



**ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DU
DÉPISTAGE DE L'INFECTION À
CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LA FEMME
ENCEINTE EN FRANCE**

Septembre 2004

**Service évaluation technologique
Service évaluation économique**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en *septembre 2004*

Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé)

Service communication

2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX –

Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© **2004**. Anaes

AVANT-PROPOS

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et d'évaluation économique.

Alain COULOMB
Directeur général

L'ÉQUIPE

L'analyse de la littérature et la rédaction de l'argumentaire scientifique ont été réalisées par les membres de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), université Victor-Ségalen Bordeaux 2 :

- rédaction du rapport : D^r Céline MOTY et D^r Valériane LEROY, sous la responsabilité du P^r Roger SALAMON ;
- recherche bibliographique : M^{me} Evelyne MOUILLET.

L'équipe Anaes était composée par :

- D^r Caroline LATAPY sous la responsabilité du D^r Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique ;
- M^{lle} Stéphanie BARRE et M^{lle} Fabienne MIDY, économistes, sous la direction de M^{me} Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

Le secrétariat a été effectué par M^{me} Sabrina MISSOUR.

GROUPE DE TRAVAIL

D^r Ségolène AYMÉ, généticienne, PARIS
D^r Christine CANS, épidémiologiste, GRENOBLE
D^r Charlotte CASPER, pédiatre, TOULOUSE
P^r François FREYMUTH, virologue, CAEN
P^r François GOFFINET, gynécologue-obstétricien, PARIS
D^r Liliane GRANGEOT-KEROS, virologue, CLAMART
D^r Christine GUILLERMET-FROMENTIN, pédiatre, BESANÇON
M^{me} Jacqueline HULLIER, sage-femme, CAEN
D^r François JACQUEMARD, gynécologue-obstétricien, PARIS
P^r Laurent MANDELROT, gynécologue, PARIS
D^r Pascale MARCORELLES, anatomopathologiste, BREST
P^r Marie-Caroline MEYOHAS, maladies infectieuses, PARIS
D^r Philippe REINERT, pédiatre, CRÉTEIL
P^r Dominique SALMON-CERON, maladies infectieuses, PARIS
M^{me} Valérie SEROR, économiste, LE KREMLIN-BICÊTRE
P^r Umberto SIMEONI, pédiatre, MARSEILLE
P^r Yves VILLE, gynécologue-obstétricien, POISSY

GROUPE DE LECTURE

P^r Pierre ATLAN, généraliste, PARIS
P^r Yannick AUJARD, néonatalogue, PARIS
D^r Alexandra BENACHI, gynécologue-obstétricien, PARIS
M^{me} Catherine BERTEVAS, sage-femme, BREST
D^r Bettina BESSIERES, fœtopathologiste, PARIS
D^r Pierre BETREMIEUX, réanimateur néonatal et pédiatrique, RENNES
D^r Dominique BONDEUX, pédiatre, ORLÉANS
M^{me} Marie-France BOUTHET, sage-femme, MIREBEAU
D^r Bernard BRANGER, pédiatre, RENNES
D^r Martin CHALUMEAU, pédiatre, épidémiologiste, PARIS
D^r Jean-Marc COSTA, biologiste, NEUILLY
P^r Serge DOUVIER, gynécologue-obstétricien, DIJON
P^r Michel DREYFUS, gynécologue-obstétricien, CAEN
D^r Catherine FALLET-BIANCO, fœtopathologiste, PARIS
P^r Patrice FRANÇOIS, santé publique, GRENOBLE
P^r Laurent GUIBAUD, radiologie pédiatrique, LYON
D^r Nadine KACET, néonatalogue, LILLE
P^r Bruno LANGER, gynécologue-obstétricien, STRASBOURG
P^r Pierre LEBON, virologue, PARIS
P^r Didier LEMERY, gynécologue-obstétricien, CLERMONT-FERRAND
D^r Bruno LEPOUTRE, généraliste, ÉPINAY-SUR-SEINE
D^r Marie-Christine MAZERON, virologue, PARIS
D^r Isabelle PARENT DU CHATELET, épidémiologiste, SAINT-MAURICE
M^{me} Françoise PEREZ, sage-femme, MONTPELLIER
P^r Franck PERROTIN, gynécologue-obstétricien, TOURS
P^r Fabrice PIERRE, gynécologue-obstétricien, POITIERS
P^r Guy PUTET, pédiatre, LYON
D^r Jean SARLANGUE, pédiatre néonatalogie et infection, BORDEAUX
D^r Pascale SONIGO, radiologie pédiatrique, PARIS

Nous tenons à remercier M. Daniel LENOIR (Cnamts) et le P^r Claudine BLUM-BOISGARD (Canam), ainsi que M^{me} Françoise NGUYEN et le D^r Sylvie MARION qui ont bien voulu relire et critiquer ce document.

SOMMAIRE

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES	9
I. INTRODUCTION	9
II. MÉTHODE.....	9
III. RÉSULTATS	9
III.1. L'histoire naturelle de la maladie n'est pas complètement connue	9
III.2. Certaines données épidémiologiques concernant l'ampleur du problème de l'infection congénitale à CMV sont incomplètes	10
III.3. Des facteurs de risque associés à l'infection maternelle à CMV ont été identifiés	10
III.4. Tests de détection de l'infection à CMV chez la femme enceinte.....	10
III.5. Les interventions possibles suite à un dépistage sont limitées ou non consensuelles.....	10
III.6. Conséquences potentielles et modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte	11
III.7. Évaluation économique.....	12
III.8. Recommandations existantes	12
IV. CONCLUSIONS	12
V. PERSPECTIVES	13
INTRODUCTION.....	14
MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL	15
I. INTRODUCTION	15
II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE	15
II.1. Stratégie de la recherche documentaire.....	15
II.2. Stratégie de recherche	16
III. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES	17
III.1. Critères généraux.....	17
III.2. Critères propres à chaque question étudiée.....	18
ARGUMENTAIRE	20
I. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE CONNUE ET EXISTENCE D'UN DÉLAI ENTRE L'INFECTION MATERNELLE ET L'INFECTION FŒTALE	21
I.1. Agent infectieux	21
I.2. Mode de transmission	21
I.3. Groupes de transmission du CMV	22
I.4. Incubation	22

I.5. Manifestations cliniques	23
II. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE	25
II.1. Données épidémiologiques	25
II.2. Données cliniques.....	40
II.3. Données économiques.....	57
III. EXISTENCE DE FACTEURS DE RISQUE OU DE FACTEURS ASSOCIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE	61
III.1. Étude des facteurs associés à la séroprévalence maternelle de l'infection à CMV.....	61
III.2. Étude des facteurs maternels associés à la prévalence de l'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés	62
III.3. Étude de la profession comme facteur associé à la séroprévalence maternelle de l'infection à CMV.....	66
IV. EXISTENCE DE TESTS DE DÉPISTAGE FIABLES, PERFORMANTS, SIMPLES D'UTILISATION, BIEN ACCEPTÉS PAR LA POPULATION ET SANS DANGER.....	69
IV.1. Les techniques	69
IV.2. Les performances des tests.....	69
V. EXISTENCE DE TRAITEMENT(S) EFFICACE(S) ET D'UN INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE INTÉGRANT DES PARAMÈTRES ÉCONOMIQUES, ASSOCIÉS À LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DE LA MALADIE	73
V.1. La prévention primaire de l'infection maternelle à CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer.....	73
V.2. La prévention de la transmission materno-fœtale de l'infection à CMV	75
V.3. Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection récente à CMV	76
V.4. Les pratiques d'interruption médicale de grossesse (IMG)	86
V.5. Avis du groupe de travail	87
VI. MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE.....	91
VI.1. Évaluations réalisées en France.....	91
VI.2. Les pratiques du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte et le coût en France 92	
VI.3. Questions posées par la mise en œuvre d'un dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte en France	94
VII. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES.....	100
VIII. AVIS DES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL ET DU GROUPE DE LECTURE	100
IX. CONCLUSION	101
X. PERSPECTIVES	103
X.1. Études en projet	103
X.2. Actions proposées	103
X.3. Autres études proposées	104

ANNEXE 1. TEST D'AVIDITÉ DES IGG ANTI-CMV	105
ANNEXE 2. QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE.....	106
I. GRILLE DES QUESTIONS	106
II. QUESTIONS	106
RÉFÉRENCES.....	107

SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES

I. INTRODUCTION

L'infection à cytomégalovirus (CMV) de la femme enceinte peut être responsable d'infection congénitale pouvant se compliquer dans certains cas de séquelles potentiellement graves. L'opportunité du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte fait l'objet de controverses en raison de la fréquence des formes asymptomatiques, de la difficulté d'établir le pronostic fœtal, de l'absence de traitement préventif et curatif de l'infection. Malgré l'absence de recommandations nationales, ce dépistage est de plus en plus fréquemment prescrit, dans une optique de diagnostic prénatal avec discussion d'une interruption médicale de grossesse le cas échéant. C'est dans ce contexte que l'Anaes a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), pour que soit évaluée la pertinence d'un dépistage sérologique du CMV pendant la grossesse. L'objectif de ce dépistage prénatal serait de diminuer l'incidence des complications graves chez l'enfant infecté. Il pose alors la question de l'augmentation du nombre d'amniocentèses et d'interruptions médicales de grossesse. L'étude n'avait pas pour objet d'évaluer la prise en charge des femmes ayant eu un diagnostic de séroconversion (prise en charge obstétricale et allaitement) ni d'évaluer le dépistage de l'infection néonatale.

II. MÉTHODE

L'évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte a été menée à partir des critères définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et a reposé sur l'analyse critique de la littérature de langue anglaise et française ainsi que sur l'avis d'experts. L'analyse de la littérature a été réalisée par l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped, université Victor-Ségalen Bordeaux 2 - Bordeaux) ; elle a été soumise à un groupe de travail constitué de 17 experts proposés par les sociétés savantes concernées. Les conclusions et perspectives ont été soumises au groupe de travail et à un groupe de lecture constitué de 29 experts et professionnels.

III. RÉSULTATS

III.1. L'histoire naturelle de la maladie n'est pas complètement connue

L'infection à CMV chez la femme enceinte peut résulter d'une primo-infection ou d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation virale). La symptomatologie clinique chez l'adulte n'est pas spécifique ; le diagnostic sérologique de la primo-infection maternelle est possible. Suite à une infection fœtale, le nouveau-né peut être symptomatique ou non, et présenter ou non des séquelles neurologiques. Des séquelles sensorielles (visuelles et auditives) peuvent apparaître des mois ou des années après la naissance. La fréquence et la gravité de l'infection fœtale suite à une infection maternelle secondaire sont mal documentées.

III.2. Certaines données épidémiologiques concernant l'ampleur du problème de l'infection congénitale à CMV sont incomplètes

Trois études françaises montrent que 43,5 à 51,5 % des femmes enceintes sont séronégatives et que 0,6 à 1,4 % des femmes enceintes font une primo-infection à CMV, données proches de celles des autres pays développés. Les infections maternelles secondaires existent mais leur incidence reste mal documentée. Dix études internationales permettent d'estimer le taux de transmission materno-fœtale mais elles présentent des limites méthodologiques. Seule une étude française est disponible où le taux de transmission après primo-infection maternelle était de 47,4 % [IC 95 % : 24,5-71,1]. La prévalence néonatale de l'infection à CMV n'est pas connue en France ; elle est estimée à 0,5 % dans les pays industrialisés. La mortalité postnatale due à l'infection à CMV varie de 0 à 4,7 %. La fréquence et la gravité des séquelles sont mal documentées, en particulier les séquelles à long terme. Elles sont plus graves en cas d'infection congénitale symptomatique (6,2 à 24,3 % des cas [IC 95 % : 1,7-27,2]) : 25,0 % [IC 95 % : 3,2-65,1] à 43,7 % [IC 95 % : 31,4-56,7] de séquelles sévères chez les nouveau-nés symptomatiques contre 8,6 % [IC 95 % : 0-17,8] chez les nouveau-nés asymptomatiques.

L'ampleur des complications à long terme suite à une transmission à l'enfant lors de primo-infection ou d'infection secondaire est mal connue, en particulier dans le cadre des infections asymptomatiques à la naissance.

III.3. Des facteurs de risque associés à l'infection maternelle à CMV ont été identifiés

Des facteurs associés à une prévalence plus élevée de l'infection congénitale à CMV ont été identifiés mais ils sont peu spécifiques et peu prédictifs : âge jeune et/ou célibataire lors de la première grossesse, niveau socio-économique bas. La séroprévalence maternelle du CMV augmente avec l'âge maternel et la parité. Des études menées aux États-Unis ont montré que le personnel de crèche et de garderie d'enfants avait un risque de séroconversion plus élevé. Mais le rôle de la profession comme facteur de risque d'infection congénitale à CMV n'a pas été démontré.

III.4. Tests de détection de l'infection à CMV chez la femme enceinte

Des tests Elisa sont disponibles pour rechercher les IgG et les IgM anti-CMV, mais il n'existe pas de test de référence et l'évaluation de leurs performances (sensibilité, spécificité) est difficile : elles sont variables selon les tests. Ces tests permettent de préciser le statut sérologique de la femme enceinte (recherche d'anticorps IgG anti-CMV) ou d'appuyer le diagnostic d'infection maternelle récente inférieure à 3 mois (recherche d'IgM anti-CMV, comparaison des sérologies lors de deux prélèvements successifs, mesure de l'avidité des IgG en cas de positivité des IgM). Il serait possible d'établir la date (ancienne ou récente) de la primo-infection dans 75 à 80 % des cas (avis d'experts) mais il est difficile voire impossible de faire le diagnostic d'infection secondaire. Ces tests sont simples de réalisation mais l'absence de standardisation et la variabilité des résultats en fonction de la date de l'infection maternelle rendent l'interprétation difficile. Ces tests sont non invasifs pour la mère.

III.5. Les interventions possibles suite à un dépistage sont limitées ou non consensuelles

Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif de l'infection à CMV, la prise en charge en cas de séroconversion maternelle n'est pas consensuelle et l'estimation du pronostic de l'infection fœtale est difficile.

III.5.1. Mesures de prévention primaire

Il n'existe pas de vaccin qui permette de prévenir l'infection à CMV chez la femme séronégative. Des mesures d'hygiène sont recommandées aux États-Unis et en France par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHP), mais en France, l'évaluation de leur faisabilité et de leur efficacité n'a pas été publiée.

III.5.2. Prise en charge en cas de diagnostic d'infection maternelle à CMV

La prise en charge en cas d'infection maternelle doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire ou dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Aujourd'hui ce diagnostic pose essentiellement la question de pratiquer une interruption médicale de grossesse (IMG) qui peut être réalisée quel que soit l'âge gestationnel si le fœtus est atteint d'une affection d'une particulière gravité. Deux stratégies de prise en charge sont possibles.

- Amniocentèse suivie d'une surveillance échographique si la grossesse est poursuivie :
 - la recherche du CMV dans le liquide amniotique devrait associer culture virale et PCR (*polymerase chain reaction*) (avis d'experts) ; mais en 2004 aucune trousse n'est commercialisée, les performances de ces tests sont variables et leur interprétation par des biologistes non spécialisés peut être difficile ; l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche estimé de 0,5 à 1 % selon l'expérience de l'opérateur. La ponction du sang fœtal (PSF) n'apporte pas d'information diagnostique supplémentaire et est plus invasive ;
 - l'évaluation du pronostic en cas d'infection fœtale est délicate et repose essentiellement sur la surveillance échographique spécialisée. La mesure de la charge virale dans le liquide amniotique, l'IRM et la PSF sont en cours d'évaluation.
- Surveillance échographique seule :
l'apparition ou l'aggravation d'anomalies échographiques peuvent être en faveur d'un mauvais pronostic ; mais des séquelles sensorielles peuvent survenir en l'absence d'anomalie échographique. La performance de l'échographie dans le cadre de l'infection fœtale à CMV reste insuffisamment évaluée.

III.6. Conséquences potentielles et modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte

Les données issues des deux régimes d'assurance maladie interrogés (Cnamts et Canam) montrent que la pratique du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte tendait à augmenter en France entre 2001 et 2002.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage systématisé nécessiterait une étude de sa faisabilité et de son acceptabilité par la population cible ainsi qu'une évaluation du rapport bénéfice-risque. En France, en 2004, des informations manquent pour faire une modélisation précise (données épidémiologiques, performance des différents tests). Le dépistage sérologique chez la femme enceinte peut conduire à : (i) une anxiété importante, (ii) un nombre accru d'amniocentèses avec le risque de fausse couche (si l'on appliquait à la France une modélisation réalisée par des auteurs anglais, 3 750 amniocentèses seraient réalisées et le nombre de fausses couches iatrogènes serait de 19 à 38), (iii) des demandes d'IMG non justifiées

(pouvant atteindre, selon la même modélisation, 10 IMG pour une naissance évitée d'enfant présentant des séquelles graves).

Ce dépistage prénatal soulève donc des questions éthiques (interruption de grossesse alors que l'enfant à naître serait sain) et juridiques qui nécessiteraient une réflexion spécifique sur la problématique de l'infection congénitale à CMV.

III.7. Évaluation économique

Il n'existe pas d'évaluation économique de programmes de dépistage du CMV. L'évaluation du coût d'un programme de dépistage n'a pas été réalisée en l'absence d'algorithme consensuel de prise en charge et d'estimation sur l'acceptabilité de l'amniocentèse.

III.8. Recommandations existantes

Aucun pays industrialisé ne recommande le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte. Les évaluations réalisées en France ne sont pas en faveur d'un programme de dépistage du CMV [recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF) en décembre 2002 [<http://www.cngof.asso.fr>] et Inserm en 2003 (Inserm 2003)].

IV. CONCLUSIONS

Dans l'objectif de diminuer la prévalence des infections graves et des séquelles chez l'enfant, le dépistage de l'infection à CMV pourrait être envisagé dans le cadre de deux types d'interventions complémentaires, mais qui, en l'état actuel des connaissances et des techniques, ne peuvent être retenues :

- l'identification des femmes séronégatives pour proposer des mesures de prévention primaire : en l'absence de vaccin disponible, seules les mesures d'hygiène peuvent être proposées, mais elles n'ont pas été évaluées en termes de faisabilité et d'efficacité ;
- le diagnostic prénatal de l'infection fœtale afin d'en évaluer la gravité et le pronostic : en l'absence de traitement prénatal validé, les seules interventions seraient la proposition d'une IMG dans les formes graves ou le suivi néonatal afin de dépister et prendre en charge les séquelles, en particulier chez les enfants asymptomatiques.

Dans ce contexte, le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'est pas justifié en 2004, les critères OMS n'étant pas tous remplis : (i) absence de traitement, (ii) données épidémiologiques incomplètes (infection secondaire, séquelles sensorielles tardives), (iii) performance des tests sérologiques variable, (iv) difficulté d'établir le pronostic (v) prise en charge non consensuelle, (vi) conséquences négatives du dépistage (anxiété, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, IMG) prédominant sur les risques de déficit ou de séquelle grave.

Pour ces mêmes raisons, un dépistage en préconceptionnel ou ciblé sur la population à risque ne semble pas pertinent (dimension large de la population, incertitudes sur les infections secondaires).

Dans tous les cas, l'information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes (rapport Anaes en cours) et, si un dépistage sérologique a été réalisé, un diagnostic de séroconversion doit conduire à une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Ces conclusions devront être revues dès que seront disponibles une thérapeutique antivirale efficace ou des marqueurs pronostiques de l'atteinte fœtale valides et fiables.

V. PERSPECTIVES

En complément d'une étude épidémiologique initiée par l'InVS en 2004, plusieurs travaux devraient être débutés :

- élaboration de recommandations de bonnes pratiques sur la conduite à tenir en cas de diagnostic de séroconversion (modalités de prise en charge) et en cas de diagnostic d'infection fœtale (évaluation du pronostic) ;
- évaluation des mesures d'hygiène proposées par le CSHP ;
- estimation de la fréquence des déficits et des séquelles à long terme ;
- essais cliniques avec les nouvelles thérapeutiques antivirales ;
- étude des infections secondaires.

INTRODUCTION

L'infection materno-fœtale à cytomégalovirus (CMV) est la principale cause infectieuse de malformation congénitale. Le diagnostic de l'infection maternelle et de l'infection congénitale est possible. Le dépistage de l'infection à CMV chez les femmes enceintes reste une question controversée en France (1) : les professionnels favorables à une politique de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte argumentent qu'il s'agit d'une maladie fréquente des nouveau-nés et qui peut être à l'origine d'un déficit neurologique ou auditif grave. Cependant, beaucoup d'enfants infectés en période anténatale resteront asymptomatiques. Il n'existe actuellement pas de marqueur fiable permettant un pronostic ou diagnostic prénatal des lésions. En l'absence de traitement préventif ou curatif de l'infection et de la transmission materno-fœtale, la seule intervention possible est l'interruption médicale de grossesse.

L'objectif d'un dépistage sérologique maternel serait de diminuer la prévalence des séquelles sévères chez l'enfant suite à une infection congénitale à CMV. En l'absence de recommandations nationales, la recherche des marqueurs sérologiques est de plus en plus fréquemment prescrite sans rationnel scientifique, dans une optique de dépistage prénatal avec discussion d'une interruption médicale de grossesse.

C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé (DGS), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf) ont chargé l'Anaes d'évaluer l'intérêt du dépistage sérologique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes en France. L'Anaes a confié la rédaction de l'argumentaire de ce dossier à l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped) en septembre 2003.

MÉTHODE GÉNÉRALE DE TRAVAIL

I. INTRODUCTION

La méthode d'évaluation de l'Anaes est fondée sur l'analyse systématique et critique de la littérature et l'avis des membres d'un groupe de travail constitué d'experts, ainsi que sur l'analyse critique d'un groupe de lecture en complément du groupe de travail. Cette méthode permet de faire la synthèse des connaissances scientifiques sur un sujet à un moment donné.

L'Anaes a travaillé en collaboration avec l'Isped à qui elle a confié la revue critique de la littérature et la rédaction du rapport de synthèse de la littérature.

L'Anaes a constitué un groupe de travail et un groupe de lecture réunissant respectivement 17 et 29 experts et professionnels, recrutés auprès des sociétés scientifiques concernées par le thème, ayant un mode d'exercice public ou privé, et représentatifs de la France.

Faisant suite à la recherche bibliographique et à l'analyse de la littérature, un premier document a été rédigé et discuté lors d'une réunion du groupe de travail. Le document corrigé a été soumis au groupe de travail avant envoi au groupe de lecture. Les experts du groupe de travail et du groupe de lecture ont répondu à un questionnaire reprenant les principales conclusions et propositions. La synthèse et les perspectives ont été discutées et validées par le groupe de travail.

