

Cytomégalo­virus

Le cytomégalo­virus (CMV), aussi appelé herpès virus humain type 5 (HHV5), est l'agent d'une infection commune chez l'homme. Peu pathogène chez l'hôte immunocompétent, il est responsable d'infections sévères chez l'immunodéprimé et chez le fœtus ou le nouveau-né lorsqu'il atteint la femme enceinte. Sa dénomination provient de la maladie des inclusions cytomégali­ques (ICM), expression chez le nouveau-né d'une infection anténatale.

Agent causal

Ce virus, strictement humain, appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous famille des *Bêtaherpesvirinae*, à côté des virus HHV6 et HHV7. C'est un virus enveloppé de 180 à 200 nm de diamètre. L'enveloppe dérive des membranes cellulaires et porte les glycoprotéines virales. Elle protège une nucléocapside de symétrie icosaédrique de 162 capsomères. Entre l'enveloppe et la capside se trouve le tégument, constitué d'au moins 7 protéines dont la protéine pp65. Au sein de la capside, un ADN de 235 kb, bicaténaire et linéaire, est organisé en deux régions uniques, UL et US, séparées et encadrées de régions répétées. L'orientation des deux régions UL et US l'une par rapport à l'autre donne naissance à quatre isomères différents. Le génome contient plus de 200 cadres de lecture ouverts codants, pour seulement une trentaine de protéines de structures présentes dans le virion mature. L'homologie de séquence des souches de CMV entre elles est supérieure à 90 % et seule la réalisation d'un profil de restriction permet leur différenciation.

Physiopathologie

Le cycle de multiplication virale est long, de 96 à 120 heures. Le virus se fixe à la surface de la cellule par l'intermédiaire de la glycoprotéine B, et l'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire, permettant à la capside de pénétrer dans le cytoplasme en libérant ses protéines de tégument. Après transport de la nucléocapside vers le noyau et décapsidation, l'ADN viral entre dans le noyau et se circularise. La transcription et la réplication du génome viral commencent. Trois phases se succèdent : très précoce (IE ou *immediate early*), précoce (E ou *early*) et tardive (L ou *late*). À la phase très précoce sont synthétisées des protéines de régulation agissant sur leur propre synthèse, sur le déroulement des autres phases et inhibant la transcription des gènes cellulaires, à la phase précoce des protéines de structure et des protéines intervenant dans la réplication de l'ADN viral. Les protéines tardives,

synthétisées après la réplication virale, sont pour la plupart des protéines de structure qui entrent dans l'assemblage des capsides virales. Celles-ci vont s'envelopper dans le feuillet interne de la membrane nucléaire, rejoindre le cytoplasme où elles acquièrent le tégument, et sont libérées par la mort de la cellule.

Après une incubation de 2 à 4 semaines, la primo-infection s'accompagne d'une phase de virémie asymptomatique. La dissémination à tous les organes est hématogène par la fraction leucocytaire du sang. Tout organe peut être infecté car les cellules cibles de ce virus (cellules endothéliales, épithéliales et fibroblastiques) ont une distribution ubiquitaire dans l'organisme. Le virus est excrété dans la salive, les larmes, les sécrétions bronchiques, les urines, les selles, le lait, le sperme, les sécrétions cervicovaginales, etc. Cette élimination peut être prolongée (plusieurs semaines à plusieurs mois, en particulier chez l'enfant).

Chez l'immunocompétent, les cellules infectées sont éliminées mais le virus reste latent, contrôlé par le système immunitaire, au niveau d'un certain nombre de sites : monocytes circulants, progéniteurs de la moelle osseuse, cellules endothéliales des gros vaisseaux. Les réactivations virales sont fréquentes, associées à une nouvelle dissémination sanguine et à une nouvelle phase d'excrétion virale potentiellement prolongée.

Épidémiologie

Du fait de sa grande fragilité dans le milieu extérieur et grâce à la possibilité d'excrétion asymptomatique prolongée, la transmission du CMV est toujours interhumaine directe, par voie aérienne, par contact étroit intrafamilial, par voie sexuelle, par transfusion de sang non déleucocyté, par transplantation d'organe, par transmission materno­fœtale.

