



HAL
open science

**Évaluation du protocole, don direct de lait chez les
grands prématurés de mère avec sérologie CMV
positive, service de Réanimation Néonatale Hôpital de la
Conception**
Garance Germain

► **To cite this version:**

Garance Germain. Évaluation du protocole, don direct de lait chez les grands prématurés de mère avec sérologie CMV positive, service de Réanimation Néonatale Hôpital de la Conception. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02512487

HAL Id: dumas-02512487

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02512487>

Submitted on 19 Mar 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Evaluation du protocole, don direct de lait chez les grands prématurés de mère avec sérologie CMV positive, service de Réanimation Néonatale Hôpital de la Conception

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 15 Novembre 2019

Par Madame Garance GERMAIN

Née le 28 octobre 1987 à Paris 09^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur REYNAUD Rachel

Président

Madame le Docteur GARCIA Patricia

Directeur

Madame le Docteur (MCU-PH) OVAERT Caroline

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre

Assesseur

Evaluation du protocole, don direct de lait chez les grands prématurés de mère avec sérologie CMV positive, service de Réanimation Néonatale Hôpital de la Conception

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 15 Novembre 2019

Par Madame Garance GERMAIN

Née le 28 octobre 1987 à Paris 09^{ème} (75)

Pour obtenir le grade de Docteur en

Médecine D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur REYNAUD Rachel

Président

Madame le Docteur GARCIA Patricia

Directeur

Madame le Docteur (MCU-PH) OVAERT Caroline

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) FABRE Alexandre

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTEY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUF0 Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOTRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERTGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSON François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
 AGHABABIAN Valérie
 BELIN Pascal
 CHABANNON Christian
 CHABRIERE Eric
 FERON François
 LE COZ Pierre
 LEVASSEUR Anthony
 RANJEVA Jean-Philippe
 SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)
 CURVALE Georges (PU-PH)
 FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
 CHINOT Olivier (PU-PH)
 COWEN Didier (PU-PH)
 DUFFAUD Florence (PU-PH)
 GONCALVES Anthony (PU-PH)
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)
 DODDOLI Christophe (PU-PH)
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
 MACE Loïc (PU-PH)
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
 SEITZ Jean-François (PU-PH)
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
 KRAHN Martin (PU-PH)
 LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)
 ZATTARA/CANNONI Héléne (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

KERBAUL François (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU
 VEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

IMMUNOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
 LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
 FELICIAN Olivier (PU-PH)
 PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 MICHEL Justin (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

PHILOSOPHIE 17

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Au Pr Rachel Reynaud, de présider mon jury de thèse, pour son enseignement très riche en endocrinologie et pour sa bienveillance.

Au Dr Patricia Garcia, ma directrice de thèse, pour m'avoir proposé ce travail, soutenue et aidé à sa réalisation, pour avoir toujours été très disponible.

Au Dr Alexandre Fabre, pour sa bienveillance et son soutien.

Au Dr Caroline Ovaert, ma tutrice de DES pour m'avoir aiguillée et soutenue.

Au Dr Christine Zandotti pour son aide précieuse à la réalisation de ce travail.

Au Dr Camille Grosse pour son aide au recueil des données de ce travail.

À Malika Aoued, infirmière, pour son aide au recueil des données de ce travail.

À toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Médecine et Réanimation Néonatale, Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille—Hôpital de la Conception, en particulier au Dr Farid Boubred, Dr Laurence Fayol, Dr Isabelle Grandvullemin, Dr Isabelle Ligi, Dr Ludivine Templin, Dr Odeline Delmas.

Au Dr Aurélie Morand, pour m'avoir aidée et soutenue.

Au professeur Michel Tsimaratos, pour la richesse de l'expérience vécue pendant six mois dans son service. Pour la bonne ambiance de travail qui y règne.

Au Pr Hervé Chambost pour sa disponibilité et son investissement auprès des internes de pédiatrie et tout particulièrement pour sa bienveillance et son soutien

Au Dr Bartoli pour l'excellente ambiance de travail, la bienveillance de l'équipe.

À Guillaume Lezmi pour m'avoir ouvert la porte de l'Allergologie.

À Edouard, pour son soutien, pour nos vacances, nos conversations, tous les moments passés ensemble.

À notre fille qui embellit notre vie.

À ma mère, d'être si rigolote, si présente, si arrangeante, si soutenante, si généreuse et pour tous nos bons moments en famille.

À mon père, un bienveillant et objectif guide ainsi que pour tous les bons moments en famille.

À ma petite sœur, pour notre complicité, les bons moments que nous avons vécus et tous ceux qui vont venir, nos conversations, nos vacances, nos soirées.

À ma grande sœur, une vraie grande sœur qui s'occupe si bien des autres, pour tous ces moments passés ensemble, pour les expos, les vernissages, pour ton enthousiasme.

À mon grand frère, pour nos conversations, nos soirées dansantes, pour son enthousiasme, son rire communicatif.

À ma grand mère, si douce, si drôle.

À mon grand père, à ces moments passés ensemble, merci pour ces bons souvenirs.

À ma Cléo et mon Roméo.

À mes oncles pour les grands repas familiaux et les trivials et pour nous faire rire.

À mes grands parents.

À mes amis Nina, Chloé, Arthur, Charles, Wanda, Johanna, Benjamin, Pauline, Valentin.

À mes amis de fac de Biologie, les D4 et les BIP, pour ces années fac, ces soirées, ces weekends.

À mes amis de Fac de médecine, Anne Laure, Rebecca, Guillaume, Riou, Marine, Thomas, Huso, Saif, Justine pour les soirées, les weekends, les vacances, les révisions.

À mes amies de Marseille, Morgane Dervaux, Matthias, Chloé, Morgane Duffosset, Laura, Pauline, Floriane, Ninon, Sahra, Zoé, Ianis, Anna, Damien, Agnès, Fabrice, Didou, Magali, Justine, Mahé, Jean, Simone pour les bons moments partagés à Marseille.

Aux Maupeou qui m'ont ouvert les bras à Aix, une seconde famille.

TABLE DES MATIERES

I/ RESUME	3
II/ INTRODUCTION	4
A/ HISTORIQUE	4
B/ CLASSIFICATION	5
C/ STRUCTURE DU VIRUS	6
1/ L'enveloppe	7
2/ Le tégument	7
3/ La capside	8
4/ Le génome	8
D/ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A CMV	8
1/ Au niveau cellulaire	8
2/ Au niveau organique	11
E/ L'INFECTION CONGENITALE A CMV	13
1/ Epidémiologie	13
a/ Séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer	13
b/ Taux de transmission materno-fœtale	14
c/ Incidence chez les nouveau-nés	14
2/ Symptomatologie néonatale de l'infection congénitale à CMV	14
3/ Outils biologiques diagnostiques de l'infection à CMV chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né	15
a/ Techniques de recherche directe du virus	15
b/ Techniques sérologiques	15
c/ Bilan diagnostique biologique néonatal	16
4/Recommandations thérapeutiques	16
a/ Indications	16
b/ Les traitements	17
c/ Effets indésirables	17
d/ Surveillance	18
F/ L'INFECTION POST NATALE A CMV	18

1/ Épidémiologie	18
2/ Clinique	19
3/ Traitements	19
4/ Les bénéfices du don direct (allaitement maternel)	19
5/ Les recommandations concernant le don direct de lait cru chez les nouveaux nés prématurés	20
G/ OBJECTIFS	21
III/ MATERIEL ET METHODE	21
A/ Etude	21
B/ Population	21
C/ Protocole	22
D/ Dépistage de l'infection post natale à CMV	22
E/ Critère de jugement principal	23
F/ Ethique	24
IV/ RESULTATS	25
V/ DISCUSSION	31
VI/ REFERENCES	35
GLOSSAIRE	47

I/ RESUME

Contexte

Le cytomégalovirus (CMV) peut être transmis par le lait maternel. Les nouveaux nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) et de poids de naissance (PN) inférieur à 1500 g présentent un risque plus élevé d'infection symptomatique postnatale à CMV que les nouveaux nés à terme. La pasteurisation du lait détruit le CMV mais diminue ses qualités nutritives, anti infectieuses, anti-oxydantes, augmentant ainsi le risque de dysplasie broncho-pulmonaire, d'entérocolite ulcero-nécrosante et de rétinopathie chez les prématurés.

Objectif

Évaluer le protocole Don Direct de lait maternel cru, du service de Médecine et Réanimation Néonatale, Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille–Hôpital de la Conception.

Méthodes

Étude prospective qui incluait tous les nouveaux nés susceptibles de bénéficier du protocole de dépistage « Don direct - Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 SA et de PN de 1000 à 1500 g ». Ces nouveaux nés ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection à CMV à la naissance, à 3 et à 6 semaines de vie par Polymerase Chain Reaction (PCR) sur prélèvement d'urines.

Résultats

68 nouveaux nés ont été inclus dans ce protocole. Parmi eux, 23 (34%) ont été inclus par erreur, 10 n'ont pas été dépistés à 3 ou 6 semaines, 5 ont eu un relai par lait artificiel avant 6 semaines de vie. Au total, 30 respectaient tous les critères du protocole, dont 5 étaient infectés et 25 non infectés par le CMV.

Conclusion

Le protocole a permis de dépister 5 infections post-natales à CMV par le lait maternel cru. Aucun patient infecté n'a été symptomatique, ni traité. Cette étude va dans le même sens que les dernières recommandations de 2018, qui sont de ne pas surveiller la survenue de cette infection et de privilégier l'allaitement maternel chez ces nouveaux nés.

II/ INTRODUCTION

A/ HISTORIQUE

En 1904, Jesionek et Kiolemenoglou décrivent des cellules avec un aspect «d'œil de chouette» dans plusieurs tissus (foie, rein, poumon) d'un fœtus mort-né (1). In vitro les cellules infectées par le CMV paraissent rondes, augmentées de volume, avec inclusion d'un corps viral intracellulaire (2); ces inclusions cytomégaliqes ressemblant à un œil de chouette, cette description anatomopathologique est pathognomonique du CMV. Dans les années 1930, les médecins allemands Bügenler et Wagner parlent de la maladie des inclusions cytomégaliqes devant l'observation de cellules avec inclusions cytomégaliqes retrouvées à l'autopsie de fœtus morts nés ou morts peu après la naissance et qui présentaient des malformations anatomiques (3). En 1955, Weller et son équipe montrent que la maladie des inclusions cytomégaliqes est responsable d'une hépatosplénomégalie, de calcifications, d'une microcéphalie et de la présence dans les urines de cellules infectées chez trois enfants. Ils identifient ce virus comme l'agent responsable de la maladie des inclusions cytomégaliqes (4). En 1964, le CMV est isolé chez des femmes enceintes après leur accouchement ainsi que chez leurs nouveaux nés (5).

En 1969, Feldman s'intéresse à 6 femmes enceintes présentant une virurie à CMV. Les 6 bébés nés des 6 femmes infectées ne présentent pas de symptômes particuliers. Ce qui pose la question du lien entre la date de la primo infection de la mère pendant la grossesse et l'infection du fœtus (6).

En 1971, l'équipe américaine de Davis met en évidence une primo infection à CMV chez une femme enceinte à 12 SA. Ils réalisent une ponction du liquide amniotique à la 21^{ème} semaine de grossesse et retrouvent du CMV dans le liquide amniotique. Il est décidé une interruption médicale de grossesse. Aucune anomalie cérébrale n'est détectée et le poids du fœtus et de ses organes est normal pour un fœtus de 22 semaines (7).

En 1973, une étude prospective sur 319 femmes enceintes à sérologie négative pour le CMV montre une relation de causalité entre la primo-infection maternelle (séroconversion avec apparition d'immunoglobulines M ou IgM spécifiques du CMV) et celle du fœtus. 11 femmes présentent une primo-infection à CMV. Le taux de contamination du fœtus est de 50% en cas de primo-infection (8,9). Le CMV est donc responsable de la maladie cytomégaliqes chez les fœtus. La primo-infection de la mère ne conduit pas toujours à une infection du fœtus et en cas de contamination, le fœtus n'est pas toujours symptomatique.

B/ CLASSIFICATION

Le cytomégalo­virus humain (CMV) ou Human HerpesVirus 5 (HHV5) appartient à la famille des Herpesviridae (Tableau 1), virus enveloppés. Leur taille varie de 150 à 300 nm. Cette famille se caractérise par sa capacité à infecter les cellules de manière latente, avec des réactivations transitoires. Les Herpesviridae comprennent 3 sous-familles : alpha, beta, gamma.