II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

II.1. Stratégie de la recherche documentaire

Sources d'information

Bases de données bibliographiques

- Medline (*National Library of Medicine*, États-Unis)
- Embase (*Elsevier/SilverPlatter*, Pays-Bas)
- *Current Contents* (*Institute for Scientific Information/Silver Platter*, États-Unis)
- *Life Sciences*
- *Clinical Medicine*
- *Social & Behavioral Sciences*
- Pascal Biomed (INIST/SilverPlatter, France)
- Francis (INIST/SilverPlatter, France)

Autres sources

- BDSP, Base documentaire en santé publique, France
- *The Cochrane Library*, Grande-Bretagne
- CRD database, *Center for Reviews and Dissemination*, University of York, Grande-Bretagne
- HTA, *database of Health Technology Assessment* (INAHTA),
- DARE, *database of Abstracts of Reviews of Effects*
- NHSEED, *database of Economic Evaluations of Health Care Interventions*

Sites Web des producteurs de données

- Institut de veille sanitaire, France
- Ministère de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées, France
- *European Observatory on Health Care Systems*, Danemark
- Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, Danemark
- *National Guideline Clearinghouse*TM, États-Unis
- *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Australie
- *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), Nouvelle-Zélande

II.2. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche présentée dans le *tableau 1* précise les termes utilisés systématiquement sur chaque base de données bibliographiques pour la période de 1975 à mai 2004. Les termes de recherche sont des termes issus de thesaurus (descripteurs MeSH pour MEDLINE). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaires à l'aide des opérateurs « AND », « OR », « NOT ». Aucune limite ne portait sur la langue. Cette recherche excluait les publications portant sur le VIH et se limitait aux articles concernant l'être humain.

Tableau 1. Stratégie de recherche documentaire.

Termes utilisés	Période de recherche
(CMV AND congenital AND Human) NOT HIV Soit la combinaison MEDLINE suivante : (((("cytomégalovirus"[MeSH Terms] OR CMV [Text Word]) AND ("congenital"[MeSH Subheading] OR congenital[Text Word])) NOT ("hiv"[MeSH Terms] OR HIV[Text Word])) AND (("human"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms] OR "Human"[MeSH Terms])).	1975-2004
Cytomegalovirus infections AND pregnancy NOT HIV infections AND human Soit la combinaison MEDLINE suivante : (((("cytomégalovirus infections"[MeSH Major Topic] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR pregnancy[Text Word])) NOT ("hiv infections"[MeSH Terms] OR HIV infections[Text Word])) AND ("hominidae"[MeSH Terms] OR "Human"[MeSH Terms])))	1975-2004
Cytomegalovirus infections AND (perinatal OR postnatal OR neonatal) NOT HIV Soit la combinaison MEDLINE suivante : (((("cytomégalovirus infections"[MeSH Terms] OR cytomégalovirus infections[Text Word]) AND ((perinatal[All Fields] OR postnatal[All Fields] OR neonatal[All Fields])) NOT ("hiv"[MeSH Terms] OR HIV[Text Word])))	1975-2004
Nombre total de références obtenues	969
Nombre total de références analysées	213
Nombre de références retenues pour citation	145
dont :	
- Nombre d'articles originaux	139
- Nombre de revues systématiques de la littérature	4
- Nombre de méta-analyse	0
- Nombre d'articles de l'Encyclopédie médico-chirurgicale®	2
- Nombre d'articles publiés par des équipes françaises	17

III. CRITÈRES DE SÉLECTION DES ARTICLES

Les articles retenus ont été sélectionnés par deux lecteurs sur la base du titre, du résumé puis de l'article intégral selon des critères de lecture critique présentés ci-dessous.

Les articles publiés en français, anglais et espagnol ont été lus.

Les critères de sélection étaient les suivants :

III.1. Critères généraux

- Article original, revue systématique de la littérature ou méta-analyse ;
- exclusion des articles portant sur l'animal ou sur l'homme adulte (transplantation...) ou décrivant un cas clinique.

III.2. Critères propres à chaque question étudiée

L'analyse critique de la littérature a consisté à reprendre l'ensemble des six critères OMS (Organisation mondiale de la santé) permettant d'évaluer l'intérêt de santé publique d'un dépistage du CMV chez la femme enceinte.

III.2.1. Ampleur du problème

Les articles ont été sélectionnés lorsqu'ils permettaient de mesurer les indicateurs suivants :

- prévalence maternelle de l'infection par le CMV, estimée à partir d'une procédure de dépistage systématique et exhaustif de toutes les femmes enceintes ou d'un échantillon représentatif (lieu et temps donné) ;
- incidence maternelle de l'infection par le CMV pendant la grossesse : primo-infections mesurées chez des femmes séronégatives en début de grossesse, et infections secondaires (réactivation ou réinfection) mesurées chez des femmes séropositives en début de grossesse à partir d'un échantillon représentatif ou d'une procédure systématique pendant une période donnée ;
- prévalence néonatale de l'infection par le CMV estimée à partir d'une procédure de dépistage systématique de tous les enfants nés vivants (lieu et temps donné) ou d'un échantillon représentatif, quel que soit le prélèvement examiné (urine, salive ou sang) ;
- transmission materno-fœtale du CMV estimée à partir d'une procédure de dépistage systématique de tous les nouveau-nés d'un échantillon de femmes enceintes infectées par le CMV ;
- fréquence des séquelles chez les nouveau-nés infectés par le CMV estimée à partir d'une cohorte de nouveau-nés infectés suivis sur le plan clinique et paraclinique.

III.2.2. Histoire naturelle de l'infection à CMV

Pour étudier ce critère, ont été utilisés : les données de l'Encyclopédie médico-chirurgicale® et des articles qui présentaient l'histoire naturelle de l'infection à CMV chez des cas incidents pour la maladie.

III.2.3. Facteurs de risque d'infection maternelle à CMV et de transmission materno-fœtale

Pour étudier ce critère, ont été sélectionnés : les articles qui recherchaient une association entre caractéristiques des femmes enceintes et infection maternelle ou fœtale par le CMV sur un échantillon représentatif des femmes enceintes.

III.2.4. Tests de dépistage de l'infection maternelle par le CMV

Pour étudier ce critère, ont été utilisés : les données de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et des articles qui étudiaient la performance des tests de dépistage en utilisant un test de référence. Seuls les articles récents (1996-2004) ont été retenus compte tenu de l'évolution récente des tests de dépistage.

III.2.5. Traitement et prise en charge de la maladie

Pour étudier ce critère, ont été sélectionnées toutes les données de la littérature qui rapportaient les possibilités de prévention de l'infection maternelle à CMV, les possibilités de prévention de la transmission materno-fœtale de l'infection, les performances du diagnostic de l'infection fœtale et l'existence de traitement évalué par un essai clinique randomisé.

Seuls les articles récents (1996-2004) ont été retenus compte tenu de l'évolution des techniques diagnostiques et thérapeutiques.

III.2.6. Modalités et acceptabilité de mise en œuvre d'un programme de dépistage

Seuls les articles récents (1996-2004) ont été retenus pour ne présenter que les politiques de dépistage qui prennent en compte l'évolution des techniques diagnostiques et thérapeutiques.

Les sites des sociétés savantes en gynécologie-obstétrique et en pédiatrie listés ci-dessous ont également été consultés. Ces sociétés savantes ont été ensuite contactées par courrier électronique afin de leur demander s'il existait ou non des recommandations dans leur pays concernant le dépistage du CMV chez la femme enceinte.

Liste des sociétés savantes consultées :

- *American Academy of Pediatrics (AAP)*. <http://www.aap.org>.
- *American Board of Pediatrics*. <http://www.abp.org>.
- *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*. <http://www.acog.org>
- *Austrian Pediatric Society*. <http://www.kinderundjugendheilkunde.at>.
- Confédération européenne des spécialistes en pédiatrie. <http://www.uems.be/paediat.htm>.
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. www.cdc.gov
- *Danish Paediatric Society*. <http://www.paediatrici.dk/>.
- *European Association of Perinatal Medicine*. <http://www.eapm.it/>.
- *European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID)*. <http://www.espid.org/>.
- *International Federation of Gynecology and Obstetrics*. <http://www.figo.org/>.
- *Paediatric Society of New Zealand*. <http://www.paediatrics.org.nz/>.
- *Pediatric Infectious Diseases Society*. <http://www.pids.org/>.
- *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)* <http://www.rcog.org.uk>
- *Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM)*. <http://www.smfm.org/>.
- *Society for Pediatric & Perinatal Epidemiology*. <http://www.sper.org>.
- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*. <http://sogc.medical.org/index.html>.
- Société suisse de gynécologie et d'obstétrique. <http://www.sggg.ch/F/default.asp>.

Des requêtes ont été adressées à deux régimes de l'assurance maladie (Cnamts et Canam) pour décrire les pratiques de dépistage du CMV en France et estimer le coût du dépistage maternel du CMV.

ARGUMENTAIRE

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a défini une liste de critères pour évaluer l'intérêt d'une politique de dépistage (2). La démarche adoptée a consisté à vérifier si l'infection à CMV pendant la grossesse répondait de manière satisfaisante à ces critères (listés ci-dessous).

- Critère 1 : la maladie ciblée représente un important problème de santé publique par ses aspects épidémiologiques, cliniques et économiques.
Le rapport présentera dans cette partie : 1) les données épidémiologiques concernant la prévalence de l'infection à CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, la fréquence des primo-infections maternelles à CMV et des infections secondaires, la fréquence de la transmission materno-fœtale du CMV et la prévalence néonatale de l'infection à CMV ; 2) les données cliniques concernant la fréquence des formes graves et le type des séquelles chez l'enfant secondaires à une infection congénitale ; 3) les données économiques concernant la prise en charge de l'infection à CMV pendant la grossesse et des séquelles éventuelles chez l'enfant.
- Critère 2 : l'histoire naturelle de la maladie est bien connue et il existe un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale permettant une intervention.
Le rapport présentera dans cette partie la physiopathologie de l'infection maternelle et de la transmission materno-fœtale du CMV.
- Critère 3 : il existe des facteurs de risque de la maladie ou des facteurs associés à la maladie offrant la possibilité de sélectionner la population dans le cas où un dépistage de masse ne serait pas recommandé.
Le rapport présentera dans cette partie les facteurs de risque d'infection à CMV chez la femme enceinte et de transmission materno-fœtale de l'infection.
- Critère 4 : il existe un (des) traitement(s) efficace(s) et un intérêt de santé publique intégrant des paramètres économiques, associés à la prise en charge précoce de la maladie.
Cette partie présentera les modalités de suivi et de prise en charge de l'infection pendant la grossesse en termes de diagnostic fœtal et de traitement préventif de la transmission materno-fœtale. Les interruptions médicales de grossesse (IMG) seront également abordées dans cette partie.
- Critère 5 : il existe un (des) test(s) pour le dépistage fiable(s), performant(s), simple(s) d'utilisation, bien accepté(s) par la population et sans danger.
Dans cette partie, le rapport présentera les performances du diagnostic sérologique de l'infection maternelle à CMV, pendant la grossesse.
- Critère 6 : il existe des modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage dont le rendement est favorable et les conséquences économiques acceptables.
Dans cette partie, le rapport présentera l'acceptabilité d'un programme de dépistage et décrira les pratiques médicales de dépistage en France, les politiques de dépistage des autres pays ainsi que les modalités de prévention primaire de l'infection à CMV chez la femme enceinte dans le système de soins français.

L'évaluation de ces différents critères est principalement fondée sur l'analyse critique de la littérature existante. Cette revue de la littérature a également pris en compte les recommandations existantes dans les autres pays industrialisés (Europe, Amérique du Nord, Australie).

Juger de l'intérêt du dépistage du CMV pendant la grossesse correspond à une problématique particulière puisqu'elle implique de considérer à la fois l'infection de la mère, celle du fœtus et les séquelles éventuelles chez l'enfant. En effet, dans le cas de l'infection congénitale à CMV, le programme de dépistage s'adresserait à des femmes enceintes non pas pour prévenir l'apparition d'une maladie infectieuse bénigne chez elles mais pour prévenir la transmission à l'enfant *in utero* d'une infection pouvant se traduire par des séquelles graves. Ainsi des situations différentes seront définies selon qu'elles s'appliquent à la mère ou à l'enfant pour chaque critère à évaluer. Chaque critère OMS pourra donc être considéré sous plusieurs angles si cela s'avère pertinent : 1) l'infection chez la femme, 2) la transmission materno-fœtale de l'infection maternelle et 3) l'infection chez l'enfant.

Enfin, pour des raisons didactiques de clarté de l'exposé, le critère 2 sera présenté avant le critère 1 et le critère 5 avant le critère 4.

I. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE CONNUE ET EXISTENCE D'UN DÉLAI ENTRE L'INFECTION MATERNELLE ET L'INFECTION FŒTALE

La connaissance de l'histoire naturelle de l'infection à CMV est importante pour déterminer s'il existe un délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale dans l'éventualité d'une intervention permettant de réduire le risque de transmission mère-enfant du virus ou le risque de séquelles chez les enfants infectés. L'existence de ces interventions est traitée par le critère 4 de l'OMS, section V du rapport.

I.1. Agent infectieux

Le CMV humain est un virus du groupe herpes, ubiquitaire (3, 4). L'infection cellulaire entraîne l'apparition d'inclusions cytoplasmiques. Il existe plusieurs types antigéniques de CMV. L'homme est le seul réservoir du CMV humain. Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année, sans variation saisonnière (5). Après une primo-infection, le virus reste latent dans l'organisme. Le virus peut être réactivé et des réinfections semblent possibles avec des souches différentes (6).

I.2. Mode de transmission

La transmission est inter-humaine et survient après un contact étroit entre une muqueuse et des tissus, sécrétions ou excréments infectés (4). Lors d'une primo-infection ou d'une infection secondaire par le CMV, le virus est excrété dans les larmes (7), les urines (8), la salive (9), le lait maternel (10), les sécrétions endocervicales (8) et le sperme (11, 12) (à l'origine d'une transmission sexuelle). Une virémie peut être présente même chez des personnes asymptomatiques (porteurs sains), le virus pouvant alors être transmis par transfusion de produits sanguins non déleucocytés ou par transplantations tissulaires. La dissémination du virus se fait par voie hématogène (5).

Dans la transmission de la mère à l'enfant du CMV, le fœtus peut être infecté *in utero* après une primo-infection maternelle, une réinfection ou une réactivation virale (infection secondaire maternelle) (13-24). L'infection du fœtus résulte du passage transplacentaire du virus à l'occasion d'une virémie maternelle. L'infection du placenta n'implique pas systématiquement l'infection du fœtus (5). Le risque de transmission materno-fœtale du CMV augmente avec l'âge gestationnel (25, 26, 27, 28). Il serait également plus élevé en cas de primo-infection qu'en cas d'infection secondaire (14). Le délai entre l'infection maternelle et l'infection fœtale est estimé à environ 6 semaines d'après des études rétrospectives qui étudiaient les performances de l'amniocentèse (29, 30).

L'infection peut également survenir lors de l'accouchement (mère excréant du virus dans les sécrétions endocervicales), ou en période postnatale lors de l'allaitement maternel. D'après l'Association américaine de santé publique (4), ce dernier mode de transmission serait fréquent mais rarement responsable de séquelles chez l'enfant. Le risque de transmission du CMV par l'allaitement maternel ne fait pas partie du sujet de ce rapport.

I.3. Groupes de transmission du CMV

Les groupes de transmission du CMV à la femme sont théoriquement les individus excréant massivement du CMV (enfants infectés par le CMV, patients immunodéprimés ou transplantés infectés).

Ainsi, les femmes en contact avec des enfants en bas âge et les femmes exerçant une profession au contact des enfants ou de patients infectés (infirmières, puéricultrices, institutrices, personnel de crèche et personnel médical au contact de sujets excréteurs de CMV) sont théoriquement plus à risque d'être infectées par le CMV. Cependant les études publiées ont abouti à des résultats contradictoires entre elles (voir la section III : facteurs de risque).

L'infection à CMV est considérée comme endémique dans les crèches (31, 32) avec une transmission horizontale documentée (33).

Chez l'enfant, Pass et Hutto (9), lors d'une étude réalisée dans trois crèches, ont trouvé que l'excrétion urinaire et salivaire du CMV par les enfants était rare avant l'âge de 1 an, et variait de 44 à 100 % à l'âge de 2 ans. Dans une étude longitudinale menée dans une crèche, ils ont trouvé que les enfants acquéraient le CMV pendant leur deuxième année après la naissance et l'excrétaient ensuite (examen des urines et salive) pendant deux ans ou plus. Adler (34) a également montré que le pourcentage de séroconversion maternelle après une transmission enfant-mère, l'enfant étant en crèche, était significativement plus important lorsque l'enfant infecté était âgé de moins de 20 mois (16 séroconversions chez 28 mères exposées) par rapport aux mères d'enfant infecté de plus de 20 mois (3 séroconversions chez 22 mères exposées) (RR = 3,9 [1,3-11,8], $p < 0,01$), en faveur d'une plus grande contagiosité des enfants de moins de 20 mois.

I.4. Incubation

Il n'existe pas d'information précise sur la période d'incubation définie par le délai entre l'infection et l'apparition des signes. Après une transfusion sanguine avec du sang CMV positive, les symptômes apparaissent avec un délai de 3 à 8 semaines (4). Les infections acquises à la naissance sont diagnostiquées 3 à 12 semaines après l'accouchement (4).

I.5. Manifestations cliniques

I.5.1. Infection par le CMV chez la mère

Chez l'adulte, l'infection à CMV peut être asymptomatique (3) ou prendre la forme d'un syndrome grippal.

La femme enceinte peut présenter un syndrome pseudo-grippal non spécifique lors d'une primo-infection à CMV. Lors d'une étude rétrospective portant sur 32 femmes enceintes ayant fait une primo-infection pré ou périconceptionnelle (35), les symptômes rapportés par la femme étaient les suivants : fièvre (53 %), asthénie (50 %), céphalées (30 %), symptômes respiratoires (30 %), myalgie et malaise (25 %). Dans une étude prospective portant sur 1 608 femmes enceintes avec primo-infection, seule une femme avait présenté des symptômes pouvant être attribués au CMV (36).

Le diagnostic d'infection maternelle peut être posé par la réalisation d'une sérologie à la recherche des IgG et IgM anti-CMV (voir section IV).

I.5.2. Infection fœtale

Le fœtus infecté peut présenter des signes visibles à l'imagerie (échographie, scanner, imagerie par résonnance magnétique) pendant la gestation. Ces signes comprennent des anomalies biométriques et des anomalies morphologiques :

- anomalies biométriques : microcéphalie (30), retard de croissance intra-utérin (37) en particulier dysharmonieux avec atteinte préférentielle du pôle céphalique ;
- anomalies morphologiques :
 - cérébrales (30, 37-39) : ventriculomégalie, anomalie d'organisation de l'étage sus-tentorial (lissencéphalie, anomalies de migration, polymicrogyrie), de la ligne médiane (hypoplasie du corps calleux), de l'étage sous-tentorial (hypoplasie du cervelet), anomalies clastiques ou destructives (calcifications intracérébrales), anomalies des zones germinatives (kystes de germinolyse, hyperéchogénicité, hyperéchogénicité des vaisseaux thalamo-striés, lésions ischémo-hémorragiques),
 - extracérébrales (30, 37-39) : intestin hyperéchogène, calcifications hépatiques, anasarque, hydramnios, ascite. (30, 37).

Le diagnostic d'infection fœtale peut être posé en recherchant le CMV dans le liquide amniotique (voir section V.3).

Le fœtus peut également présenter des anomalies biologiques identifiables par ponction du sang fœtal, témoignant d'une atteinte hématologique (thrombocytopénie, anémie), hépatique (élévation des gammaglutamyl-transférases) ou polyviscérale (30).

I.5.3. Symptomatologie à la naissance

À la naissance, les nouveau-nés peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques, que la mère ait fait une primo-infection pendant la grossesse ou une infection secondaire à CMV (réinfection ou réactivation virale) (16). L'existence de symptômes à la naissance est le plus souvent transitoire (40), leur rôle comme marqueur pronostique est discuté par différents auteurs (voir section V.3.2).

Les nouveau-nés étaient considérés comme symptomatiques dans les études lorsqu'ils présentaient, à la naissance ou dans les jours qui suivaient la naissance, un ou plusieurs des signes cliniques, biologiques et d'imagerie listés dans la littérature comme suit :

- signes cliniques : purpura, pétéchies, ictère, hépatosplénomégalie, microcéphalie, retard de croissance intra-utérin, crises d'épilepsie, chorioretinite, pneumopathie (15, 21, 28, 36, 40-47, 48, 49-62) ;
- signes biologiques : thrombocytopénie, augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie conjuguée élevée (17, 40-42, 45, 47, 48, 50, 51, 53, 55-58, 60, 62) ;
- signes radiologiques et échographiques : calcifications cérébrales, atrophie corticale, dilatation ventriculaire, anomalies de la gyration (en premier lieu polymicrogyrie), anomalies de myélinisation, hypoplasie cérébelleuse, etc. (37, 40, 42, 55-58, 63-67).

Les études portant sur le caractère symptomatique et asymptomatique des nouveau-nés étaient de méthodologie très variable (définition du cas symptomatique, examens réalisés à la naissance, etc.) avec des études anciennes et récentes.

I.5.4. Séquelles chez les enfants infectés *in utero*

Les études montrent que des séquelles variables de type auditif, visuel et neurologique (dont l'incidence est présentée dans la section II.2) peuvent apparaître dans les mois ou années qui suivent la naissance chez des nouveau-nés infectés, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques à la naissance (41, 53, 68, 69). La fréquence d'apparition des séquelles est plus élevée chez les enfants symptomatiques à la naissance (41, 68). Des séquelles peuvent être observées chez l'enfant après une primo-infection maternelle ou après une infection secondaire (15, 70).

Plusieurs types de séquelles sont le plus souvent associés chez un même enfant. On peut distinguer les séquelles neurologiques et les séquelles sensorielles (auditives et visuelles).

Les séquelles neurologiques sont un déficit intellectuel (21, 28, 43, 52, 55, 71, 72, 73), une épilepsie (58), un déficit moteur à type de paralysie, une hémiparésie, une dyskinésie (17, 21, 43, 58, 71, 73). Les séquelles auditives observées chez les enfants sont essentiellement représentées par la perte auditive neurosensorielle (SNHL pour *SensoriNeural Hearing Loss*) (15, 43, 52, 55, 57, 58, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77). Il existe différentes formes comme la perte auditive progressive et la perte auditive fluctuante (alternance d'épisodes d'amélioration et d'aggravation de l'audition) (52, 68, 69). Ce déficit auditif peut être unilatéral ou bilatéral, léger ou conduisant à une surdité.

Les séquelles visuelles observées sont principalement les suivantes : chorioretinite (43, 53, 55, 58, 61, 72, 77), rétinopathie pigmentaire (53, 61), atrophie optique (43, 53, 61, 77), strabisme (53, 61, 77) et nystagmus (53, 77).

Conclusion du critère « Histoire naturelle de la maladie et existence d'un délai entre infection maternelle et fœtale permettant une intervention »

La symptomatologie clinique de l'infection à CMV de la mère n'est pas spécifique ; un diagnostic sérologique de l'infection maternelle est possible. En cas d'infection fœtale (avec ou sans anomalies échographiques) le nouveau-né peut être symptomatique ou non, et des séquelles neurosensorielles peuvent apparaître des mois ou des années plus tard. La gravité de l'infection fœtale en fonction du type d'infection maternelle (primo-infection ou infection secondaire) et en fonction de la date de l'infection est mal documentée.

II. IMPORTANCE DU PROBLÈME DE SANTÉ PUBLIQUE

L'importance de l'infection congénitale à CMV est jugée en fonction de sa fréquence (données épidémiologiques), sa gravité (données cliniques) et son coût (données économiques).

