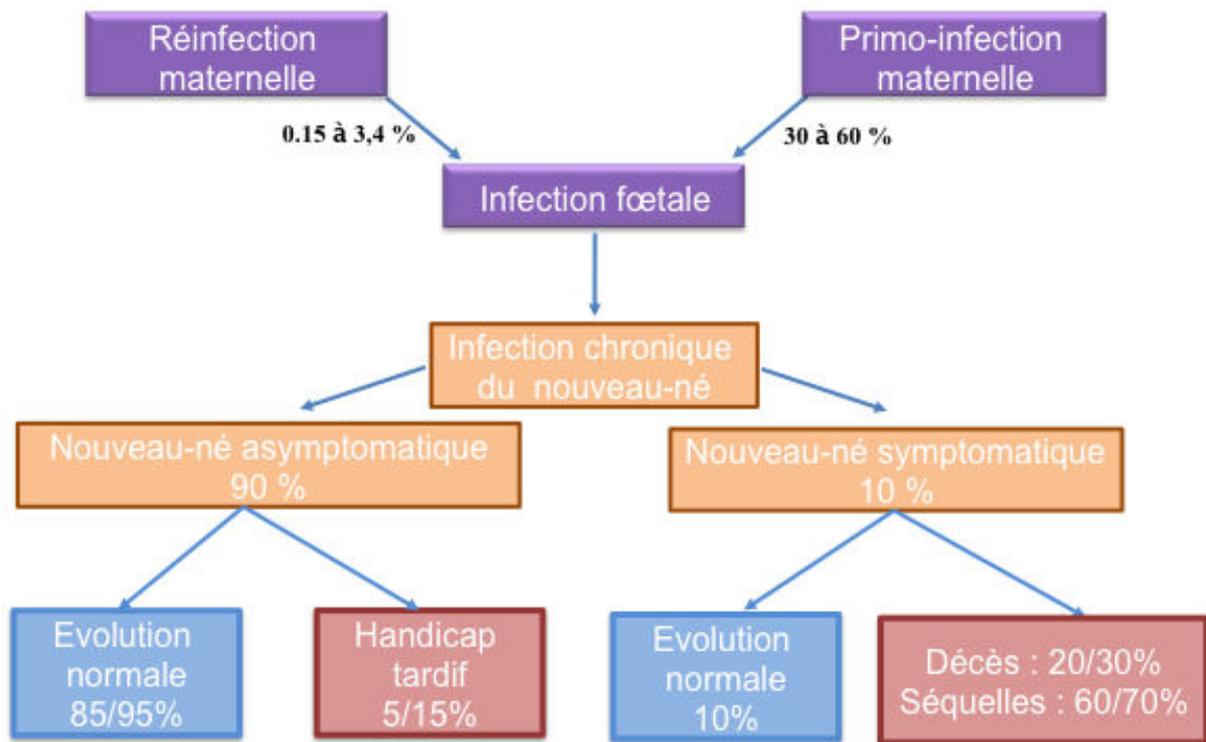


Figure 2: Transmission materno-fœtale du cytomégalovirus.

Mise à part la contamination *in utero* à l'origine des tableaux cliniques les plus sévères, le nouveau-né peut également être infectés au cours de l'accouchement au contact de sécrétions maternelles, puis plus tard par le lait maternel, ou par contact avec des sujets excréteurs. Cependant, dans ce cas, on observe une infection similaire à celle de l'enfant.

4.3. Manifestations cliniques chez le sujet immunodéprimé

La réponse immunitaire induite par la primo-infection à CMV aboutit à une immunisation du sujet qui limite les conséquences cliniques des infections secondaires dues à une souche exogène ou endogène. Les conséquences d'une infection à CMV au cours d'une immunodépression prolongée, liée à une co-infection par le VIH ou à un traitement immunosuppresseur, dans le cadre de transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, peut conduire, à terme, à une réactivation du CMV latent ou à l'infection par une souche exogène.