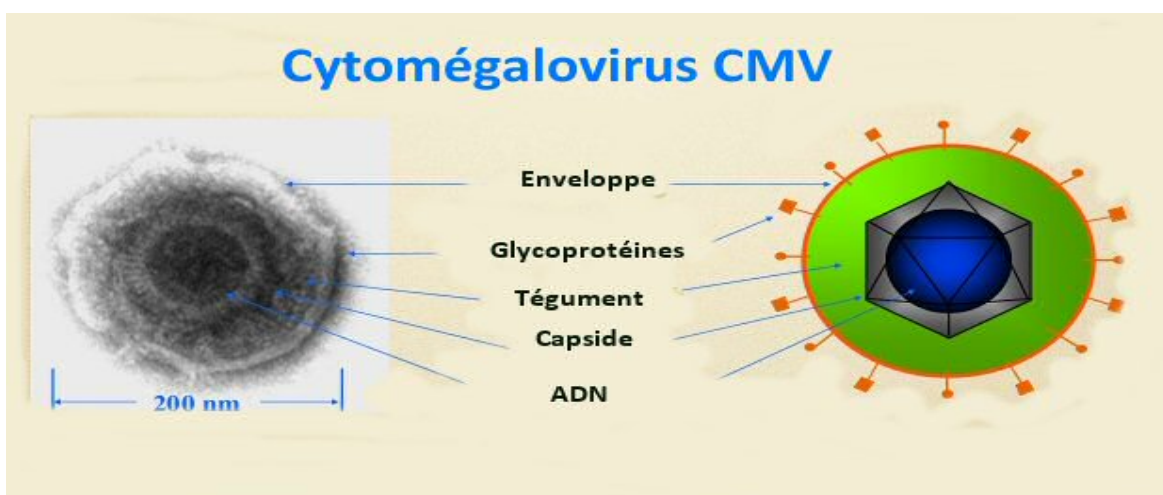
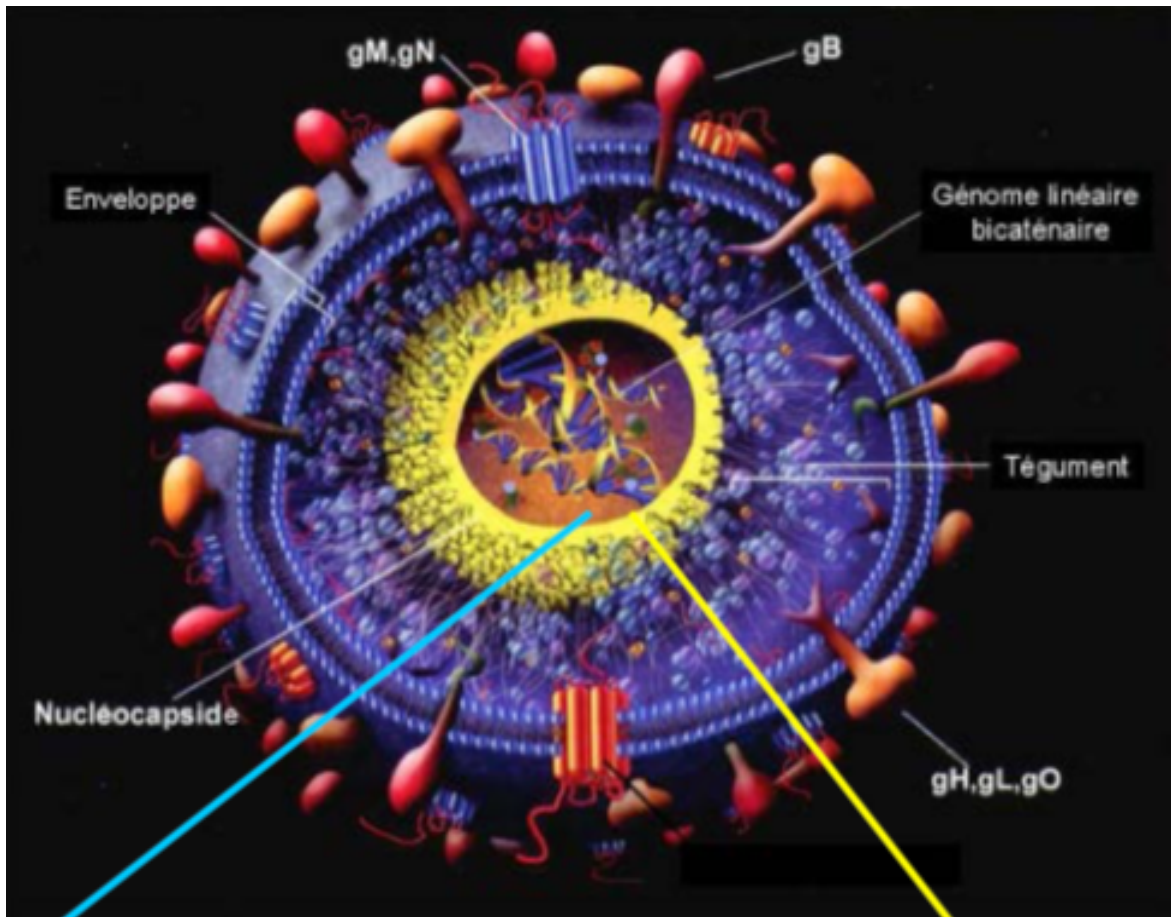
Herpesvirus	Abbreviation		Size (kb)
	Common	Formal	
<i>Alphaherpesvirinae</i>			
<i>Simplexvirus</i>			
Herpes simplex virus type 1	HSV-1	HHV-1	152
Herpes simplex virus type 2	HSV-2	HHV-2	155
<i>Varicellovirus</i>			
Varicella-zoster virus	VZV	HHV-3	125
<i>Betaherpesvirinae</i>			
<i>Cytomegalovirus</i>			
HCMV	HCMV	HHV-5	227-236
<i>Roseolovirus</i>			
Human herpesvirus type 6	HHV-6	HHV-6	159-162
Human herpesvirus type 7	HHV-7	HHV-7	144-153
<i>Gammaherpesvirinae</i>			
<i>Lymphocryptovirus</i>			
EBV	EBV	HHV-4	172-173
<i>Rhadinovirus</i>			
Human herpesvirus type 8	HHV-8	HHV-8	134-138

Tableau 1. Classification des Herpèsvirus humains (10).

C/ STRUCTURE DU VIRUS

La structure des Herpèsvirus comprend : un génome à ADN linéaire, une capside entourée par un tégument composé de phosphoprotéines et une enveloppe.

Le virion mature mesure 150 à 200 nm de diamètre.



Figures 1 (11) et 2. Le cytomégalovirus humain.

g : glycoprotéine

1/ L'ENVELOPPE

L'enveloppe est une bicouche lipidique qui provient du réticulum endoplasmique (RE). Elle confère au virion une sensibilité particulière aux solvants des lipides, au pH bas et à la chaleur. Elle contient 8 glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface du virion, notamment: gL, gO, gB, gH, gM et gN. Les 4 dernières sont essentielles pour la production de particules virales infectieuses.

gB : La protéine gB est très conservée dans la famille des Herpèsvirus. C'est une glycoprotéine membranaire de 110-116 kDa. Elle est capable de lier l'héparine et est nécessaire à l'adhésion sur les héparanes-sulfates lors de la phase d'adhésion du virus (12).

gM/gN : La protéine gM est la glycoprotéine la plus abondante à la surface virale (10 % de la masse du virion). Cette protéine est très conservée chez tous les Herpèsvirus. Elle forme un complexe avec la protéine gN dans le RE. La structure et la variabilité de séquence de gN sont spécifiques du CMV. La variabilité de sa séquence en acides aminés résulte d'une sélection positive permettant l'échappement à la réponse anticorps. gN permet aussi une interaction avec les héparanes-sulfates.

Le complexe gH/gL/gO : gH assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Elle est une cible pour les anticorps neutralisants, qui bloquent la fusion des membranes et la pénétration du virus (13). Comme les protéines gH des autres Herpèsvirus, la protéine gH du CMV nécessite la co-expression avec gL pour le transport intracellulaire. La protéine gL sert de chaperonne pour la bonne localisation de gH. L'association avec la protéine gO semble augmenter la capacité de fusion du complexe. gO n'est pas nécessaire pour la production de virus infectieux *in vitro*.

Le complexe gH : La protéine gH peut également s'associer avec les protéines gL, UL128, UL130 et UL131 pour former le complexe pentamérique dit « complexe gH ». Les protéines UL128-131 doivent se lier simultanément à l'association gH/gL (14). Ce complexe permet l'entrée du virus notamment dans les cellules endothéliales et épithéliales (15). Il est une cible majeure des anticorps neutralisants (16).

2/ LE TEGUMENT

Le tégument est l'espace entre l'enveloppe et la capsid. Il est amorphe et non structuré. Le tégument comprend 71 protéines. Les protéines du tégument sont majoritairement virales ; il contient aussi des protéines cellulaires embarquées. Ces protéines seront libérées dans le cytoplasme de la cellule infectée. Elles ont un rôle structural dans l'assemblage et le

désassemblage du virion, dans la réplication virale et un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte contre le virus (10).

3/ LA CAPSIDE

La capsidie icosaédrique se compose de 12 pentamères, 150 hexamères et 320 trimères. 5 protéines forment la capsidie codées par 5 gènes : *UL86* code pour la protéine Major Capsid Protein (MCP), *UL85* code pour minor Capsid Protein (mCP), *UL46* pour minor Protein Binding Protein (mPBP), *UL48-49* codent pour Smallest Capsid Protein (SCP), *UL80* pour des protéines d'assemblage. MCP est la protéine la plus abondante de la capsidie, elle forme les pentamères et hexamères de la capsidie. mCP et mPBP sont des protéines mineures qui forment des trimères et viennent se positionner entre les pentamères et les hexamères. SCP est nécessaire à l'assemblage des particules virales infectieuses (17).

4/ LE GENOME

Le génome du HCMV comporte 235 kb. C'est le plus grand génome des Herpèsvirus. Les régions présentes aux extrémités du génome permettent l'encapsidation de celui-ci grâce à des éléments conservés : pac-1 et pac-2. Le premier séquençage complet du virus a été publié en 1990 et portait sur la souche de laboratoire AD169. Sa séquence est déletée de 19 Open Reading Frame (ORF) par rapport aux souches cliniques. Cependant, cette réduction de taille du génome a également été retrouvée chez certaines souches cliniques. Suite à des recombinaisons, il existe 4 formes isomériques du génome selon le sens de lecture des séquences. Le génome code pour environ 200 ORF. La majorité des transcrits du CMV font entre 1 et 4 kb, des ARNm supérieurs à 10 kb peuvent aussi être produits (18).

D/ PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A CMV

1/ Au niveau cellulaire

Le CMV a un spectre d'hôte restreint à l'Homme. Son tropisme cellulaire est très large. Il peut infecter les fibroblastes, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales, les trophoblastes placentaires, les macrophages, les cellules dendritiques, les hépatocytes, les neutrophiles, les cellules musculaires lisses, les cellules souches neurales et les astrocytes (19).

L'entrée du virus nécessite une adhésion à la surface des cellules au niveau des heparan-sulfates (12). (Fig. 3). Les protéines gM/gN ou gB se lient de façon non spécifique aux heparan sulfates puis gB se lie à un récepteur cellulaire.

Le virus se lie avec un grand nombre de récepteurs cellulaires. La protéine virale gB de l'enveloppe peut se lier à l'anexine et induire la fusion des membranes phospholipidiques. CD13 a également été décrit comme récepteur pour le CMV (20). Les anticorps bloquants anti-CD13 inhibent l'attachement et l'entrée du virus dans les cellules (21). D'autres récepteurs ont été décrits : DC-SIGN (22) plusieurs intégrines (23).

Des interactions entre les glycoprotéines virales, des intégrines et des Toll Like Receptors cellulaires permettent le rapprochement puis la fusion des enveloppes cellulaires et virales. La capside est libérée dans le cytoplasme (24). L'entrée du CMV dans la cellule induit l'activation de voies de signalisation telles que les voies du calcium, l'activation de la phospholipase A2 ou l'augmentation de la libération d'acide arachidonique / linoléique et de ses métabolites (25). La capside est transportée jusqu'au noyau cellulaire, grâce aux microtubules et au cytosquelette d'actine, où la capside fusionne avec l'enveloppe nucléaire, l'ADN viral est ensuite libéré dans le noyau (26).

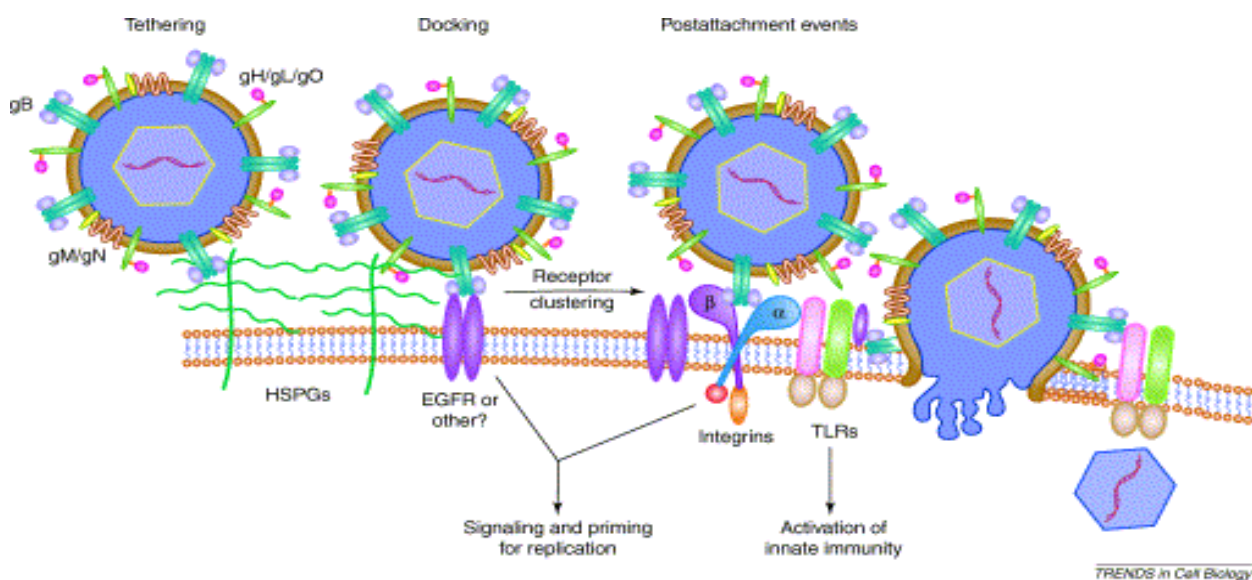


Figure 3. Mécanisme d'entrée du CMV par fusion membranaire (24).

Le virus s'attache aux heparan-sulfates (HSPGs) à la surface des cellules avant de se lier à l'EGFR via ses protéines d'enveloppes gB. La protéine virale gH se lie aux intégrines et semble jouer un rôle dans l'entrée du virus. Après fusion des membranes cellulaires et virales, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme et acheminée au noyau.