II.1. Données épidémiologiques

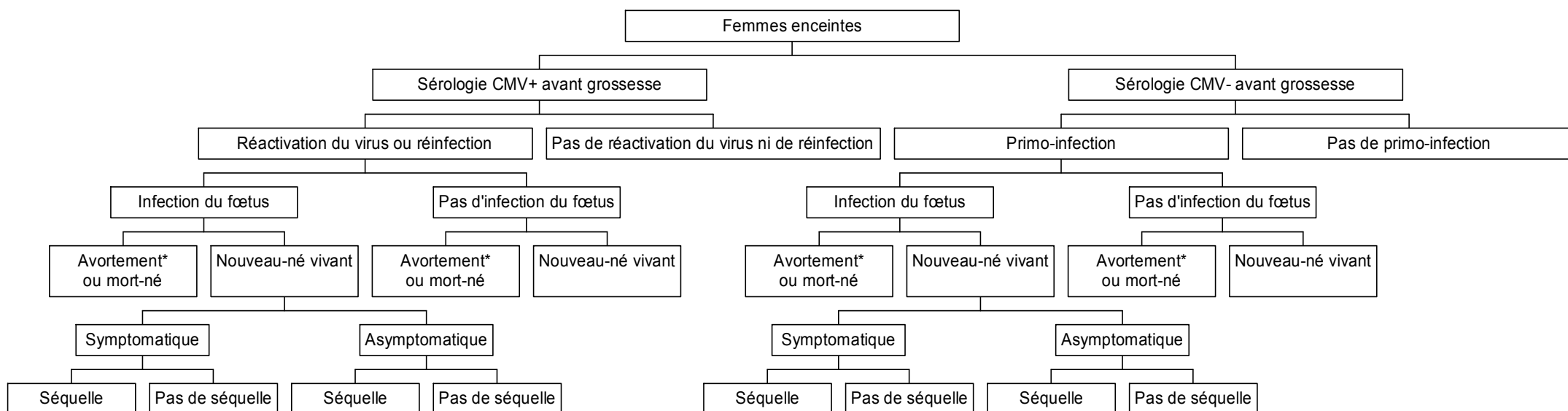
Les données épidémiologiques publiées permettant de documenter rigoureusement l'infection congénitale à CMV sont rares lorsque l'on utilise les critères de sélection cités précédemment.

On peut distinguer différents niveaux d'information épidémiologique concernant l'infection congénitale à CMV :

- la prévalence de l'infection à CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer définie par le nombre de femmes ayant une sérologie CMV positive rapporté au nombre de femmes pour lesquelles un dépistage sérologique a été réalisé ;
- l'incidence des primo-infections maternelles à CMV, survenues chez des femmes CMV négatives en début de grossesse, définie par l'incidence des séroconversions maternelles ;
- l'incidence des infections secondaires maternelles à CMV, survenues chez des femmes CMV positives en début de grossesse, définie par une réinfection ou une réactivation virale ;
- le taux de transmission materno-fœtale du CMV défini par le nombre de fœtus infectés (isolement du virus) rapporté au nombre de mères présentant une primo-infection ou une infection secondaire à CMV ;
- la prévalence néonatale de l'infection à CMV définie par le nombre de nouveau-nés infectés (isolement du virus) rapporté au nombre de nouveau-nés vivants ;
- la fréquence des séquelles chez l'enfant après une infection congénitale. Cette partie sera présentée dans la section II.2. « données cliniques » qui reflète la gravité de la maladie.

Ces indicateurs épidémiologiques doivent être représentatifs de la population concernée.

La *figure 1* présente ainsi l'algorithme de définition des indicateurs épidémiologiques de l'infection congénitale à CMV permettant de proposer plusieurs niveaux d'actions.



*Avortement : fausse couche spontanée, fausse couche iatrogène (post-amniocentèse) et interruption médicale de grossesse

Figure 1. L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) : modèle de transmission.

II.1.1. La prévalence maternelle de l'infection à CMV

Les articles sélectionnés pour répondre à cette question devaient estimer la prévalence chez les femmes enceintes ou en âge de procréer à partir d'une procédure de dépistage systématique et exhaustif de toutes les femmes enceintes (ou en âge de procréer) ou d'un échantillon représentatif (lieu et temps donné). Cette procédure de dépistage comprenait la recherche des anticorps (immunoglobulines : Ig) dirigés contre le CMV (IgG et IgM anti-CMV dans le plasma) avec dans certains cas le dosage de l'avidité des IgG pour juger de l'ancienneté de l'infection.

Les 10 études permettant de documenter la prévalence maternelle de l'infection à CMV sont présentées dans le *tableau 2*.

Six études (27, 36, 40, 79, 81, 83) portaient sur des populations hospitalières dans le cadre du suivi de grossesse (normales et pathologiques), une étude (78) était réalisée chez des femmes enceintes à partir de laboratoires de biologie privés ; une étude (80) était réalisée dans une population de femmes en âge de procréer à l'occasion d'un prélèvement sanguin réalisé à l'hôpital ; une étude (82) était réalisée par un groupement d'obstétriciens ; et un article ne précisait pas le lieu de l'étude (19).

Les résultats variaient selon les pays dans lesquels ces études étaient menées :

- dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord : en France (40, 78, 79), en Italie (19), en Grande-Bretagne (36, 83) et aux États-Unis (27, 82).

Les 3 études françaises (40, 78, 79) trouvaient des résultats similaires : la prévalence variait de 43,5 % à 51,5 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 42,1 % à 54,5 %.

Cette prévalence est plus faible que celle estimée en Italie (69,9 %) (19), mais la population étudiée n'était pas précisée, notamment les critères d'inclusion des sujets (biais de sélection possible).

En Grande-Bretagne et aux États-Unis, la prévalence du CMV était un peu supérieure à celle observée en France. Elle variait de 52,0 % (82) à 57,2 % (27, 36) ;

- dans les pays du Moyen-Orient et d'Asie : Japon, Turquie (80, 81, 84). La prévalence était beaucoup plus élevée et variait entre 93,8 et 99,0 %. Trois études réalisées en Égypte, au Nigeria et à Singapour sur des échantillons de petite taille (inférieure à 200) n'ont pas été retenues pour documenter la séroprévalence maternelle (18, 84, 85).

Le gradient de la prévalence maternelle de l'infection à CMV entre les différents pays peut être expliqué par des conditions socio-économiques et sanitaires différentes (20) avec une prévalence plus élevée dans les pays ayant un niveau socio-économique bas et des conditions sanitaires défavorables.

Ce rapport étant destiné à évaluer l'intérêt du dépistage maternel du CMV en France, seules les données concernant les pays industrialisés seront retenues dans la suite de ce rapport.

Tableau 2. Séroprévalence du cytomégalo virus (CMV) chez les femmes enceintes ou en âge de procréer dans le monde.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Prévalence (%) [IC* à 95 %]	Limites méthodologiques
Grangeot-Keros, 1998, France (Clamart) (40)	1995-1996	Dépistage systématique des femmes enceintes au 1 ^{er} trimestre (8-12 ^e SA [†]) : (n = 4 512) Lieu : hôpital Examen : recherche IgG Si IgG+, recherche IgM Si IgM+ mesure de l'avidité des IgG	43,5 [42,1-44,9]	
Gouarin, 2001, France (Caen, Paris et Limoges) (79)	1992-1999	Dépistage systématique des femmes enceintes lors de leur première visite (n = 19 456) Lieu : 4 hôpitaux universitaires Examen : recherche IgG et IgM	44,6 [43,9-45,3]	
Gratacap Cavallier, 1998, France (Isère) (78)	1993-1995	Dépistage systématique des femmes enceintes lors de la déclaration de grossesse (n = 1 018) Lieu : laboratoires d'analyses médicales privés du département Examen : recherche IgG et IgM	51,5 [48,5-54,5]	Population ayant recours aux laboratoires privés
Yow, 1988, États-Unis (82)	1981-1986	Dépistage systématique des femmes enceintes (n = 4 578) Lieu : 1 groupe d'obstétriciens Examen : recherche IgG et IgM	52,0 [50,5-53,4]	Population de femmes de niveau socio-économique moyen à élevé
Tookey, 1992, Grande-Bretagne (83)	1980-1986	Dépistage systématique des femmes enceintes (n = 20 684) Lieu : trois hôpitaux Examen : recherche IgG et IgM	54,4 [53,7-55,1]	
Kumar, 1984, États-Unis (27)	1971-1972	Dépistage des adolescentes enceintes (n = 3 253) Lieu : hôpital général Examen : recherche IgG et IgM et culture des urines	56,8 [55,1-58,5]	Population limitée au adolescentes

Tableau 2 (suite). Séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) chez les femmes enceintes ou en âge de procréer dans le monde.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Prévalence (%) [IC* à 95 %]	Limites méthodologiques
Griffiths, 1980, Grande-Bretagne (36)	1975-1979	Dépistage des femmes enceintes (n = 5 575) Lieu : hôpital Examen : recherche IgG et IgM	57,2 [55,9-58,5]	
Natali, 1997, Italie (19)	1993-1994	Dépistage systématique des femmes enceintes (n = 1 045) (moment pendant la grossesse non précisé) Lieu : non précisé Examen : recherche IgG et IgM	69,9 [67,1-72,6]	Pas de précision du lieu, ni du mode de recrutement des femmes
Kamada, 1983, Japon (81)	Non précisé	Étude prospective avec dépistage des femmes enceintes au premier trimestre (n = 1 233) Lieu : hôpital Examen : recherche IgG et IgM	93,8 [92,4-95,1]	
Hizel, 1999, Turquie (80)	1995 (3,5 mois)	Dépistage systématique des femmes en âge de procréer : 15-49 ans (n = 745) Lieu : hôpital, service de prélèvement du sang Critères d'inclusion des femmes : domicile dans la zone étudiée, pas de maladie maligne ni de traitement immunosuppresseur, pas de symptômes laissant suspecter une infection à CMV Examen : recherche IgG	99,0 [98,3-99,7]	Biais de sélection possible (femmes venant pour un prélèvement sanguin)

* Intervalle de confiance, † semaines d'aménorrhée.

II.1.2. L'incidence des primo-infections et des infections secondaires maternelles à CMV

— *Rappel théorique*

L'estimation de la fréquence des infections secondaires (réinfection et réactivation) de l'infection maternelle supposerait de connaître le statut sérologique de la femme vis-à-vis du CMV avant la grossesse, ce qui est exceptionnel. En pratique, la présence des IgM et IgG sur un premier prélèvement sanguin chez une femme enceinte peut évoquer soit une infection récente soit une infection ancienne. La distinction peut être faite entre les deux grâce aux titres des Ig et à l'index d'avidité des IgG ou sur la notion d'un prélèvement antérieur négatif. Si la femme est séronégative pour le CMV en début de grossesse, une apparition des IgM sur un prélèvement ultérieur pendant la grossesse conduit au diagnostic de primo-infection. L'évaluation des performances du diagnostic sérologique maternel des infections secondaires à CMV est présentée dans la section IV.

— *Études publiées*

Les études décrivant l'incidence des primo-infections maternelles à CMV sont présentées dans le *tableau 3*. Ces études ont estimé l'incidence des primo-infections maternelles à CMV en posant le diagnostic de primo-infection devant l'apparition d'anticorps anti-CMV chez une femme CMV négative en début de grossesse.

Les 3 études d'incidence menées en France (40, 78, 79) estimaient la fréquence de la primo-infection à CMV pendant la grossesse entre 0,3 % et 1,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0 à 1,6 % selon les études. L'étude italienne estimait une fréquence de la primo-infection chez les femmes enceintes plus élevée (2,3 %) mais dans une population mal définie (19). Les études réalisées en Angleterre et aux États-Unis trouvaient une incidence proche de celle observée en France (27, 36, 82).

L'estimation de l'incidence fournie par l'étude de Grangeot-Keros *et al.* (40) est probablement sous-estimée en raison du non-dépistage des femmes enceintes au-delà de 20 semaines d'aménorrhée.

La fréquence des infections secondaires maternelles demeure mal documentée (19, 70).

Tableau 3. Incidence de la primo-infection à cytomégalovirus (CMV) chez la femme enceinte CMV négative en début de grossesse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Incidence % [IC* à 95 %]	Limites méthodologiques
Grangeot-Keros, 1998, France (Clamart) (40)	1995-1996	Lieu : hôpital Dépistage systématique au 1 ^{er} trimestre : 1 ^{er} prélèvement : recherche IgG Si IgG- , 2 ^e prélèvement à 20 SA [†] Femmes enceintes CMV négative au 1 ^{er} examen (n = 2 550)	0,3 [0,1-0,5]	Population hospitalière Sous-estimation probable de l'incidence : pas de suivi sérologique au-delà de 20 SA
Gratacap Cavallier, 1998, France (Isère) (78)	1993-1995	Lieu : laboratoires d'analyses médicales privés du département Dépistage systématique et suivi sérologique sur 3 sérums (déclaration de grossesse, 6 ^e et 9 ^e mois) Recherche Ig [†] G et IgM Femmes enceintes CMV négative au 1 ^{er} examen (n = 354)	0,6 [0,0-1,3]	Population ayant recours aux laboratoires privés
Griffiths, 1980, Grande-Bretagne (36)	1975-1979	Lieu ; hôpital Femmes enceintes CMV négatives au 1 ^{er} examen (n = 1 901) Recherche des anticorps après l'accouchement	0,9 [0,4-1,3]	Population hospitalière Données manquantes pour 293 femmes enceintes CMV négatives au début de la grossesse
Kumar, 1984, États-Unis (27)	1971-1972	Lieu : hôpital général Femmes enceintes CMV négatives au 1 ^{er} examen (n = 1 404) Culture urine et recherche d'IgG dans le sérum à chaque visite du suivi de grossesse	1,0 [0,5-1,5]	Population d'adolescentes Population hospitalière
Yow, 1988, États-Unis (82)	1981-1986	Lieu : 1 groupe d'obstétriciens Femmes enceintes CMV négatives au 1 ^{er} examen (n = 1 940) Examen : recherche IgG et IgM à 18 et 27 semaines de grossesse et à l'accouchement	1,1 [0,6-1,5]	Population de femmes de niveau socio-économique moyen à élevé

Tableau 3 (suite). Incidence de la primo-infection à cytomégalovirus (CMV) chez la femme enceinte CMV négative en début de grossesse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Incidence % [IC* à 95 %]	Limites méthodologiques
Gouarin, 2001, France (Caen, Paris, Limoges) (79)	1992-1999	Lieu : 4 hôpitaux universitaires Dépistage systématique lors de la première visite de grossesse Recherche IgG et IgM Si CMV négative : suivi sérologique tous les mois jusqu'à 6 mois et à l'accouchement (n = 10 780)	1,4 [1,2-1,6]	Population hospitalière
Natali, 1997, Italie (19)	1993-1994	Lieu : non précisé Dépistage systématique des femmes enceintes (moment pendant la grossesse non précisé) Examen : recherche IgG et IgM Suivi des femmes CMV négatives (n = 299)	2,3 [0,6-4,0]	Pas de précision du mode de recrutement des femmes

* Intervalle de confiance, [†] immunoglobulines, ‡ semaines d'aménorrhée.

II.1.3. La transmission mère-enfant du CMV

— *Modalités de la transmission mère-enfant*

Le CMV peut être transmis à l'enfant après une primo-infection ou suite à une infection secondaire (réinfection ou réactivation) de la mère en préconceptionnel, ou pendant la grossesse. Cette transmission mère-enfant peut se produire *in utero* par voie transplacentaire (transmission materno-fœtale avec infection congénitale), pendant l'accouchement ou en postnatal par l'allaitement maternel.

— *Limites méthodologiques des études publiées*

Pour estimer le taux de transmission materno-fœtale du CMV pendant la grossesse, il faut pouvoir décrire le nombre de fœtus infectés parmi les fœtus exposés à une infection maternelle par le CMV (primo-infection ou infection secondaire) dans une cohorte prospective de taille suffisante. Les articles sélectionnés pour estimer ce risque devaient donc idéalement estimer la transmission materno-fœtale à partir d'une procédure de dépistage systématique du CMV de toutes les femmes enceintes (pour éviter un biais de sélection) et pour toutes les issues de grossesse (produits d'avortements spontanés ou provoqués incluant les interruptions médicales de grossesse [IMG], mort-nés, nouveau-nés).

En pratique, les études documentaient l'incidence de la transmission materno-fœtale uniquement dans le cas des primo-infections maternelles. De plus, l'amniocentèse n'étant pas réalisée systématiquement pour diagnostiquer l'infection fœtale, la transmission materno-fœtale du CMV était documentée par combinaison à partir du diagnostic fœtal lorsqu'il était disponible, ou à partir du diagnostic néonatal pratiqué chez les nouveau-nés. La documentation exhaustive du risque de transmission materno-fœtale du CMV nécessite également l'estimation de la fréquence de l'infection à CMV sur les issues de grossesse quelles qu'elles soient (nouveau-né vivant, fausse couche spontanée ou iatrogène, interruption médicale de grossesse, mort-né). La fréquence des fausses couches et avortements est documentée (section V.5) mais les produits d'avortements et de fausses couches n'étaient pas systématiquement examinés, ce qui pouvait entraîner une sous-estimation du taux de transmission materno-fœtale du CMV.

— *Résultats des études publiées*

Transmission mère-enfant pendant la grossesse

Les études documentant la fréquence de la transmission materno-fœtale du CMV après une primo-infection maternelle sont présentées dans le *tableau 4*. Ces données concernaient les enfants nés vivants. Les résultats d'une étude française (86) ne sont pas présentés, en raison du faible nombre de primo-infections maternelles dans cette étude (n = 4).

Lorsque la primo-infection maternelle survenait pendant la période pré-conceptionnelle (définie comme survenant dans les 3 mois précédant la date des dernières règles [(DDR)], une seule étude a évalué la fréquence de la transmission materno-fœtale du CMV à 9,1 % (1/11 ; IC 95 % : 0-26,1) (35). Cette étude était rétrospective, basée sur les dossiers médicaux des patientes. Les quatre critères utilisés pour dater l'infection étaient la diminution des IgM, l'augmentation des IgG et de leur avidité, la détection du CMV dans le sang, l'existence de signes cliniques ou biologiques. Cette seule estimation demeure insuffisante pour établir le risque de transmission materno-fœtale après une primo-infection maternelle survenant pendant la période préconceptionnelle.

Lorsque la primo-infection maternelle survenait pendant la grossesse, la fréquence estimée de la transmission était plus élevée que lorsque la primo-infection maternelle survenait pendant la période préconceptionnelle (*tableau 4*) : elle variait de 19,6 % à 57,5 % selon les études (25, 27, 28, 35, 36, 40, 82, 87). Les fréquences présentées dans le *tableau 4* correspondent aux fréquences de transmission materno-fœtale calculées sur l'ensemble des nouveau-nés vivants (n'incluant pas au dénominateur les produits d'avortements ni les morts-nés).

L'une de ces études, menée sur un échantillon de plus large taille (n = 123), a montré que le risque de transmission materno-fœtale du CMV augmentait avec l'âge gestationnel auquel survenait la séroconversion maternelle (25), estimé à 36,0 % pendant le premier trimestre, 44,9 % pendant le deuxième trimestre et 77,6 % pendant le troisième trimestre. Ces auteurs retrouvaient les mêmes résultats lors d'une étude ultérieure menée sur 409 femmes enceintes (26) avec respectivement 22,2 %, 32,3 % et 76,9 %. Preece *et al.* (28) ont également observé une transmission mère-enfant plus élevée au troisième trimestre (40,0 %) qu'au premier trimestre (20,0 %) (p non significatif). Ils n'avaient pas observé de cas au deuxième trimestre. Cette étude ne portait que sur 46 cas.

Lors des infections secondaires (réinfections ou réactivations), la transmission materno-fœtale du CMV existe (19) mais sa fréquence reste méconnue en raison des difficultés techniques pour identifier les infections secondaires.

Fowler, Stagno et Pass (14) ont suivi une cohorte de 3 461 femmes multipares issues d'une population à forte prévalence du CMV (Alabama), pour lesquelles ils disposaient d'une sérologie lors d'une grossesse précédente. Ils ont étudié l'incidence de l'infection congénitale à CMV dans deux groupes : femmes enceintes séronégatives (n = 604) et séropositives (n = 2 857) pour le CMV lors d'une grossesse précédente. Les incidences respectives de l'infection congénitale étaient de 3,0 % [1,6-4,4] et 1,0 % [0,6-1,4] à la naissance. Le moment de la séroconversion n'était pas identifié (primo-infection entre deux grossesses ou pendant la grossesse actuelle) ce qui limite l'interprétation de ce résultat.

Tableau 4. Incidence de la transmission mère-enfant du cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse après une primo-infection maternelle.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Incidence (%) [IC* 95 %]
Preece, 1983, Grande-Bretagne (28)	1975-1982	Cohorte de femmes avec primo-infection pendant la grossesse (n = 46 nouveau-nés) Mère : recherche IgG et IgM en début de grossesse puis répétée pendant la grossesse en cas de sérologie négative Néonatal : culture des urines (recherche CMV) de l'enfant dans les 3 semaines suivant la naissance ou recherche d'IgM dans le sang du cordon	19,6 [9,1-31,0]
Griffiths, 1980, Grande-Bretagne (36)	1975-1979	Cohorte de femmes avec primo-infection (n = 14 nouveau-nés) Mère : recherche IgG et IgM en début de grossesse, sérologie après l'accouchement chez les femmes séronégatives en début de grossesse Néonatal : culture des urines ou recherche d'IgM dans le sang du cordon	25,0 [5,5-57,2]
Yow, 1988, États-Unis (82)	1981-1986	Femmes avec primo-infection pendant la grossesse (n = 43 nouveau-nés) Mère : recherche IgG et IgM à 18,27 semaines et à l'accouchement chez les femmes séronégatives en début de grossesse Néonatal : culture des urines dans les 78 heures après la naissance, ou la 1 ^{re} semaine	23,3 [11,8-38,6]
Revello, 2002, Italie (35)	1992-2000	Femmes avec primo-infection périconceptionnelle (n = 13 nouveau-nés) Mère : étude rétrospective à partir des dossiers 4 critères utilisés pour dater l'infection à CMV - diminution des IgM - augmentation des IgG et de leur avidité - détection du CMV dans le sang - signes cliniques ou biologiques Néonatal : examen non détaillé dans l'article	30,8 [9,1-61,4]

Tableau 4 (suite). Incidence de la transmission mère-enfant du cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse après une primo-infection maternelle.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Incidence (%) [IC* 95 %]
Ahlfors, 1982, Suède (87)	1977-1986	Femmes avec primo-infection pendant la grossesse (n = 14 nouveau-nés) Mère : étude rétrospective du sérum des femmes venant d'accoucher Examen : recherche IgG et IgM dans les sérums de la première consultation, à 24 et 32 semaines de grossesse et à l'accouchement Néonatal : culture des urines et examen du sang du cordon (recherche IgM) dans la semaine suivant la naissance	42,8 [17,7-71,1]
Grangeot-Keros, 1998, France (40)	1995-1996	Cohorte prospective de femmes enceintes avec primo-infection (n = 19 nouveau-nés) Mère : dépistage au 1 ^{er} et 2 ^e trimestre : recherche IgG Si IgG+ recherche IgM Si IgM + mesure de l'avidité des IgG Si IgG – deuxième prélèvement à 20 SA Néonatal : culture des urines de l'enfant dans la semaine suivant la naissance	47,4 [24,5-71,1]
Kumar, 1984, États-Unis (27)	1971-1972	Cohorte prospective de femmes enceintes adolescentes avec primo-infection (n = 14 nouveau-nés) Mère : culture des urines, recherche des IgG et IgM à chaque visite Néonatal : culture des urines dans les 3 jours après la naissance	50,0 [23,8-76,2]
Bodeus, 1999, Belgique (25)	1988-1998	Inclusion rétrospective de femmes enceintes avec primo-infection documentée et échantillon d'urine du nouveau-né disponible (n = 123 nouveau-nés) Mère : recherche IgM et IgG tous les mois ou tous les trimestres Néonatal : culture des urines dans les 2 semaines suivant la naissance	57,5 [48,8-66,2]

* Intervalle de confiance.