Le CMV est un virus ubiquitaire. La séroprévalence des anticorps anti-CMV dans une population est inversement proportionnelle à son niveau socioéconomique et sanitaire. La transmission a lieu dans la petite enfance dans les pays en voie de développement et 100 % des adultes jeunes y sont porteurs d'anticorps. En France comme dans bon nombre de pays européens, à peu près 50 % des jeunes adultes sont immunisés contre le CMV, et il existe deux pics d'infection :

- le premier dans la petite enfance, favorisé par la vie en collectivité ; 80 % des enfants séronégatifs vivant en collectivité s'infectent rapidement au contact d'autres enfants excréteurs asymptomatiques de virus dans la salive ou les urines ;
- le second entre 15 et 30 ans : il correspond le plus souvent à une transmission sexuelle ou à un contact avec de jeunes enfants excréteurs.

Clinique

— Infection à CMV chez le sujet immunocompétent

La primo-infection est le plus souvent asymptomatique, en particulier chez l'enfant. Elle peut se manifester par un syndrome mononucléosique associant fièvre prolongée, diarrhée, arthralgies, érythème, hépatite biologique, splénomégalie. Les autres formes cliniques sont plus rares : pneumopathie, myocardite, hépatite ictérique, ulcérations gastrointestinales, anémie hémolytique, thrombopénie, glomérulonéphrite, méningo-encéphalite, polyradiculonévrite de Guillain-Barré. Les réactivations ne sont habituellement pas symptomatiques chez l'immunocompétent.

— Infection à CMV chez les patients transplantés

Chez le sujet transplanté d'organe ou de moelle, trois situations peuvent s'observer :

- une primo-infection chez un receveur séronégatif, transmise dans plus de 80 à 90 % des cas par le greffon et dans 10 à 20 % des cas par transfusion ;
- une réinfection chez un receveur déjà séropositif par une nouvelle souche de CMV apportée par le greffon ;
- une réactivation du virus latent. C'est la situation la plus fréquente.

Une maladie à CMV se produit chez les deux tiers des transplantés, tous organes confondus. Elle est favorisée par la profondeur de l'immunosuppression et par des facteurs liés à l'hôte. Elle survient 1 à 4 mois après la greffe et peut être asymptomatique, deux fois sur trois en cas de primo-infection, dans 40 % des réinfections mais dans moins de 20 % des réactivations. On peut constater une fièvre prolongée isolée, associée ou non à des myalgies, des arthralgies, une thrombocytopénie, une hépatite cytolytique, des ulcérations coliques, une chorioretinite. La pneumopathie interstitielle à CMV est la complication majeure de la greffe de moelle, survenant chez environ 20 % des receveurs avec une mortalité de 90 % sans traitement.

De plus, l'infection à CMV favorise l'immunosuppression, aggrave le risque d'autres infections opportunistes, et faciliterait la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

— Infection à CMV chez les patients infectés par le VIH

Au cours du sida, les maladies à CMV sont associées à un déficit immunitaire profond (moins de 100 CD4/mm³), avec principalement des atteintes oculaires (rétinites), digestives (œsophagites, colites, rectosigmoïdites,

atteintes de l'arbre biliaire) et neurologiques (neuropathies multifocales progressives, polyradiculonévrites, encéphalites, etc.). Les pneumopathies interstitielles sont rares. Depuis l'avènement de la trithérapie antirétrovirale, l'incidence de la maladie a diminué de plus de 80 %.

— Infection à CMV chez la femme enceinte et le nouveau-né

Le CMV est la première cause d'infection virale congénitale dans le monde, avec 0,4 à 2,3 % des nouveau-nés infectés, viruriques à la naissance. Cela concernerait environ 1 300 nouveau-nés en France tous les ans.

La transmission materno-fœtale est liée au passage transplacentaire du virus au moment de la virémie maternelle. C'est au cours des primo-infections maternelles que le taux de transmission au fœtus est le plus important, de 35 à 50 %. Ce taux varie en fonction du terme de la grossesse. En cas d'infection secondaire chez la mère (réinfection ou réactivation), le risque de transmission au fœtus reste faible, inférieur à 5 %. C'est au décours d'une primo-infection que sont observés deux tiers des infections congénitales et les formes les plus graves, comme le résume le tableau 32 et la figure 11.

Seuls environ 10 % des nouveau-nés de mère ayant présenté une primo-infection pendant la grossesse sont symptomatiques à la naissance, avec une maladie des inclusions cytomégalytiques. Le pourcentage de séquelles est d'autant plus élevé que l'infection a eu lieu tôt pendant la grossesse : 36 % pour le premier trimestre, 25 % pour le deuxième, 8 % pour le troisième.