Lors du cycle viral lytique, l'ADN viral est répliqué grâce à l'expression des gènes viraux lytiques. Les nouvelles molécules d'ADN viral sont alors encapsidées. L'enveloppe autour de la capside se forme au niveau de la membrane nucléaire puis au niveau du réticulum endoplasmique

RE. Le virion néoformé est libéré par exocytose (10) (fig.4). La moitié de ces particules sont libérées dans le milieu extracellulaire, tandis que l'autre moitié reste attachée à la membrane plasmique. Le virus peut également être disséminé par échange de cellule à cellule via des connexions cellulaires. Ce mode d'infection est d'ailleurs le plus répandu *in vivo* (27). Il permet au virus d'échapper aux anticorps neutralisants de l'organisme (28). Les nouveaux virions ont une demi-vie de 24 à 48 h.

Il reste dans la cellule de nombreuses structures virales incomplètes et non infectieuses qui forment des corps denses. La présence de ces corps denses dans le noyau le déforme et donne cette apparence caractéristique des cellules infectées, dite en « œil de chouette » (29).

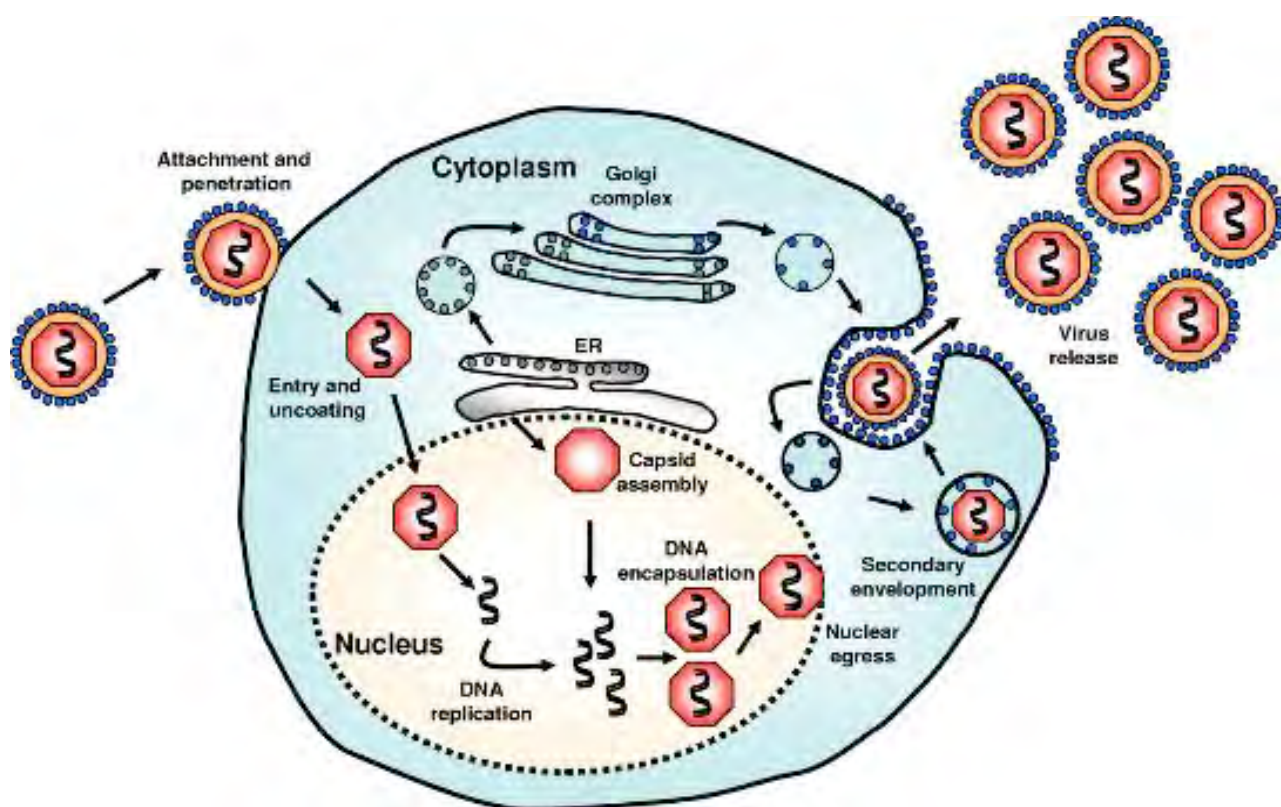


Figure 4. Cycle viral lytique du CMV (30).

Lors du cycle latent, des études montrent que les progéniteurs hématopoïétiques CD34+ (31) et les progéniteurs macrophage-granulocytes CD33+ sont les cellules cibles du CMV (32). Le virus rentre dans ces cellules, mais le cycle répliatif est ensuite rapidement interrompu et il n'y a pas d'expression des gènes viraux lytiques codant pour la réplication. Ce sont les gènes viraux de latence qui codent entre autre pour une protéine vIL-10, qui permet au virus d'échapper à la réponse immune cellulaire en créant un microenvironnement immunosuppresseif (33). Le gène UL133-UL138 code pour les protéines pUL133 et pUL138 nécessaires au maintien de la latence dans les cellules CD34+ *in vitro* (34). L'expression des gènes viraux est étroitement régulée durant

la latence, en particulier au niveau du promoteur des gènes viraux lytiques. Les changements d'expression des gènes viraux pourraient être liés à des réarrangements de la structure de la chromatine virale entre le cycle lytique et latent. Lors de la latence, des histones s'associent à l'ADN viral, mimant la structure de la chromatine cellulaire. Ce changement, médié par les histones déacétylases, pourrait jouer un rôle dans la balance entre latence et réactivation (35). Cependant, si les cellules CD34+ se différencient en cellules dendritiques, l'expression des gènes lytiques se réactive et permet la production de nouveaux virions infectieux. Cette réactivation est liée à un remodelage de la chromatine du promoteur des gènes viraux lytiques qui induit son activation (36).

2/ Au niveau organique

La transmission du CMV est uniquement inter humaine. Lors d'une primo-infection ou d'une réactivation, le cas index peut transmettre le virus par voie respiratoire, sexuelle, sanguine, materno-fœtale (congénitale ou post natale par l'allaitement), par un organe ou un tissu greffé.

L'acquisition du virus par l'une de ces voies est suivie d'une phase de dissémination sanguine (virémie) qui permet au virus d'atteindre ses organes cibles (fig. 5). Le CMV est un virus intracellulaire ; dans le sang, il est transporté jusqu'aux tissus par les polynucléaires circulants et les monocytes. Les cellules endothéliales infectées peuvent se détacher de la paroi vasculaire et migrer jusqu'aux capillaires terminaux, contribuant également à l'infection des organes distants (fig. 6).

Les réinfections et les réactivations sont associées à une virémie. Tous les organes, y compris le système nerveux central, peuvent être infectés. Cette capacité à disséminer dans tout l'organisme est liée à la multiplicité des types cellulaires que le virus peut infecter et à la distribution ubiquitaire de ses cibles majeures (cellules endothéliales, épithéliales et fibroblastiques).

Après la primo-infection, le CMV peut persister sous forme latente dans les cellules souches hématopoïétiques, les cellules mononuclées du sang, les cellules endothéliales. Des réactivations peuvent se produire lors d'un déficit immunitaire acquis, transitoire ou persistant. Des réinfections par une nouvelle souche virale sont également possibles.

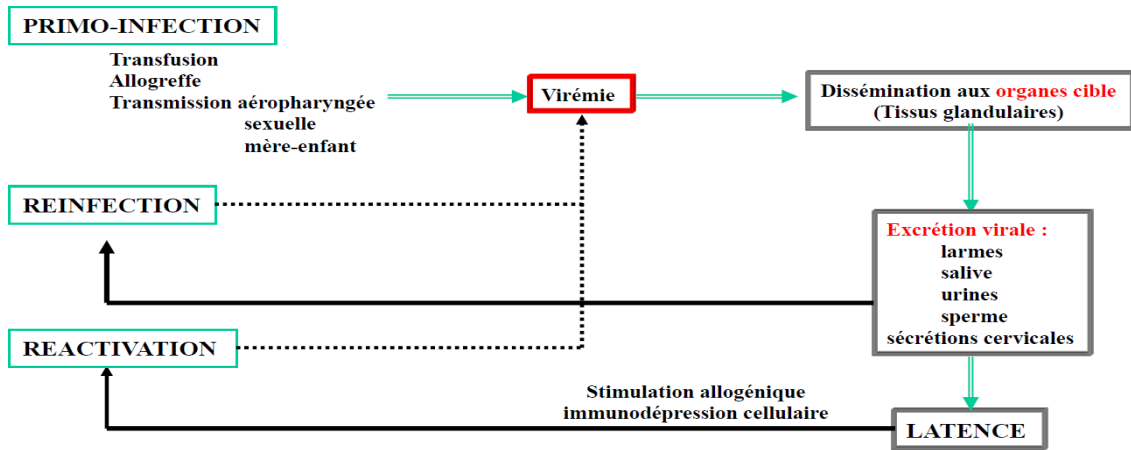


Figure 5. Schéma de d'infection à CMV chez l'Homme. (38)

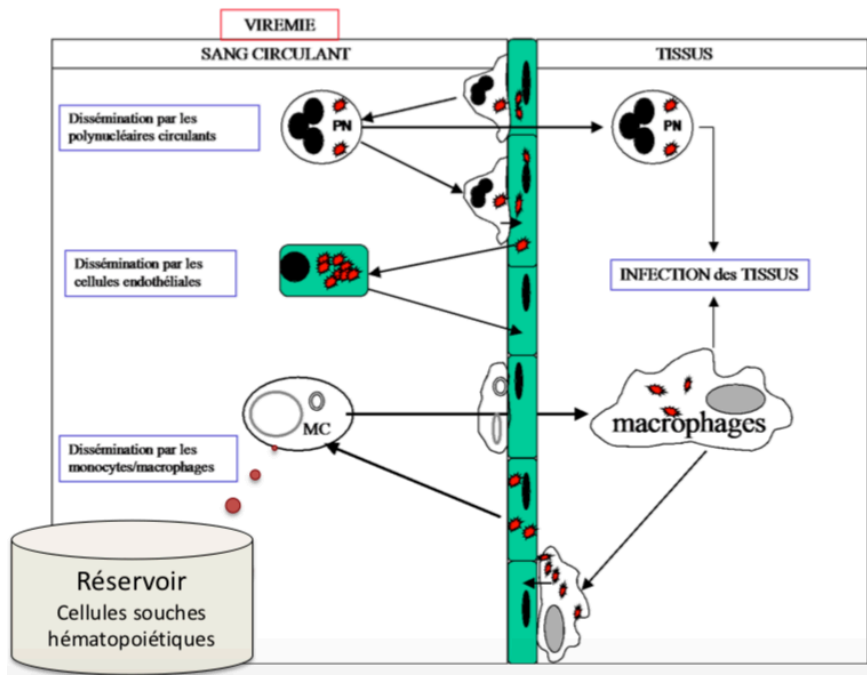


Figure 6. Dissémination du CMV, PN : polynucléaires neutrophiles, MC : monocytes. (38)

E/L'INFECTION CONGENITALE A CMV

1/ Epidémiologie

Les données qui suivent proviennent du rapport « Prévention de l'infection à cytomégalo virus chez la femme enceinte et le nouveau né » du Haut Conseil de la Santé Publique de décembre 2018.

a/ Séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer.

Dans le rapport de l'ANAES (37), trois études françaises (38,39) avaient été retenues pour documenter la prévalence maternelle de l'infection à CMV ; réalisées entre 1992 et 1999, elles concernaient toutes des populations de femmes enceintes dépistées lors du premier trimestre de grossesse. Les effectifs des études allaient de 1018 à 19456 femmes testées. Leurs résultats étaient similaires : une prévalence estimée entre 43,5 % et 51,5 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 42,1 % à 54,5 %.

D'autres études rapportent des résultats similaires.

Une étude prospective menée en 2005-2006 dans une maternité de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP) (40) incluait 4160 femmes consultant pour la première visite prénatale ; la séroprévalence du CMV dans cette population était estimée à 53,1%.

Une enquête en population générale (41) a été réalisée en 2009-2010 sur un échantillon de 2536 personnes (dont 1306 femmes), représentatif de la population métropolitaine âgée de 15 à 49 ans, se présentant pour un bilan biologique dans un laboratoire de biologie médicale (132 laboratoires tirés au sort parmi ceux pratiquant la sérologie). La séroprévalence globale était de 41,9% (IC 95% 38,4-45,5), plus élevée chez les femmes que chez les hommes : 45,6% vs 39,3%. De façon plus spécifique, l'analyse des résultats chez les femmes a montré une séroprévalence très élevée chez les femmes nées hors d'Occident, $\geq 97\%$ dès l'âge de 15 ans, alors que chez les femmes nées en Occident, la séroprévalence augmentait avec l'âge, passant de 27,6% chez les 15-24 ans [IC95% : 23,6-31] à 41,9% [IC95% : 35,2- 49,0] et 48,6% [IC95% : 40,7-56,5] respectivement chez les 25-34 ans et les 35-49 ans.

b/ Taux de transmission materno-fœtale

Le taux de transmission lors d'une primo infection chez la femme enceinte, mesuré par PCR sur liquide amniotique, tissu fœtaux lors d'une autopsie, urines du nouveau né dans les 2 premières semaines de vie, augmente au cours de la grossesse : de 30 % au premier trimestre (42,40) à 30 à 40 % au second trimestre (43) et jusqu'à 72 % au troisième trimestre (44).

c/ Incidence chez les nouveau-nés

La majorité des études s'intéressent à l'incidence de l'infection congénitale par le CMV. Elle est mesurée par le nombre de nouveau-nés infectés rapporté au nombre de nouveau-nés vivants sur une période. Cette méthodologie exclut par définition les MFIU, les IVG et les IMG (cf. glossaire).

