

CYTOMEGALOVIRUS

DEFINITION

Les cytomégalovirus font partie de la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Betaherpesvirinae*. Ils sont caractérisés par une étroite spécificité d'espèce. Le cytomégalovirus humain, CMV ou Herpès virus humain 5 (HHV5), n'est pas morphologiquement différent des autres herpès virus. Les virions mesurent environ 150 nm et sont enveloppés. Le génome est un ADN bicaténaire linéaire de grande taille. La réplication virale est intranucléaire. Après la primo-infection, le CMV s'établit à l'état latent comme tous les *Herpesviridae*. Les sites de latence sont encore mal connus, probablement multiples (leucocytes périphériques, moelle osseuse, macrophages...). La réactivation survient à l'occasion d'une baisse de l'immunité cellulaire. La présence d'anticorps n'empêche pas la réactivation, ni la réinfection par une nouvelle souche de CMV.

BIOPATHOLOGIE

■ EPIDEMIOLOGIE

Le réservoir de virus est strictement humain. En France, 50 % environ des adultes possèdent des anticorps contre le CMV. Chez le sujet infecté, le virus est présent dans les leucocytes circulants. Il peut être excrété de façon asymptomatique et prolongée dans la salive, l'urine, les sécrétions génitales, le lait maternel. Le CMV est relativement fragile dans le milieu extérieur. La contamination se fait par contact direct : voie respiratoire (aérosol), sexuelle, transfusion de sang non déleucocyté, greffe d'organe. La transmission materno-fœtale est possible, quel que soit l'âge de la grossesse.

■ CLINIQUE

Son expression dépend de l'état immunitaire du sujet infecté.

■ Primo-infection chez le sujet immunocompétent

L'infection cytomégale est asymptomatique dans la grande majorité des cas. Elle peut cependant se traduire par un tableau de fièvre prolongée avec syndrome mononucléotique, accompagné fréquemment d'une atteinte hépatique biologique et de nombreuses anomalies immunologiques transitoires (facteur rhumatoïde, anticorps anti-organes). La survenue d'une polyradiculonévrite a été décrite, mais elle est rare.

Le syndrome mononucléotique post-transfusionnel, débutant 3 à 5 semaines après transfusion massive, est devenu exceptionnel depuis l'utilisation de produits sanguins déleucocytés.

■ Transmission materno-fœtale et infection périnatale

L'atteinte par le CMV est probablement la plus fréquente des infections materno-fœtales dans le monde. Son incidence est estimée à 0,5 à 3 % des naissances. Le passage transplacentaire s'effectue lors de la virémie maternelle, qui accompagne l'infection cytomégale active.

Le risque est majeur lorsqu'une primo-infection, le plus souvent silencieuse, survient au cours du premier trimestre de la grossesse. L'infection est transmise au fœtus dans 1/3 des cas. Elle peut conduire à la mort *in utero*. Lorsque la grossesse est menée à terme, moins de 10 % des nouveau-nés présentent des symptômes. La maladie des inclusions cytomégales généralisée, forme septicémique gravissime souvent associée à une encéphalite, est heureusement rare. Elle est létale dans 30 % des cas. La majorité des enfants survivants gardent de lourdes séquelles, en particulier neurologiques (microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes, chorio-rétinite). Plus de 10 % des enfants asymptomatiques à la naissance vont développer des séquelles neuro-sensorielles et/ou psychiques dans les deux premières années.

La transmission fœtale au décours d'une réactivation cytomégale maternelle est beaucoup moins fréquente (moins de 5 %), le plus souvent sans conséquences cliniques. Il existe cependant un risque avéré d'anomalies neuro-sensorielles (surdité) survenant dans les deux premières années de vie.

Enfin, la réinfection maternelle par une nouvelle souche virale, antigéniquement différente du virus endogène, est rare, mais peut être à l'origine d'une infection congénitale sévère.

L'infection périnatale est la conséquence de la contamination du nouveau-né, soit au cours de l'accouchement, soit lors de l'allaitement ou des soins de maternage. Elle est le plus souvent bénigne.

■ Transmission après allogreffe d'organe ou de moelle

Du fait de la persistance du CMV à l'état latent dans cellules et les organes du donneur, la contamination du receveur est possible. Elle est, de plus, favorisée par le traitement immunosuppresseur. En l'absence de prévention, une infection cytomégale peut survenir chez plus de la moitié des transplantés. L'apparition insidieuse d'un syndrome fébrile de type pseudogrippal est un signe d'alerte. S'il s'agit d'un receveur CMV-séronégatif, la primo-infection peut prendre un caractère redoutable (pneumopathie interstitielle après transplantation médullaire, souvent mortelle en l'absence de traitement). L'infection cytomégale peut en outre favoriser le rejet et augmenter le risque de surinfection.