In utero, les signes échographiques témoignant d'une infection en cours ou de séquelles peuvent être une hyperéchogénicité du grêle, une péritonite méconiale avec ascite et/ou des calcifications péritonéales, une hépatosplénomégalie avec ou sans ascite, un hydramnios, des épanchements, voire une anasarque, un retard de croissance global, des anomalies cérébrales (microcéphalie, porencéphalie, dilatation ventriculaire, calcifications intracrâniennes, lissencéphalie, etc.).

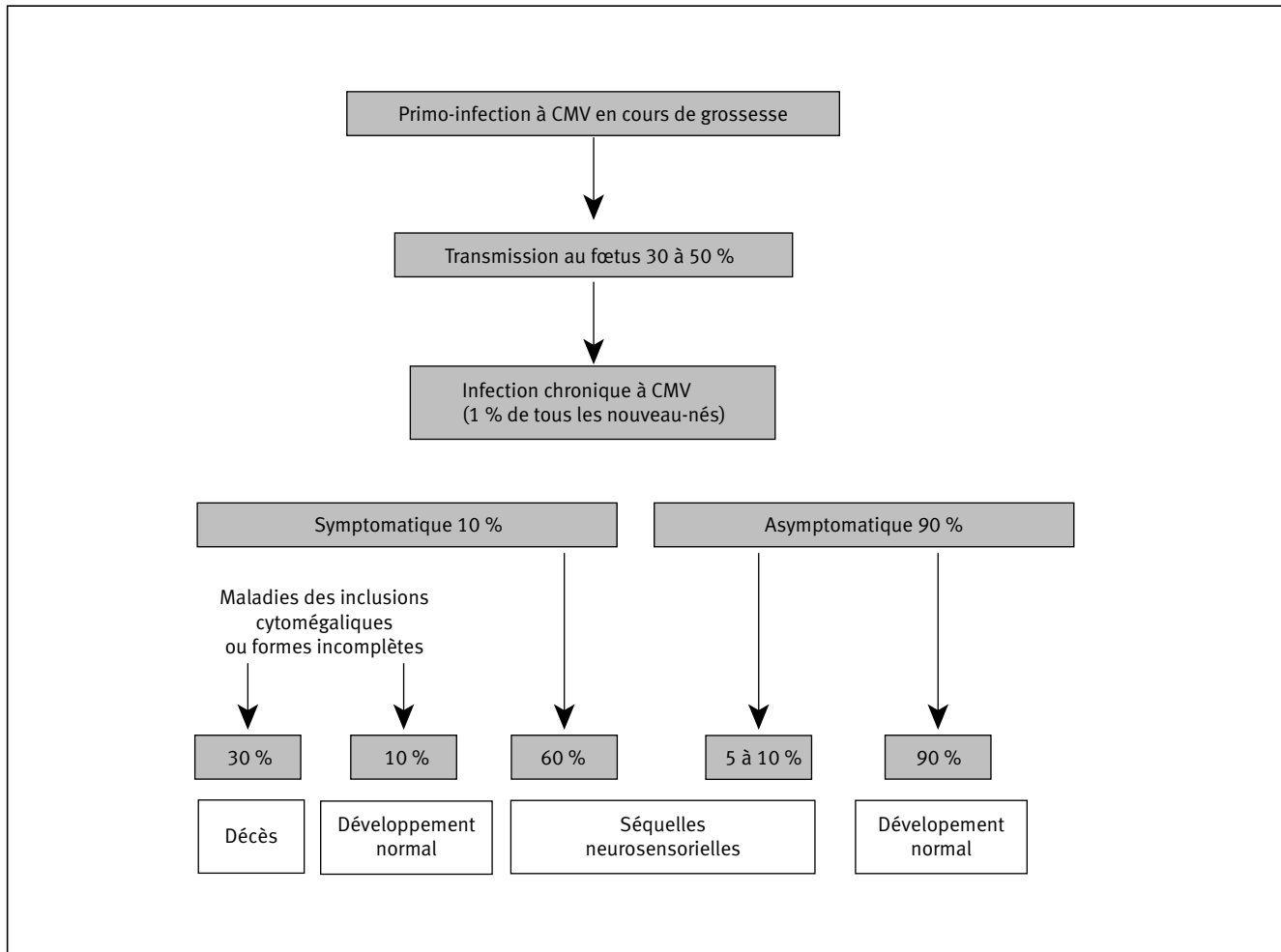
À la naissance, on constate les symptômes aigus de l'ICM avec hépatosplénomégalie, ictère, purpura thrombopénique, syndrome hémorragique, et une mortalité de l'ordre de 30 %, mais surtout des lésions

Tableau 32

	Réactivation	Primo-infection
Fréquence de survenue	10 à 30 %	1 à 4 %
Taux de transmission	0,2 à 2 %	35 à 50 %

D'après : Ranger-Rogez S, Venot C, Aubard Y, Denis F, Freymuth F. – Cytomégalo-virus. – In : Denis F. – Les virus transmissibles de la mère à l'enfant – Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999 ; p. 220.