Dans le rapport de l'ANAES, aucune donnée française n'était disponible, l'incidence retenue était basée sur les estimations des pays industrialisés, soit entre 3 et 5 infections congénitales à CMV par an pour 1000 naissances vivantes, soit entre 2400 et 4000 nouveau-nés infectés par an en France (45).

2/Symptomatologie néonatale de l'infection congénitale à CMV

La majorité (88-90%) des enfants infectés *in utero* est asymptomatique à la naissance (46,47). L'infection néonatale peut être sévère réalisant le tableau de la maladie des inclusions cytomégaliqes qui associe des signes d'infection systémique sévère (purpura thrombopénique, hépatite, insuffisance hépatocellulaire, coagulation intravasculaire disséminée) à une atteinte neurologique sévère (microcéphalie, spasticité, hypotonie, léthargie, convulsions). Cette forme grave, mais rare (moins de 5% des nouveau-nés infectés), évolue vers le décès de l'enfant dans 30% des cas et, en cas de survie, vers des séquelles neurosensorielles très sévères comme un retard mental (quotient intellectuel inférieur à 70), une surdité bilatérale, une chorioretinite. Les atteintes plus limitées, se manifestant par une hépato-splénomégalie, une thrombopénie, un ictère, des pétéchies, une hypotonie, sont responsables de séquelles neurosensorielles dans 30% des cas. Une chorioretinite et une atrophie optique sont possibles (48, 49, 50).

3/ Outils biologiques diagnostiques de l'infection à CMV chez la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né.

a/ Techniques de recherche directe du virus

La PCR est la technique la plus sensible, la plus reproductible, la plus rapide, automatisable, adaptée aux grandes séries et peu affectée par les conditions de transport et de stockage. La PCR doit donc être privilégiée dans toutes les indications relatives au diagnostic d'une infection congénitale à CMV (51).

b/ Techniques sérologiques

L'infection à CMV induit la production d'IgM suivie par une production d'IgG. Les techniques sérologiques actuellement utilisées en pratique quotidienne pour le diagnostic de l'infection maternelle sont de type immuno-enzymatique : tests ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

Les IgM apparaissent 3 à 5 jours après le début des signes cliniques et disparaissent en général en 4 à 18 semaines (mais peuvent persister pendant des mois voire années (37) selon les individus). Les IgM sont en général très sensibles et spécifiques vis-à-vis du CMV mais ne sont pas très spécifiques de la primo-infection à CMV. Les IgG apparaissent environ 5 à 8 jours après le début des signes cliniques, et atteignent un plateau en un temps variable selon les individus et la technique utilisée (3 jours à 3 semaines). Les IgG sont très valides (sensibles et spécifiques). La positivité des IgM doit donc être considérée comme un point d'appel et doit absolument être complétée par la mesure de l'avidité des IgG. La technique d'avidité des IgG CMV reste une technique difficile dont il est important que le biologiste connaisse parfaitement les limites (52) et celle-ci doit être de préférence réalisée dans un laboratoire expert (Figure 5-1).

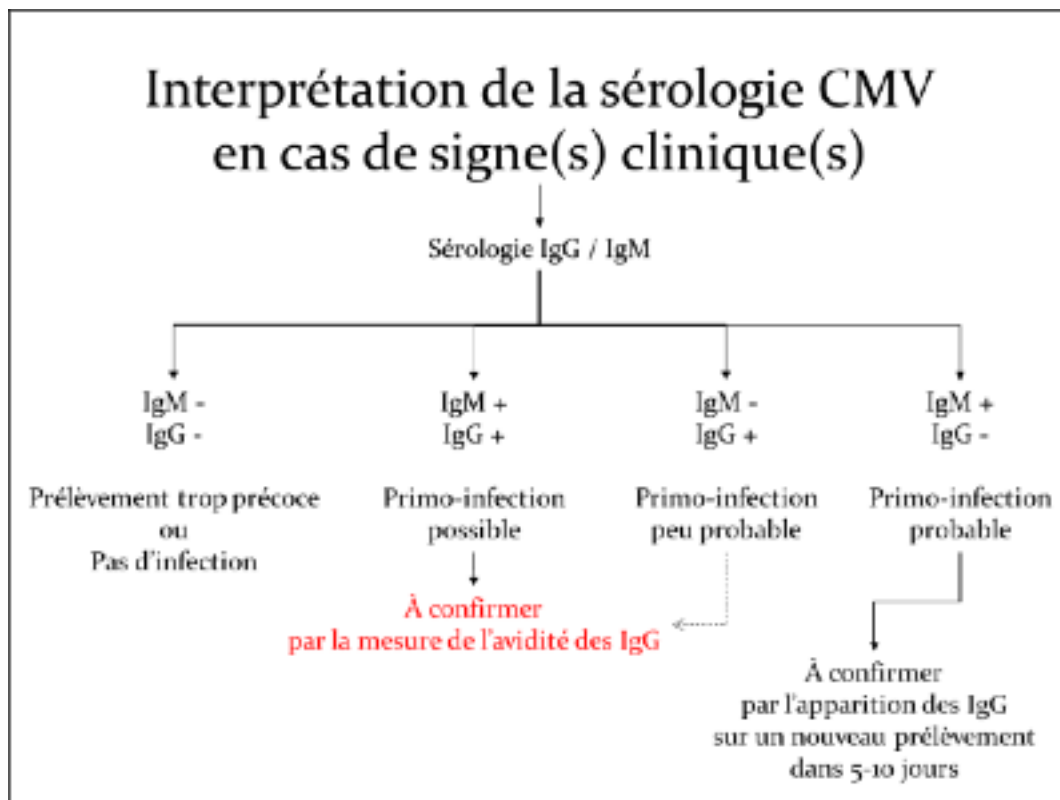


Figure 7. Interprétation de la sérologie CMV en cas de signes cliniques maternels (38).

c/ Le bilan diagnostique biologique néonatal

La recherche du virus par PCR dans les urines et/ou la salive est la technique la plus fiable pour le diagnostic d'infection acquise in utero, si le prélèvement est effectué dans les 10-15 jours qui suivent la naissance (46,54). En effet, en cas de positivité d'un prélèvement effectué au-delà de 15 jours de vie, les tests virologiques ne permettront plus de distinguer une infection congénitale d'une infection acquise en périnatal ou postnatal (exposition aux sécrétions vaginales infectées ou à l'allaitement).

La recherche du CMV à la naissance doit donc être effectuée par PCR sur les urines. Cette approche a des performances diagnostiques très satisfaisantes avec une sensibilité et une spécificité proches de 100 % (55,56). Certains utilisent la salive, cependant il reste un risque de faux positif si la toilette de la bouche n'a pas été suffisante pour éliminer le CMV présent dans le lait maternel.

4/Recommandations thérapeutiques

a/ Indications

Il est recommandé de traiter les formes modérées à sévères : RCIU isolé, atteintes peu sévères du SNC à l'IRM, prématurité. Dans ces situations le niveau de la charge virale (CV) peut

orienter la décision (seuil au-delà de 12 000 copies/ml). Cependant, la littérature n'est pas claire sur la valeur prédictive de la charge virale sanguine à la naissance pour le développement d'un déficit auditif chez un enfant asymptomatique (57, 58). Le traitement doit être débuté avant le premier mois de vie et pour une durée de 6 mois pour les formes sévères. Pour les autres indications, la durée est à discuter et peut varier de 6 semaines à 3 mois selon les protocoles, en l'absence de consensus. Une étude randomisée comparait un groupe de nouveaux nés ayant une infection congénitale à CMV traitée par Ganciclovir à un groupe de nouveaux nés non traités retrouvait une diminution du risque d'aggravation de la surdité de 61 % à 21 % en faveur du traitement pendant six semaines par Ganciclovir (59). En utilisant cette même cohorte, il a été montré que le devenir neuro développemental des nouveaux nés traités était plus favorable (60). Le même protocole chez 23 nouveaux nés asymptomatiques, 12 traités par Ganciclovir contre 11 contrôles a trouvé 11 % de déficit auditif dans le groupe non traité contre zéro dans le groupe traité, après un suivi de 4 à 10 ans (61).

b/ Les traitements

Les molécules utilisées sont le Ganciclovir ou le Valganciclovir sans AMM dans cette indication.

Le Ganciclovir est la forme IV en flacons de 500 mg (lyophilisat) : posologie de 6 à 7,5 mg/kg/H12 en perfusion d'une heure. A réserver en cas de contre-indication à la forme orale ou en cas de risque de malabsorption (62).

Le Valganciclovir est la forme orale en suspension 50 mg/ml ; posologie de 15- 16 mg/kg/H12 (62).

c/ Effets indésirables

A court terme, toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie) une cytolyse hépatique, une insuffisance rénale, une neurotoxicité.

A long terme : dans le modèle animal, le Ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles (63).

d/ Surveillance

Elle consiste en une NFS plaquettes hebdomadaire les 6 premières semaines puis un contrôle à 8 semaines puis mensuel (si les polynucléaires sont $< 500/mm^3$ suspendre le traitement), et un dosage des transaminases mensuel tout le long du traitement.

Après la mise en route d'un traitement par Valganciclovir ou Ganciclovir un contrôle de la CV sanguine (15 jours après le début du traitement), permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique (diminution de la CV). En cas de non réponse thérapeutique (valeur de CV identique ou augmentée), il est intéressant de réaliser un dosage du taux résiduel afin d'adapter la posologie et/ou d'évoquer une éventuelle résistance (très rare).

Un contrôle de la CV sanguine en fin de traitement est également recommandé (63, 64, 65).

F/L'INFECTION POST NATALE A CMV

1/Epidémiologie

Chez la majorité des femmes séropositives pour le CMV, il y a réactivation du CMV dans les cellules mammaires pendant l'allaitement, avec excrétion de celui-ci dans le lait. L'ADN du CMV a été détecté dans le lait maternel chez 67 à 97% des mères séropositives pour le CMV (66). Au cours de l'allaitement, le virus est présent dans les cellules jusqu'au 44ème jour postpartum, dans le lactosérum jusqu'au 58ème jour postpartum, son ARNm jusqu'au 66ème jour postpartum et son ADN jusqu'au 85ème jour postpartum (67).

Le taux moyen de transmission du CMV par le lait maternel chez le prématuré est de 19% (11 à 32%).

Les facteurs de risque d'infection symptomatique sont: la réactivation maternelle précoce (< 1 semaine de vie), l'infection postnatale précoce (< 2 mois de vie), la prématurité (< 32 SA, PN $< 1500g$) (68), la présence de comorbidité (69,70). Plus la prématurité est élevée, plus le risque d'infection symptomatique est élevé (71).

2/Clinique

Chez les nouveaux nés à terme et immunocompétents, l'infection post natale est asymptomatique.

Les infections sévères à CMV par le lait maternel surviennent chez les nouveaux nés de moins de 28 SA (72, 73, 68, 74). Ceux-ci ont un système immunitaire immature et ils ne reçoivent pas les anticorps protecteurs de leur mère dont le transfert transplacentaire débute au troisième trimestre de grossesse. Pour eux, le rapport bénéfice du don direct/risque d'infection postnatale à CMV est en faveur de la pasteurisation du lait maternel, par principe de précaution, pour réduire le risque d'infection.

Pour les nouveaux nés entre 28 et 32 SA, de très rares cas d'infection grave à cytomégalo virus post-natale ont été rapportés (75). Chez les nouveaux nés entre 28 et 32 SA la majorité des études ne retrouve pas plus de séquelles neurologiques, auditives, visuelles chez les nouveaux nés infectés par rapport aux non infectés par le CMV (75,76). Pour eux, la question du bénéfice du don direct/risque d'infection postnatale à CMV n'était pas claire avant 2018: faut-il appliquer le principe de précaution et pasteuriser le lait des mères de sérologie positive pour le CMV ou ne pas pasteuriser et tolérer ces infections non sévères pour optimiser les avantages du lait maternel cru ?

3/ Traitement

Il existe peu de preuves de l'efficacité du traitement par Ganciclovir dans l'infection post natale CMV. Ces données reposent, la plupart du temps, sur des cases report et montrent une efficacité du traitement par Ganciclovir dans le traitement des hépatites et des cholestases (77, 78). Certaines études n'observent pas d'efficacité du Ganciclovir sur la diminution des symptômes de l'infection postnatale à CMV (78, 79, 80).

4/ Les bénéfices du don direct (allaitement maternel)

La composition du lait maternel cru est naturellement adaptée à l'âge gestationnel de l'enfant : la teneur en protéines, en énergie et en minéraux est supérieure à celle du lait maternel du nouveau né à terme (81).

Le lait maternel possède des propriétés anti-infectieuses uniques: il contient des lipides aux propriétés antivirales, des IgA protectrices, de la vitamine A, de la monolaurine et de la lactoferrine (82). Il contient aussi des facteurs de croissance qui favorisent le développement des entérocytes. Il a des paramètres biochimiques comme le pH et l'osmolarité qui sont adaptés à un

intestin immature. Tout cela favorise un environnement anti-inflammatoire, qui semble être protecteur vis-à-vis de l'entérocolite, de la rétinopathie et des infections tardives (82, 83,84). Les composants du lait maternel cru ont aussi montré une capacité d'inhibition de la croissance du CMV in vitro (85).

La pasteurisation est le seul procédé qui a montré une éradication totale du CMV du lait maternel (71). Cependant, elle entraîne une réduction de la teneur en lipides, en vitamines C, D et B6, en lipase, en lactoferrine, en immunoglobulines, en lysozymes et en cellules. La pasteurisation diminue de ce fait l'activité bactéricide naturelle du lait cru de 25% (86) et diminue l'effet protecteur par rapport à l'entérocolite (82, 83,84). La pasteurisation diminue les propriétés anti oxydantes du lait ce qui pourrait expliquer qu'elle est associée à un risque plus élevé de dysplasie broncho-pulmonaire que le lait cru chez le nouveau né prématuré (87).