II.1.4. La prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés

La prévalence de l'infection par le CMV chez les nouveau-nés est mesurée par le nombre de nouveau-nés infectés rapporté au nombre de nouveau-nés vivants sur une période. Cet indicateur exclut par définition les fœtus avortés (interruptions de grossesse spontanées ou provoquées). Cet indicateur est le plus souvent estimé en l'absence d'une politique de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte suivi du diagnostic d'infection fœtale.

L'intérêt de cet indicateur est de permettre d'évaluer l'ampleur du problème en prenant en compte à la fois les infections congénitales après une primo-infection maternelle mais également après une infection secondaire, circonstance mal documentée dans les sections précédentes.

Les articles sélectionnés pour répondre à cette question devaient estimer la prévalence chez les nouveau-nés à partir d'une procédure de dépistage systématique de tous les enfants nés vivants (lieu et temps donnés) ou d'un échantillon représentatif. Les prélèvements examinés étaient divers (urine, salive ou sang).

Les études qui ont documenté la prévalence du CMV chez les nouveau-nés de façon systématique sont présentées dans le *tableau 5*. Ces études ont été réalisées dans 12 pays différents (Autriche, Belgique, Canada, Chili, Côte d'Ivoire, Danemark, États-Unis, Grande-Bretagne, Italie, Inde, Japon, Suède). La prévalence du CMV chez les nouveau-nés variait de 0,2 % à 1,8 %, (IC 95 % : [0,1 %-2,5 %]). Aucune étude de prévalence du CMV chez les nouveau-nés n'est disponible en France. La prévalence du CMV chez les nouveau-nés dans les pays industrialisés était estimée à 0,5 % (13, 15, 42, 72, 81, 88-91) sauf dans 2 études : l'étude autrichienne présente une prévalence plus faible, égale à 0,2 % (92) ; et l'une des deux études américaines présentait une prévalence plus élevée (1,2 %) (70). Cette étude était menée dans une population particulière à forte prévalence de l'infection à CMV (14) et dans un seul hôpital contrairement à l'étude américaine de Murph *et al.* (90) qui portait sur quatre hôpitaux.

Par ailleurs, la prévalence néonatale du CMV chez les nouveau-nés était plus élevée, estimée à 1,8 % (49, 93), dans les pays non industrialisés par rapport aux pays industrialisés (3,6 fois plus élevée d'après les études publiées). Ce rapport étant destiné à évaluer l'intérêt du dépistage maternel du CMV en France, seules les données concernant les pays industrialisés seront retenues.

Tableau 5. Prévalence du cytomégalovirus (CMV) chez les nouveau-nés.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Prévalence % [IC* à 95 %]
Halwachs-Baumann, 2000, Autriche (92)	1993-1997	Hôpital Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 21 183) Sang du cordon : recherche IgM et prélèvement sanguin maternel (recherche IgM) Si IgM+ dans l'un ou les deux prélèvements : recherche de CMV dans les urines dans la 1 ^{re} semaine après la naissance	0,2 [0,1-0,3]
Griffiths, 1991, Grande-Bretagne (13)	1983-1985	Hôpital universitaire Dépistage systématique des nouveau-nés (n = 2 737) Analyse quantitative et qualitative de la virurie	0,3 [0,1-0,5]
Andersen, 1979, Danemark (88)	1974-1977	2 hôpitaux (universitaire et général) Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 3 060) Culture d'urine dans les 5 jours après la naissance	0,4 [0,2-0,6]
Larke, 1980, Canada (42)	1973-1976 44 mois	3 maternités Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 15 212) Culture des urines dans les 48 heures après la naissance	0,4 [0,3-0,5]
Barbi, 1998, Italie (89)	1994-1995	11 services de néonatalogie Dépistage systématique de tous les nouveau-nés sur deux périodes de 15 jours (n = 1 268) Culture de salive, dans les 5 jours après la naissance	0,5 [0,01-0,12]
Murph, 1998, États-Unis (Iowa) (90)	1989-1994	4 hôpitaux Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 7 229) Culture et PCR sur urine dans les 2 semaines après la naissance	0,5 [0,3-0,6]
Casteels, 1999, Belgique (91)	1996-1998	Hôpital universitaire Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 3 075) Culture d'urine dans la 1 ^{re} semaine après la naissance	0,5 [0,3-0,7]

Tableau 5 (suite). Prévalence du cytomégalo­virus (CMV) chez les nouveau-nés.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Prévalence % [IC* à 95 %]
Ahlfors, 1999, Suède (15)	1977-1985	Hôpital universitaire Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 16 474) Prélèvement de sang du cordon à la naissance : recherche IgM Culture d'urine, 1 ^{re} semaine après la naissance	0,5 [0,4-0,6]
Kamada, 1983, Japon (81)	Non précisé	Hôpital Dépistage des nouveau-nés d'une cohorte de femmes enceintes (n = 610) + dépistage d'un échantillon de nouveau-nés (n = 1 460) Culture d'urine dans les 2 jours après la naissance	0,5 [0,2-0,8]
Hanshaw, 1976, États-Unis (Massachusetts) (72)	1967-1970	Hôpital Dépistage à la naissance (96 % des nouveau-nés) (n = 8 644) Recherche d'IgM anti-CMV dans le sang du cordon ombilical à la naissance	0,6 [0,4-0,8]
Boppana, 1999, États-Unis (Alabama) (70)	1991-1997	Hôpital universitaire Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 20 885) Culture d'urine ou de salive, dans les 2 semaines après la naissance	1,2 [1,0-1,3]
Hicks, 1993, États-Unis (Alabama) (76)	1985-1991	Hôpital universitaire Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 12 371) Culture d'urine à la naissance, moment non précisé	1,3 [1,1-1,5]
Schopfer, 1978, Côte d'Ivoire (23)	Non précisé	Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 2 032) Culture d'urine dans les 12 heures après la naissance	1,4 [0,9-1,9]
Luchsinger, 1996, Chili (93)	1989-1994	Hôpital et clinique, Échantillon représentatif des nouveau-nés (n = 658) Culture d'urine et de sécrétions oropharyngées dans les 3 jours après la naissance	1,8 [0,8-2,8]
Deorari, 2000, Inde (49)	1992-1994	Hôpital Dépistage systématique de tous les nouveau-nés (n = 1 302) Sang du cordon : recherche IgM	1,8 [1,1-2,5]

* Intervalle de confiance.

II.2. Données cliniques

La gravité de l'infection congénitale à CMV peut être jugée par la mortalité et l'incidence des séquelles chez l'enfant.

II.2.1. La fréquence des symptômes chez les nouveau-nés

La part des formes symptomatiques de l'infection congénitale à CMV était beaucoup plus faible que celle des formes asymptomatiques : le pourcentage de formes symptomatiques mesuré dans les études avec dépistage systématique des nouveau-nés à la naissance variait entre 6,2 % (73) et 24,3 % (69), une étude de petite taille exclue (27), comme détaillé dans le *tableau 6* (colonne méthode). Ces études décrivaient l'évolution des nouveau-nés infectés, quel que soit le statut maternel (primo-infection ou infection secondaire).

Boppana *et al.* (47) ont étudié de façon rétrospective les dossiers de 106 nouveau-nés symptomatiques avec infection congénitale à CMV. La fréquence des symptômes était la suivante :

- pétéchies, ictère et hépatosplénomégalie : 70 % ou plus
- microcéphalie : 53 % (quatre données manquantes)
- élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) : 83 %
- hyperbilirubinémie conjuguée : 81 %
- thrombocytopénie : 77 %
- scanner anormal : 80 % (sur 20 nouveau-nés)
- déficit auditif : 51 % (sur 39 nouveau-nés).

Dans le registre dépendant du *National Center for Infectious Diseases* en 1990-1991, sur 100 cas d'infection congénitale symptomatique rapportés, les symptômes les plus fréquents étaient les suivants :

- pétéchies, ictère et hépatosplénomégalie : 50 %
- calcifications intracrâniennes : 43 %
- thrombocytopénie : 52 %.

Enfin, Ramsay, Miller et Peckham (43), sur 65 nouveau-nés infectés (étude présentée dans le *tableau 6*), ont observé les fréquences suivantes :

- pétéchies, ictère et hépatosplénomégalie : 48/65 soit 74 %
- microcéphalie : 36/65 soit 55 %
- anomalie neurologique autre que microcéphalie : 22/65 soit 34 %
- trouble respiratoire : 13/65 soit 20 %
- poids de naissance inférieur au 3^e percentile : 36/65 soit 55 %.

II.2.2. Les séquelles chez le nouveau-né et chez l'enfant

Les études présentées dans le *tableau 6* décrivent la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés présentant une infection congénitale selon leur caractère symptomatique ou asymptomatique, quel que soit le statut maternel (primo-infection ou infection secondaire).

Fowler *et al.* (41) ont décrit chez 36 enfants une prévalence des séquelles plus importante chez les nouveau-nés de mère ayant fait une primo-infection par rapport aux mères ayant fait une infection secondaire à CMV (RR = 3,2 [1,3-7,8]). Boppana *et al.* (70) n'ont pas retrouvé ce rôle du type d'infection maternelle dans la survenue des séquelles (16 enfants, 8 dans chaque groupe).

Les séquelles décrites dans la littérature peuvent être classées en modérées et sévères.

Pour ce rapport, les critères suivants ont été utilisés pour définir un déficit sévère (94) :

- handicap intellectuel : quotient intellectuel inférieur à 50 ou retard mental classé comme profond, sévère ou modéré ;
- handicap auditif : perte bilatérale de plus de 70db, avant correction ;
Lorsque le seuil utilisé dans les études n'était pas présenté, la notion de déficit auditif sévère ou profond bilatéral a été classée comme séquelle auditive sévère ;
- handicap visuel : acuité visuelle inférieure à 3/10, bilatérale, après correction. Ce critère n'étant pas utilisé dans les articles, les séquelles visuelles suivantes ont été classées comme sévères : la chorioretinite, l'atrophie corticale et la rétinopathie pigmentaire ;
- handicap moteur : la classification utilisée par les auteurs des articles a été conservée (sévére et modéré).

Onze études ont rapporté la mortalité liée au CMV dont une étude rétrospective (47). La mortalité précoce dans les 6 premières semaines après la naissance variait de 0 % à 9,1 % (IC 95 % : bornes minimale à 0 et maximale à - 41,3) dans les études prospectives (17, 21, 22, 41, 43, 68, 73, 91, 95, 96) ; elle était de 12,0 % (IC 95 % [6,0-18,5]) dans l'étude rétrospective (47).

Les séquelles chez les survivants variaient selon le caractère symptomatique ou non à la naissance. La fréquence des séquelles observée variait avec la durée de suivi des enfants inclus dans les cohortes d'observation (voir *tableau 6*). Dans ce type d'étude les biais d'information peuvent entraîner une sous-estimation ou une surestimation de l'incidence des séquelles selon le caractère symptomatique ou asymptomatique des nouveau-nés. En effet, on risque de plus rechercher l'apparition de séquelles chez les enfants symptomatiques à la naissance et moins chez les enfants asymptomatiques à la naissance.

Chez les nouveau-nés symptomatiques, la fréquence des séquelles sévères incluant les complications neurologiques, visuelles et auditives, variait de 25,0 % (2/8 enfants) (17) à 43,7 % (28/64 enfants) (43) dans les études rapportant en même temps l'incidence des trois types de séquelles. La fréquence des séquelles modérées variait de 0 % (IC 95 % [0,0-36,9]) (17, 43) à 17,0 % (IC 95 % [7,6-30,8]) (68, 70).

Chez les nouveau-nés asymptomatiques, la fréquence des séquelles sévères variait de 0 % (68, 69) à 8,6 % (17) et celle des séquelles modérées de 0 % (17) à 20 % (77) alors que plus de 75 % à 90 % avaient un développement neurosensoriel normal (17, 53, 68, 97).

Pour faciliter l'interprétation du *tableau 6* général, les *tableaux 6a, 6b* et *6c* présentent de façon synthétique les données d'incidence des séquelles neurologiques, auditives et visuelles selon le statut symptomatique et asymptomatique des nouveau-nés. Dans la pratique, un enfant peut présenter plusieurs séquelles sévères en même temps (21, 43). Il peut également présenter des séquelles sévères associées à des séquelles modérées (58).

L'incidence des séquelles neurologiques sévères, dans les 2 études portant sur les plus grands effectifs, était de 0 % chez les enfants asymptomatiques (96) et de 32,8 % chez les enfants symptomatiques (43).

L'incidence des séquelles auditives sévères, dans les 2 études portant sur les plus grands effectifs, était de 0 % chez les enfants asymptomatiques (68) et de 10,9 % chez les enfants symptomatiques (43).

L'incidence des séquelles visuelles sévères, dans l'étude portant sur les plus grands effectifs, était de 7,2 % chez les enfants asymptomatiques et de 37,2 % chez les enfants symptomatiques (53).

Les chiffres de séquelles sévères liées au CMV sont nettement plus élevés que la prévalence des déficits sévères toutes causes décrite par Cans *et al.* (94) en population générale chez les enfants à partir du « Registre des handicaps de l'enfant et observatoire périnatal (RHEOP) ». Ce registre inscrit tous les enfants vivant en Isère âgés de 7 ans qui présentent un déficit neurosensoriel sévère (recherche active par un médecin à partir de différentes sources d'information). La prévalence des déficits neurosensoriels sévères toutes causes confondues était de 0,9 % (sans prise en compte des enfants décédés avant 7 ans). Pour les déficits sensoriels sévères seuls (auditif ou visuel) cette prévalence était de 0,15 %.

Concernant la part de la surdité infantile attribuable au CMV, Barbi *et al.* (98) ont réalisé une étude sur un échantillon de 130 enfants parmi 210 enfants sourds pour lesquels le résultat du dépistage systématique du CMV néonatal était disponible. Ils ont estimé que le CMV était la cause du déficit auditif pour 10 % des enfants dont un déficit auditif avait été diagnostiqué dans les 2 mois après la naissance, et pour 34,2 % des enfants dont la surdité avait été diagnostiquée dans la petite enfance. Il apparaît donc important de noter que la surdité peut apparaître tardivement et que la fréquence de cette affection est souvent sous-diagnostiquée dans les études ne bénéficiant pas d'un suivi prospectif suffisamment long.

Tableau 6 général. Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Casteels, 1999, Belgique (91)	1996-1998	Dépistage systématique des nouveau-nés (3 075 femmes enceintes) : 15 nouveau-nés infectés 1 symptomatique soit 6,7 % [0,2-31,9] 14 asymptomatiques Suivi de 14 (1 décès), tous asymptomatiques Examen neurologique et auditif à 6 mois et 1 an	1 soit 9,1 % [0,2-41,3]	n = 14 asymptomatiques À 1 an : pas de séquelle : 10 soit 71,4 % [41,9-91,6] séquelles modérées : 2 soit 14,3 % [1,7-42,8] séquelles sévères : 0 soit 0 % [0-23,2] neurologiques : 0 visuelles : non étudié auditives : 0	Petit effectif Séquelles visuelles non recherchées
Saigal, 1982, Canada (73)	Non précisé	Dépistage systématique à la naissance (15 212 nouveau-nés dépistés à la naissance) : 64 nouveau-nés infectés 4 symptomatiques 6,2 % [1,7-15,2] 60 asymptomatiques Suivi de 41 (11 perdus de vue, 3 décès) Examen neurologique, auditif et ophtalmologique à 6 mois, 1, 3 et 5 ans	3 soit 4,7 % [0,98-13,1] dont 1 symptomatique à la naissance (âge de décès : 4 mois, 4 mois et 3 ans)	- Groupe asymptomatique : n = 40 Pas de séquelle : 34 soit 85 % [70,2-94,3] Séquelles modérées : 3 soit 7,5 % [1,6-20,4] Séquelles sévères : 3 soit 7,5 % [1,6-20,4] neurologiques : 1 visuelles : 0 auditives : 3 - Groupe symptomatique : n = 1 Pas de séquelle : 0 Séquelles modérées : 0 Séquelles sévères : 1 neurologiques : 0 visuelles : 0 auditives : 1	Surestimation possible de la mortalité (un enfant décédé suite à malformation cardiaque dans le cadre d'une trisomie 21) 11 perdus de vue Pas de précision des seuils utilisés

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Stagno, 1977, États-Unis (77)	Non précisé	Dépistage systématique à la naissance : 59 nouveau-nés infectés Examen auditif et ophtalmologique Âge des enfants lors de l'examen 2 à 102 mois (moyenne : 54 mois)		Groupe asymptomatique : n = 35 Pas de séquelle : non précisé (plusieurs types de séquelles possibles donc non calculable) Séquelles modérées : 7 soit 20 % [8,4-36,9] Séquelles sévères : 2 soit 5,7 % [0,7-19,2] neurologiques : non étudié visuelles : 0 auditives : 2 - Groupe symptomatique : n = 8 Pas de séquelle : non précisé (plusieurs types de séquelles possibles donc non calculable) Séquelles modérées : 2 soit 25 % [3,2-65,1] Séquelles sévères : 5 soit 62,5 % [24,5-91,5] neurologiques : non étudié visuelles : 4 auditives : 1	Pas d'étude des séquelles neurologiques Pas de présentation individuelle des résultats (combinaison possible de séquelles modérées et sévères)
Kumar, 1984, 1968 et 1971- États-Unis (27)	1974	Échantillon de 17 nouveau-nés infectés identifiés dans 2 études prospectives (3 issus d'un dépistage néonatal et 14 d'un dépistage maternel) 0 symptomatique : 0 % [0-19,5] 17 asymptomatiques Examen neurologique et auditif à 6 mois et 1 an	1 soit : 5,9 % [0,1-28,7] 6 semaines après la naissance	n = 17 asymptomatiques Pas de séquelle : 13 soit 76,5 % [50,1-93,2] Séquelles modérées : 4 soit 23,5 % [6,8-49,9] Séquelles sévères : 0 soit 0 % [0-19,5] neurologiques : 0 visuelles : non étudié auditives : 0	Petit effectif Séquelles visuelles non recherchées

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Sé­quelles [†]	Limites méthodologiques
Nankervis, 1984, États-Unis, (22)	1971-1972	Dépistage systématique à la naissance (1 089 nouveau-nés dépistés à la naissance) : 16 nouveau-nés infectés Suivi de 10 Examen clinique, neurologique, ophtalmologique Examen à 1 an	0 soit 0 % [0-30,8]	0 soit 0 % [0-30,8]	Petit échantillon avec 6 non suivis sur 16 Cohorte de femmes enceintes adolescentes (moins de 20 ans) Pas de classement en asymptomatique ou non à la naissance
Yow, 1988, États-Unis (82)	1981-1987	Dépistage systématique à la naissance (22 nouveau-nés infectés) 2 symptomatiques soit 9,1 % [1,1-29,2] 20 asymptomatiques (dont 4 perdus de vue) Examen neurologique, ophtalmologique et auditif à 1, 4, 6, 9, 12, 18 puis tous les ans		Groupe asymptomatique : n = 16 (suivi moyen : 15 mois) Pas de sé­quelle : 12 soit 75 % [47,6-92,7] Sé­quelles modérées : 4 soit 25 % [7,3-52,4] Sé­quelles sévères : 0 - Groupe symptomatique : n = 2 Pas de sé­quelle : 1 (à 1 an) Sé­quelles modérées : 0 Sé­quelles sévères : 1 (à 2 ans) neurologiques : 1 visuelles : 0 auditives : 0	Petit effectif

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Sé­quelles [†]	Limites méthodologiques
Williamson, 1992, États-Unis (65)	1983-1989	Dépistage néonatal systématique : 73 nouveau-nés infectés 59 suivis, tous asymptomatiques Examen auditif et neurologique		n = 59 asymptomatiques Examen initial (étendue de 1 à 10 mois) Pas de sé­quelle auditive : 51 soit 86,4 % [75,0-94,0] Sé­quelles modérées auditives : 8 soit 13,6 % [6,0-25,0] Sé­quelles sévères auditives : 0 soit 0 % [0-6,0] Suivi à plus d'1 an (étendue : 15-60 mois) Pas de sé­quelle auditive : 50 soit 84,7 % [73,0-92,8] Sé­quelles modérées auditives : 8 soit 13,6 % [6,0-25,0] Sé­quelles sévères auditives : 1 soit 1,7 % [0,04-9,1] La fréquence du déficit auditif était indépendante du type d'infection maternelle (infection secondaire ou primo-infection)	Sé­quelles visuelles et neurologiques non présentées 14 refus de participer à l'étude
Boppana, 1992, États-Unis (47)	1966-1989	Étude rétrospective des dossiers de 106 nouveau-nés symptomatiques avec infection congénitale à CMV	13 soit 12 %, [6,0-18,5] dans les 6 semaines après la naissance	Non présenté	Mode de sélection non présenté

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Sé­quelles [†]	Limites méthodologiques
Fowler, 1992, États-Unis (41)	1972-1990	Dépistage systématique des nouveau-nés à la naissance (172 nouveau-nés infectés) + 25 cas adressés par d'autres médecins : total 197 24 symptomatiques : 12,2 % [7,6-16,7] 173 asymptomatiques Suivi de 197 nouveau-nés (distribution en symptomatique et asymptomatique non précisée) Examen neurologique, ophtalmologique et auditif 3 ou 4 fois la 1 ^{re} année, 2 fois la 2 ^e année, puis tous les ans Suivi moyen de 4,7 ans Comparaison de l'incidence des sé­quelles chez les nouveau-nés infectés selon que la mère a fait une primo-infection (n = 132) ou une infection secondaire pendant la grossesse (n = 65)	2 soit 1 % [0-2,4]	Pas de sé­quelle : 189 soit 95,9 % [93,2-98,7] Sé­quelles neuro : 19 Sé­quelles ophtalmo: 8 Sé­quelles auditives : 21 Comparaison : 36 enfants avec sé­quelles soit 18,3 % [12,9-23,7] - mère avec primo-infection : 31 cas - mère avec infection secondaire : 5 cas	Pas de présentation distincte des sé­quelles selon symptomatique ou non Pas de précision de la gravité de certaines sé­quelles Pas de présentation des résultats individuels (possibilité de présenter plusieurs sé­quelles) 97 enfants non évalués pour le QI