4.4. Infection à CMV au cours du SIDA

La majorité des patients infectés par le VIH est co-infectée par le CMV. La mise en place, depuis 1996, de la trithérapie antirétrovirale a permis de diminuer de près de 80 % l'incidence de la maladie à CMV. L'infection à CMV chez les sujets infectés par le VIH s'accompagne de manifestations cliniques variées dépendant de l'organe atteint. La manifestation clinique la plus fréquente est la rétinite à CMV. Ces manifestations cliniques surviennent chez les patients dont le taux de lymphocytes T CD4⁺ est inférieur à 100/mm³. Les atteintes neurologiques surviennent généralement lors des phases tardives de la maladie et peuvent toucher le système nerveux central (encéphalites, syndrome de Guillain-Barré,

méningoencéphalites ou encéphalites micronodulaires) ou du système nerveux périphérique (polyradiculonévrites lombosacrées, mononévrites, neuropathies périphériques douloureuses et myélites).

Le tableau clinique des atteintes digestives est dominé par des atteintes coliques asymptomatiques ou non : hémorragies digestives, diarrhées, voire colites pseudomembraneuses. Toutefois, les manifestations cliniques peuvent toucher tout le système digestif de la bouche à l'anus.

Des atteintes pulmonaires peuvent aussi survenir chez les sujets infectés par le VIH, de type pneumopathies interstitielles.

4.5. Infection à CMVH après greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques

Afin de limiter le risque de rejet du greffon, les patients transplantés reçoivent un traitement immunosuppresseur, qui va ainsi favoriser fortement la réplication du CMVH à partir d'infections d'origine exogène, d'une contamination par le greffon ou d'une réactivation d'une souche latente. Ainsi, l'infection à CMVH constitue-t-elle une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les transplantés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques. En l'absence de traitement antiviral préventif, elle survient dans les 3 premiers mois suivant la transplantation.

La conséquence directe est l'apparition de manifestations cliniques de l'infection ou maladie à CMVH due à la lyse des cellules induite par la réplication du virus. Des définitions sont devenues consensuelles: le patient asymptomatique développe une **infection à CMVH** lorsque la présence du virus est prouvée dans le sang circulant (virémie ou ADNémie). Lorsque l'infection est symptomatique, il s'agit de la **maladie à CMVH**. Lorsqu'elle associe fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, malaise, leucopénie $< 3500/\mu\text{L}$, lymphocytose atypique $\geq 5\%$, thrombocytopénie, élévation des transaminases > 2 fois la normale (sauf chez les transplantés hépatiques), on considère qu'il s'agit d'un **syndrome CMVH**. La maladie est dite **invasive** lorsqu'il y a dysfonction d'organe (excluant le rejet aigu de l'organe greffé) avec preuve de la présence virale dans cet organe (biopsie, lavage broncho-alvéolaire par exemple).

4.6. Transplantation d'organes solides

La prévalence des maladies à CMVH chez les transplantés atteint 30 % mais varie en fonction du degré et de la durée d'immunosuppression, en particulier l'administration d'anticorps anti-lymphocytaires mono- ou polyclonaux, de la survenue d'un ou plusieurs épisodes de rejet aigu conduisant à renforcer l'immunosuppression, de l'importance de la charge virale circulante, de l'existence de co-infections par les virus HHV-6 et HHV-7 et les infections bactériennes. L'infection peut être asymptomatique ou se manifester par un tableau qui associe, *a minima*, fièvre et neutropénie. On peut aussi retrouver des lymphadénopathies, une hépatite, une thrombocytopénie, une pneumonie, une atteinte gastro-intestinale (colite, gastrite), une pancréatite, une néphrite, une chorioretinite ou plus rarement une méningoencéphalite. La maladie à CMVH favorise le rejet de greffe et les surinfections bactériennes et fongiques.

