

Fiche espèce VIROLOGIE

AEMIP 2015

Cytomégalovirus (HHV5)

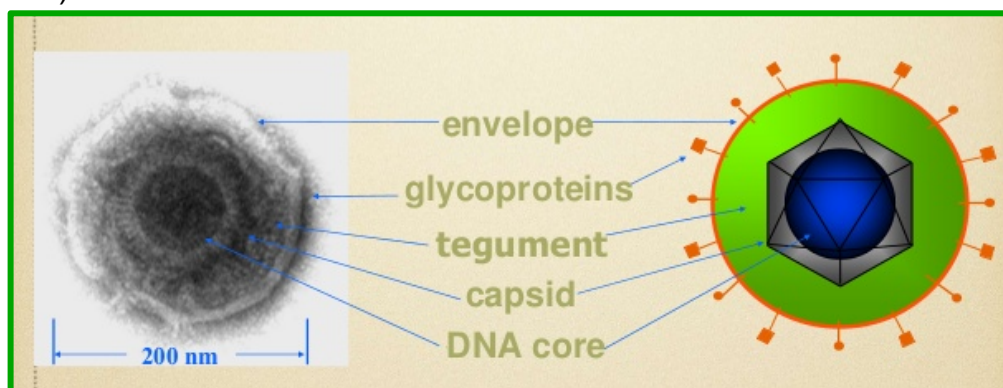
Auteurs : Philippe Georgel

Classification

- Famille : *Herpesviridae*
- Sous-Famille : *beta-herpesvirinae*
- Genre : *Cytomegalovirus*
- **Spécificité d'hôte très étroite.** Il existe un HCMV (*Human*), MCMV (*Mouse*), RCMV (*Rat*)

Structure

- Taille moyenne 200 nm
- Virus **enveloppé**, nombreuses glycoprotéines d'enveloppe
- Présence d'un **tégument** entre l'enveloppe et la capsid
- **Capside icosaédrique** T=16, 162 capsomères
- **Génome : ADN double brin de 240,000 pb, linéaire.** Organisé en 2 segments L (long) et S (short) flanqués de répétitions inversées pouvant donner 4 formes isomériques. Réplication lente (le cycle dure 96 à 120 h).



Physiopathologie

- La **prévalence est de 30 à 70 %** dans les pays d'Europe de l'ouest et d'Amérique du nord, et de 80 à 100 % dans les pays en voie de développement. On observe 2 pics d'incidence : au cours de la petite enfance et de l'adolescence.
- **Transmission par toutes les sécrétions corporelles** : salive, sang, sperme, larmes, lait maternel, sécrétions du vagin et du col de l'utérus.
- **Nombreuses cellules cibles** : cellules épithéliales glandulaires, endothéliales, musculaires, osseuses et monocytes.
- A la primo-infection, le virus dissémine par voie sanguine et atteint les organes cibles. **Chez le sujet immuno-compétent, l'infection est asymptomatique** et la réponse immunitaire (NK et LT cytotoxiques) élimine les cellules infectées productrices de virions. Le virus reste alors **latent** dans plusieurs types cellulaires (comme les monocytes). Les **réactivations** sont fréquentes et sans conséquences.
- Chez l'**immuno-déprimé (sujet transplanté), primo-infection et réactivation peuvent être symptomatiques dans 20 à 40 % des cas** et sont accompagnées d'un syndrome fébrile, myalgies, arthralgies pouvant se compliquer par une leucopénie, hépatite, atteintes digestives ou cystites, rarement une chorioretinite. La pneumopathie interstitielle est une complication majeure de la greffe de moelle (chez 20 % des receveurs) à issue fatale dans 90% des cas.
- En cas d'**infection materno-fœtale ou périnatale, les conséquences peuvent être sévères** (mortalité, séquelles neurologiques comme la surdité ou des retards mentaux).
- Chez les patients HIV +, en l'absence de traitement anti-retroviral, la rétinite est la manifestation clinique la plus fréquente.

Diagnostic

- **Systématique an cas de suspicion d'infection materno-fœtale ou lors manifestations chez l'immuno-déprimé**
- **Diagnostic direct** par 1) recherche du **génom viral par PCR**, 2) **antigénémie pp65** qui vise à quantifier le nombre de cellules sanguines circulantes CMV+ par marquage avec un Ac dirigé contre la protéine tégumentaire pp65 ou 3) **par culture du virus** par inoculation à une culture de fibroblaste embryonnaires humains (cellules MRC5) et quantification de l'effet cytopathogène (qui apparait en 4 à 6 semaines).
- **Diagnostic indirect** par recherche des **IgG et IgM** anti-CMV par **ELISA**

Traitement

- 3 molécules anti-CMV sont disponibles : le **Ganciclovir** (Cymevan), le **Cidofovir** (Vistide) et **l'acide phosphonoformique** ou PFA (Foscarnet). Le Ganciclovir est utilisé en première intention par voie IV pour un traitement d'attaque de 2 à 3 semaines suivi, si nécessaire, par un traitement d'entretien. En cas de résistance, Cidofovir ou PFA sont utilisés.
- **Ganciclovir est un analogue de guanosine** qui doit être **tri-phosphorylé** pour être actif et **inhiber la DNA polymérase** par effet terminateur de chaîne. La première phosphorylation est réalisée par une thymidine kinase (TK) virale, les deux suivantes par des TK cellulaires. Par conséquent, le ganciclovir n'agit que sur les cellules infectées. Il présente une toxicité hématologique.
- **Cidofovir est un analogue nucléotidique** qui est monophosphorylé. Sous la forme triphosphorylée (par de TK cellulaires), c'est aussi un inhibiteur de DNA polymérase. Il présente une toxicité rénale.
- **Le PFA** est un inhibiteur de DNA polymérase qui **n'a pas besoin d'être phosphorylé** pour être actif et présente une toxicité rénale.

Prévention

- **Aucun vaccin n'est disponible**
- Chez les receveurs de d'allogreffes séronégatifs d'un greffon provenant d'un donneur CMV +, l'injection de forte doses de **gammaglobulines** peut être réalisée avant la greffe. Après greffe, le ganciclovir est utilisé de manière préventive.