Les « formules » ou laits artificiels pourraient favoriser le développement de certaines bactéries (par l'absence, entre autres, d'oligosaccharides) qui pourraient contribuer au développement de l'entérocolite (82) .

L'allaitement direct ou don direct doit donc être privilégié, car il permet d'éviter les pertes nutritionnelles et le sur risque de dysplasie broncho-pulmonaire, d'entérocolite, de rétinopathie et d'infections tardives chez le nouveau né prématuré (82,83,84,87).

5/ Les recommandations concernant le don direct de lait cru chez les nouveaux nés prématurés

Les recommandations concernant le don direct en fonction du risque d'infection à CMV chez les nouveaux nés prématurés divergent selon les pays et au sein d'un Etat selon les services de Néonatalogie (86,88). Les recommandations de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) jusqu'en 2018 en France (89) étaient d'apporter du lait pasteurisé aux nouveaux nés d'âge gestationnel inférieur à 32 SA et de PN < 1 500 g en vue de le protéger d'une infection à CMV. Une réunion d'experts a rédigé une recommandation au sein de la Société Française de Néonatalogie en 2018 qui préconisent de donner du lait maternel cru aux nouveaux nés de plus de 28 SA et pesant plus de 1000g sans surveillance particulière ; pour les nouveaux nés de moins de 28 SA, ils conseillent d'évaluer le risque bactérien par culture et le risque virale par sérologie maternelle (CMV et VIH) et de donner du lait cru si le risque est nul, et sinon de le pasteuriser (88). En Belgique, les recommandations du ministère de la santé vont dans ce sens depuis 2016 (90), en Amérique du Nord (91) également, où on considère que les bénéfices du lait maternel cru de

mères séropositives pour le CMV chez les prématurés de plus de 28 SA l'emportent sur les risques à long terme de l'infection post natale à CMV (91,92).

Cependant, il subsiste des divergences au sein de chaque service de Néonatalogie qui applique son propre protocole de don direct en fonction de l'âge gestationnel et du risque CMV. Au centre hospitalo-Universitaire de la Conception de Marseille, un protocole est mis en place depuis le 4 Juillet 2014, afin de privilégier le don direct pour les nouveaux nés après 28 SA. Le lait provenant de mères immunisées contre le CMV (IgG CMV positives) est pasteurisé si le nouveau né est né à moins de 28 SA et à un PN inférieur à 1000g ; il est donné cru aux enfants nés à un terme supérieur à 32 SA et à un PN supérieur à 1500g. Pour les prématurés nés entre 28 et 32 SA et de PN entre 1000g et 1500g, la balance bénéfices /risques du lait cru et de l'infection post natale est expliquée aux parents qui décident du don direct ou non, une surveillance de la survenue de l'infection post natale à CMV est réalisée si les parents choisissent le don direct. Ce protocole n'a encore jamais été évalué.

G/ OBJECTIFS

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le protocole Don Direct du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille–Hôpital de la Conception, service de Néonatalogie chez les enfants nés entre 28-32 SA et de PN entre 1000-1500g et recevant du lait maternel d'une mère ayant une immunité ancienne à CMV, afin de poursuivre ou d'arrêter sa réalisation.

L'objectif secondaire était de mesurer le taux de transmission de l'infection post natale à CMV.

III/ MATERIELS ET METHODES

A/ Etude

Notre étude épidémiologique prospective descriptive longitudinale et analytique observationnelle s'est déroulée entre mai 2016 et septembre 2017 à l'Assistance-Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille (CHU Marseille) – Hôpital de la Conception, service de Néonatalogie.

B/ Population

Elle portait sur une cohorte de nouveaux nés prématurés inclus dans le protocole « Don direct- Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 SA et PN entre 1000 et 1500g » du service (fig.7). Le critère d'inclusion était d'avoir bénéficié du dépistage proposé par le

protocole « Don direct - Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 SA et de PN entre 1000 et 1500g » du service (figure 7).

C/ Protocole

Une sérologie CMV était effectuée chez les mères de nouveaux nés de moins de 32 SA et/ou PN inférieur à 1500g qui souhaitaient allaiter leur enfant. Si cette sérologie était négative (Ig G et M négatives), les nouveaux nés recevaient du lait maternel cru en don direct. Si les Ig G étaient positives et les Ig M négatives, on parle alors d'immunité ancienne à CMV ; dans ce cas, les nouveaux nés de moins de 28 SA et/ou moins de 1000g de PN recevaient dans un premier temps du lait de lactarium pasteurisé, et ce jusqu'à 32 semaines d'âge gestationnel (AG), puis du lait maternel cru. Pour les nouveau-nés entre 28 et 32 SA et avec un PN entre 1000-1500g, de mères présentant une immunité ancienne, une information était délivrée aux parents, par le médecin, sur la balance bénéfiques du don direct/risques de l'infection post natale à CMV par le lait maternel. Le choix des parents sur le don direct ou non était recueilli. Si le don direct était choisi, le patient était inclus dans le protocole « Don direct - Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 SA et PN entre 1000 et 1500g » du service de Néonatalogie de l'Hôpital de la Conception (cf. figure 1) et une surveillance de la survenue de l'infection post natale à CMV était réalisée.

Une infirmière dédiée répertoriait pour chaque nouveau né de moins de 32 SA la sérologie CMV de la mère et le désir de don direct. Pour chacun de ces nouveaux nés, nous avons regardé si le protocole de surveillance de l'infection post natale à CMV avait été initié par la recherche dès la naissance d'une infection congénitale à CMV par PCR sur échantillon d'urine. Les nouveaux nés pour lesquels ce protocole était initié étaient inclus dans notre étude.

D/ Dépistage de l'infection post natale à CMV

La surveillance de la survenue de l'infection post natale à CMV était débutée à la naissance (afin d'éliminer une infection congénitale), à 3 semaines de vie et à 6 semaines de vie. Le diagnostic d'infection post natale à CMV était réalisé dans le laboratoire de Virologie de l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Méditerranée, par PCR sur échantillon d'urine recueillie sur une compresse dans la couche du nouveau né. Les patients étaient suivis cliniquement et biologiquement dans le service dans le cadre du suivi standard du fait de la prématurité. Aucun bilan n'a été prescrit en dehors d'une situation clinique le justifiant ou en dehors de la surveillance des complications de la prématurité.

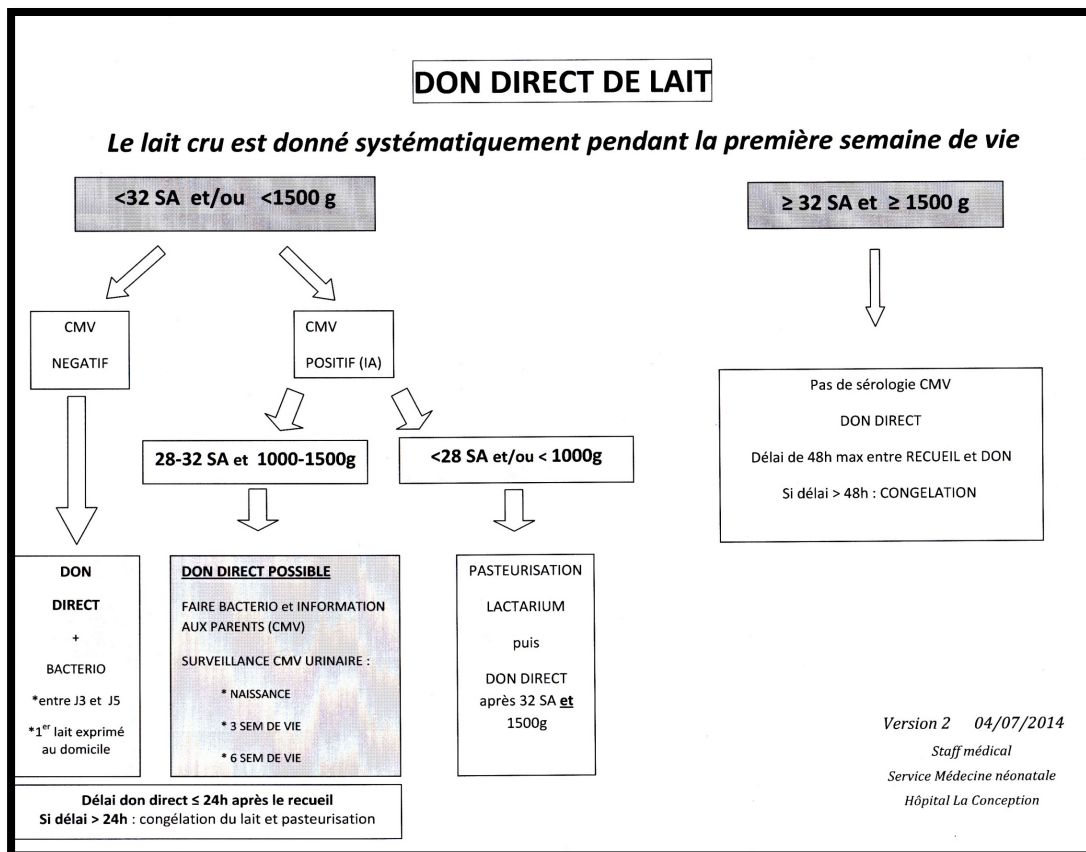


Figure 8. Schéma du protocole don direct de lait.

E/ Critère de jugement principal

Nous avons cherché à évaluer le protocole « Don direct- Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée et poids de naissance entre 1000 et 1500g » du service de Néonatalogie du CHU de La Conception.

Notre critère de jugement était composite et associait :

- le nombre de patients inclus par erreur dans le protocole,
- le nombre de patients n'ayant pas reçu la totalité de la surveillance,
- le nombre de patients ayant été infectés,
- le nombre de patients avec une symptomatologie sévère nécessitant une prise en charge particulière : pneumonie, thrombopénie sévère ($<20000 /\text{mm}^3$), aplasie (PNN $<500/\text{mm}^3$), hépatite aiguë (Transaminases $>3\text{N}$), cholestase et symptômes sepsis like (troubles hémodynamiques plus ou moins associés à des troubles ventilatoires comme des apnées ou désaturations plus ou moins associés à de la fièvre),
- le nombre de patients avec une symptomatologie non sévère ne nécessitant pas de traitement (ictère, thrombopénie $>50000 /\text{mm}^3$, neutropénie $>500 /\text{mm}^3$, élévation des transaminases $< 3\text{N}$),

- la mise en route d'un traitement anti viral anti CMV.

F/Ethique

Notre étude a reçu l'accord de la CNIL et du comité d'éthique.

IV/ RESULTATS

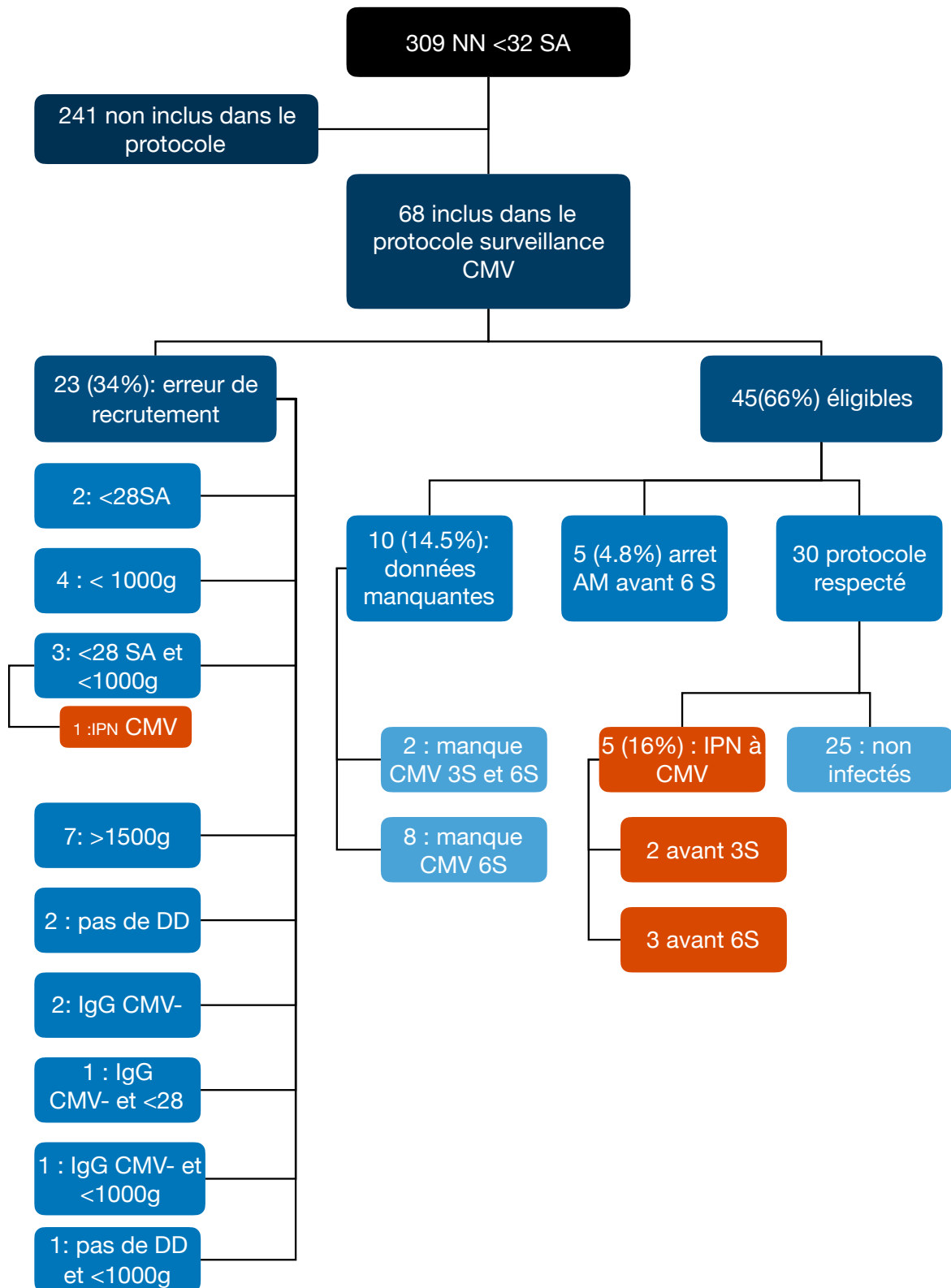


Figure 8. Diagramme de flux. NN: nouveau né. IPN: infection post natale. DD: don direct. S: semaines.