Figure 11. Conséquences de l'infection materno-fœtale à CMV



In : Grangeot-Keros L, Audibert F, Vial-Courmont M. – CMV et grossesse. – Rev Fr Lab 2002 ; 33/345 : p. 43.

séquentielles : hypotrophie staturopondérale, micro-céphalie, atrophie cérébrale, porencéphalie, hydro-céphalie, hypoplasie cérébelleuse, choriorétinite, atrophie optique, cécité, retard mental, surdité progressive uni- ou bilatérale, retard du langage, etc.

L'infection périnatale est également très fréquente : le pourcentage d'enfants non viruriques à la naissance mais viruriques à l'âge de 1 mois atteint 12 à 15 %. Elle est presque toujours asymptomatique et sans conséquences neurologiques, mais peut se présenter sous la forme d'une pneumopathie pouvant entraîner des lésions pulmonaires chroniques.

Traitement

Les infections graves à CMV, en particulier chez l'immunodéprimé, bénéficient maintenant de médicaments antiviraux efficaces inhibiteurs de la polymérase

virale : le ganciclovir ou GCV (Cymevan®) et son analogue, le valganciclovir (Rovalcylte®), ester de valine du GCV, qui possède une meilleure biodisponibilité, le foscarnet ou PFA (Foscavir®), le cidofovir ou CDV (Vistide®), le valaciclovir (Zelitrex®).

Face à une maladie à CMV, un traitement parentéral est toujours mis en place, relayé ensuite par un traitement d'entretien, parentéral ou *per os*, destiné à prévenir les rechutes. Les rétinites à CMV peuvent par ailleurs être traitées par implants intravitréens diffusant localement de fortes doses de GCV pendant 6 à 8 mois. Un traitement prophylactique peut être mis en place chez le sujet à risque avant toute manifestation clinique en cas d'apparition de signes biologiques d'alerte.

Les traitements d'attaque et d'entretien peuvent provoquer l'apparition de virus résistants : entre 20 et 30 % des souches après 3 mois de traitement avec les trois médica-

ments disponibles. La résistance est liée à l'apparition de mutations spécifiques dans le gène de la phosphotransférase (*UL97*), responsable de la première phosphorylation du GCV, ou dans celui de l'ADN polymérase virale (*UL54*), cible finale des antiviraux disponibles.

Diagnostic biologique

Le diagnostic d'une infection à CMV repose soit sur le diagnostic direct par isolement du virus ou par détection d'antigènes ou d'acides nucléiques viraux, soit sur le diagnostic indirect par la recherche d'anticorps IgM et IgG. Les indications et les modalités de réalisation de ces analyses peuvent différer selon la situation clinique considérée.

— Diagnostic direct

- L'isolement du CMV reste délicat et peut manquer de sensibilité en raison de la fragilité du virus. Il peut être réalisé à partir de tous types de prélèvements : fraction leucocytaire du sang prélevé sur héparine (virémie), urine (virurie), salive, sécrétions bronchiques, LBA, biopsies, prélèvements cervicovaginaux, sperme, liquide amniotique, etc. La culture n'est plus pratiquée sur le LCR en raison d'une moindre sensibilité par rapport à la recherche directe d'ADN par PCR. Le CMV ne résiste pas à la congélation à -20°C . Il doit être conservé et transporté à $+4^{\circ}\text{C}$ dans les 48 heures. Au-delà, il doit être congelé directement à -80°C . Dans ce cas, il faut préalablement séparer la fraction leucocytaire du sang pour pouvoir la congeler.
- Les prélèvements sont inoculés sur des cellules fibroblastiques humaines type MRC5. Dans la méthode de référence de culture « longue », les cellules sont suivies pendant environ 4 semaines pour surveiller l'apparition de l'effet cytopathogène (ECP) caractéristique du CMV. Il s'agit de foyers de grosses cellules ovalaires regroupées « en banc de poisson ». Après coloration hémalum-éosine, les cellules infectées apparaissent augmentées de volume et présentent une inclusion intranucléaire respectant le nucléole et entourée d'un halo clair, donnant un aspect réniforme au noyau, et une inclusion intracytoplasmique volumineuse dans la concavité du noyau. L'identification précise du virus fait appel à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques par immunofluorescence ou immunoperoxydase. Le virus se réplique lentement avec un cycle de 48 à 72 heures, l'observation d'un ECP caractéristique demande 1 à 4 semaines selon la richesse de l'inoculum.
- Les délais de résultat sont améliorés par la « culture rapide », avec cependant une perte minime de sensibilité. Les prélèvements sont centrifugés sur le tapis cellulaire