Le statut sérologique du receveur avant la greffe détermine l'incidence et la sévérité des maladies. Le risque majeur est représenté par un receveur séronégatif recevant un organe

CMVH positif (D+/R-) qui pourra donc développer une primo-infection. Il en est de même dans le cas d'une transplantation d'un organe CMVH- chez un receveur séronégatif (D-/R-) subissant une contamination post-greffe (indépendante de la transplantation elle-même). Par ailleurs, la transplantation d'un greffon CMVH- ou CMVH+ chez un receveur séropositif (D-/R+ ou D+/R+) pourra être associée à une réactivation d'une souche endogène ou à une infection par une souche exogène.

4.7. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Après allogreffe de de cellules souches hématopoïétiques, l'infection à CMVH reste une cause majeure de morbidité et de mortalité. Le facteur majeur de risque d'infection et de maladie à CMVH est la séropositivité vis-à-vis du CMVH du receveur avant la greffe (R+), quel que soit le statut du donneur. Les autres facteurs sont la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), l'intensité du déficit immunitaire, et la greffe à partir d'un donneur non apparenté. La pneumonie interstitielle est la manifestation la plus sévère et la plus spécifique.

Tableau 1: Manifestations cliniques les plus fréquentes de l'infection à CMVH chez les patients immunodéprimés

	Transplantation d'organe solide	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	VIH+/SIDA
Effets directs	Fièvre /leucopénie	Pneumonie	Rétinite
	Pneumonie	Œsophagite, gastrite, entérocolite	Œsophagite, gastrite, entérocolite
	Œsophagite, gastrite, entérocolite	Plus rarement : encéphalite, rétinite, hépatite	Neuropathie périphérique, encéphalite
	Hépatite		Pneumonie
	Rétinite		Hépatite
Effets indirects	Perte de la fonction d'organe	Infections opportunistes	Progression stade SIDA
	Sténose coronaire accélérée (greffe de cœur)	Mortalité augmentée	
	Infections opportunistes		
	Rejet de greffe		

5. Diagnostic virologique

5.1. Diagnostic indirect

Le diagnostic indirect ou sérologique repose sur la recherche d'anticorps de classes IgG ou IgM dans le sérum. Il existe plusieurs techniques sérologiques rapportées dans la littérature, les tests ELISA ou EIA étant les techniques les plus utilisées. La performance des tests ELISA dépend des trousse. Pour la détection des IgM, les techniques d'immunocapture sont à privilégier car elles limitent le risque de réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde.

Le diagnostic de primo-infection repose idéalement sur la mise en évidence d'une séroconversion. Cependant, en l'absence d'un sérum précoce, la détection des IgM est un apport indispensable pour le diagnostic tout en sachant que leur présence ne permet pas d'envisager la primo-infection avec certitude. En effet, une réapparition des IgM peut être détectée lors d'une réactivation d'un virus latent ou lors d'une réinfection. Ainsi, lorsque le diagnostic de primo-infection est indispensable (par exemple chez la femme enceinte), la mesure de l'indice d'avidité des anticorps de type IgG doit être effectuée. Cette technique permet de distinguer les IgG de faible avidité, synthétisées lors d'une primo-infection, des IgG de forte avidité, synthétisées lors des infections secondaires ou anciennes. Son principe repose sur une étape de lavage à l'urée qui permet de décrocher les IgG de faible avidité.

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

5.2. Diagnostic direct

5.2.1. Prélèvements

Le virus entier, son génome ou ses antigènes sont recherchés principalement dans le sang mais aussi dans divers échantillons tels que les urines, la salive, les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), le liquide céphalo-rachidien (LCR), les biopsies, le liquide amniotique, les tissus fœtaux.