De fin mars 2016 à fin septembre 2017, 309 nouveaux nés sont nés à moins de 32 SA à l'Hôpital de la Conception (fig.8), 68 nouveaux nés prématurés ont été inclus dans le protocole « Don direct - sous catégorie Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 semaines d'aménorrhée et poids de naissance entre 1000 et 1500g » du service. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 2.

	TN	PN	1	2	3	E.d'inclusion	Transfert	Clinique/bio	PEA Nce	PEA 12-24 M	TTT
1	28	930	-	-	-	PN<1000	non		N	N	non
2	28	1000	-	+	+		non		N	N	non
3	30+6	1530	-	-	-	PN>1500	non		N	PDV	non
4	29+1	1220	-	-	-		non		N	N	non
5	30+6	1440	-	-	-		non		N	N	non
6	30+6	1440	-	-	-		non		N	N	non
7	31	1490	-	-	NF		non		N	N	non
8	28+3	1100	-	-	-		non		N	PDV	non
9	28	1400	-	-	-		non		N	PDV	non
10	28+3	1260	-	-	NF		oui		N	N	non
11	29+4	1440	-	-	-		non		N	PDV	non
12	28+2	1480	-	-	-		non		N	NF	non
13	31+1	1410	-	-	NF		non		N	PDV	non
14	27+6	1000	-	NF	NF	CMVm-; TN<28	non		PDV	PDV	non
15	26+5	910	-	-	+	PN<1000;TN<28	non	NFS N;BH NF	N	N	non
16	31+1	1280	-	-	NF		non		N	PDV	non
17	31+1	1210	-	NF	NF		non		PDV	PDV	non
18	30+5	950	-	-	NF	PN<1000	oui		PDV	PDV	non
19	29+3	1425	-	-	NF		oui		N	N	non
20	30+3	1360	-	-	-		non		N	N	non
21	25+4	720	-	-	-	CMVm-; ;PN<1000	non		N	N	non
22	28+3	1130	-	x AM	x AM		non		N	PDV	non

23	29+6	1280	-	-	NF		oui		N	PDV	non
24	30+3	1040		-	+		non	NFS N; BT N;BH NF	N	N	non
25	30	1770	-	-	-	PN>1500	non		N	PDV	non
26	28+6	1180	-	-	NF		non		N	N	non
27	29+4	1280	-	-	-	CMVm-	non		N	N	non
28	30+5	1500	-	NF	NF		oui		N	PDV	non
29	29+2	1200	-	-	-	CMVm-	non		N	à contrôler	non
30	30+2	950	-	-	NF	PN<1000	oui		N	N	non
31	29+6	1190	-	-	-	AA	non		N	PDV	non
32	29+6	1140	-	-	-	AA	non		N	PDV	non
33	28+1	1140	-	-	-		oui		N	PDV	non
34	27+6	1130	-	-	-	TN<28	oui		N	N	non
35	28+5	1120	-	-	-		non		N	N	non
36	33	990	-	NF	NF	AA;PN <1000	non		?	PDV	non
37	30+2	1220	-	-	-		non		?	PDV	non
38	30+2	1270	-	-	-		non		?	PDV	non
39	29+5	1510	-	-	-	PN>1500	non		?	N	non
40	27+6	880	-	-	NF	TN<28;PN<100 0	non		N	N	non
41	29+1	1080	-	-	-		non		N	NF	non
42	31+2	1035	-	-	+		non	NFS N;BH NF	N	N	non
43	29+2	1170	-	-	-		non		N	N	non
44	29+3	1100	-	× AM	× AM		non		N	N	non
45	29+3	1170	-	× AM	× AM		non		N	N	non
46	28+6	1330	-	-	-		non		N	NF	non
47	31+4	1870	-	-	-	PN>1500	non		PDV	PDV	non
48	29+6	1460	-	-	+		non	NFS N; BT:57M, BL N;BH NF	N	NF	non
49	31+1	1130	-	-	-		non		N	PDV	non
50	30+3	1550	-	× AM	× AM	PN>1500	non		N	NF	non

51	30+3	1250	-	× AM	× AM		non		N	NF	non
52	28+6	640	-	-	-	PN <1000g	non		N	N	non
53	28	1090	-	-	-		non		N	N	non
54	29	1454	-	-	-		non		N	PDV	non
55	26+3	900	-	-	NF	TN<28;PN<1000	non		aN,BL	implants cochléaires	non
56	30	1130	-	-	NF		non		N	NF	non
57	28	1080	-	-	-		non		N	N	non
58	29+2	1340	-	-	-		non		N	NF	non
59	28+5	2200	-	-	NF	PN >1 500	non		N	PDV	non
60	29	1170	-	+			oui		N	N	non
61	29+4	1020	-	-	× AM		non		N	PDV	non
62	29+5	1030	-	-	-		non		N	PDV	non
63	28	1200	-	-	-		non		N	N	non
64	30	1110	-	-	-		non		N	PDV	non
65	29	1640	-	-	-	PN>1500	non		N	PDV	non
66	27+5	1110	-	-	NF	TN<28	non		N	PDV	non
67	30+1	1430	-	-	-		non		N	PDV	non
68	29	1000	-	-	-		non		N	PDV	non

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus. TN : terme de naissance en semaine d'aménorrhée, PN : poids de naissance en grammes, 1 : résultat PCR CMV sur prélèvement urinaire 1, 2 : résultat PCR CMV sur prélèvement urinaire 2, 3 : résultat PCR CMV sur prélèvement urinaire 3, E. inclusion : erreur d'inclusion, Transfert : transfert avant réalisation de la surveillance, PEA Nce: potentiels évoqués auditifs à la naissance, PEA 12-24 : PEA à 12 mois et 24 mois d'âge chronologique. AM : allaitement maternel, N : normal, aN : anormal, NF : non fait, PDV : perdu de vue réseau naitre et devenir. BL : bilatéral. TTT : traitement par Ganciclovir.

23 d'entre eux ne satisfaisaient pas les critères d'inclusion du protocole : 2 sont nés à moins de 28 SA (patient 34 et patient 66), 4 avec un PN de moins de 1000g (patients 1,18,30,52), 3 sont nés à moins de 28 SA et avec un PN de moins de 1000g (patients 15,40,55) ; parmi ces 3 nouveaux nés, 1 a présenté une infection post natale à CMV (patient 15), 7 sont nés avec un PN supérieur à 1500g (patients 3,25,39,47,50,59,65), 2 ne recevaient pas de don direct mais du lait artificiel (patients 31,32), 2 sont nés de mères non immunisées contre le CMV (patients 27, 29), 1 est né à moins de 28 SA et de mère non immunisée contre le CMV (patient 14) , 1 est né avec un

PN de moins de 1000g et de mère non immunisée contre le CMV (patient 21), 1 ne recevait pas de don direct et avait un PN de moins de 1000g (patient 36).

45 présentaient tous les critères d'inclusion du protocole, parmi eux 10 n'ont pas bénéficié du dépistage jusqu'à 6 semaines de vie comme recommandé dans le protocole. Parmi ces 10 nouveaux nés, 2 n'avaient pas eu le dépistage ni à 3 semaines de vie ni à 6 semaines de vie et 8 n'avaient pas été évalués à 6 semaines de vie. A noter que parmi ces 10 nouveaux nés, 4 ont été transférés dans une autre structure avant 6 semaines de vie.

Parmi les 45 nouveaux nés inclus dans le protocole, 5 n'ont plus bénéficié de don direct avant les 6 semaines de vie, soit par insuffisance de lactation, soit par choix.

Au total, 30 nouveaux nés correspondaient aux critères d'inclusion du protocole, ils ont bénéficié de 3 dépistages urinaires (naissance, à 3 semaines et 6 semaines de vie) et ont reçu du don direct au moins jusqu'à 6 semaines de vie. Parmi ces 30 patients, 5 ont présenté une infection post natale à CMV dans les 6 premières semaines de vie : 2 avant 3 semaines et 3 entre 3 et 6 semaines ; 25 n'ont pas présenté d'infection post natale à CMV.

Aucun patient n'a présenté de tableau clinique sévère.

Aucun patient n'a reçu de traitement anti viral.

	TN	PN	1	2	3	E.d'inclusion	Transfert	Clinique/bio	PEA Nce	PEA 12-24 M	TTT
1	28	1000	-	+	+		non		N	N	non
2	26+5	910	-	-	+	PN<1000;TN<28	non	NFS N;BH NF	N	N	non
3	30+3	1040		-	+		non	NFS N; BT N;BH NF	N	N	non
4	31+2	1035	-	-	+		non	NFS N;BH NF	N	N	non
5	29+6	1460	-	-	+		non	NFS N; BT:57M, BL N;BH NF	N	NF	non
6	29	1170	-	+			oui		N	N	non

Tableau 3. Caractéristiques des 6 patients infectés en post natal par le CMV via le lait maternel cru. NFS : numération formule sanguine, BH : bilan hépatique, BT : bilirubine totale, BL : bilirubine libre

Parmi les 6 patients infectés (tableau 3), aucun n'a reçu de traitement, 1 n'avait pas eu de bilan suite à l'infection, 2 n'avaient pas eu de bilan hépatique et n'avaient pas d'atteinte hématologique. 2 n'avaient ni atteinte hépatique ni atteinte hématologique.

Afin de calculer le taux de transmission du CMV nous nous sommes intéressés à l'ensemble des patients exposés au CMV pendant notre étude : 42 patients étaient exposés au CMV pendant 6 semaines et pour lesquels nous avons obtenu les 3 résultats de PCR CMV (la totalité des 68 patients moins ceux dont la mère avait une sérologie CMV négative, ou pour qui le don direct a été arrêté avant 6 semaines, ou pour lesquels nous n'avions pas les 3 résultats de PCR CMV). 6 ont été infectés, soit un taux de transmission de 14,3%.

V/ DISCUSSION

Notre étude présentait certains biais comme le biais de recrutement : certains patients qui ont bénéficié du dépistage de l'infection post natale à CMV ne sont pas inclus dans notre étude. Ces nouveaux nés sont nés sur des périodes correspondant aux périodes de congés de l'infirmière qui était en charge de les inclure dans un tableau de suivi, et qui n'a pas pu être remplacée. Un autre biais était lié au fait que l'investigateur suivait en prospectif les résultats des PCR CMV et pouvait intervenir en rappelant au médecin de prescrire le dépistage.

Dans notre étude, 23 patients ont été inclus dans le protocole alors qu'ils ne satisfaisaient pas les critères d'inclusion de celui-ci. 9 d'entre eux étaient nés soit à moins de 28 SA, soit avec un PN de moins de 1000g, soit à moins de 28 SA et avec un PN inférieur à 1000g. Ces 9 patients étaient donc considérés à risque d'infection post natale sévère à CMV, et 1 parmi ces 9 a été infecté par le CMV via le lait maternel. Il n'a présenté aucun symptôme clinique ni biologique et n'a pas reçu de traitement. Même si la littérature rapporte des infections sévères à CMV chez ces patients, on ne peut pas exclure les bénéfices qu'ils ont reçu du lait maternel cru. Cependant il est nécessaire de remédier à ces erreurs d'inclusion.

7 patients inclus dans le protocole avaient un PN supérieur à 1500g, 2 recevaient du lait artificiel. Pour ces 9 patients qui ont été inclus par erreur dans le dépistage de l'infection post natale à CMV, il n'y a pas de risque d'infection post natale sévère à CMV mais des pertes de temps médical, paramédical et financière.

5 patients n'étaient pas exposés au risque d'infection post natale à CMV puisque leurs mères ne présentaient pas d'immunité ancienne pour le CMV ; de la même façon le dépistage de l'infection post natale à CMV chez ces patients n'entraînait pas de perte de chance, mais des pertes de temps médical, paramédical et financière.

Il est cependant difficile de mettre en place très rapidement un protocole de surveillance du risque de transmission du CMV par don direct car la naissance de ces grands prématurés est souvent un événement dense en soins vitaux, parfois les mères sont transférées en urgence vers les maternités de niveau 3, il faut donc penser à pratiquer une sérologie CMV dans un moment d'urgence vitale, une sérologie CMV devrait être réalisée dans le bilan d'entrée des femmes à moins de 32 SA. Dans le doute, et par principe de précaution, la surveillance de l'infection post natale à CMV est réalisée chez ces patients, et une fois le résultat de la sérologie maternelle obtenu, il est difficile d'arrêter la surveillance en cas de résultat négatif, du fait du turn over du personnel médical. Le choix du don direct ou non n'est souvent pas anticipé, si prématurément, chez les mères et même si la volonté de don direct était présente, la lactation est parfois difficile à

cause du stress que représente la naissance d'un nouveau né prématuré. Un allaitement peu donc être souhaité mais non réalisable, expliquant ainsi l'initiation de la surveillance de l'infection post natale à CMV chez des patients qui ne recevront finalement pas de don direct, et chez qui, il est difficile d'arrêter la surveillance pour les mêmes raisons.