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Hicks, 1993, États-Unis (76)	1985-1991	Dépistage systématique des nouveau-nés à la naissance (12 371 nouveau-nés dépistés) : 167 nouveau-nés infectés. 167 inclus et suivi de 134 (33 perdus de vue) Examen auditif Suivi médian : 19,2 mois (étendue : 1,2 mois à 6,9 ans)	n = 134 Pas de séquelle auditive : 108 soit 80,6 % [73,9-87,3] Séquelles modérées auditives : 20 soit 14,9 % [8,9-21,0] Séquelles sévères auditives : 6 soit 1,8 % [0,4-3,2]	Séquelles visuelles et neurologiques non étudiées Pas de présentation en groupe symptomatique et asymptomatique	
Anderson, 1996, États-Unis (53)	1966-1991	Cohorte prospective d'enfants infectés par le CMV Mode de recrutement des enfants : nouveau-nés dépistés de façon systématique dans deux hôpitaux, auxquels s'ajoutaient, pour 31 % de la cohorte, des cas de suspicion d'infection maternelle ou congénitale (confirmés ensuite par la clinique) référencés dans l'hôpital qui réalisait l'étude 113 symptomatiques 332 asymptomatiques Examen ophtalmologique à 6 mois, 1 an puis tous les ans Suivi de 0,3 à 9,3 ans avec une médiane à 4,8 ans	- Groupe asymptomatique : n = 332 Pas de séquelle : 300 soit 90,4 % [87,2-93,5] Séquelles modérées ophtalmologiques : 8 soit 2,4 % [0,8-4,1] Séquelles sévères ophtalmologiques : 24 soit 7,2 % [4,4-10,0] - Groupe symptomatique : n = 113 Pas de séquelle : 41 soit 36,3 % [27,4-45,1] Séquelles modérées ophtalmologiques : 30 soit 26,5 % [18,4-34,7] Séquelles sévères ophtalmologiques : 42 soit 37,2 % [28,3-46,1]	Séquelles neurologiques et auditives non présentées dans cet article	

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Fowler, 1997, 1980-1995 États-Unis (97)		Dépistage systématique des nouveau-nés à la naissance Inclusion de 307 nouveau-nés asymptomatiques avec au minimum 2 évaluations auditives (suivi auditif à 1 semaine, 6 mois, 1 an puis tous les ans)		n = 307 asymptomatiques Pas de séquelle auditive : 285 soit 92,8 % [89,9-95,7] Séquelles modérées auditives : 12 soit 3,9 % [1,7-6,1] Séquelles sévères auditives : 10 soit 3,2 % [1,3-5,2]	Séquelles neurologiques et visuelles non présentées dans cet article
Boppana, 1997, États-Unis (58)	1983-1994	Suivi de 56 enfants avec infection congénitale symptomatique avec scanner cérébral dans le mois suivant la naissance	Non documenté	n = 56 symptomatiques Pas de séquelle : 16 soit 28,6 % [17,3-42,2] Séquelles modérées : 23 Séquelles sévères : 43 (certains enfants ont présenté plusieurs séquelles sévères) neurologiques : 36 visuelles : 7 auditives : non classées Séquelles non classées selon leur gravité : 55 auditives : 33 neurologiques : 32	Pas de présentation des résultats individuels (possibilité de présenter plusieurs séquelles) Pas de précision de la gravité de certaines séquelles Données manquantes pour 20 enfants pour le test du QI Biais de sélection : enfants inclus dans l'étude uniquement si un scanner cérébral avait été réalisé à la naissance Cela peut avoir entraîné une surestimation de l'incidence des séquelles

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Kashden, 1998, États-Unis (96)	Non précisé	Dépistage systématique chez les nouveau-nés dans 2 hôpitaux. Critères d'inclusion : virus isolé dans les urines pendant la 1 ^{re} semaine après la naissance, asymptomatique, au moins une évaluation neuropsychologique, participation avec suivi jusqu'à 16 mois minimum : 204 enfants infection congénitale asymptomatique Test du développement intellectuel Âge moyen au suivi : enfants nés asymptomatiques : 4 ans (+/- 3,4)	0	n = 204 asymptomatiques Pas de déficit intellectuel	Pas de suivi ophtalmologique ni auditif
Boppana, 1999, États-Unis (70)	1991-1997	Dépistage systématique des nouveau-nés : 246 infectés 47 symptomatiques soit 19,1 % [14,2-24,1] 199 asymptomatiques soit 80,9 % [76,0-85,8] 8/47 nés de femmes ayant fait une infection secondaire 8/47 nés de femmes ayant fait une primo-infection 27/47 : indéterminé		Symptomatiques : n = 47 Groupe infection secondaire : n = 8 Pas de séquelle : 2 Séquelles modérées : 5 Séquelles sévères : 1 neurologiques : 0 visuelles : 1 auditives : 0 Groupe primo-infection : n = 8 Pas de séquelle : 5 Séquelles modérées : 3 Séquelles sévères : 0 Pas de différence statistique entre les séquelles des deux groupes « primo-infection » et « infection secondaire »	Petit effectif

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Sé­quelles†	Limites méthodologiques
Fowler, 1999, États-Unis (68)	1980-1996	Dépistage systématique des nouveau-nés : 443 nouveau-nés infectés 53 symptomatiques soit 12,0 % [8,9-15,0] 390 asymptomatiques 407 inclus et suivi de 388 (17 perdus de vue et 2 décès) 53 symptomatiques soit 13,7 % [10,2-17,1] 335 asymptomatiques Suivi pendant 6 ans avec évaluation auditive	2 soit 0,5 % [0-1,2]	À 3 mois Groupe asymptomatique : n = 335 Pas de sé­quelle auditive : 322 soit 96,1 % [94,0-98,2] Sé­quelles modérées auditives : 13 soit 3,9 % [1,8-5,9] Sé­quelles sévères auditives : 0 Groupe symptomatique : n = 53 Pas de sé­quelle auditive : 41 soit 77,4 % [66,1-88,6] Sé­quelles modérées auditives : 12 soit 22,6 % [11,4-33,9] Sé­quelles sévères auditives : 0 À 6 ans Groupe asymptomatique : n = 335 Pas de sé­quelle auditive : 297 soit 88,7 % [85,3-92,0] Sé­quelles modérées auditives : 38 soit 11,3 % [7,9-14,7] Sé­quelles sévères auditives : 0 Groupe symptomatique : n = 53 Pas de sé­quelle auditive : 34 soit 64,1 % [51,2-77,1] Sé­quelles modérées auditives : 19 soit 35,8 % [22,9-48,8] Sé­quelles sévères auditives : 0	Étude des sé­quelles auditives uniquement

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Dahle, 2000, États-Unis (69)	Dates non précisées Étude de 2 ans	860 enfants avec infection congénitale dépistée à la naissance 209 symptomatiques soit 24,3 % [21,4-27,2] 651 asymptomatiques Examen auditif Âge médian des enfants au dernier suivi : 5 ans (étendue : 1 mois-19 ans)		Groupe asymptomatique : n = 209 Pas de séquelle auditive : 161 soit 77,0 % [71,3-82,7] Séquelles auditives : 48 soit 7,4 % [5,4-9,4] Groupe symptomatique : n = 651 Pas de séquelle auditive : 566 soit 86,9 % [84,3-89,5] Séquelles auditives : 85 soit 13,0 % [10,6-15,6]	Séquelles visuelles et neurologiques non étudiées Biais de sélection possible : pas d'information sur la représentativité de l'échantillon, ni sur le caractère systématique du dépistage néonatal Pas de classification possible entre sévère et modérée avec les données présentées
Coats, 2000, États-Unis (61)	Début en 1982	Dépistage systématique à la naissance (3 075 femmes enceintes) et cas symptomatiques adressés à l'hôpital 42 symptomatiques 83 asymptomatiques Examen clinique, neurologique, ophtalmologique Comparaison à un groupe témoin (n = 21)		Groupe asymptomatique : n = 83 Pas de séquelle : non précisé (plusieurs types de séquelles possibles donc non calculable) Séquelles modérées : 1 Séquelles sévères : 0 Séquelles neurologiques : 1 Séquelles auditives : 11 Groupe symptomatique : n = 42 Pas de séquelle : non précisé (plusieurs types de séquelles possibles donc non calculable) Séquelles modérées : 12 Séquelles ophtalmo sévères : 7 Séquelles neurologiques : 16 Séquelles auditives : 29 Témoins : 1 strabisme	Pas de présentation individuelle des résultats (combinaison possible de séquelles modérées et sévères) Seuils non précisés pour l'évaluation neurologique

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Temple, 2000, États-Unis (99)	Non précisé	109 enfants, avec infection congénitale asymptomatique (enfants recrutés dans un hôpital pour maladies infectieuses infantiles) 173 témoins (recrutés dans la fratrie d'enfants ayant une infection congénitale) Répartition en deux groupes selon l'âge : jeunes : 49 cas (âge moyen 4,65 ans), 69 témoins (âge moyen 4,96 ans), plus âgés : 60 cas (âge moyen 8,65 ans), 104 témoins (âge moyen 8,58 ans) Examen auditif et neurologique (batterie de 11 tests neuropsychologiques et évaluation du quotient intellectuel (QI))	n = 109 asymptomatiques Pas de présentation des résultats individuels Groupe plus âgé : pas de différence significative entre les témoins et les cas Groupe plus jeune : 3 différences significatives : 2 tests neuropsychologiques (p < 0,01 et p < 0,05) et le score de l'échelle globale du QI* (p < 0,05)	Pas de justification du nombre de sujets de l'étude, ni des critères de sélection Multiplicité des tests statistiques	
Preece, 1983, 1980-1982 Grande-Bretagne (28)		Dépistage à la naissance chez les nouveau-nés de mère ayant fait une infection récente pendant la grossesse : 9 nouveau-nés infectés 2 symptomatiques soit 16,7 % [0-37,8] 7 asymptomatiques Examen clinique, auditif et du développement psychomoteur Suivi à 9 mois, 18 mois, 3 ans et 5 ans Comparaison à deux groupes : nouveau-nés de mère ayant fait une séroconversion et à un groupe témoin	Groupe asymptomatique : n = 7 Pas de séquelle : 6 Séquelle : 1 (retard psychomoteur) - Groupe symptomatique : n = 2 Pas de séquelle : 2 Séquelles modérées : 0 Séquelles sévères : 0 Comparaison : - pas de déficit dans les deux groupes de comparaison - scores d'expression verbale plus faibles dans le groupe des enfants infectés (en excluant le cas de retard de développement) par rapport au groupe non infecté (p < 0,05) mais non significatifs par rapport au groupe témoin - scores de compréhension verbale plus faibles dans le groupe des enfants infectés (même en excluant le cas de retard de développement) par rapport aux deux autres groupes (p < 0,05)	Petit effectif Pas de dépistage systématique à la naissance (sous-estimation des cas possible) Pas de précision de la gravité du retard psychomoteur	

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalo virus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Ramsay, 1991, Grande-Bretagne (43)	1983-1987	Notification au centre national de surveillance des maladies transmissibles : 65 enfants avec infection congénitale symptomatique 3 critères d'inclusion : - isolement du virus ou identification d'IgM anti-CMV avant 21 jours après la naissance - présence de symptômes dans les 4 semaines après la naissance (hormis prématurité, petit poids de naissance et ictère lorsque présents isolément) - non décédé avant 4 semaines après la naissance Suivi clinique médian à 3,5 ans (étendue : 1 à 6,4 ans) (examen clinique non détaillé)	1 soit 1,5 % [0,04-8,3], âge de 2 ans	n = 64 symptomatiques Pas de séquelle : 30 soit 46,9 % [34,3-59,8] Séquelles modérées : 6 soit 9,4 % [3,5-19,3] Séquelles sévères : 28 soit 43,7 % [31,4-56,7] neurologiques : 21 visuelles : 7 auditives : 7	Exclusion de certaines formes symptomatiques par rapport à d'autres études Sous-estimation des troubles visuels et auditifs (examen non systématique)
Ahlfors, 1984, Suède (17)	1977-1982	Dépistage systématique à la naissance (10 328 nouveau-nés dépistés à la naissance) : 47 nouveau-nés infectés Suivi de 43 (4 refus ou perdus de vue au début de l'étude) : 8 symptomatiques 18,6 [8,3-33,4] 35 asymptomatiques Suivi clinique : neurologique, ophtalmologique et auditif (étendue de 6 mois à 4 ans)	0 soit 0 % [0-8,2]	Groupe asymptomatique : n = 35 Pas de séquelle : 32 soit 91,4 % [76,9-98,2] Séquelles modérées : 0 soit 0 % [0-10,0] Séquelles sévères : 2 soit 8,6 % [IC : 0-17,8] neurologiques : 0 visuelles : 0 auditives : 2 - Groupe symptomatique : n = 8 Pas de séquelle : 6 soit 75 % [IC : 34,9-96,8] Séquelles modérées : 0 soit 0 % [0-36,9] Séquelles sévères : 2 soit 25 % [3,2-65,1] neurologiques : 0 visuelles : 0 auditives : 2	Seuils et bilatéralité non précisés pour le déficit auditif

Tableau 6 général (suite). Données de morbidité et mortalité chez les enfants avec infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (références classées par pays et année).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Mortalité*	Séquelles [†]	Limites méthodologiques
Harris, 1984, Suède (21)	1977-1982	Dépistage systématique à la naissance (10 328 nouveau-nés dépistés à la naissance) : 50 nouveau-nés infectés Suivi de 43 cas (7 perdus de vue, refus ou problème d'identification) Examen neurologique à 3, 6, 9, 12 mois et 1,5, 2,5 et 4 ans, auditif à 6 mois, 1 an puis tous les ans jusqu'à 5 ans et ophtalmologique à 6 mois	0 soit 0 % [0-8,2]	n = 43 cas Pas de séquelle : 38 soit 88,4 % [74,9-96,1] Séquelles modérées : 1 soit 2,3 % [0,1-12,3] Séquelles sévères : 4 soit 9,3 % [2,6-22,1] neurologiques : 1 visuelles : 0 auditives : 4	Pas de présentation distincte des séquelles selon symptomatique ou non Pas de précision des seuils utilisés pour la surdité

*Mortalité : ces cas sont exclus des séquelles, [†] : un enfant pouvait présenter plusieurs types de séquelles sévères. Les séquelles sont décrites chez les enfants non décédés.

Tableau 6a. Incidence des séquelles neurologiques suivant le statut symptomatique et asymptomatique à la naissance.

Auteur, année, pays	Asymptomatique (%)	Symptomatique (%)
Casteels, 1999, Belgique (91)	0/ 14 (0,0)	----
Saigal, 1982, Canada (73)	1/ 40 (2,5)	0/ 1
Kumar, 1984, États-Unis (27)	0/ 17 (0,0)	----
Yow, 1988, États-Unis (82)	0/ 16 (0,0)	1/ 2 (50,0)
Kashden, 1998, États-Unis (96)	0/204 (0,0)	----
Boppana, 1999, États-Unis (70)	----	0/16 (0,0)
Ramsay, 1991, Grande-Bretagne (43)	----	21/64 (32,8)
Ahlfors, 1984, Suède (17)	0/ 35 (0,0)	0/ 8 (0,0)

Tableau 6b. Incidence des séquelles auditives suivant le statut symptomatique et asymptomatique à la naissance

Auteur, année, pays	Asymptomatique (%)	Symptomatique (%)
Casteels, 1999, Belgique (91)	0/ 14 (0,0)	-----
Saigal, 1982, Canada (73)	0/ 40 (0,0)	1/ 1 (100)
Stagno, 1977, États-Unis (77)	2/ 35 (5,7)	1/ 2 (50,0)
Kumar, 1984, États-Unis (27)	0/ 17 (0,0)	----
Yow, 1988, États-Unis (82)	0/ 16 (0,0)	0/ 2 (0,0)
Williamson, 1992, États-Unis (65)	1/ 59 (1,7)	----
Fowler, 1997, États-Unis (97)	10/307 (3,2)	----
Fowler, 1999, États-Unis (68)	0/335 (0,0)	0/53 (0,0)
Ramsay, 1991, Grande-Bretagne (43)	-----	7/64 (10,9)
Ahlfors, 1984, Suède (17)	2/ 35 (5,7)	2/ 8 (25,0)

Tableau 6c. Incidence des séquelles visuelles suivant le statut symptomatique et asymptomatique à la naissance

Auteur, année, pays	Asymptomatique (%)	Symptomatique (%)
Saigal, 1982, Canada (73)	0/ 40 (0,0)	0/ 1 (0,0)
Stagno, 1977, États-Unis (77)	0/ 35 (0,0)	4/ 8 (50,0)
Yow, 1988, États-Unis (82)	0/ 16 (0,0)	0/ 2 (20,0)
Anderson, 1996, États-Unis (53)	24/332 (7,2)	42/113 (37,2)
Ramsay, 1991, Grande-Bretagne (43)	----	7/ 64 (10,9)
Ahlfors, 1984, Suède (17)	0/ 35 (0,0)	0/ 8 (0,0)

II.3. Données économiques

En 2004, il n'existe pas d'étude économique publiée évaluant le coût de la prise en charge de l'infection à CMV pendant la grossesse, ni de la prise en charge des séquelles éventuelles chez l'enfant.

Il existe une étude de modélisation du coût du dépistage du CMV (voir section VI)

Conclusion du critère « Importance du problème de santé publique »

La prévalence et l'incidence des primo-infections à CMV chez les femmes enceintes sont relativement bien documentées en France. En revanche, la prévalence et l'incidence des infections secondaires et l'incidence des séquelles sévères restent encore mal documentées.

Dans les études publiées, en France, de 43,5 % [42,1-44,9] à 51,5 % [48,5-54,5] des femmes enceintes étaient séronégatives et 0,6 % à 1,4 % faisaient une séroconversion dénotant une primo-infection pendant la grossesse. Parmi les nouveau-nés vivants, dans la seule étude française publiée, le risque de transmission materno-fœtale était de 47,4 % [24,5-71,1] après une primo-infection maternelle. D'après ces chiffres le nombre de nouveau-nés infectés après une primo-infection maternelle par le CMV peut être estimé à 1 689 pour 750 000 naissances en France, soit 225 pour 100 000 naissances vivantes (infections maternelles secondaires exclues).

Les données concernant l'infection maternelle à CMV primaire et secondaire ainsi que la transmission materno-fœtale sont présentées sur la *figure 2*.

La prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés n'est pas connue en France ; elle est estimée à 0,5 % [0,2-0,8] dans les pays industrialisés soit une estimation de 3 750 [1 500-6 000] nouveau-nés infectés en France pour 750 000 naissances (500 enfants pour 100 000 naissances).

L'écart entre ces deux estimations reste mal expliqué (2 061 nouveau-nés infectés par CMV soit 275 pour 100 000 naissances vivantes) mais pourrait être attribué aux cas d'infection congénitale suite à une infection maternelle à CMV secondaire (réactivation ou réinfection virale).

La mortalité postnatale varie de 0 % [IC 95 % : 0-8,2] à 4,7 % [IC 95 % : 0,98-13,1].

La fréquence et la gravité des séquelles sont mal documentées, en particulier les séquelles à long terme. Elles sont plus graves en cas d'infection congénitale symptomatique (6,2 à 24,3 % des cas [IC 95 % : 1,7-27,2]) : 25 % [IC 95 % : 3,2-65,1] à 43,7 % [IC 95 % : 31,4-56,7] de séquelles sévères chez les nouveau-nés symptomatiques, et 8,6 % [IC 95 % : 0-17,8] chez les nouveau-nés asymptomatiques.

L'ampleur des complications à long terme suite à une transmission à l'enfant lors de primo-infection ou d'infection secondaire est mal connue, en particulier dans le cadre des infections asymptomatiques à la naissance.

Les estimations pour 100 000 naissances, réalisées à partir d'une prévalence néonatale de 0,5 % et en prenant les bornes les plus larges des intervalles de confiance des estimations de séquelles, sont présentées sur la *figure 3*.

Selon ces estimations, 54 à 35 204 enfants infectés présenteraient des séquelles soit 5,4 à 35 % des enfants infectés.

Avis des experts du groupe de travail

Les études publiées sont imprécises quant aux critères de sévérité de chaque déficience. Le nombre d'enfants avec une déficience neurosensorielle sévère ayant pour origine une infection foeto-maternelle à CMV serait de l'ordre de 1 à 5 enfants pour 100 000 naissances en population générale.

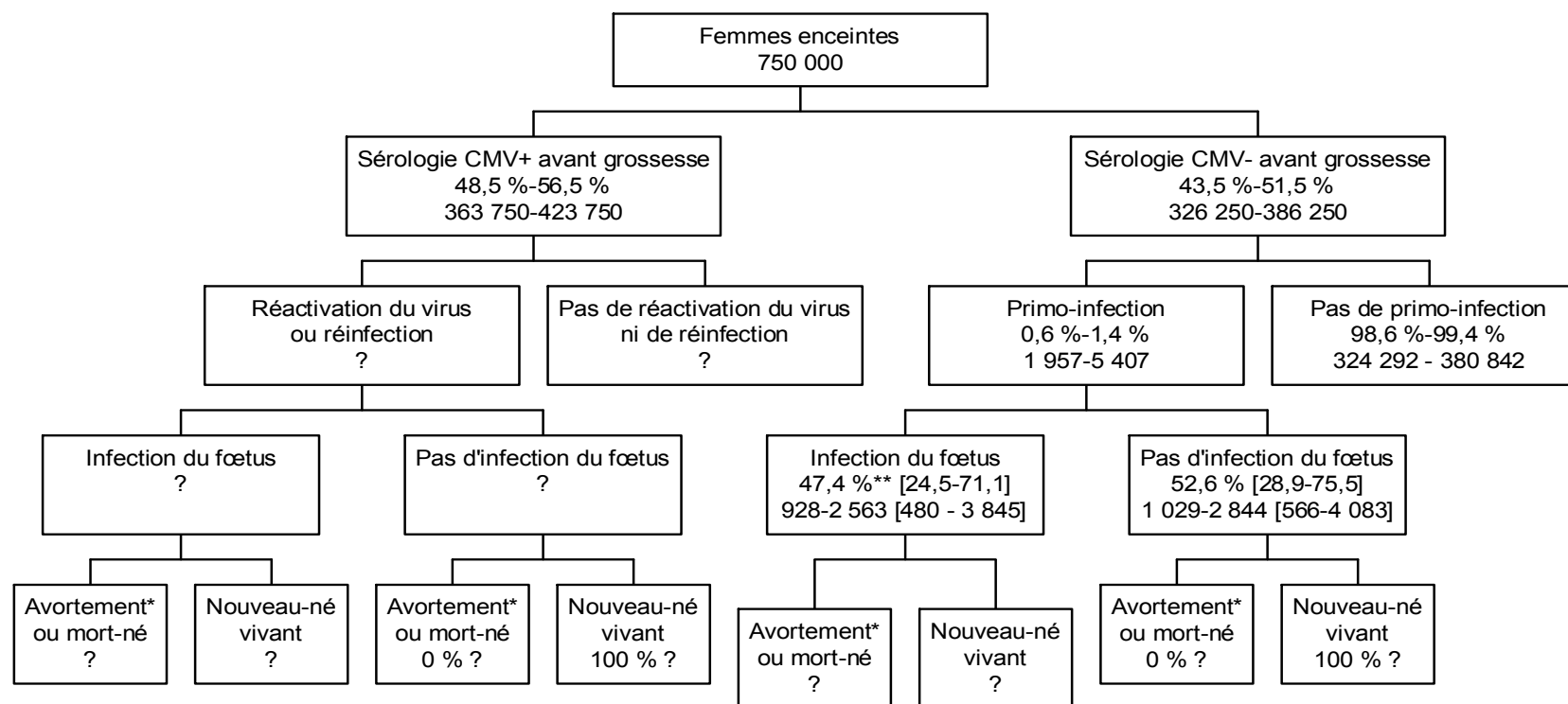


Figure 2. Données épidémiologiques concernant la transmission materno-fœtale de l'infection à CMV (en se basant sur les estimations ponctuelles).