Le sang est prélevé sur un anticoagulant (héparine pour la culture, EDTA pour la recherche d'acides nucléiques) et acheminé rapidement au laboratoire à température ambiante. Quand ils sont destinés à l'isolement viral en culture cellulaire, les échantillons cliniques autres que le sang sont recueillis dans un milieu de transport, puis immédiatement acheminés au laboratoire pour y être rapidement mis en culture

5.2.2. Examen cytologique

L'examen cytologique peut être effectué à partir de coupes de biopsies, de frottis, ou après cyto centrifugation ou étalement sur lame de liquides biologiques tels les lavages broncho-alvéolaires (LBA) ou le liquide amniotique. Les cellules infectées *in vivo* sont de grande taille et possèdent des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques. L'aspect le plus

caractéristique est "l'inclusion en œil de hibou", qui est une volumineuse inclusion intranucléaire séparée de la membrane nucléaire par un halo clair (Figure 3).

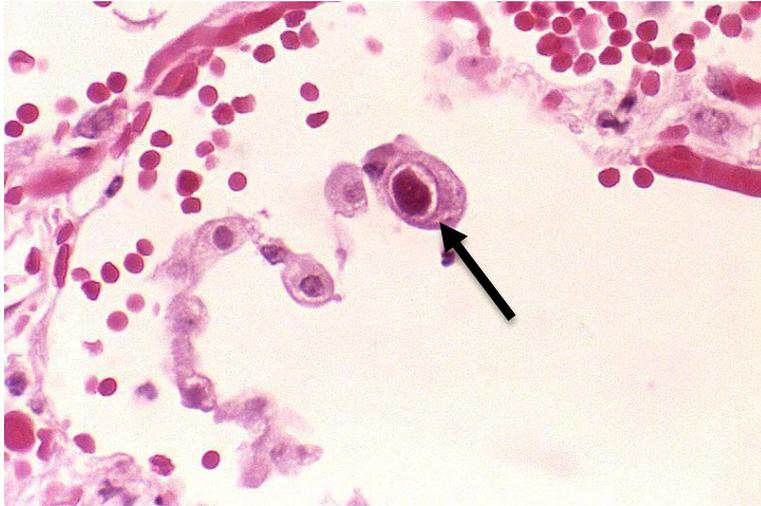


Figure 3 : Aspect caractéristique en œil de hibou d'une cellule infectée par le CMVH (épithélium respiratoire). CDC Public Health Image Library. Image credit: CDC/Dr. Edwin P. Ewing, Jr. (PHIL #958), 1982.

5.2.3. Isolement viral en culture cellulaire

La culture cellulaire est la technique historique. Même si son délai de réalisation et son manque de sensibilité n'en font plus une technique diagnostique de premier choix, elle garde néanmoins toute sa place car elle est la seule permettant de disposer des souches virales, de les caractériser et de réaliser des antivirogrammes.

Elle consiste en l'inoculation des prélèvements sur des fibroblastes embryonnaires humains de poumon (cellules MRC-5). L'effet cytopathique (ECP) apparaît en 8 à 20 jours mais parfois plus tardivement. Il est constitué de foyers dont l'extension suit le grand axe des fibroblastes, ces derniers augmentant de volume et devenant réfringents. L'aspect caractéristique est décrit classiquement à foyers en « banc de poissons » (Figure 4).



Figure 4: Isolement du CMVH en culture virale. L'effet cytopathique observé du CMVH est classiquement décrit à foyers en « banc de poissons». (photo Dr Sébastien Hantz, CHU Limoges)

5.2.4. Diagnostic par biologie moléculaire

Le diagnostic par biologie moléculaire se fait aujourd'hui dans l'immense majorité des cas par PCR en temps réel permettant une quantification de la charge virale avec l'utilisation d'une gamme externe. La quantification de la charge virale permet d'évaluer la cinétique de l'expression virale chez un sujet et ainsi d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique, tout particulièrement chez le sujet transplanté.