Le taux de transmission de l'infection postnatale à CMV par le lait maternel retrouvé dans cette étude de 14,3% est proche du taux de transmission des autres études. Une méta analyse qui regroupait 299 nouveaux nés à moins de 33 SA, nourris par du lait maternel cru, de mère immunisée contre le CMV, retrouvait un taux de transmission d'infection postnatale à CMV par le lait maternel de 19 % (11%–32%) et 4 % ont présenté un syndrome sepsis like, tous nés avant 28 SA (71).

Une autre méta analyse, regroupant 26 études, a détecté une infection post natale à CMV chez des nouveau-nés allaités par des mères immunisées contre le CMV avec un taux de transmission de 5,7 %–58,6 %. Ils ont retrouvé des infections symptomatiques dans 0–34,5 % des cas et un syndrome de sepsis like sévère dans 0–13,8 % des cas (93).

Aucun des 6 patients infectés par le CMV en postnatal par le lait maternel n'a été symptomatique, ou n'a reçu de traitement. Ce résultat va dans le sens des dernières recommandations de la Société Française de Néonatalogie parues en 2018 qui préconisent un allaitement maternel par don direct chez les patients nés prématurément à plus de 28 SA et avec un PN entre 1000 et 1500 g, quelque soit la sérologie CMV de la mère.

Le protocole demande donc une prise de décision d'inclusion ou non rapide dès la naissance à un moment déjà bien rempli par la prise en charge vitale (ventilation, alimentation, infection bactérienne, hémodynamique). Il demande du temps et une transmission à propos du statut CMV, entre les différentes unités du service : réanimation/ soins intensifs et néonatalogie où le nouveau né va séjourner de 0 à plus de 6 semaines de vie. Les médecins doivent transmettre clairement les informations à réévaluer pour poursuivre ou non le protocole de surveillance (sérologie maternelle à récupérer, allaitement maternel réalisé) afin que le protocole ne soit pas poursuivi par excès. On observe que la moitié des patients inclus ont reçu ce protocole par erreur. Si le protocole doit être maintenu dans le service, il nécessite la mise en place d'une plus grande traçabilité et visibilité afin que les médecins, et surtout les internes, soit mieux sensibilisé à celui-ci. Par exemple, une feuille dédiée à ce protocole pourrait être ajoutée dans le classeur des patients, près des prescriptions médicales. Cette feuille préciserait le terme et le poids de naissance, la sérologie maternelle, l'allaitement maternel réalisé ou non ou arrêté, les dates d'exécution et les résultats des 3 PCR CMV.

Parmi tous les patients qui étaient exposés au risque d'infection à CMV et qui ont reçu un dépistage de l'infection post natale à CMV par le lait maternel, 14,3% ont été infectés. Aucun n'a été symptomatique, aucun n'a été traité. On peut alors se poser la question de la sanction thérapeutique de ce protocole : quel est l'intérêt de dépister une infection postnatale à CMV si celle-ci n'est pas symptomatique, et si celle-ci ne va pas être traitée ? S'il est décidé de ne pas poursuivre le protocole dans le service, il sera intéressant, en cas d'altération de l'état général d'un nouveau né <32 SA et allaité de connaître la sérologie CMV de la mère et de rechercher cette infection chez le patient.

Dans notre étude le suivi auditif des patients ne montrait pas de différence entre les PEA des enfants infectés par rapport aux PEA des enfants non infectés.

Il peut être intéressant de connaître un épisode d'infection néonatale précoce à CMV dans un contexte de prématurité pour pouvoir mieux aborder le développement psychomoteur et auditif de ces enfants lors de leur suivi dans le cadre de leur prématurité. Les études divergent sur l'implication de cette infection postnatale récente à CMV quant à l'apparition de séquelles neurocognitives et auditives. Une étude allemande portant sur 42 adolescents nés prématurément dont 19 avaient eu une infection post natale à CMV et 23 n'avaient pas eu d'infection à CMV a montré une différence significative sur des scores de développements neuropsychologiques qui étaient plus bas chez les adolescents avec un antécédent d'infection post natale à CMV concernant toutes les habilités cognitives, il n'y avait pas de différence concernant la vision (94).

Une étude néerlandaise récente, menée chez des enfants nés avant 32 SA comparait le développement neurologique à 24 et 30 mois d'âge corrigé et à 6 ans ainsi que l'audition à 6 ans. Il n'y avait pas de différence significative de 24 mois à 30 mois d'âge corrigé sur les échelles de neuro développement. À 6 ans, les scores de tous les enfants étaient normaux, les enfants infectés en postnatal par le CMV avaient des scores plus bas (non significativement) que les enfants non infectés concernant les échelles de neuro développement, et concernant l'échelle de langage une différence significative en faveur des enfants non infectés, mais cependant des scores restants normaux pour l'ensemble des enfants (76).

La cohorte de notre étude sera réutilisée afin de comparer le développement psychomoteur des enfants infectés à celui des enfants non infectés à deux ans.

L'effectif trop faible de cette étude et les biais méthodologiques ne permettent pas de conclure sur l'intérêt du protocole et si celui ci doit être poursuivi ou non dans le service.

Cependant, les résultats sont en faveur de l'allaitement maternel cru qui possède de nombreuses qualités anti infectieuses, anti oxydantes et qui permet de renforcer le lien mère-enfant en parti grâce au peau à peau qui a montré son effet positif dans le développement psychomoteur de l'enfant (82,95).

Conclusion

Le travail réalisé concerne l'évaluation du protocole de don direct de lait chez les grands prématurés de mère avec sérologie CMV positive, du service de Réanimation et médecine Néonatale de l'Hôpital de la Conception. L'objectif de ce protocole est de privilégier l'allaitement maternel tout en surveillant l'apparition d'une infection post natale à CMV.

68 nouveaux nés ont bénéficié de ce protocole de dépistage au cours de la période d'étude de mai 2016 à septembre 2017. Il est apparu que 45 nouveaux nés relevaient réellement des critères définis pour ce protocole. Le dépistage a été mené à terme pour 30 d'entres eux. Ce travail d'évaluation des pratiques souligne la difficulté d'intégrer ce dépistage de l'infection post natale à CMV dans une situation d'urgence telle que la naissance d'un grand prématuré.

Le taux de transmission de l'infection postnatale à CMV par le lait maternel dans cette étude est de 14,3%, comparable aux données de la littérature. Aucun des nouveaux nés dépistés n'a été traité.

L'effectif de cette étude est réduit, empêchant de conclure de façon certaine sur la nécessité du dépistage de l'infection postnatale à CMV chez les nouveaux nés entre 28 SA et 32 SA. Cependant nos conclusions convergent avec celles de la Société Française de Néonatalogie qui recommandent de privilégier l'allaitement maternel chez ces nouveaux nés, sans dépistage.

Au décours de ce travail, des réflexions sont menées sur la nécessité de dépister cette infection. Ce dépistage est difficilement conduit et quand il est positif, le traitement n'est pas systématique. Il pourrait être intéressant de rechercher cette infection de façon ciblée lorsque la clinique est évocatrice. Dans l'hypothèse d'une poursuite de ce dépistage, les réflexions sont menées sur les moyens qui permettraient sa bonne pratique. Par exemple, un formulaire dédié pourrait être ajouté systématiquement au dossier infirmier, des la naissance.

VI/ REFERENCES

- (1) Albrecht T, Boldogh I, Fons M, Lee C, AbuBakar S, Russell J. Cell-activation responses to cytomegalovirus infection relationship to the phasing of CMV replication and to the induction of cellular damage. *Subcell Biochem.* 1989; 15:157-202.
- (2) Albrecht T, Weller T. Heterogeneous morphologic features of plaques induced by five strains of human cytomegalovirus. *Am J Clin Pathol.* 1980.
- (3) Bügenler, W & Wagner, The German Pathological Society, 21, 236,1926.
- (4) Weller T. Cytomegaloviruses: a Historical Perspective. *The journal of the IHMF*, 2000
- (5) Medearis D. Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1964.
- (6) Feldman R. Cytomegalovirus infection during pregnancy: A prospective study and report of six cases - *Am J Dis Child.* (1969)
- (7) Davis L, Tweed G, Stewart J, Bernstein M. Cytomegalovirus mononucleosis in a first trimester pregnant female with transmission to the fetus. *Pediatrics*, 1971.
- (8) Stern H, Tucker S. Prospective study of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Br Med J*, 1973.
- (9) Jassogne S, CMV HISTORIQUE: les grandes étapes de la recherche de 1926 à 1973. Séminaire EBIM 2001-2002. *Décision en médecine fœtale : le cas du cytomégalovirus.*
- (10) Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev.* 2009.
- (11) Reddehase MJ , Lemmermann N. Cytomegaloviruses: molecular biology and immunology. 2006.

- (12) Compton T, Nowlin D, Cooper N. Initiation of human cytomegalovirus infection requires initial interaction with cell surface heparan sulfate. *Virology*, 1993.
- (13) Simpson J, Chow J, Baker J, Avdalovic N, Yuan S, Au D, Co M, Vasquez M, Britt W, Coelingh K. Neutralizing monoclonal antibodies that distinguish three antigenic sites on human cytomegalovirus glycoprotein H have conformationally distinct binding sites. *J Virol*. 1993 Jan;67(1):489-96.
- (14) Ryckman B, Rainish B, Chase M, Borton J, Nelson J, Jarvis M, Johnson D. Characterization of the human cytomegalovirus gH/gL/UL128/131 complex that mediates entry into epithelial and endothelial cells. *J Virol*. 2008 Jan;82(1):60-70. Epub 2007 Oct 17.
- (15) Wang D, Shenk T. Human cytomegalovirus UL131 open reading frame is required for epithelial cell tropism. *J Virol*. 2005 Aug;79(16):10330-8.
- (16) Wussow F, Yue Y, Martinez J, Deere J, Longmate J, Herrmann A, Barry P, Diamond D. A vaccine based on the rhesus cytomegalovirus UL128 complex induces broadly neutralizing antibodies in rhesus macaques. *J Virol*. 2013 Feb;87(3):1322-32. doi: 10.1128/JVI.01669-12. Epub 2012 Nov 14.
- (17) Britt W, Boppana S. Human cytomegalovirus virion proteins. *Hum Immunol*. 2004 May;65(5):395-402.
- (18) Suárez N, Wilkie G, Hage E, Camiolo S, Holton M, Hughes J, Maabar M, Sreenu V, Dhingra A, Gompels U, Wilkinson G, Baldanti F, Furione M, Lilleri D, Arossa A, Ganzenmueller T, Gerna G, Hubáček P, Schulz T, Wolf D, Zavattoni M, Davison A. Human Cytomegalovirus Genomes Sequenced Directly from Clinical Material: Variation, Multiple-Strain Infection, Recombination and Gene Loss. *J Infect Dis*. 2019 Jul 31;220(5):781-791. doi: 10.1093/infdis/jiz208.
- (19) Luo M, Schwartz P, Fortunato E. Neonatal neural progenitor cells and their neuronal and glial cell derivatives are fully permissive for human cytomegalovirus infection. *J Virol*. 2008 Oct;82(20):9994-10007. doi: 10.1128/JVI.00943-08. Epub 2008 Aug 6.

- (20) Söderberg C, Giugni T, Zaia J, Larsson S, Wahlberg J, Möller E. CD13 (human aminopeptidase N) mediates human cytomegalovirus infection. *J Virol.* 1993 Nov;67(11):6576-85.
- (21) Giugni T, Söderberg C, Ham D, Bautista R, Hedlund K, Möller E, Zaia J. Neutralization of human cytomegalovirus by human CD13-specific antibodies. *J Infect Dis.* 1996 May;173(5):1062-71.
- (22) Halary F, Amara A, Lortat-Jacob H, Messerle M, Delaunay T, Houlès C, Fieschi F, Arenzana-Seisdedos F, Moreau JF, Déchanet-Merville J. Human cytomegalovirus binding to DC-SIGN is required for dendritic cell infection and target cell trans-infection. *Immunity.* 2002 Nov;17(5):653-64.
- (23) McKeating J, Griffiths PD, Grundy JE. Cytomegalovirus in urine specimens has host beta 2 microglobulin bound to the viral envelope: a mechanism of evading the host immune response? *J Gen Virol.* 1987 Mar;68 (Pt 3):785-92.
- (24) Compton T. Receptors and immune sensors: the complex entry path of human cytomegalovirus. *Trends Cell Biol.* 2004 Jan;14(1):5-8.
- (25) Fortunato EA, McElroy AK, Sanchez I, Spector DH. Exploitation of cellular signaling and regulatory pathways by human cytomegalovirus. *Trends Microbiol.* 2000 Mar;8(3):111-9.
- (26) Döhner K et al. The role of the cytoskeleton during viral infection. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005;285:67-108.
- (27) Vanarsdall AL, Ryckman BJ, Chase MC, Johnson DC : Human cytomegalovirus glycoproteins gB and gH/gL mediate epithelial cell-cell fusion when expressed either in cis or in trans. *J Virol.* 2008 Dec;82(23):11837-50. doi: 10.1128/JVI.01623-08. Epub 2008 Sep 24.
- (28) Digel M, Sampaio KL, Jahn G, Sinzger C. Evidence for direct transfer of cytoplasmic material from infected to uninfected cells during cell-associated spread of human cytomegalovirus. *J Clin Virol.* 2006 Sep;37(1):10-20. Epub 2006 Jul 11.

(29) Albrecht, TH Weller Heterogeneous morphologic features of plaques induced by five strains of human cytomegalovirus Am J Clin Pathol. 1980 May;73(5):648-54.

(30) Sipos P.I, et al. Endothelial progenitor cells: their potential in the placental vasculature and related complications. Placenta. 2010 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1016/j.placenta.2009.10.006. Epub 2009 Nov 14.