*Avortement : fausse couche spontanée, fausse couche iatrogène (post-amniocentèse) et interruption médicale de grossesse ; ** Grangeot-Keros *et al.* 1998 (40).

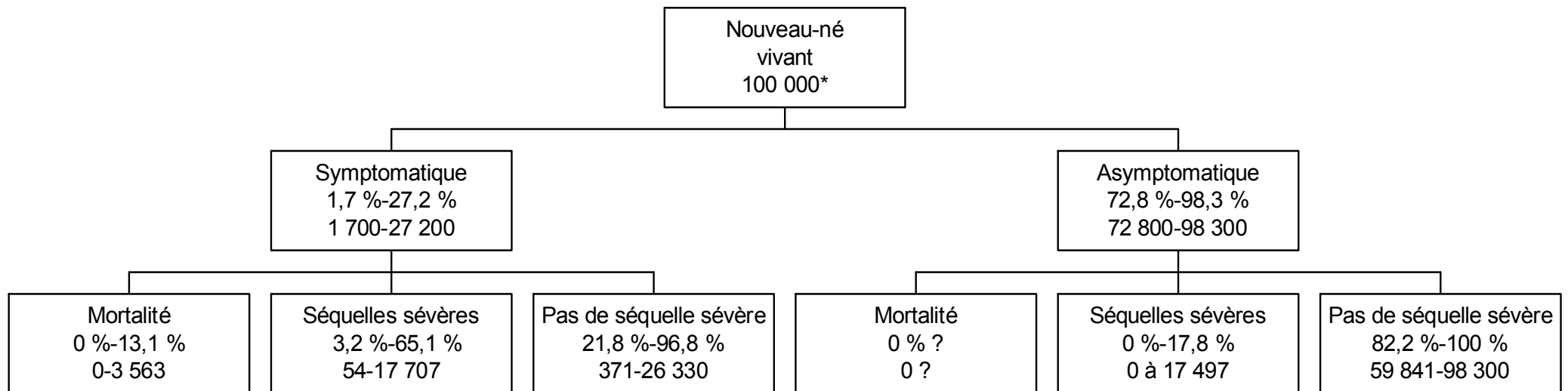


Figure 3. Données épidémiologiques concernant la prévalence des formes symptomatiques à la naissance et des séquelles dans la petite enfance, suite à une infection congénitale à CMV (en prenant les bornes les plus larges des intervalles de confiance des estimations).

* Estimations calculées à partir d'une prévalence néonatale de 0,5 % rapportées à 100 000 naissances en prenant les bornes les plus larges des intervalles de confiance des estimations.

III. EXISTENCE DE FACTEURS DE RISQUE OU DE FACTEURS ASSOCIÉS AU DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE

III.1. Étude des facteurs associés à la séroprévalence maternelle de l'infection à CMV

Sept études ont rapporté les facteurs associés à la séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes dans différents pays (20, 83, 84, 88, 100, 101, 102).

Gratacap Cavallier *et al.* (20) ont montré, dans un échantillon de 873 femmes enceintes nées en France et de niveau socio-économique moyen ou élevé, que la séroprévalence du CMV augmentait avec l'âge et la parité comme cela est fréquemment observé dans les pathologies infectieuses. La précarité socio-économique (séroprévalence de 69,7 % pour 33 femmes de bas niveau socio-économique, *versus* 48,8 % pour les 873 femmes de niveau socio-économique moyen ou élevé) et le lieu de naissance de la mère avec un gradient nord-sud en France (Nord : 37,4 %, Sud : 51,6 %) étaient également des facteurs associés.

Tookey *et al.* (83) trouvaient des résultats similaires lors d'une étude portant sur 12 159 femmes nées en Grande-Bretagne, en consultation de suivi de grossesse dans trois hôpitaux de Londres. Cette étude mettait en évidence comme facteurs de risque d'infection maternelle : l'âge (RR = 1,12 ; intervalle de confiance à 95 % [1,09-1,15]) et la parité croissants (RR = 1,14 [1,11-1,18]), être célibataire lors de l'inscription à la maternité (RR = 1,23 [1,17-1,30]) et le bas niveau socio-économique (RR = 1,17 [1,11-1,23]). Les auteurs trouvaient une interaction significative entre âge et parité : la parité avait un effet plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'après les auteurs, cela suggérerait une forte incidence de l'infection à CMV chez les femmes enceintes jeunes (25 ans).

De même, aux États-Unis, Chandler *et al.* (101), en réalisant une analyse en régression logistique sur 745 femmes enceintes, trouvaient comme facteurs associés au statut CMV positif lors de l'analyse multivariée : un bas niveau socio-économique (RC = 1,7 ; $p < 0,01$), la naissance en dehors de l'Amérique du Nord (RC = 4,2 ; $p < 0,0001$), la multiparité (RC = 1,8 ; $p < 0,001$), un âge supérieur ou égal à 20 ans (RC = 1,6 ; $p = 0,02$), un antécédent de frottis vaginal anormal (RC = 2,3 ; $p < 0,02$), une infection à *Trichomonas vaginalis* (RC = 1,8 ; $p = 0,004$), première grossesse à âge inférieur ou égal à 15 ans (RC = 2,2 ; $p < 0,03$). Les variables significativement associées au statut CMV positif uniquement lors de l'analyse univariée étaient les suivantes : le statut marital, « la race », une infection à *Chlamydia trachomatis*, l'âge gestationnel lors de la première consultation à l'hôpital, le poids de naissance du nouveau-né, un antécédent d'ablation des amygdales. Pour 153 femmes, un entretien avait pu être réalisé. Dans ce cas, les variables significativement associées au statut CMV positif lors de l'analyse multivariée étaient les suivantes : la naissance en dehors de l'Amérique du Nord (RC = 5,7 ; $p < 0,015$), trois partenaires sexuels ou plus au cours de la vie passée (RC = 2,7 ; $p = 0,01$).

Pass *et al.* (102) trouvaient comme variables associées au statut CMV positif : l'âge plus élevé ($p < 0,0001$) et être « non blanc » ($p < 0,0001$).

Au Danemark, Andersen *et al.* (88) ont trouvé, en recherchant les IgG dans le sang du cordon à la naissance, que la prévalence du statut CMV positif chez les femmes enceintes augmentait avec l'âge.

En Suède, Ahlfors *et al.* (100) trouvaient également une séroprévalence qui augmentait avec l'âge (étude décrite plus bas).

Au contraire, Wong *et al.* (84) n'ont pas trouvé d'association entre l'âge et la parité et la prévalence du CMV dans un échantillon de 120 femmes enceintes, cependant cette étude manque de puissance en raison de la petite taille de cet échantillon.

III.2. Étude des facteurs maternels associés à la prévalence de l'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés

Sept études (*tableau 7*) portaient sur les facteurs maternels associés à l'infection congénitale au CMV (une seule étude prenait en compte le statut sérologique maternel vis-à-vis du CMV). Cinq études étaient réalisées aux États-Unis dont 3 en Alabama dans une population particulière dans laquelle la séroprévalence maternelle du CMV était élevée. Les facteurs associés à une prévalence élevée de l'infection congénitale à CMV étaient : un âge jeune de la mère (14, 46, 103, 104, 105), une « race non blanche » (46, 104, 105), un bas niveau socio-économique (46, 103), la primiparité (103), un statut célibataire (90, 103, 104), et une sérologie négative lors d'une grossesse précédente (14). Les mesures d'association sont présentées dans le *tableau 7*.

Tableau 7. Facteurs maternels associés à l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Variables associées à la prévalence de l'infection congénitale à CMV
Buchheit, 1994, États-Unis (46)	3 ans	Système de surveillance passif des infections congénitales à CMV Mères d'enfants infectés n = 15 Comparaison avec les mères d'enfants sains dans la région de Jefferson	Mères jeunes (p = 0,009), « non blanches » (p = 0,009) et d'un bas niveau socio-économique (p = 0,0017) : variables associées à une plus forte prévalence
Fowler, 1993, États-Unis (Alabama) (105)	1980-1990	Dépistage systématique des nouveau-nés à la naissance (n = 27 055) : Lieu : hôpital public (n = 17 163) et hôpital privé (n = 9 892) Variables étudiées : « race », âge maternel lors de l'accouchement selon le type d'hôpital, type d'hôpital selon l'âge maternel	Mères jeunes (âge inférieur à 20 ans) et « non blanches » : « race non blanche » RC* = 1,6 [1,1-2,2] âge maternel hôpital public : < 20 ans RC = 4,8 [2,6-8,9] 20-24 ans RC = 2,7 [1,4-5,1] 25-29 ans RC = 1,3 [0,6-2,7] ≥ 30 ans RC = 1 hôpital privé : < 20 ans RC = 0,9 [0,2-3,9] 20-24 ans RC = 1,0 [0,5-2,1] 25-29 ans RC = 1,2 [0,6-2,4] ≥ 30 ans RC = 1 hôpital d'accouchement, par âge maternel : < 20 ans RC = 4,1 [1,0-17,0] 20-24 ans RC = 2,0 [1,1-3,8] 25-29 ans RC = 0,8 [0,4-1,5] ≥ 30 ans RC = 1
Fowler, 2003, États-Unis (Alabama) (14)		Dépistage systématique (n = 3 461 femmes multipares issues d'une population où la prévalence de l'infection congénitale à CMV était élevée) Facteurs étudiés : « race », type d'assurance médicale et parité, âge et résultat de la sérologie lors d'une grossesse précédente	Sérologie maternelle CMV positive lors d'une grossesse précédente RR = 0,32 [0,17-0,62] âge maternel supérieur ou égal à 25 ans RR = 0,17 [0,05-0,44]

Tableau 7 (suite). Facteurs maternels associés à l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Variables associées à la prévalence de l'infection congénitale à CMV
Murph, 1998, États-Unis (Iowa) (90)	1989-1994	Étude prospective, dépistage des nouveau-nés. Étude cas-témoins nichée dans la cohorte (1 cas, 3 témoins même date et hôpital de naissance) : 35 cas Facteurs étudiés : âge < 25 ans, âge en classe de 5 ans, non caucasien, célibataire, étudiant, éducation, exposition à un enfant, profession au contact d'enfants, enseignant, médecin ou infirmier, aide infirmier ou étudiant infirmier ou technicien de laboratoire, administratif ou directeur, clergé, vendeur, fournisseur de service, employé de maison.	Célibataire (RC = 3,05 ; p < 0,02) Vendeur (RC = 4,93 ; p < 0,01) Étudiants (RC = 5,01 ; p < 0,02) Au contraire : facteur protecteur : être dans une profession de la santé (RC = 0,14 ; p < 0,05)
Preece, 1986, Grande-Bretagne (104)	Non précisé	Étude prospective : dépistage systématique des nouveau-nés dans trois hôpitaux (durée de l'étude : 29, 51 et 55 mois selon l'hôpital) Comparaison des mères d'enfants infectés (n = 64) avec les mères dépistées ayant enfants non infectés (n = 7 927) Variables étudiées : âge, « race », statut marital, classe sociale, parité	Analyse univariée : âge, « race », statut marital, classe sociale, parité Analyse multivariée : âge : - de 19 ans : RR [†] = 4,84 [2,66-8,70] 20-24 ans : RR = 2,73 [1,65-4,53] 25 ans et + : RR = 1 célibataire : RR = 1,81 [1,09-3,00] « noir » : RR = 1,84 [1,11-3,03]
Andersen, 1979, Danemark (88)	1974-1975 et 1976-1977	Dépistage systématique des nouveau-nés dans deux hôpitaux (n = 3 094) Description de l'incidence de l'infection congénitale selon l'âge maternel en trois groupes : 16-25 ans, 25-35 ans et plus de 35 ans	Âge jeune : facteur associé à une plus forte prévalence de l'infection congénitale à CMV incidence 16-25 ans : 1 % (8/819), 25-35 ans : 0,2 % (3/1 937) et plus de 35 ans : 0 % (0/304))

Tableau 7 (suite). Facteurs maternels associés à l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV).

Auteur, pays	année, Période d'étude	Méthode	Variables associées à la prévalence de l'infection congénitale à CMV
Fowler 1991, États-Unis, Alabama (103)	1980-1988	Étude cas-témoins 175 cas (nouveau-nés infectés), 358 témoins tirés au hasard Population à prédominance « noire » et bas niveau socio-économique Analyse univariée puis en régression logistique multivariée	Femme avec gonorrhée (RC = 2,0 [1,1-3,9], trichomonas (RC = 2,6 [1,4-4,3] ou infection bactérienne vaginale (RC = 2,1 [1,1-3,9]) Primipare RC = 1,8 [1,2-2,8] Trois caractéristiques économiques et démographiques (= âge < 20 ans, absence ou faible couverture sociale, célibataire) RC = 3,6 [1,6-7,9] Antécédents de maladie sexuellement transmissible et « race blanche » : RC = 6,1 [1,5-25,0] Antécédents de maladie sexuellement transmissible et « race noire » : RC = 1,4 [1,2-1,6]

*Rapport de côtes, †risque relatif.

III.3. Étude de la profession comme facteur associé à la séroprévalence maternelle de l'infection à CMV

Le rôle de la profession maternelle comme facteur de risque de l'infection maternelle à CMV est controversé (106, 107).

III.3.1. Contre le rôle de la profession comme facteur de risque

Ahlfors *et al.* (100) ont comparé la séroprévalence du CMV (sérologie CMV positive) chez des femmes (n = 292) travaillant au contact d'enfants (crèches et services de pédiatrie) et chez un groupe témoin (n = 163) de femmes sans contact professionnel avec des enfants mais dont on ne connaît pas l'exposition aux enfants en bas âge en dehors de la profession. Ils n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes concernant la séroprévalence. Dans une étude complémentaire, ils ont identifié la profession des mères de 36 nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV et l'ont comparée à un groupe témoin : ils ne montraient pas de surreprésentation des infirmières dans le groupe avec infection congénitale.

L'étude de Murph *et al.* en 1989-94 (90), présentée dans le *tableau 8*, trouve au contraire que la profession maternelle dans le domaine de la santé est un facteur protecteur de l'infection congénitale à CMV. De plus cette étude ne met pas en évidence une association significative de l'infection congénitale à CMV avec une profession maternelle au contact des enfants. Ces auteurs, lors d'une étude antérieure (108), montraient que le risque d'infection récente à CMV chez le personnel de crèche était indépendant de « la race », de l'âge, de l'éducation, de la présence d'un enfant à domicile et du fait de s'occuper d'enfants de moins de 2 ou 3 ans.

Une étude réalisée dans cinq garderies en Grande-Bretagne en 1985-86 (10) sur 117 enfants et 41 enseignants n'observait aucune séroconversion chez les enseignants et la séroprévalence de l'infection du personnel au CMV n'était pas différente de celle du groupe témoin. De plus les séquences nucléotidiques virales analysées du CMV étaient différentes entre les enfants infectés (32 enfants excréant du CMV) sauf pour quatre paires d'enfants incluant 3 enfants de la même fratrie. Deux enseignants excrétaient du CMV dont les séquences nucléotidiques virales étaient communes à celles excrétées par 2 enfants (séquences nucléotidiques virales analysées différentes pour les deux cas).

Enfin l'étude d'Adler (109) montrait que les infirmières en service de pédiatrie ne présentaient pas de risque augmenté de présenter une infection au CMV par rapport au groupe témoin. Les femmes enceintes étaient exclues du groupe témoin contrairement à la méta-analyse réalisée par Flowers *et al.* (110) qui concluait que les infirmières en service de pédiatrie avaient présenté un risque accru d'infection à CMV avant la généralisation des mesures de précautions universelles.

III.3.2. En faveur du rôle de la profession comme facteur de risque d'infection à CMV

Trois études américaines et une étude française étaient en faveur du rôle de la profession comme facteur de risque d'infection maternelle au CMV (102, 108, 111, 112).

L'étude de Murph *et al.* citée dans la section précédente (108) portait sur six garderies en Iowa. Le taux de séroconversion annuel était de 7,9 % dans le personnel, supérieur au taux théorique de 2 %, en faveur d'un risque de séroconversion plus élevé chez le personnel de garderies. Cette étude ne présentait pas de groupe témoin.

Une étude du rôle de l'activité professionnelle dans l'incidence de l'infection à CMV chez l'adulte a été réalisée en Alabama. Cette étude portait sur 82 employés de 32 garderies, séronégatifs au début de l'étude avec un suivi tous les 6 mois de 1980 à 1988 (102). Dix-neuf (20 %) employés ont présenté une séroconversion pour le CMV à une médiane de 14 mois (pas de comparaison à un groupe témoin). La seule variable associée était le contact avec un enfant de moins de 3 ans pendant au moins 20 heures par semaine ($p = 0,03$). Les autres variables testées étaient : l'âge, la « race blanche », l'éducation, le statut marital, avoir un enfant de moins de 5 ans à la maison, l'ancienneté dans la garderie (en années).

Une autre étude réalisée aux États-Unis pendant 2 ans portait sur 610 femmes employées dans 34 garderies en Virginie (111). Cette étude trouvait également comme facteur de risque associé à la séroprévalence du CMV chez la femme le fait de s'occuper d'enfant de moins de 2 ans ($RR = 1,29 [1,05-1,57]$, $p < 0,02$), après ajustement sur l'âge, « la race » et le statut marital. Le taux de séroconversion annuel pour le CMV était de 11 % dans le personnel, supérieur au taux de 2,2 % observé dans un groupe témoin de femmes employées à l'hôpital ($RR = 5 [2,4-10,5]$).

L'étude française (112) comparait la séroprévalence du CMV du personnel de 22 crèches à celui des donneurs de sang d'un centre de transfusion sanguine. Les seules données présentées dans l'article étaient les pourcentages observés pour les tranches d'âge suivantes :

- donneurs de sang : 18-19 ans : 39 % ; 25-29 : 61 % ; 55-59 : 81 %
- personnels de crèche : jusqu'à 18-19 ans : 40 % ; 20-24 ans : 64 % ; et 30-54 ans : supérieur à 80 %.

La taille de l'échantillon de personnel de crèche n'était pas précisée, ni le détail des pourcentages pour toutes les tranches d'âge. Aucun test statistique n'était présenté (ni global, ni par tranches d'âge). Ce manque d'information limite l'interprétation de ces résultats.

Conclusion sur le rôle de la profession comme facteur de risque d'infection congénitale :

- d'après les études des équipes américaines, la profession exposant aux enfants en bas âge est un facteur de risque de séroconversion pour le CMV chez les femmes en âge de procréer. En conséquence la séroprévalence du CMV devrait être plus élevée chez les femmes au contact d'enfants en bas âge, ce qui n'est pas le cas dans l'étude d'Ahlfors *et al.* (100) ;
- aucune étude ne retrouve d'association entre l'infection congénitale par le CMV et la profession maternelle, en raison vraisemblablement du nombre trop faible de femmes étudiées par rapport au risque d'infection fœtale.

Discussion : si les femmes en âge de procréer et travaillant au contact d'enfants en bas âge ne sont pas enceintes, l'exposition à ces enfants pourrait leur permettre d'acquérir une immunité pour le CMV. Le risque de séroconversion poserait en réalité problème s'il survenait pendant une grossesse conduisant à un risque d'infection congénitale. Chez les femmes séropositives, un risque d'infection secondaire est toujours possible avec risque d'infection congénitale. Dans ce contexte, la question du dépistage préconceptionnel ou à l'embauche dans les professions à risque est posée.

Conclusion du critère « Existence de facteurs de risque »

Les facteurs de risque maternels identifiés dans les études comme associés à une prévalence plus élevée de l'infection congénitale à CMV étaient un bas niveau socio-économique, le statut « célibataire », être « non blanche » et jeune lors de la première grossesse. La séroprévalence maternelle du CMV augmentait avec l'âge maternel et la parité. Ces facteurs ne sont pas spécifiques et peuvent être liés au caractère sexuellement transmissible de l'infection.

Le rôle d'une activité professionnelle au contact d'enfants de moins de 2 ans comme facteur de risque d'infection maternelle à CMV a été étudié par plusieurs équipes, en particulier aux États-Unis, qui ont montré que le personnel de crèche et de garderie d'enfants avait un risque de séroconversion plus élevé. Mais le rôle de la profession comme facteur de risque d'infection congénitale à CMV n'a pas été mis en évidence. Cette relation mérite encore d'être explorée afin de pouvoir mettre en œuvre des mesures de prévention primaire le cas échéant.

Ces observations tendraient plutôt à démontrer l'intérêt d'une information préconceptionnelle pour les professions à risque.

IV. EXISTENCE DE TESTS DE DÉPISTAGE FIABLES, PERFORMANTS, SIMPLES D'UTILISATION, BIEN ACCEPTÉS PAR LA POPULATION ET SANS DANGER

Cette partie présente les performances des tests sérologiques de dépistage de l'infection maternelle à CMV pendant la grossesse, objet du rapport. Ce dépistage maternel pourra conduire à une démarche diagnostique (diagnostic d'infection fœtale et évaluation du pronostic) qui est traitée dans la section V.

IV.1. Les techniques

La recherche de l'infection à CMV chez la femme enceinte repose sur la sérologie pour mettre en évidence des IgG et IgM anti-CMV dans le sang maternel.

Dans le cas où l'on veut connaître le statut sérologique de la femme vis-à-vis du CMV (femme immunisée ou non), la recherche des IgG suffit. Dans le cas où l'on veut dépister une infection récente chez la femme, la recherche des IgG et IgM est nécessaire ainsi que la mesure de l'avidité des IgG comme décrit plus loin.

Il existe plusieurs techniques sérologiques rapportées dans la littérature, les tests immunoenzymatiques *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (Elisa) et l'agglutination passive de particules de latex sensibilisées par de l'antigène viral (5). En France, le test Elisa est la technique la plus utilisée.

Ces tests permettent la détection des anticorps totaux, des anticorps de type IgM seuls ou IgG seuls, selon les tests utilisés. La performance des tests Elisa dépend des trousseaux utilisés. (113)

IV.2. Les performances des tests

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) a publié les résultats de la réévaluation des réactifs de détection des anticorps anti-CMV IgG et totaux (114).

Étant donné qu'il n'existe pas de technique de référence pour le diagnostic de l'infection à CMV, l'Afssaps précisait que (114) « la définition des échantillons comme positifs ou négatifs en IgG anti-CMV repose sur une étude préliminaire dans laquelle des échantillons tout venant ont été testés avec trois réactifs considérés par les experts du groupe de travail [de l'Afssaps] comme solides, fiables et représentatifs des utilisateurs en France ». Parmi les 24 réactifs (toutes techniques) enregistrés à l'Afssaps selon le décret du 19 avril 1996 et testés sur le panel de réévaluation, 16 répondaient aux critères de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) préalablement définis (si Sp = 99 %, il fallait Se = 100 %, si Se = 98,4 % il fallait Sp = 100 %). En pratique 14 réactifs avaient une Se et une Sp de 100 % et 2 réactifs avaient une Sp de 99 % et une Se de 100 %. Les fabricants des autres réactifs ont cessé leur commercialisation. Quatre réactifs marqués Communauté européenne ont été évalués, 2 répondaient aux critères d'acceptation des réactifs (avec une Se et une Sp de 100 %).