Cette PCR peut être effectuée à partir d'un prélèvement périphérique de sang total sur EDTA mais est également applicable au plasma ou au sérum ainsi qu'à tout liquide biologique de l'organisme (salive, urines, LBA). Dans le sang circulant, on peut rechercher l'ADN du CMVH dans les différents compartiments : plasma, leucocytes ou sang total. En pratique, le sang total est le compartiment le plus utilisé en France. Les résultats peuvent diverger pour un même échantillon suivant les méthodes utilisées. Ainsi il est fortement recommandé de réaliser une surveillance par le même laboratoire pour un patient donné. Le seuil de détection varie entre 150 et 1000 UI/mL. Un taux supérieur à 1000 UI/mL est retrouvé lors d'une infection active après transplantation.

Le virus latent est présent dans de nombreuses cellules et les résultats des PCR doivent être interprétés en fonction du contexte clinique, de l'examen anatomopathologique ou de la culture virale témoignant de la présence de virus infectieux. La détection d'une charge virale élevée dans le LBA (dans les pneumonies à CMVH) ou dans les biopsies digestives (colites ou rectites à CMVH) constitue un indicateur de répllication virale locale.

En cas de traitement prolongé ou de sous-dosage, des souches porteuses de mutations de résistance aux antiviraux peuvent émerger chez les patients immunodéprimés. Ainsi, devant une charge virale persistante sous traitement antiviral, il est recommandé de demander une recherche de mutations de résistance par séquençage des gènes cibles des antiviraux.

Dans le cas de l'infection congénitale à CMVH, une PCR quantitative est réalisée sur liquide amniotique prélevé lors d'une amniocentèse permet de prouver l'infection du fœtus. Parallèlement le liquide peut être mis en culture pour isoler la souche. Lorsqu'une amniocentèse n'est pas envisageable (absence de signes échographiques malgré une séroconversion maternelle pendant la grossesse), une recherche de virus dans les urines ou la salive par PCR ou mise en culture doit être pratiquée chez le nouveau-né dans les premiers jours de vie. En effet, un échantillon prélevé trop tardivement et détecté positif ne permettra pas de conclure à l'origine congénitale de l'infection, une contamination périnatale ou post-natale pouvant être évoquées dans ce contexte.

6. Traitement antiviral

6.1. Molécules antivirales

6.1.1. Inhibiteurs de l'ADN polymérase virale

Trois molécules sont disponibles pour le traitement des infections à CMVH : un analogue nucléosidique, le ganciclovir [GCV] (Cymevan[®]) et sa prodrogue le valganciclovir [VGCV] (Roalcyte[®]), un analogue nucléosidique monophosphaté le cidofovir [CDV] (Vistide[®]), et un analogue de pyrophosphate inorganique, le foscarnet [FOS] (Foscavir[®]). Le GCV nécessite une étape de primophosphorylation par la kinase virale UL97 pour être actif. Ces molécules présentent une toxicité hématologique pour le GCV et rénale pour le CDV et le FOS, compliquant leur utilisation au long cours.

L'aciclovir [ACV] (Zovirax[®]) et sa prodrogue le valaciclovir [VACV] (Zelitrex[®]) peuvent éventuellement être utilisés uniquement en prophylaxie. Toutes ces molécules inhibent l'activité de l'ADN polymérase virale UL54 et sont donc sans action sur le virus latent (Figure 5).