■ Infection cytomégale et SIDA

Complication majeure de l'état d'immunodépression générée par l'infection à VIH (rétinite, ulcérations

digestives, atteintes neurologiques), le risque d'infection cytomégaly a considérablement diminué depuis l'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs.

INDICATIONS DE LA RECHERCHE

- Diagnostic étiologique d'un syndrome mononucléosique.
- Exploration d'un syndrome fébrile chez le transplanté ou la femme enceinte.
- Exploration d'un syndrome neurologique, d'une pneumopathie ou d'une symptomatologie digestive chez le sujet immunodéprimé.
- Surveillance de la femme enceinte.
- Exploration d'une anomalie fœtale.
- Diagnostic étiologique d'une pathologie congénitale (forme septicémique, forme localisée).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Statut immunitaire, séropositivité VIH éventuelle, état de grossesse, anomalies échographiques, signes cliniques, type et début de la symptomatologie.

METHODES DE DIAGNOSTIC

■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ Examen histo-cytologique

Il s'agit de la mise en évidence par coloration de cellules de grande taille (cytomégaly) montrant des inclusions nucléaires (cellules «en œil de poisson»). Il peut avoir un intérêt pour l'étude des biopsies tissulaires.

■ Détection d'antigènes viraux dans les cellules du prélèvement

Elle est réalisée par immunofluorescence, éventuellement immunoperoxydase, par exemple sur des cellules recueillies par lavage broncho-alvéolaire et sur coupes histologiques. On utilise souvent des anticorps monoclonaux dirigés contre des antigènes apparaissant précocement au cours du cycle réplcatif du CMV. On peut quantifier l'antigénémie en appréciant le pourcentage de polynucléaires du sang circulant hébergeant la protéine pUL83 (pp65) par marquage à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique. C'est une méthode rapide mais qui doit être effectuée dans les quelques heures qui suivent le recueil pour en garantir la fiabilité.

■ Détection du génome viral

Elle est le plus souvent réalisée par PCR à partir des leucocytes du sang circulant, éventuellement du plasma ou du sérum, du LCR ou de biopsies tissulaires. La détection de l'ADN cytomégaly dans le liquide amniotique signe la contamination materno-fœtale. La quantification de la charge virale circulante (ADNémie) par PCR en temps réel permet de juger de l'évolutivité potentielle de l'infection et de suivre l'efficacité du traitement. La technologie NASBA a été proposée pour détecter les ARN messagers tardifs, dont la présence est un marqueur de l'infection active.

■ Isolement viral

Le CMV n'est cultivable que sur fibroblastes embryonnaires humains. L'apparition des lésions cellulaires est lente (10 à 30 jours). On peut accélérer la recherche par centrifugation du prélèvement sur la monocouche cellulaire, puis après 48 à 72 heures, révélation de la présence du CMV par un anticorps monoclonal marqué (fluorescence ou peroxydase) dirigé contre des antigènes très précoces.

Cette méthode est habituellement utilisée pour la recherche du CMV dans l'urine. Son usage est limité pour la virémie, en raison de la toxicité fréquente de l'inoculum pour la monocouche cellulaire. On lui préférera dans ce cas la détermination de l'antigénémie pp65 ou de la charge virale.

■ DIAGNOSTIC INDIRECT

La recherche des anticorps totaux ou des anticorps IgG peut être réalisée par agglutination passive et par ELISA. Une séroconversion signe l'existence d'une primo-infection. La présence d'anticorps à taux globalement stable indique un contact antérieur avec le CMV, avec, corollairement, portage du virus à l'état latent. La détection des anticorps IgM, de préférence par technique d'immunocapture réputée moins exposée aux interférences, est un indicateur de primo-infection récente ou d'infection active. Il faut cependant toujours se méfier de l'existence d'une réactivité non spécifique (infection à EBV par exemple), surtout dans les valeurs faibles. La mise en évidence d'anticorps IgM dans le sang fœtal prélevé par cordocentèse peut être un bon indicateur de l'infection cytomégaly *in utero*.

La mesure de l'indice d'avidité des anticorps repose sur la détermination des anticorps IgG avant et après traitement du complexe antigène-anticorps par une solution concentrée d'urée. Un indice d'avidité élevé exclut l'existence d'une primo-infection cytomégaly récente.

INTERPRETATION

■ DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION CYTOMÉGALIQUE

Le meilleur critère est la mise en évidence d'une

séroconversion. La présence d'anticorps IgM est un signe d'alerte mais ils peuvent être détectés au cours de l'infection secondaire. Il faut aussi tenir compte de l'éventualité d'une positivité non spécifique. La mesure de l'avidité des anticorps peut aider dans certains cas à différencier infection primaire et réactivation. Cette recherche est particulièrement indiquée chez la femme enceinte. Dans ce cas, il faut si possible disposer d'un sérum prélevé le plus précocement possible après le début de la grossesse.

■ DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION ACTIVE

La sérologie est en règle générale peu contributive, surtout chez le sujet immunodéprimé. Il faut avoir recours à la recherche des marqueurs de réplication virale (surtout antigénémie et ADNémie). Chez les patients allogreffés, une surveillance systématique doit être instaurée après la transplantation pour détecter aussi rapidement que possible une infection cytomégalytique débutante.

La simple détection du virus ou de ses composants au niveau d'un site anatomique ou dans un liquide biologique doit toujours être relativisée et discutée en fonction du contexte clinique et du terrain immunitaire.

■ DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION MATERNO-FŒTALE

En cas de suspicion de primo-infection cytomégalytique en cours de grossesse, ou sur constatation d'anomalies échographiques (ventricules cérébraux, anses intestinales), la recherche du virus et surtout de l'ADN-CMV par PCR dans le liquide amniotique est indiquée. Le prélèvement ne doit pas être réalisé avant la 21^e semaine d'aménorrhée et au moins 6 semaines après la date de la primo-infection maternelle si celle-ci peut être évaluée. La quantification de la charge virale dans le liquide amniotique pourrait aider à apprécier la gravité potentielle de l'atteinte fœtale.

La détection d'IgM anti-CMV dans le sang fœtal à partir de la 17^e semaine d'aménorrhée est possible et peut constituer un appoint à la recherche virale dans le liquide amniotique.

Chez le nouveau-né, l'isolement d'un CMV dans les urines dans les deux premières semaines de vie démontre l'infection acquise in utero. Au-delà de 3 semaines, il peut s'agir d'une contamination périnatale.

■ DÉTERMINATION DU STATUT SÉROLOGIQUE VIS-À-VIS DU CMV

La détection isolée d'anticorps IgG témoigne d'un contact passé avec le virus. En cas d'absence d'anticorps, on peut repérer les femmes enceintes et les receveurs de greffe, CMV-séronégatifs, qui risquent donc une primo-infection, en vue de prendre les mesures prophylactiques adéquates. On peut aussi sélectionner les donneurs de sang CMV-séronégatifs pour transfuser les sujets à risque (transplantés, femmes enceintes, nouveau-nés) séronégatifs.

La détermination du statut sérologique n'est pas actuellement recommandée à titre systématique chez la femme enceinte.

TRAITEMENT

■ CURATIF

Trois antiviraux peuvent être actuellement utilisés : le ganciclovir, le cidofovir et le foscarnet sont uniquement virostatiques et n'ont aucune action sur la latence du CMV. Par conséquent, il est nécessaire d'instaurer un traitement d'attaque de 3 semaines, suivi d'un traitement d'entretien prolongé. Du fait de leur toxicité (hématologique pour le ganciclovir, rénale pour les deux autres), il faut en limiter l'emploi aux infections graves de l'immunodéprimé dont l'étiologie cytomégalytique a été prouvée. Des mutants viraux résistants à ces drogues ont été décrits.

L'administration de gammaglobulines à forte dose peut permettre de diminuer l'intensité des symptômes.

■ PREVENTIF

Il n'existe pas encore de vaccin contre le cytomégalytique.

■ AU COURS DE LA GROSSESSE

Du fait de l'excrétion fréquente et prolongée de CMV dans l'urine et la salive des enfants en bas âge (crèche, garderie, services de pédiatrie), les femmes enceintes dépourvues d'anticorps anti-CMV qui sont à leur contact doivent prendre des précautions particulières : se laver fréquemment les mains après chaque change, ne pas partager d'ustensiles de repas, ne pas goûter le biberon, ne pas partager d'objets ou de linge de toilette, éviter d'embrasser l'enfant sur la bouche... Ces précautions doivent être respectées jusqu'à l'accouchement.

■ TRANSMISSION PAR LE SANG OU LES PRODUITS SANGUINS LABILES

La filtration de ces produits de façon à éliminer les leucocytes est systématique. Elle est couplée à la sélection de donneurs CMV-séronégatifs pour la transfusion des sujets à risque de développer une primo-infection cytomégalytique sévère. La sélection de donneurs d'organes greffe CMV-séronégatifs serait souhaitable, mais elle n'est envisageable en pratique.

■ PREVENTION APRES ALLOGREFFE

Le valaciclovir, le ganciclovir ou l'une de ses prodrogues, le valganciclovir, peuvent être utilisés, de même que les gammaglobulines.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Révir, Référentiel en virologie médicale, *cytomégalytique*, Société Française de Microbiologie, *Infections virales au cours de la grossesse*. 2007, 2^e ed, Vivactis plus Edition.

■ *Cytomégalytique*, Rev Fr Lab 2002; 33/345:21-62.