Les modalités d'interprétation des résultats de la sérologie CMV sont présentées dans le *tableau 8*. Il est parfois difficile de distinguer une primo-infection d'une infection secondaire (115) : on peut en effet observer des primo-infections sans IgM et des infections secondaires avec augmentation des IgM. Les IgM peuvent également persister des mois après une primo-infection (26) ce qui rend le diagnostic d'infection récente difficile en l'absence de sérologie antérieure.

Plusieurs techniques ont été rapportées dans la littérature pour différencier une infection récente d'une infection ancienne lorsque IgG et IgM sont présentes dans le sérum.

La mesure de l'indice d'avidité des IgG est la plus décrite dans littérature (26, 40, 116-121).

Cette technique est utilisée en pratique courante par les laboratoires en France (délégation à d'autres laboratoires dans certains cas) (122). L'examen consiste à évaluer la dissociation de la liaison antigène-anticorps en présence d'urée. Les IgG synthétisées lors d'une infection récente ont une avidité pour l'antigène faible par rapport aux IgG synthétisées à l'occasion d'une infection ancienne. Cette mesure permet d'exclure le diagnostic d'infection récente si l'indice dépasse un certain seuil (variable selon les trousse). Il n'y a pas de données publiées sur les performances de ce test (sensibilité et spécificité).

L'annexe 1 liste les tests avalisés par l'Afssaps ainsi que les modalités d'interprétation selon le test et la trousse utilisée.

D'autres techniques ont été proposées dans la littérature pour dater l'infection à CMV chez la femme enceinte : une technique Elisa utilisant deux protéines recombinantes P52 et P150 que Daiminger *et al.* (123) ont montré utile pour identifier une primo-infection dans les 8 premières semaines après une séroconversion ; une technique de micro-neutralisation (115) qui présentait notamment l'avantage de poser un diagnostic à partir d'un seul prélèvement.

Avis du groupe de travail

Pour les experts du groupe de travail, la mesure de l'indice d'avidité aurait une sensibilité variant de 70 à 80 % selon les trousse (Grangeot-Keros, communication personnelle). Elle ne permet pas de conclure dans tous les cas (infection ancienne ou infection récente) : il serait possible de dater l'infection dans 75 à 80 % des cas.

Mais il serait difficile voire impossible de faire le diagnostic d'infection secondaire.

Les experts ont souligné qu'il était difficile pour les cliniciens d'interpréter les résultats de la mesure d'avidité des IgG fournie par les feuilles de résultats des laboratoires. En effet, les seuils de l'indice d'avidité utilisés pour diagnostiquer une infection récente varient selon les techniques utilisées (seuils fixés par le fabricant) et ne sont pas indiqués sur les feuilles de résultats des laboratoires.

Pour améliorer la prise en charge de la patiente, il est nécessaire que les biologistes standardisent la présentation des résultats de la mesure de l'indice d'avidité des IgG et clarifient la conclusion lors du rendu du résultat.

Conclusion du critère « Existence de tests de dépistage »

Il existe un test de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte : la recherche des IgG et IgM, à laquelle s'ajoute la mesure de l'avidité des IgG pour dater l'infection en cas d'IgM présentes et en l'absence de sérologie antérieure. La sensibilité et la spécificité de ces tests sont difficiles à établir (pas d'échantillon de référence ni de technique de référence pour le diagnostic de l'infection à CMV).

C'est un test simple d'utilisation (prélèvement sanguin), acceptable par la mère (d'autant plus qu'il peut être associé à la réalisation d'autres sérologies réalisées dans le cadre de la déclaration ou du suivi de grossesse) et non invasif. Il nécessite d'être réalisé à plusieurs reprises pour contrôler l'absence ou la présence d'une séroconversion pendant la grossesse.

Ce test de dépistage présente des limites pour diagnostiquer une infection maternelle à CMV : en 2004, il est difficile voire impossible de différencier une primo-infection d'une infection secondaire et il n'est pas toujours possible de dater l'infection (infection ancienne ou infection récente), or ces infections maternelles ne présentent pas les mêmes risques d'infection congénitale.

Tableau 8. Interprétation des résultats de sérologie CMV (cytomégalovirus) chez la femme enceinte, sur deux prélèvements distincts prélevés à 15 jours d'intervalle ou plus.

Résultats de la recherche des anticorps dirigés contre le CMV sur les premiers prélèvements analysés		Interprétation
1 ^{er} prélèvement	2 ^e prélèvement	
IgG-, IgM-		Pas d'infection
IgG+, IgM-	Apparition d'IgM entre deux prélèvements Pas d'apparition d'IgM entre deux prélèvements	Infection ancienne Infection secondaire Pas d'infection secondaire
IgG+, IgM+	Variation des IgM ou IgG entre deux prélèvements Pas de variation des IgM ou IgG entre deux prélèvements	Infection : récente (primo-infection ou infection secondaire) ancienne

V. EXISTENCE DE TRAITEMENT(S) EFFICACE(S) ET D'UN INTÉRÊT DE SANTÉ PUBLIQUE INTÉGRANT DES PARAMÈTRES ÉCONOMIQUES, ASSOCIÉS À LA PRISE EN CHARGE PRÉCOCE DE LA MALADIE

Ce chapitre fait le point sur les différentes interventions théoriquement disponibles pour prévenir la survenue d'une infection maternelle à CMV, la survenue d'une infection congénitale à CMV, pour les diagnostiquer et les prendre en charge en cas de survenue.

Ces interventions peuvent être proposées à chaque étape de l'algorithme de transmission (*figure 1*, section II.1).

V.1. La prévention primaire de l'infection maternelle à CMV chez les femmes enceintes ou en âge de procréer

Cette prévention primaire pourrait faire intervenir des actions de type vaccination ou application de mesures d'hygiène.

En 2004, il n'existe pas de vaccin qui permette de prévenir une infection maternelle à CMV (124, 125, 126).

Dans la littérature, des essais cliniques ont été rapportés dans les années 80 concernant des vaccins vivants atténués tel le « Towne 125 » et l'« AD 169 » (127, 128). Un essai de vaccination d'un petit échantillon de femmes en âge de procréer a été rapporté (128) mais n'étudiait ni l'impact sur la prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés ni l'impact sur la survenue de séquelles.

L'intérêt d'un vaccin est limité par l'histoire naturelle même de l'infection à CMV, des réactivations ou réinfections virales avec transmission materno-fœtale du CMV (et survenues de séquelles) étant possibles (129).

V.1.1. Recommandations françaises de prévention primaire de type mesures d'hygiène

En France, la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles) a émis le 8 mars 2002 un avis (extrait ci-dessous) relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à CMV chez les femmes enceintes après avoir considéré l'histoire naturelle, l'épidémiologie de l'infection à CMV, l'absence de vaccin et de traitement (<http://www.femib.com/faq/3.19.html>).

- « - les femmes enceintes en contact familial ou professionnel avec des enfants de moins de 3 ans, gardés en crèche ou bénéficiant de tout autre mode de garde collectif
- les conjoints des femmes citées ci-dessus, afin qu'ils ne s'infectent pas et ne risquent pas d'infecter leur conjointe
- les personnels travaillant en contact avec des enfants de moins de 3 ans, en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers doivent limiter le contact avec les urines, la salive et les larmes de jeunes enfants de moins de 3 ans.

À cette fin, il recommande aux personnes citées ci-dessus :

- 1) de ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas finir le repas des enfants de moins de 3 ans
- 2) de ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) avec des enfants de moins de 3 ans
- 3) de limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans
- 4) de se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines (couche, pot, pyjama...) des enfants de moins de 3 ans. Les personnels travaillant en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers utiliseront, de préférence, une solution hydroalcoolique pour une désinfection des mains, après tout contact avec un liquide biologique. »

V.1.2. Recommandations internationales

Deux sociétés savantes américaines ont recommandé des mesures d'hygiène pour éviter l'infection à CMV chez les femmes entourées de jeunes enfants, notamment le personnel de crèche et hospitalier (4, 130) : lavage des mains, manipulation prudente des objets potentiellement infectés (port de gants si manipulation de produits à risque), éviter le contact avec les urines, la salive, les larmes et les sécrétions nasales.

Concernant le personnel des laboratoires, les CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*) ont également publié des recommandations précisant qu'il n'était pas conseillé de limiter l'activité professionnelle des professionnels contaminés ; qu'un changement de poste n'était pas une méthode permettant de réduire l'exposition des femmes séronégatives au CMV ; enfin que les femmes enceintes devaient être informées des risques et des procédures à suivre pour éviter d'être contaminées si elles travaillaient avec des patients à haut risque (131).

V.1.3. Évaluation de l'impact des recommandations

Suite à une étude montrant qu'une intervention éducationnelle pouvait entraîner un changement des pratiques à court terme (132), Adler *et al.* (133) ont réalisé un essai pour évaluer l'incidence de la séroconversion chez des femmes séronégatives dont un précédent enfant était CMV positif et excrétaient du virus. Cet essai montrait qu'une intervention éducative était faisable auprès des femmes, qu'elles soient enceintes (14 femmes avec intervention) ou non (39 femmes randomisées dans les groupes avec ou sans intervention). Cette étude observait une différence significative de l'incidence des séroconversions entre le groupe des femmes enceintes (avec intervention) et le groupe des femmes non enceintes mais le pourcentage de séroconversions chez les femmes enceintes était compatible avec les données épidémiologiques décrites en l'absence d'intervention. Cette étude ne permettait donc pas de suggérer une meilleure observance des recommandations chez les femmes enceintes (134). Par ailleurs, cette étude ne montrait pas de différence significative entre les femmes non enceintes selon qu'elles recevaient ou non une intervention éducative, ceci peut s'expliquer par le manque de puissance de l'étude (effectifs faibles : 39 femmes non enceintes).

L'impact des recommandations professionnelles n'a pas été évalué.

V.1.4. Avis du groupe de travail concernant la prévention primaire

Les recommandations du CSHP ont été appliquées par deux équipes françaises : la première étude réalisée à Clamart sur 4 ans a observé une diminution puis ré-augmentation de l'incidence des séroconversions (Grangeot *et al.*), la deuxième étude réalisée sur une dizaine d'années observait une absence de modification de l'incidence des séroconversions maternelles (hôpital Saint-Vincent-de-Paul). En 2004, les résultats de ces études ne sont pas encore publiés.

Pour les experts du groupe de travail :

- l'applicabilité et l'efficacité des recommandations, de type mesures d'hygiène, n'ont pas été démontrées dans des études publiées ;
- certaines des recommandations sont difficilement applicables par les femmes dans la vie quotidienne (éviter le contact avec les larmes et la salive de l'enfant) et leur observance est très difficile à évaluer. Ces recommandations accompagnées d'une information sur les risques qu'entraînerait une infection maternelle à CMV pour la santé de l'enfant à venir peuvent susciter une anxiété chez les femmes enceintes ;
- une information concernant les mesures d'hygiène universelles (lavage des mains, éviter de sucer la cuillère de l'enfant) pourrait être donnée à toute femme enceinte sans cibler une population de femmes négatives pour le CMV étant donné les deux points précédents.

V.2. La prévention de la transmission materno-fœtale de l'infection à CMV

Lorsqu'une femme est infectée par le CMV, plusieurs interventions théoriques peuvent être envisagées.

Une étude (14) a montré qu'une immunité maternelle naturelle contre le CMV était associée à une diminution du risque de l'infection congénitale chez les nouveau-nés de femmes multipares. Cependant, il n'existe pas de vaccin en 2004 qui ait fait la preuve de son efficacité quant à la prévention de la transmission materno-fœtale de l'infection à CMV (135). De plus, certains auteurs mentionnent le risque théorique de réactivation du virus atténué du vaccin pendant la grossesse et de sa transmission au fœtus (129).

En 2004, il existe des traitements antiviraux actifs sur le CMV :

- le ganciclovir, efficace chez les immunodéprimés, est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son risque tératogène ;
- le valaciclovir, molécule moins toxique pendant la grossesse, réduit la charge virale du CMV à 1,3 log et le risque de complications viscérales chez des patients infectés par le VIH (136). Mais ce traitement n'a pas démontré son efficacité dans le traitement préventif de la transmission materno-fœtale du CMV, ni dans la survenue des séquelles chez les fœtus infectés.

En ce qui concerne la prévention de la transmission mère-enfant postnatale, d'après les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (137), l'allaitement maternel ne devrait pas être déconseillé aux femmes séropositives pour le CMV, les bénéfices de l'allaitement étant plus importants que les risques minimes de la transmission du virus *via* l'allaitement maternel. Cependant, ces recommandations ne reposent pas sur des données réellement quantifiées.

V.3. Prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection récente à CMV

En France, la prise en charge d'une femme enceinte présentant une infection récente à CMV n'est pas consensuelle : les experts du groupe de travail ont décrit deux types de stratégies :

- soit surveillance échographique seule : l'apparition ou l'aggravation d'anomalies échographiques peuvent être en faveur d'un mauvais pronostic ; mais des séquelles sensorielles peuvent survenir en l'absence d'anomalie échographique. La performance de l'échographie dans le cadre de l'infection fœtale à CMV reste insuffisamment évaluée ;
- soit diagnostic de l'infection fœtale par amniocentèse avec recherche du CMV dans le liquide amniotique. En 2004, en l'absence de traitement de l'infection fœtale, la seule intervention proposée aux femmes enceintes suite au diagnostic d'infection fœtale est l'évaluation du pronostic fœtal et la discussion d'une interruption médicale de grossesse.

Ce chapitre analyse les performances des tests diagnostiques et les marqueurs pronostiques en cas d'infection.

V.3.1. Les performances des tests diagnostiques de l'infection fœtale à CMV

Pour étudier les performances des tests diagnostiques de l'infection fœtale à CMV, ont été sélectionnés les articles originaux qui présentaient une étude de sensibilité et de spécificité de la PCR ou de la culture virale du liquide amniotique en utilisant comme diagnostic de référence le diagnostic néonatal et le diagnostic sur autopsie en cas d'avortement. Une grille de lecture critique adaptée à l'évaluation de la validité d'un test diagnostique a été utilisée (138).

Tableau 9. Performances du diagnostic d'infection fœtale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Gouarin, 2001, France (79)	1992-1999	4 hôpitaux universitaires 19 456 femmes enceintes avec dépistage systématique du CMV, 152 femmes avec primo-infection pour le CMV DP [†] : 97 amniocentèses (PCR + culture), terme variable et non détaillé DN [‡] : examens des urines 1 ^{re} semaine après la naissance (culture « MRC5 cells » de Biomérieux) (n = 95) Avortements (2 FCS [§]) : exclus	72,4 [52,8-87,3]	98,4 [91,8-100]	72,4 [52,8-87,3]	96,9 [89,5-99,6]	Manque de sensibilité lorsque amniocentèse trop précoce
Enders, 2001, Allemagne (139)	1988-2000	Laboratoire de référence 189 grossesses avec statut du nouveau-né connu DP suite à des anomalies sérologiques ou échographiques, 176 amniocentèses et 80 PSF (culture « shell vial assay » et « cell culture » + PCR et/ou recherche d'IgM anti-CMV) DN : examen des urines dans les 2 semaines après la naissance (culture) Avortement : examen anatomo-pathologique	78,5 [63,2-89,7] (« shell vial assay ») 71,4 [53,7-85,4] (cell culture)	100	81,1 [64,8-92,0]	97,9 [92,7-99,7]	sur PSF PCR : sensibilité : 92,6 % [75,7-99,1], spécificité : 100 % [89,7-100] Recherche d'IgM : sensibilité : 83,8 % [68,0-93,8] spécificité : 100 % [92,0-100]

Tableau 9 (suite). Performances du diagnostic d'infection fœtale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Azam, 2001, Suisse (57)	1989-1998	Centre de référence 110 femmes enceintes avec risque d'infection à CMV (diagnostic sérologique ou anomalie échographique) adressées pour diagnostic prénatal (114 fœtus) DP : 110 amniocentèses et PSF (recherche d'antigène et culture [« cell culture »]) terme variable, non détaillé DN : à la naissance, examen des urines (isolement du virus) + sang (recherche d'IgM anti-CMV) Avortement : examen anatomo-pathologique et culture	77 [56-91]	100 [non précisé]	Non étudiée	Non étudiée	Biais de sélection Pas d'information claire sur la confirmation ou non du type d'infection : primo-infection ou infection secondaire Manque de sensibilité lorsque amniocentèse trop précoce La PSF n'apportait pas d'information supplémentaire par rapport à l'amniocentèse (sensibilité de la PCR = 75 % [non précisé], sensibilité de la culture = 30 % [non précisé])
Liesnard, 2000, Belgique (30)	1985-1998	Centre de référence 237 femmes enceintes (239 fœtus) avec primo-infection suspectée ou confirmée (210 nouveau-nés et fœtus correctement évalués) DP : amniocentèse (culture + PCR), PSF (PCR, IgM anti-CMV) DN : examen des urines et salive (culture) et examen du sang (recherche IgM anti-CMV) Avortement : examen anatomo-pathologique et virologique	Non présenté	Non présenté	97,7 [88,0-100]	100	Manque de sensibilité lorsque amniocentèse trop précoce La PSF n'apportait pas d'information supplémentaire par rapport à l'amniocentèse Sensibilité : recherche d'IgM : 51,1 % [35,8-66,3], PCR : 41,5 % [26,3-57,9] culture : 7,4 % [0,9-24,3]

Tableau 9 (suite). Performances du diagnostic d'infection foetale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Lazarotto, 2000, Italie (140)	1994-1998	Centre de référence 456 femmes enceintes adressées pour séroconversion à CMV dont 110 femmes enceintes avec primo-infection (pendant les 4 premiers mois de grossesse) et 20 infections indéfinies (220 sans infection active et 106 infections secondaires) Inclusion des femmes avec primo-infection et infection indéfinie DP : 57 amniocentèses (amniocentèse proposée aux 130 femmes) à 21-23 SA ^{II} (culture « <i>shell vial culture</i> », PCR qualitative et quantitative) DN : examen urines 1 ^{re} semaine après la naissance (culture) Avortement : examen anatomo-pathologique	Non présenté	Non présenté	100 [73,5-100]	73,3 [58,1-85,4]	Biais de sélection Réalisation également d'une PCR quantitative (+ si $\geq 10^3$ /mL) : sensibilité = 75 % [42,8-94,5], spécificité = 100 % [73,5-100]

Tableau 9 (suite). Performances du diagnostic d'infection fœtale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Guerra, 2000, Italie (56)	1994-1998	Centre de référence 536 femmes enceintes adressées pour suspicion de séroconversion lors d'un dépistage systématique du CMV 138 femmes enceintes avec primo-infection DP : 68 amniocentèses à 21-22 SA (culture « <i>shell vial</i> » et PCR qualitative et quantitative) DN : examen urines ou salive 1 ^{re} semaine après la naissance (isolement du virus) Avortement : examen anatomo-pathologique	62,5 [35,4-84,8]	100 [93,2-100]	100 [79,4-100]	67,3 [52,9-79,7]	Biais de sélection Réalisation également d'une PCR quantitative (+ si $\geq 10^3$ /mL) : sensibilité = 75 % [47,6-92,7], spécificité = 100 % [80,5-100] PCR quantitative comme marqueur pronostique de présence de symptômes à la naissance (seuil $\geq 10^5$) : sensibilité : 81,8 % [48,2-97,7], spécificité = 100 % [84,6-100])
Nigro, 1999, Italie (141)	1994-1998	Centre de référence 117 femmes enceintes avec primo-infection ou infection secondaire à CMV, dépistage systématique DP : 117 amniocentèses (culture + PCR) terme variable DN : examen urines (PCR + culture), examen sang du cordon et/ou nouveau-né (PCR) dans les 2 premières semaines après la naissance Avortement : examen anatomo-pathologique	57,1 [28,9-82,3]	100 [96,3-100]	100 [78,2-100]	96,9 [91,2-99,4]	Biais de sélection

Tableau 9 (suite). Performances du diagnostic d'infection fœtale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Grangeot-Keros, 1998, France (40)	1995-1996	1 hôpital 4 512 femmes enceintes avec dépistage systématique pour le CMV 20 primo-infections à CMV DP : 17 amniocentèses à 20-22 SA (culture + PCR) avec 1 fausse-couche post-amniocentèse exclue DN : examen urines de la 1 ^{re} semaine après la naissance (culture)	80 [28,4-99,5]	100 [71,5-100]	80 [28,4-99,5]	100 [71,5-100]	Concordance parfaite entre PCR et culture Petit effectif (intervalles de confiance larges)
Bodeus, 1999, Belgique (29)	1988-1997	Laboratoire 189 femmes enceintes dont 112 femmes avec séroconversion 98 avec infection congénitale (DN : examen néonatal ou examen anatomopathologique en cas d'avortement) DP : 84 échantillons de liquide amniotique avec culture virale (amniocentèse) pour 71 femmes enceintes, 35 PCR réalisées rétrospectivement	74,6 [62,9-84,2]	Non étudiée	72,7 [54,5-86,7]	Non étudiée	

Tableau 9 (suite). Performances du diagnostic d'infection fœtale à cytomégalovirus (CMV) par culture et PCR (*polymerase chain reaction*) après amniocentèse.

Auteur, année, pays	Période d'étude	Méthode	Culture		PCR*		Remarques complémentaires
			Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	Sensibilité % [IC à 95 %]	Spécificité % [IC à 95 %]	
Lazzarotto, 1998, Italie (142)	1994-1998	Centre de référence 82 femmes enceintes à risque de transmettre le CMV au fœtus (séroconversion, infection symptomatique, ou anomalie échographique) 20 femmes enceintes témoins (pas de risque d'infection maternelle à CMV, amniocentèse pour caryotype fœtal) DP : 102 amniocentèses à 21-22 SA (culture « <i>shell vial assay</i> » + PCR), 61 PSF (PCR, isolement rapide du virus) DN : examen urines ou salive 1 ^{re} semaine après la naissance (culture)	50 [21,1-78,9]	100 [96,0-100]	100 [73,5-100]	83,3 [74,0-90,4]	Biais de sélection Ni la PSF, ni l'isolement rapide du virus n'apportaient d'information supplémentaire par rapport à l'amniocentèse (sur PSF : sensibilité de PCR = 66,7 % [22,3-95,7], spécificité PCR = 85 % [73,3-93,5], sensibilité isolement rapide du virus = 16 % [0,5-71,6] ; spécificité isolement rapide du virus = 98,2 % [90,3-100])
Ruellan-Eugene, 1996, France (118)	1992-1995	2 518 femmes enceintes avec dépistage systématique pour le CMV 29 femmes enceintes avec séroconversion DP : 19 amniocentèses (PCR + culture) DN : examen urines à la naissance (culture)	50 [15,7-84,3]	100 [69,2-100]	50 [15,7-84,3]	100 [69,2-100]	Petit effectif (intervalles de confiance très larges)

*PCR : PCR qualitative, †DP : diagnostic prénatal, ‡DN : diagnostic néonatal, § FCS : fausse couche spontanée, || PSF : ponction de sang fœtal, ¶ SA : semaines d'aménorrhée.

Les 11 études originales sont présentées dans le *tableau 9*. Ces études mettent en évidence une hétérogénéité des résultats. Les performances des tests variaient pour la culture virale entre 50 % et 80 % pour la sensibilité et de 98 % à 100 % pour la spécificité ; pour la PCR, la sensibilité variait de 50 % à 100 % et la spécificité de 67 % à 100 %. Les défauts de sensibilité et de spécificité exposent les femmes respectivement à un risque de faux négatifs et de faux positifs.