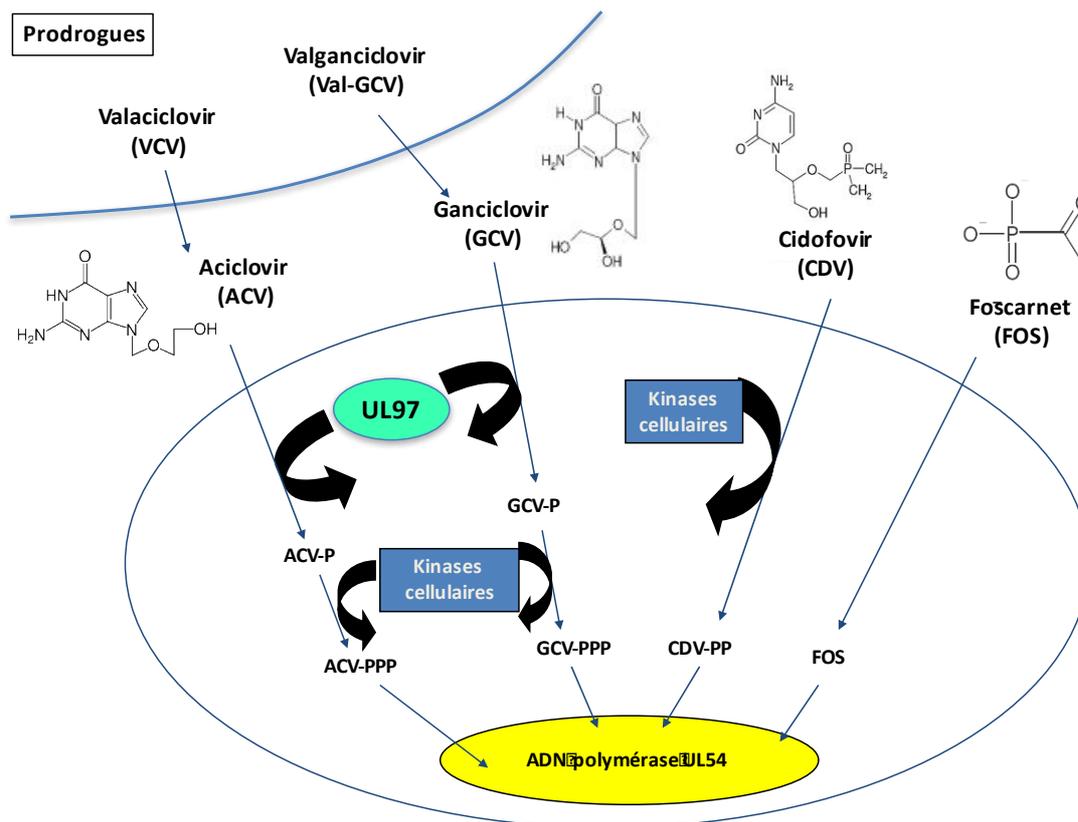


Figure 5 : Mode d'action des inhibiteurs de l'ADN polymérase virale UL54. (D'après Hantz et al. Traitement des infections à cytomegalovirus. Médecine thérapeutique. 2009, 15 : 211-222)

6.1.2. Immunoglobulines intraveineuses

Les immunoglobulines sont parfois proposées seules ou en association avec la chimiothérapie antivirale sous forme d'immunoglobulines polyvalentes ou d'immunoglobulines spécifiques anti-CMVH.

6.2. Stratégies thérapeutiques des infections à CMVH

6.2.1. Prise en charge de l'infection materno-fœtale

Les femmes au contact des jeunes enfants sont les plus exposées, du fait de l'excrétion abondante et prolongée du virus dans les urines et dans la salive. Ainsi, la prévention de l'infection congénitale repose sur des règles simples d'hygiène visant à éviter le contact avec la salive, les urines, et en pratique tout liquide biologique de l'enfant pour éviter à la mère de se contaminer au cours de sa grossesse. Cependant ces règles assez astreignantes sont difficiles à appliquer en pratique.

6.2.2. Traitement de l'infection fœtale

A ce jour, aucun traitement pendant la grossesse n'a été validé mais deux pistes thérapeutiques basées l'une sur l'utilisation d'antiviraux (VACV), l'autre sur l'administration d'immunoglobulines spécifiques, sont en cours d'étude.