afin d'accélérer le passage du virus des cellules infectées du prélèvement aux cellules MRC5 saines. La recherche systématique d'antigènes viraux est réalisée après 48 à 72 heures de culture, avant même l'apparition d'un éventuel ECP, par l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de protéines virales très précoces (IE) en immunofluorescence ou immunoperoxydase. La standardisation de l'inoculum, en particulier à partir du sang, permet un résultat semi-quantitatif.

- L'antigénémie CMV correspond à la détection dans les polynucléaires circulants de la phosphoprotéine virale pp65 par immunofluorescence. La technique comprend une étape de séparation des leucocytes (sur gradient de dextran, cytocentrifugation après lyse des hématies). Puis un dépôt de 2×10^5 cellules leucocytaires est fixé sur une lame. La révélation utilise un anticorps monoclonal anti-pp65 et les noyaux caractéristiques des polynucléaires infectés apparaissent fortement marqués. De grandes cellules endothéliales peuvent également apparaître marquées au niveau cytoplasmique, avec la même spécificité que le marquage des polynucléaires. La sensibilité du test est comparable à celle de la culture et sa positivité précéderait celle de la virémie dans une maladie à CMV. L'antigénémie pp65 est réalisée à partir de sang total prélevé sur héparine et conservé à $+4^{\circ}\text{C}$. Les lames doivent être réalisées très rapidement, en moins de 6 heures ou moins de 24 heures selon la technique utilisée, sous peine d'une perte importante de sensibilité. Le seuil de significativité, permettant de conclure à une maladie à CMV en cours, est variable selon le contexte : 10 cellules positives pour 2×10^5 polynucléaires dans le cas de transplantation d'organe, 1 cellule positive dans le cas de transplantation de moelle. Le seuil est plus délicat à déterminer en cas de sida, et une mesure cinétique sur plusieurs prélèvements est souvent plus contributive. L'antigénémie se négative en 1 à 4 semaines après le début d'un traitement anti-CMV. Chez les patients leuconeutropéniques, la détection de l'antigénémie peut être mise en défaut.
- La recherche d'ADN génomique ou d'ARN messagers du CMV est réalisable à partir de tous types de prélèvements avec une sensibilité exceptionnelle. Il est possible d'utiliser la PCR classique ou la PCR en temps réel pour la détection qualitative de l'ADN CMV, RT-PCR ou NASBA pour la détection qualitative des ARN messagers du NASBA, et il est possible de quantifier l'ADNémie leucocytaire ou plasmatique par hybridation avec amplification du signal ou par PCR, classique ou en temps réel. La positivité de la PCR dans le LCR signe l'atteinte du système nerveux central, celle du liquide amniotique l'atteinte fœtale. La positivité dans le sang (ADNémie) est d'interprétation plus délicate ; elle précéderait la positivité de l'antigénémie et celle de

la virémie lors de la survenue d'une maladie à NASBA chez l'immunodéprimé, mais la possibilité de détecter une infection latente amène à une valeur prédictive positive de l'ADNémie moins bonne que celle des deux autres tests. La quantification de cette ADNémie et surtout son suivi cinétique apparaissent plus intéressants pour l'affirmation d'une maladie à NASBA, en l'absence de seuil de significativité défini, et pour le suivi d'un traitement. La négativation de l'ADNémie est alors plus lente que celle de l'antigénémie.