(31) Lee JH, Kalejta RF. Human Cytomegalovirus Enters the Primary CD34+ Hematopoietic Progenitor Cells where it Establishes Latency by Macropinocytosis. J Virol. 2019 Jul 17;93(15). pii: e00452-19. doi: 10.1128/JVI.00452-19. Print 2019 Aug 1. ster

(32) Stern JL, Slobedman B. Human cytomegalovirus latent infection of myeloid cells directs monocyte migration by up-regulating monocyte chemotactic protein-1. J Immunol. 2008 May 15;180(10):6577-85.

(33) Young VP, Mariano MC, Tu CC, Allaire KM, Avdic S, Slobedman B, Spencer JV. Modulation of the Host Environment by Human Cytomegalovirus with Viral Interleukin 10 in Peripheral Blood. J Infect Dis. 2017 Mar 15;215(6):874-882. doi: 10.1093/infdis/jix043.

(34) Petrucelli A, Umashankar M, Zagallo P, Rak M, Goodrum F. Interactions between proteins encoded within the human cytomegalovirus UL133-UL138 locus. J Virol. 2012 Aug;86(16):8653-62. doi: 10.1128/JVI.00465-12. Epub 2012 Jun 6.

(35) Murphy JC, Fischle W, Verdin E, Sinclair JH. Control of cytomegalovirus lytic gene expression by histone acetylation. MBO J. 2002 Mar 1;21(5):1112-20.

(36) Sinclair J, Sissons P. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. J Gen Virol. 2006 Jul;87(Pt 7):1763-79.

(37) Prévention de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte et le nouveau-né. Rapport du haut Conseil de Santé Publique. Collection. *Avis et Rapports*. Décembre 2018.

(38) Infections à CMV : facteurs de risque, prophylaxie, traitement, résistance

Sophie Alain

CNR des Cytomégalovirus Limoges

(37) Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. ANAES . Rapport 2004

(38) Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M: Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy ? *Intervirology*. 1998;41(4-5):158-62.

(39) Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. : Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J J Clin Virol*. 2001 Apr;21(1):47-55.

(40) Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG*. 2009 May;116(6):818-23. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02139.x.

(41) Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, LE Strat Y, Lévy-Bruhl D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect*. 2017 May;145(7):1471-1478. doi: 10.1017/S0950268817000103. Epub 2017 Feb 7.

(42) Revello M.G., Zavattoni M., Furione M., Lilleri D., Gorini G., Gerna G. Diagnosis and Outcome of Preconceptional and Periconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct; 15(4): 680–715. doi: 10.1128/CMR.15.4.680-715.2002

(43) Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011 Nov;52(3):244-6. doi: 10.1016/j.jcv.2011.07.005. Epub 2011 Aug 5.

(44) Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.

- (45) Bodéus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol*. 2010 Feb;47(2):201-2. doi: 10.1016/j.jcv.2009.11.009. Epub 2009 Dec 16.
- (46) Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
- (47) Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3. Epub 2017 Mar 11.
- (48) Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Feb;11(2):93-9.
- (49) Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629.
- (50) Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000 May;11(5):283-90.
- (51) Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(12):1793-7. doi: 10.1093/cid/cis212. Epub 2012 Mar 12.
- (52) Sellier Y. Déterminants immuno-virologiques de l'infection congénitale à cytomégalovirus dans les prélèvements fœtaux périphériques et dans le tissu cérébral. Thèse de doctorat en virologie 06 octobre. 2016. Université Sorbonne Paris
- (54) Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. : Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus

infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Dec;36(6):709-17. doi: 10.1002/uog.7657. Epub 2010 Apr 15.

(55) Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Bernstein DI, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210(9):1415-8. doi: 10.1093/infdis/jiu263. Epub 2014 May 5.

(56) Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Urine Collection Method for the Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Aug;34(8):903-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000757.

(57) Boppana S, Amos C, Britt W, Stagno S, Alford C, Pass R. Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1994 Dec;13(12):1139-42.

(58) Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, Nakamura T, Nishina S, Azuma N, Saitoh A. *J Pediatr.* Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr.* 2010 Aug;157(2):331-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.020. Epub 2010 Apr 18

(59) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003 Jul;143(1):16-25.

(60) Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Soong SJ, Whitley RJ, Kimberlin DW; National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* 2009 Dec;46 Suppl 4:S22-6. doi: 10.1016/j.jcv.2009.08.012. Epub 2009 Sep 18.

- (61) Lackner A¹, Acham A, Alborn T, Moser M, Engele H, Raggam RB, Halwachs-Baumann G, Kapitan M, Walch C. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol*. 2009 Apr;123(4):391-6. doi: 10.1017/S0022215108003162. Epub 2008 Jun 30.
- (62) Vancíková Z et al. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health*. 2004 Aug;40(8):444-8.
- (63) Garcia P, Maillotte A-M. PROTOCOLE PÉDIATRIQUE N°7. Cytomégalovirus (CMV) ET NOUVEAU-NÉ. Réseau méditerranée. Janvier 2019.
- (64) Leruez-Ville M, Ville Y. Infection à cytomegalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Infections et grossesse*. Tome 43, juin 2014 (6)
- (65) Kimberlin DW et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir congenital in treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease, *J Infect Dis*. 2008 ;197(6):836-45
- (66) Kurath et al. Transmission of Cytomegalovirus via Breast Milk to the Prematurely Born Infant. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1172-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x.
- (67) Maschmann et al. Characterization of Human Breast Milk Leukocytes and Their Potential Role in Cytomegalovirus Transmission to Newborns. *Neonatology*. 2015;107(3):213-9. doi: 10.1159/000371753. Epub 2015 Feb 13.
- (68) Hamprecht et al. Epidemiology of Transmission of Cytomegalovirus from Mother to Preterm Infant by Breastfeeding. *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):513-8.
- (69) Neuberger et al. Case-Control Study of Symptoms and Neonatal Outcome of Human milk-Transmitted Cytomegalovirus Infection in Premature Infants. *J Pediatr*. 2006 Mar;148(3):326-31.
- (70) Capretti et al. Very Low Birth Weight Infants Born to Cytomegalovirus-Seropositive Mothers Fed with Their Mother's Milk. *J Pediatr*. 2009 Jun;154(6):842-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.046. Epub 2009 Feb 23.

- (71) Lanzieri et al. Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection and Disease in Very Low Birth Weight and Premature Infants. *Pediatrics*. 2013 Jun;131(6):e1937-45. doi: 10.1542/peds.2013-0076. Epub 2013 May 27.
- (72) Gunkel J, Wolfs TF, de Vries LS, Nijman J. Predictors of severity for postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants and implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014.
- (73) Hamele, Mitchell, Ryan Flanagan, C. Adam Loomis, Tracy Stevens, et Mary P. Fairchok. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Jan;29(1):84-6. doi: 10.1097/INF.0b013e3181b6dbb5.
- (74) Hamprecht K, Rangmar G, Jens M. Breast milk and cytomegalovirus infection in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2005 Dec;81(12):989-96. Epub 2005 Nov 7.
- (75) Luck S, Sharland M. Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009.
- (76) Gunkel J, S. de Vries L, Jongmans M, Koopman-Esseboom C, C. van Haastert I, C. J. Eijsermans M, van Stam C, van Zanten B, Wolfs T, Nijman J. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2018 Feb;141(2). pii: e20170635. doi: 10.1542/peds.2017-0635. Epub 2018 Jan 12.
- (77) Fischler B, Casswall TH, Malmborg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Feb;34(2):154-7.
- (78) Nigro G, Krzysztofiak A, Bartmann U, Clerico A, Properzi E, Valia S, Castello M. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol*. 1997;142(3):573-80.
- (79) Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, Chiba H, Ito T, Yamada M, Nakae S, Suzuki A, Nishimura H, Naganuma M, Tominaga N, Moriuchi M, Moriuchi H. Severe postnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology*. 2007;92(4):236-9. Epub 2007 Jun 15.

(80) Cheong JL, Cowan FM, Modi N. Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 Jul;89(4):F367-9.

(81) Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breastmilk. *BMC Pediatr.* 2014 Aug 30;14:216. doi: 10.1186/1471-2431-14-216.

(82) Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. *Adv Nutr.* Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. 2017 Jan 17;8(1):80-91. doi: 10.3945/an.116.013193. Print 2017 Jan.

(83) Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2018 May 31;10(6). pii: E707. doi: 10.3390/nu10060707

(84) Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 7. Art. No.: CD002971. DOI: 10.1002/14651858.CD002971.pub5.

(85) Clarke, May. Effect of Antimicrobial Factors in Human Milk on Rhinoviruses and Milk-Borne Cytomegalovirus in Vitro. *J Med Microbiol.* 2000 Aug;49(8):719-23.

(86) Picaud JC, Buffin R. Human milk-treatment and quality of banked human milk. *Clin Perinatol.* 2017 Mar;44(1):95-119. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.003. Epub 2016 Dec 27.

(87) Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé JC, Arnaud C, Casper C. Policy of Feeding Very Preterm Infants with Their Mother's Own Fresh Expressed Milk Was Associated with a Reduced Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *Acta Paediatr.* 2017 May;106(5):755-762. doi: 10.1111/apa.13757. Epub 2017 Feb 28.

(88) Picaud JC, Buffin R, Gremmo-Féger G, Rigo J, Putet G, Casper C. Review Concludes That Specific Recommendations Are Needed to Harmonise the Provision of Fresh Mother's Milk to Their

Preterm Infants. *Acta Paediatr.* 2018 Jul;107(7):1145-1155. doi: 10.1111/apa.14259. Epub 2018 Mar 8.

(89) AFSSAPS. Règles de bonnes pratiques de collecte, de préparation, de qualification, de traitement, de conservation, de distribution et de délivrance sur prescription médicale du lait humain par les lactariums. Décision du 3 décembre 2007. JO du 5 janvier 2008.

(90) css 8734 avis banques de lait maternel update.pdf.

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_8734_avis_banques_de_lait_maternel_update.pdf. (en ligne)

(91) American academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012 Mar;129(3):e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552. Epub 2012 Feb 27.

(92) Kurath S, Resch B. Cytomegalovirus and transmission via breast milk: how to support breast milk to premature infants and prevent severe infection? *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Jul;29(7):680-1. doi: 10.1097/INF.0b013e3181dc4d4a.

(93) Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B.

Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1172-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x.

(94) Brecht KF, Goelz R, Bevot A, Krägeloh-Mann I, Wilke M, Lidzba K. Postnatal human cytomegalovirus infection in preterm infants has long-term neuropsychological sequelae. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):834-9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.11.002. Epub 2014 Nov 6.

(95) Jenn Gonya,¹ William C Ray,² R Wolfgang Rumpf,² Guy Brock³. Investigating skin-to-skin care patterns with extremely preterm infants in the NICU and their effect on early cognitive and communication performance: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017 Mar 20;7(3):e012985. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012985.

GLOSSAIRE

A

ADN : acide desoxyribonucléique

AM : allaitement maternel

aN : anormal

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

APHM : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP)

ARN : acide ribonucléique

B

BL : bilatéral

C

CMV : Cytomegalovirus

CV : charge virale

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

D

DOM : départements d'outre-mer

E

E. inclusion : erreur d'inclusion,

EGFr : Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

G

g : gramme

H

HSPGs : heparan-sulfates

HHV5 : human HerpesVirus 5

I

IC : intervalle de confiance

Ig : immunoglobuline

IMG : interruption médicale de grossesse

IPN : infection post natale

IV : Intraveineuse

M

MCP : Major Capsid Protein

mCP : minor Capsid Protein

Mm3 : millimètres cube

mPBP : minor Protein Binding Protein

N

N : normale

NF : non fait

O

ORF : Open Reading Frame

P

PCR : polymeras chain reaction

PEA : potentiels évoqués auditifs

PN : poids de naissance

PNN : polynucléaires neutrophiles

PDV : perdu de vu

R

RE : réticulum endoplasmique

S

SA : semaine d'aménorrhée

SCP : Smallest Capsid Protein

T

TN : terme de naissance

TTT : traitement

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Contexte

Le cytomégalo­virus (CMV) peut être transmis par le lait maternel. Les nouveaux nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) et de poids de naissance (PN) inférieur à 1500 g présentent un risque plus élevé d'infection symptomatique postnatale à CMV que les nouveaux nés à terme. La pasteurisation du lait détruit le CMV mais diminue ses qualités nutritives, anti infectieuses, anti-oxydantes, augmentant ainsi le risque de dysplasie broncho-pulmonaire, d'entérocolite ulcero-nécrosante et de rétinopathie chez les prématurés.

Objectif

Évaluer le protocole Don Direct de lait maternel cru, du service de Médecine et Réanimation Néonatale, Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille–Hôpital de la Conception.

Méthodes

Étude prospective qui incluait tous les nouveaux nés susceptibles de bénéficier du protocole de dépistage « Don direct - Immunité ancienne maternelle à CMV- naissance entre 28 et 32 SA et de PN de 1000 à 1500 g ». Ces nouveaux nés ont fait l'objet d'un dépistage de l'infection à CMV à la naissance, à 3 et à 6 semaines de vie par Polymerase Chain Reaction (PCR) sur prélèvement d'urines.

Résultats

68 nouveaux nés ont été inclus dans ce protocole. Parmi eux, 23 (34%) ont été inclus par erreur, 10 n'ont pas été dépistés à 3 ou 6 semaines, 5 ont eu un relai par lait artificiel avant 6 semaines de vie. Au total, 30 respectaient tous les critères du protocole, dont 5 étaient infectés et 25 non infectés par le CMV.

Conclusion

Le protocole a permis de dépister 5 infections post-natales à CMV par le lait maternel cru. Aucun patient infecté n'a été symptomatique, ni traité. Cette étude va dans le même sens que les dernières recommandations de 2018, qui sont de ne pas surveiller la survenue de cette infection et de privilégier l'allaitement maternel chez ces nouveaux nés.