6.2.3. Traitement du nouveau-né infecté

A ce jour, les indications du traitement des nouveau-nés infectés *in utero* sont restreintes aux nouveau-nés sévèrement atteints, notamment ceux présentant une atteinte neurologique. Le traitement par du VGCV en suspension buvable à raison de 16 mg/kg/jour en 2 prises sur une durée de 6 semaines a une bonne biodisponibilité chez le nouveau-né et ne se complique que rarement de neutropénie grave.

6.3. Traitement de l'infection à CMVH chez les patients immunodéprimés

6.3.1. Au cours de l'infection par le VIH

La prophylaxie primaire chez les sujets ayant moins de 50 CD4+/mm³ n'est pas recommandée de façon systématique, mais ces patients doivent être alertés sur la nécessité de signaler tout trouble visuel et doivent bénéficier d'examens réguliers du fond d'œil.

Le traitement d'attaque de la rétinite à CMVH repose sur l'utilisation d'un antiviral par voie générale (GCV, VGCV, FOS ou CDV) associé ou non à des injections intravitréennes d'antiviral.

6.3.2. Après transplantation d'organe, de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques.

Traitement préventif

Le traitement préventif est administré selon deux modalités. Le traitement prophylactique vise à prévenir la survenue de l'infection à CMVH chez les receveurs les plus à risque tandis que le traitement préemptif tend à prévenir l'apparition de manifestations cliniques de maladie à CMVH chez un receveur qui a développé une infection active à CMVH.

➤ *Traitement prophylactique*

La prophylaxie est très largement utilisée et repose actuellement essentiellement sur l'utilisation du VGCV à raison de 450 mgx2/jour. Cette prophylaxie est préconisée pendant au moins 90 jours suivant la greffe notamment en transplantation d'organe.

➤ *Traitement préemptif*

Le traitement préemptif est entrepris lorsque le diagnostic d'infection active a été porté et que le niveau de répllication virale évalué par PCR expose le receveur au risque de développer à court terme une maladie à CMVH. Il repose sur l'administration par voie intraveineuse (IV) de GCV à la dose de 5 mg/kg/12h ou de VGCV, à la dose de 900 mg/12h jusqu'à la négativation des tests.

Traitement curatif

Le traitement antiviral spécifique dépend des manifestations cliniques. Il consiste en première intention en l'administration pendant 2 à 4 semaines de VGCV (2 x 900mg/j) ou de GCV IV (5mg/kg/12h), associée si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur.

Suivant le type de maladie à CMVH touchant le sujet et son niveau de reconstruction immunitaire, un traitement d'entretien peut être nécessaire pour éviter le risque de rechute dans un délai de 20 à 30 jours après le traitement d'attaque.

7. Prophylaxie - vaccination

A ce jour, malgré de nombreuses stratégies vaccinales évaluées (vaccin recombinant à base de glycoprotéine d'enveloppe gB, vaccin vivant atténué...), aucun essai n'a permis de mettre en évidence une efficacité vaccinale suffisante pour permettre d'envisager la mise en place d'une vaccination. De plus, il conviendra également de définir la stratégie vaccinale la plus pertinente en termes de population cible afin de réduire l'impact de l'infection à CMVH.

8. Points clefs à retenir

- Le CMVH est un herpèsvirus ubiquitaire de transmission interhumaine stricte.
- L'infection à CMVH est généralement asymptomatique ou pauci-symptomatique chez l'immunocompétent.
- Les patients immunodéprimés présentent un risque de développer une maladie à CMVH avec atteinte d'organe.

- L'infection materno-fœtale est la première cause virale de malformation congénitale et demeure difficile à prévenir.
- La PCR quantitative (charge virale CMVH) est l'outil de surveillance des patients immunodéprimés et permet le diagnostic de maladie à CMVH et de l'atteinte congénitale.
- Les traitements antiviraux actuels sont limités et présentent des toxicités hématologiques et rénales, contre-indiquant leur utilisation chez la femme enceinte et limitant leur utilisation sur de longue durée, avec risque d'émergence de mutation résistance.