— Diagnostic indirect

- La recherche des anticorps anti-CMV, détectant séparément IgG et IgM, est à présent réalisée pratiquement exclusivement par des techniques de type immuno-enzymatique, éventuellement par immunofluorescence. De nombreux réactifs sont commercialisés, utilisant comme source antigénique lysats viraux et/ou protéines recombinantes, mais il n'existe pas de technique de référence et de rares discordances peuvent être constatées entre réactifs différents. Des techniques de confirmation par western blot ont été décrites, mais elles ne sont pas utilisables en routine. Par ailleurs, les recherches d'IgM par immunocapture sont de manière générale plus spécifiques que les techniques Elisa directes et génèrent moins de fausses réactivités. Au cours de la primo-infection, les IgM sont contemporaines des signes cliniques et durent en moyenne 4 à 8 semaines, avec une variabilité importante selon les patients. Les IgG apparaissent quelques jours plus tard et persistent toute la vie à taux variable. Les réinfections et réactivations sont accompagnées d'une ascension des IgG avec réapparition fréquente d'IgM.
- La mesure de l'avidité des IgG anti-CMV permet de mieux dater une infection. L'avidité est mesurée par double dosage quantitatif des IgG, en méthode normale et dans des conditions ne permettant la fixation que des IgG les plus affines, par utilisation d'un premier tampon de lavage riche en urée. Le résultat est exprimé sous forme d'un rapport entre le signal obtenu avec urée et celui obtenu sans urée. Plusieurs réactifs permettant cette mesure sont commercialisés, avec chacun leur seuil d'avidité forte. Une avidité forte permet d'exclure une infection récente.

La résistance aux médicaments antiviraux peut être évaluée à partir d'une souche virale isolée du patient, soit par des techniques phénotypiques en culture cellulaire, longues et difficiles à mettre en œuvre, soit en biologie moléculaire, par détection des mutations de résistance dans les gènes *UL54* et/ou *UL97* par PCR et réalisation d'un profil de restriction (PCR-RFLP) ou par PCR et séquençage. Ces techniques sont limitées à quelques laboratoires de virologie de référence.

Situations diagnostiques particulières

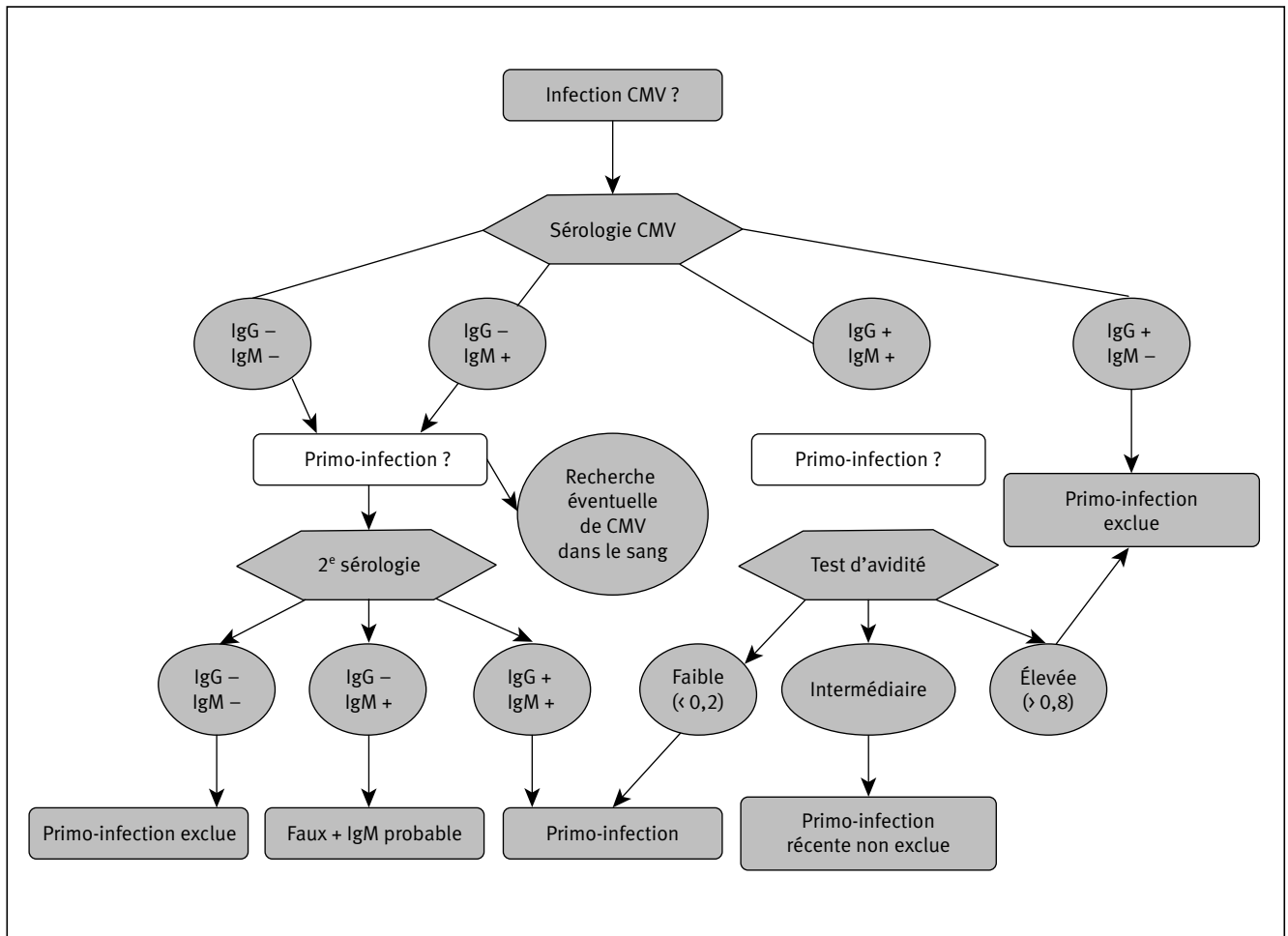
Chez l'immunocompétent, le diagnostic repose essentiellement sur la sérologie. Différents profils sérologiques peuvent être obtenus :

- IgG et IgM négatives : séronégativité vis-à-vis du CMV, pouvant correspondre à une absence d'infection ou à un prélèvement trop précoce en cours de séroconversion. Un second prélèvement à 2–3 semaines permettra de confirmer ou d'éliminer cette hypothèse ;
- IgG négatives et IgM positives : profil en faveur d'une primo-infection avec séroconversion en cours ou d'une fausse réactivité en IgM lors d'une réaction polyclonale, éventuellement liée à une autre infection (EBV, autres). Un contrôle à 2–3 semaines confirmera la primo-infection si des IgG apparaissent ;
- IgG et IgM positives : profil pouvant correspondre à une primo-infection récente après séroconversion en IgG ou à une réactivation d'une infection ancienne : les IgM sont en effet alors très fréquemment présentes. Il peut aussi s'agir d'une réaction polyclonale en IgM comme précédemment. Les tests sérologiques sont insuffisants pour conclure et la mesure de l'avidité des IgG pourra permettre de conclure ;
- IgG positives et IgM négatives : profil en faveur d'une infection ancienne. En cas de suspicion d'une infection moyennement récente avec disparition précoce des IgM, la mesure de l'avidité des IgG peut permettre une meilleure datation (figure 12).

Les techniques directes peuvent également être utilisées chez l'immunocompétent, mais avec une sensibilité variable. La recherche d'ADN dans le sang apparaît la plus sensible, avec une sensibilité de 100 % dans le premier mois de l'infection, contre 57 % pour l'antigénémie pp65 et seulement 26 % pour la virémie. Le diagnostic de réactivation chez l'immunocompétent pourra être objectivé par une virémie ou une ADNémie positive. Dans tous les cas, la recherche de virus dans les urines n'a pas d'intérêt en raison de la possibilité d'une excrétion prolongée sans lien avec une maladie à CMV.

Au cours de la grossesse, la nécessité du diagnostic d'une infection maternelle est rarement secondaire à la présence de signes cliniques chez la mère ou à la constatation d'anomalies échographiques chez le fœtus. La situation la plus fréquente est celle d'un dépistage sérologique systématique montrant la présence d'IgM anti-CMV dans le sérum maternel. En dehors des profils permettant d'affirmer ou d'éliminer une primo-infection maternelle, c'est principalement l'utilisation de la mesure de l'avidité des IgG qui permet de mieux caractériser la situation sérologique rencontrée, comme résumé dans la figure 12.

Figure 12. Principe de la détermination de l'avidité des IgG anti-CMV



Le titrage des IgG anti-CMV est réalisé parallèlement dans deux réactions immunoenzymatiques : une réaction est réalisée selon la technique standard, alors que dans l'autre réaction une solution concentrée d'urée est incorporée dans l'étape de lavage suivant l'incubation du sérum à tester. L'indice d'avidité est obtenu par le rapport entre le signal obtenu dans la réaction avec urée et le signal obtenu dans la réaction sans urée. Un indice faible ($< 0,2$) témoigne d'une primo-infection récente alors qu'un indice élevé ($> 0,8$) permet d'exclure une primo-infection récente. L'interprétation des indices intermédiaires est délicate.

In : Segondy M. – Diagnostic des infections à CMV chez les sujets immunocompétents. – Rev Fr Lab 2002 ; 33/345 : p. 25.

Le diagnostic chez le fœtus peut être lié au suivi d'une primo-infection maternelle ou à la constatation d'anomalies échographiques, même en l'absence d'IgM chez la mère. L'infection maternelle peut en effet avoir eu lieu en tout début de grossesse avec des IgM de courte durée ou avoir eu lieu en phase préconceptionnelle immédiate, avec une contamination fœtale liée à une virémie maternelle prolongée. La négativité des IgM maternelles en cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse ne permet pas d'éliminer ces deux hypothèses.

L'infection fœtale est objectivée par la détection directe du CMV dans le liquide amniotique par isolement et/ou par PCR. Les sensibilité, spécificité, valeurs prédictives négative et positive des deux techniques sont excellentes

et comparables. La détection de virus dans le sang fœtal est moins sensible et n'est pas utilisée. L'amniocentèse est réalisée après 22 semaines d'aménorrhée et au moins 6 semaines après la séroconversion maternelle. L'absence de virémie maternelle peut être vérifiée avant la ponction par recherche directe de virus dans le sang maternel par culture, antigénémie ou PCR.

La quantification de l'ADN viral dans le liquide amniotique a été proposée comme marqueur prédictif d'une atteinte fœtale symptomatique, mais aucun seuil de significativité permettant de différencier les 10 % d'infections sévères avec risque élevé de handicap des 90 % d'infections asymptomatiques ne fait, pour l'instant, l'objet d'un consensus. Il apparaît que

d'autres facteurs, et en particulier le délai écoulé entre la séroconversion maternelle et l'amniocentèse, peuvent influencer sur la quantité d'ADN détecté. Une standardisation semble donc nécessaire avant une utilisation plus large de cette quantification.

Le diagnostic postnatal d'une infection congénitale repose sur la détection de CMV par culture dans les urines du nouveau-né, dans les premiers jours de vie. Une recherche trop tardive (après 15 jours) ne permet pas de différencier une infection congénitale d'une infection périnatale.

Chez l'immunodéprimé, les techniques sérologiques sont de peu d'intérêt. Certaines affections, comme la rétinite à CMV, sont de diagnostic essentiellement clinique. D'autres, comme les atteintes du système nerveux central, reposent sur la détection du virus dans l'organe en cause par PCR. Il est en revanche plus difficile de différencier excrétion virale chronique et maladie à CMV lors de l'atteinte de certains organes (poumon, tube digestif, etc.). La recherche de CMV dans les urines est rarement contributive.

Le diagnostic biologique de certitude d'une maladie à CMV associe toujours la confrontation des données cliniques, endoscopiques, histologiques, à la recherche de virus au niveau de l'organe atteint par culture ou par PCR, et à la détection d'une dissémination sanguine par recherche d'antigène pp65, par virémie ou par PCR (ADNémie). Les situations cliniques sont, de plus, diffé-

rentes selon le type d'immunodépression : la présence de CMV dans un LBA d'un patient transplanté de moelle a une valeur prédictive positive de pneumopathie interstitielle très supérieure à celle du même résultat chez un patient sida.

En cas de mise en place d'un traitement, son efficacité est suivie de la décroissance de l'antigénémie, de la virémie ou de l'ADNémie.

La surveillance préventive de l'apparition d'une maladie à CMV chez l'immunodéprimé repose sur l'antigénémie pp65, éventuellement sur la quantification de l'ADNémie. L'augmentation du taux de l'un de ces deux paramètres amène à la mise en place d'un traitement préventif, dont l'efficacité est suivie par les mêmes tests.



Alain S, Mazon MC.

Cytomégalovirus.

In : Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H.

Virologie médicale.

Paris : Estem, 2003 ; pp. 195-211.

Deback C, Agut H.

Infections à cytomégalovirus. 1^{re} partie : Étude du virus et infections chez l'immunocompétent, la femme enceinte, le nouveau-né, le patient infecté par le VIH, les transplantés.

Feuillets Biol 2006 ; 47/270 : 35-43.

Deback C, Agut H.

Infections à cytomégalovirus. 2^e partie : Diagnostic, prévention et traitement des infections chez les sujets immunodéprimés.

Feuillets Biol 2006 ; 47/271 : 7-17.

Ranger-Rogez S, Venot C, Aubard Y, Denis F, Freymuth F.

Cytomégalovirus.

In : Denis F.

Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.

Montrouge : John Libbey Eurotext, 1999 ; pp. 214-239.