En réalité, ces différences peuvent s'expliquer par les faits suivants :

- les échantillons étudiés n'étaient pas toujours représentatifs de l'ensemble des cas ce qui ne permettait pas de disposer du « panorama complet de malades » (138) et de non-malades. En effet, certaines études portaient sur un échantillon représentatif des femmes enceintes alors que d'autres études étaient réalisées dans des centres de référence où étaient adressées des femmes présentant des anomalies échographiques motivant la recherche d'infection congénitale à CMV. Ce biais de sélection conduisait à surestimer la sensibilité du diagnostic fœtal. De plus, certaines études n'incluaient que les femmes présentant une primo-infection alors que d'autres incluaient également des femmes enceintes présentant une infection secondaire ;
- les techniques et protocoles diagnostiques utilisés par les auteurs n'étaient pas systématisés ni standardisés (PCR simple, « *nested PCR* », etc.) (139).

Deux études originales (29, 30) ont montré que les performances des tests étaient meilleures si l'on respectait des délais pour réaliser l'amniocentèse d'au moins 6 semaines après l'infection maternelle et de 22 semaines d'aménorrhée. Cet argument était repris par d'autres auteurs pour expliquer les faux négatifs de leurs études (57, 79, 143).

Une équipe de chercheurs italiens (56, 140) a proposé de réaliser une PCR quantitative afin d'améliorer les performances de la PCR qualitative pour le diagnostic de l'infection fœtale. Ces auteurs définissaient un seuil de charge virale dans le liquide amniotique à 10^3 /mL qui permettait de poser le diagnostic d'infection fœtale, et un seuil à 10^5 /mL qui permettait de prédire la présence de symptômes à la naissance (*tableau 10* pour les sensibilité et spécificité). Lorsque l'on applique ces seuils aux données publiées par Gouarin *et al.* (144) portant sur 30 femmes enceintes avec primo-infection à CMV (suivi : amniocentèse et suivi échographique mensuel puis examen anatomopathologique du fœtus en cas d'IMG ou examen d'urine à la naissance en cas de poursuite de la grossesse), la sensibilité et la spécificité du seuil de 10^5 /mL étaient respectivement de 69,2 % [38,6-90,9] et de 70,6 % [44,0-89,7]. L'étude de Gouarin *et al.* était en faveur d'une médiane de la charge virale dans le liquide amniotique plus importante dans le groupe avec signes de fœtopathie ($p < 0,015$) (144). Ainsi les performances de ce test, s'il était utilisé à visée pronostique, sont faibles dans cette population de fœtus exposés au CMV.

Quatre études décrivent un diagnostic fœtal réalisé sur sang fœtal obtenu par ponction (PSF) (30, 57, 139, 142) (*tableau 9*). Cette technique n'apportait pas d'information supplémentaire par rapport aux tests réalisés sur le liquide amniotique (PCR) sauf dans l'étude d'Enders *et al.* (139). En revanche, cette technique présente l'inconvénient d'être plus invasive encore que l'amniocentèse.

V.3.2. Les marqueurs pronostiques de l'infection fœtale à CMV

Lors de la recherche du diagnostic d'infection fœtale par amniocentèse, certains auteurs ont montré que la PCR quantitative permettait également de prédire la présence de symptômes chez le fœtus ou le nouveau-né avec une sensibilité de 81,8 % (56) ou 87,5 % (140) selon les auteurs et une spécificité de 100 %. Le seuil de charge virale utilisé était de 10^5 /mL avec prédiction de la présence de symptômes lorsque ce seuil était atteint ou dépassé.

L'évaluation pronostique de l'infection fœtale repose sur plusieurs arguments :

- l'apparition des signes échographiques présentés dans la section 1.5 en particulier à l'étage cérébral, l'aggravation ou l'apparition de nouveaux signes échographiques en particulier le retard de croissance intra-utérin, l'apparition de calcifications intracrâniennes et la majoration de l'hydrocéphalie sont en faveur d'un mauvais pronostic ; mais l'échographie ne suffit pas pour diagnostiquer tous les cas de déficiences neurologiques (30, 37). Dans l'étude de Lipitz *et al.* (37) portant sur 50 grossesses avec infection du fœtus documentée, parmi 16 fœtus dont la grossesse avait été menée à terme avec un suivi échographique normal pendant la grossesse, 3 ont présenté des anomalies neurologiques (dont une microcéphalie) ;
- des données biologiques obtenues par ponction du sang fœtal : l'atteinte hématologique (thrombocytopénie, anémie), hépatique (élévation des gammaglutamyl-transférases), la présence d'IgM totales sériques augmentées sont en faveur d'une atteinte polyviscérale (30) ;
- les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du cerveau fœtal : on peut observer des troubles de la giration et de la migration cellulaire, une nécrose de la substance blanche périventriculaire. L'IRM serait normale lorsque l'échographie ne montre pas d'anomalie décelable. L'IRM ne ferait que confirmer la gravité de l'atteinte fœtale devant des anomalies échographiques importantes (145).

Cependant la présence de ces symptômes chez le fœtus comme marqueur pronostique de l'apparition de séquelles sévères reste insuffisamment évaluée :

- la présence d'une microcéphalie à la naissance a été décrite par Noyola *et al.* (55) comme facteur pronostique de handicap intellectuel avec une sensibilité de 47 % et une spécificité de 96 % pour prédire un handicap intellectuel sévère, 42 % et 100 % pour prédire un handicap intellectuel modéré. Dans l'étude de Boppana *et al.* (58) portant sur les performances du scanner cérébral dans le premier mois après la naissance pour prédire les séquelles neurologiques (suivi médian = 2,4 ans) chez des enfants symptomatiques à la naissance, on observait : 1) une sensibilité de 87,5 % et une spécificité de 75 % pour prédire une séquelle (neurologique ou auditive) ; 2) que l'existence de signes cliniques ou biologiques n'était pas associée à des signes neuroradiologiques au scanner cérébral ;

- Rivera *et al.* (51), lors d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte avec 87 enfants présentant un déficit auditif (cas) et 93 enfants sans trouble auditif (témoins), ont montré que la présence d'anomalies cliniques et biologiques à la naissance constituait un facteur de risque de présenter un déficit auditif (suivi médian : 69 mois). Les variables étudiées en analyse univariée étaient : prématurité (non significatif NS), retard de croissance intra-utérin (RC = 2,2 [1,1-4,1]), pétéchies (RC = 3,1 [1,5-6,3]), ictère (NS), hépatosplénomégalie (RC = 2,0 [1,1-3,9]), microcéphalie (NS), épilepsie (NS), augmentation de l'alanine aminotransférase (RC = 7,1 [2,2-26,9]), augmentation de la bilirubine directe (RC = 2,8 [1,2-6,4]), thrombocytopénie (RC = 2,4 [1,3-4,5]) et calcifications intracérébrales (RC = 5,8 [1,8-19,0]). Lors de l'analyse multivariée, les variables qui constituaient des facteurs de risque indépendants étaient le retard de croissance intra-utérin (RC = 2,2 [1,1-4,9]) et l'existence de pétéchies (2,8 [1,2-6,0]). La thrombopénie et l'hépatosplénomégalie ne constituaient pas des facteurs de risque indépendants dans cette étude portant sur l'apparition de déficit auditif ;
- dans l'étude, réalisée par Liesnard *et al.* (30), sur 29 nouveau-nés avec infection congénitale symptomatique, 2 présentaient une thrombocytopénie lors de la ponction de sang fœtal. Sur ces 2 enfants, l'un avait un suivi clinique normal à 21 mois et l'autre avait un handicap neurologique sévère à 1 an. Le rôle de la thrombopénie comme facteur pronostique indépendant ne paraît donc pas encore mis en évidence.

V.3.3. Le traitement de l'infection fœtale

En 2004, il n'existe pas de traitement antiviral ayant fait la preuve de son efficacité contre les séquelles chez l'enfant (135) même si un effet bénéfique à court terme sur les séquelles a pu être observé lors de l'utilisation du ganciclovir en pédiatrie dans 2 études non randomisées portant sur de petits effectifs (92, 146), dans un essai clinique de phase II (147) puis dans l'essai clinique de phase III réalisé par la même équipe (148). Cette dernière étude incluait 100 nouveau-nés infectés symptomatiques randomisés en deux groupes avec ou sans traitement par ganciclovir pendant six semaines avec une évaluation auditive à la naissance, à 6 mois et à 1 an ou plus (148). Cette étude trouvait une différence significative en faveur du groupe traité en ce qui concerne la prévention de l'aggravation des troubles auditifs à 6 mois et à 1 an ou plus. Cependant le nombre élevé de perdus de vue de cette étude ne permettait pas de conclure (58 enfants perdus de vue, exclus de l'analyse). Une analyse en intention de traiter ou en utilisant l'hypothèse du biais maximum aurait abouti à la conclusion inverse de celle de l'article. Enfin, cette étude notait que deux tiers des enfants traités présentaient une neutropénie.

Remarque des experts du groupe de travail

Une étude française est en cours chez les fœtus infectés pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'effet virologique du valaciclovir pendant la grossesse (mesure de la charge virale dans le liquide amniotique et le sang fœtal).

V.3.4. Les risques de cette démarche

Devant une infection maternelle récente à CMV, le diagnostic d'infection foetale ne peut être affirmé que par l'amniocentèse ; cet examen invasif présente un risque de fausse couche évalué à 0,5-1 % selon l'expérience de l'opérateur (149), et un risque possible d'infection iatrogène non quantifié en 2004 (transmission du CMV lors de la réalisation de l'amniocentèse) (1). Elle devra être proposée après un certain délai pour diminuer le nombre de faux négatifs (à partir de 22 semaines d'aménorrhée).

L'impact psychologique de l'amniocentèse réalisée tardivement pendant la grossesse est important pour la femme enceinte et son conjoint (150, 151). L'anxiété du couple en l'attente des résultats de l'examen puis pendant l'évaluation du pronostic et en raison de l'incertitude concernant les conséquences potentielles de l'infection pour leur enfant est soulignée par les experts. En cas d'infection foetale, l'évaluation orientée du pronostic pourra aboutir à la discussion d'une interruption médicale de grossesse. La décision de l'interruption de grossesse peut être prise par le couple en l'absence de connaissance du pronostic foetal ou devant un faux positif (voir section V.4).

V.4. Les pratiques d'interruption médicale de grossesse (IMG)

— Études épidémiologiques

Six études présentaient les circonstances de l'interruption médicale de grossesse :

- suite au seul diagnostic de séroconversion maternelle : 7 IVG pour 20 femmes avec diagnostic de séroconversion périconceptionnelle (35) ;
- suite au diagnostic de transmission materno-foetale alors que l'échographie foetale était normale (144) : 24/51 foetus infectés (37), 4/17 foetus infectés (56) ;
- suite à la présence de signes de fœtopathie (144) : 9/51 foetus infectés (37), 3/17 foetus infectés (56), 2/15 foetus infectés (91) et 8/26 foetus infectés (57).

Afin de décrire les circonstances de l'IMG, le *tableau 10* présente l'ensemble des issues de grossesses pour les 6 études, sachant que celles-ci ne sont pas documentées de façon systématique pour l'ensemble des femmes avec séroconversion : 2 études ne présentaient que le devenir des grossesses pour lesquelles la mère avait eu une amniocentèse avec diagnostic foetal.

— Enquête de pratique

Une enquête réalisée en France en 2002 sur la pratique des médecins des centres de diagnostic prénatal lors d'une infection foetale à CMV montrait que les attitudes des médecins étaient variables devant un même cas clinique (152). Parmi les 35 praticiens ayant répondu à l'enquête (29 centres sur 41, 71 %), 16 auraient accepté l'IMG en l'absence de signe de fœtopathie. Plus précisément, parmi les 35 praticiens, 17 n'auraient pas réalisé de ponction de sang foetal (PSF) dont un aurait accepté l'IMG si demandée par les parents ; 18 auraient réalisé une PSF. Parmi les praticiens qui réalisaient la PSF : 15 auraient accepté l'IMG devant un résultat positif (présence d'anomalies biologiques) ; 6 auraient accepté l'IMG devant un résultat négatif (absence d'anomalie biologique).

Ces études et l'enquête d'attitude des médecins en France montrent qu'un certain nombre d'interruptions de grossesse sont ou seraient réalisées sur la base du seul diagnostic de séroconversion maternelle sans diagnostic d'infection foetale, ou sur la base du diagnostic d'infection foetale, sans avoir pu prédire le risque de séquelles futures chez l'enfant si la grossesse avait été menée à terme.

V.5. Avis du groupe de travail

La prise en charge de la patiente devrait être assurée par une équipe multidisciplinaire au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Cette prise en charge multidisciplinaire a pour objectif d'évaluer la gravité et le pronostic de l'infection et des lésions et d'informer le couple. L'information de la femme et du couple est essentielle pour aider à la prise de décision éclairée d'une éventuelle IMG.

Il n'existe pas de consensus sur le bénéfice-risque de cette prise en charge et une évaluation formelle pourrait être réalisée. Notamment, il apparaît important de mesurer les pratiques d'IMG ou d'IVG survenues dans le contexte diagnostique d'une infection à CMV.

Conclusion du critère « Existence d'un traitement efficace »

D'après les données de la littérature, en 2004, il n'existe pas de prévention primaire susceptible de réduire efficacement l'incidence de la séroconversion maternelle au CMV.

Il n'existe pas non plus de traitement efficace sur la réduction de la transmission materno-fœtale du CMV, ni sur les possibles séquelles pédiatriques. Des études évaluant l'efficacité virologique du valaciclovir chez les fœtus infectés sont en cours.

Aujourd'hui ce diagnostic pose essentiellement la question de pratiquer une interruption médicale de grossesse (IMG) qui peut être réalisée quel que soit l'âge gestationnel si le fœtus est atteint d'une affection d'une particulière gravité.

Deux stratégies de prise en charge sont possibles :

- amniocentèse suivie d'une surveillance échographique si la grossesse est poursuivie : l'objectif est de faire le diagnostic d'infection fœtale et d'évaluer le pronostic :
 - la recherche du CMV dans le liquide amniotique devrait associer culture virale et PCR (*polymerase chain reaction*) (avis d'experts) ; mais en 2004 aucune trousse n'est commercialisée, les performances de ces tests sont variables et leur interprétation est difficile ; l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche estimé de 0,5 à 1 % selon l'expérience de l'opérateur. La ponction du sang fœtal (PSF) n'apporte pas d'information diagnostique supplémentaire et est plus invasive,
 - l'évaluation du pronostic en cas d'infection fœtale est délicate et repose essentiellement sur la surveillance échographique spécialisée. La mesure de la charge virale dans le liquide amniotique, l'IRM et la PSF sont en cours d'évaluation ;
- surveillance échographique seule :

l'apparition ou l'aggravation d'anomalies échographiques peuvent être en faveur d'un mauvais pronostic ; mais des séquelles sensorielles peuvent survenir en l'absence d'anomalie échographique. La performance de l'échographie dans le cadre de l'infection fœtale à CMV reste insuffisamment évaluée.

Le diagnostic d'infection maternelle entraîne une anxiété importante chez la femme enceinte avec un risque de demande d'IMG non justifiée voire d'IVG (en cas de diagnostic précoce) : la prise en charge de ces femmes dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal permet une prise en charge adaptée et une information éclairée des couples.

L'étude de l'acceptabilité des conséquences du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte est rapportée dans la section VI.

Tableau 10. Issue de grossesse chez des femmes enceintes avec dépistage néonatal ou diagnostic prénatal d'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Population d'étude	Issue de grossesse
Revello, 2002, Italie (35)	1992-2000	Femmes enceintes avec séroconversion périconceptionnelle (n = 20)	7 IVG* (35 % ; IC [14,1-55,9]) 1 IMG [†] suite au diagnostic de TME [‡] 3 nouveau-nés infectés asymptomatiques (15 % ; IC [0-30,6]) 9 nouveau-nés non infectés (45 % ; IC [23,2-66,80])
Guerra, 2000, Italie (56)	1994-1998	Nouveau-nés infectés d'après l'amniocentèse (n = 17) (issus de mères avec séroconversion)	7 IMG [‡] (41,2 % ; IC [18,4-67,1]) dont 6 fœtus infectés et 1 non infecté (échographie fœtale anormale dans 3 cas infectés) 5 nouveau-nés asymptomatiques (29,4 % ; IC [10,3-56,0]) 5 nouveau-nés symptomatiques (29,4 % ; IC [10,3-56,0])
Lipitz, 2002, Israël (37)	1992-2000	Fœtus et nouveau-nés infectés d'après l'amniocentèse (n = 51)	33 IMG suite au diagnostic de TME (64,7 % ; IC [50,1-77,6]) dont 9 échographies anormales 14 nouveau-nés asymptomatiques (27,4 % ; IC [15,9-41,7]) 4 nouveau-nés symptomatiques (7,8 % ; IC [2,2-18,9])
Preece, 1983, Grande-Bretagne (28)	1980-1982	Fœtus de mère ayant fait une infection récente pendant la grossesse (n = 58)	2 morts-nés : 16,7 % [0-37,8] 2 FCS : 16,7 % [0-37,8] 37 nouveau-nés non infectés : 63,8 % [50,1-76,0] 9 nouveau-nés infectés : 15,5 % [7,3-27,4] dont 1 symptomatique 8 données manquantes

Tableau 10 (suite). Issue de grossesse chez des femmes enceintes avec dépistage néonatal ou diagnostic prénatal d'infection fœtale par le cytomégalovirus (CMV).

Auteur, année, pays	Période d'étude	Population d'étude	Issue de grossesse
Azam, 2001, Suisse (57)	1989-1998	Fœtus et nouveau-nés infectés (n = 26 fœtus infectés dont 20 avec diagnostic anténatal)	8 IMG (30,8 % ; IC [14,3-51,8]) suite au diagnostic de TME avec anomalies échographiques et/ou biologiques 1 FCS (3,8 % ; IC [0,1-19,6]) 1 nouveau-né décédé (3,8 % ; IC [0,1-19,6]) 15 nouveau-nés asymptomatiques à la naissance et pendant le suivi (31 mois en moyenne) (57,7 % ; IC [36,9-76,7]) 1 nouveau-né symptomatique (3,8 % ; IC [0,1-19,6])
Casteels, 1999, Belgique (91)	1996-1998	3 075 femmes enceintes Dépistage de tous les nouveau-nés à la naissance : culture des urines, examen des fœtus avortés (autopsie) : au total 15 infections congénitales	2 IMG suite à la présence de signes de fœtopathie (13,3 % ; IC [1,7-40,5]) 1 nouveau-né décédé suite à l'infection à CMV (6,7 % ; IC [0,2-31,9]) 10 nouveau-nés asymptomatiques (66,7 % ; IC [38,4-88,2]) 2 nouveau-nés symptomatiques (13,3 % ; IC [1,7; 40,5])

* Interruption volontaire de grossesse, [†] : interruption médicale de grossesse [‡] : transmission materno-fœtale du CMV diagnostiquée par l'amniocentèse, [§] fausse couche spontanée.

VI. MISE EN ŒUVRE D'UN PROGRAMME DE DÉPISTAGE

Cette partie présente tout d'abord les évaluations réalisées en France concernant le dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte. Une deuxième partie présentera une description des pratiques médicales de prescription et du coût de ce dépistage en France. La troisième partie présentera les questions posées par la mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte en France.

VI.1. Évaluations réalisées en France

En France, il n'existe en 2004 aucune recommandation de santé publique concernant le dépistage du CMV pendant la grossesse. Des groupes de professionnels ont publié des avis ou des synthèses des stratégies possibles.

VI.1.1. Collège national des gynécologues et obstétriciens français

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) a déclaré en 2002 qu'il « considère qu'en l'état actuel des connaissances, une politique de dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse n'est pas justifiée par des bénéfices démontrés et qu'elle aurait sans doute des conséquences néfastes. Les décisions concernant une politique de dépistage systématique doivent être mieux évaluées avant d'être mises en place. Il revient aux autorités compétentes, dépendant du ministère de la Santé, de décider du bien-fondé d'une telle politique. » (Communiqué de presse du 14/05/2002 ; <http://www.cngof.asso.fr>).

Le CNGOF soulignait notamment les « nombreux effets pervers » d'un tel dépistage (citation ci-dessous) :

- « anxiété de nombreuses femmes enceintes chez qui la sérologie est négative (environ 50 % des femmes) ;
- anxiété encore plus forte de celles chez qui les anticorps IgM sont positifs (les IgM témoignent en général d'une infection récente mais peuvent persister plusieurs mois voire années après l'infection) ;
- multiplication d'examens complémentaires (répétition des tests biologiques, multiplication des échographies anténatales, réalisation d'amniocentèses comportant un risque de fausses couches...) ;
- on peut craindre qu'un dépistage systématique conduise inéluctablement à des demandes d'interruptions de grossesse dans des situations de simple doute. »

VI.1.2. Institut national de la santé et de la recherche médicale

L'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) (153) a fait le point en 2003 sur les moyens de prévention et les stratégies de dépistage proposées par les professionnels en France concernant l'infection congénitale à CMV. Il discutait trois niveaux de prévention présentés ci-dessous.

- Prévention primaire : prévention de l'infection maternelle :
 - vaccination maternelle : non disponible ;
 - mesures d'hygiène personnelle : évaluées par Adler *et al.* (133) ;
 - mesures professionnelles : non évaluées.

- Prévention secondaire :
 - approche prospective : dépistage de la primo-infection maternelle par la réalisation de sérologie maternelle (fréquence discutée : une en début de grossesse puis tous les mois pour les femmes négatives ou trois sérologies en cours de grossesse) puis surveillance des femmes séropositives pour le CMV en début de grossesse et proposition d'un diagnostic prénatal par amniocentèse et d'une évaluation du pronostic fœtal. Pas de dépistage des infections secondaires.
 - Avantages : dépistage de la primo-infection maternelle et de l'infection fœtale.
 - Inconvénients : difficulté d'évaluer le pronostic fœtal, anxiogène pour les parents, réalisation d'IMG en l'absence de signes de fœtopathie ou de connaissance du pronostic fœtal en réponse à la demande des parents.
 - approche rétrospective : réalisation d'un diagnostic prénatal d'infection à CMV devant la présence de signes échographiques en faveur d'une infection fœtale ou devant la présence de symptômes maternels d'infection virale.
 - Avantages : meilleur rapport coût/efficacité que l'approche prospective, plus simple, identification par l'échographie des fœtus présentant des marqueurs pronostiques défavorables, meilleure acceptabilité par les parents.
 - Inconvénients : ne permet pas l'amélioration des connaissances, ne diagnostique pas tous les fœtus infectés pouvant présenter des séquelles.
- Prévention tertiaire : dépistage néonatal et prise en charge pédiatrique
Ceci sort du cadre de ce rapport.

VI.2. Les pratiques du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte et le coût en France

Malgré l'absence de recommandations en faveur du dépistage, les données des deux régimes d'assurance maladie interrogés (Cnamts et Canam) montrent que la pratique du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte tend à augmenter en France.

VI.2.1. Le coût du dépistage

Les données du régime général disponibles¹ pour la France métropolitaine concernent l'ensemble des remboursements pour le groupe « infections à CMV » sans distinguer les cas de dépistage prénatal. En 2002, le nombre d'actes remboursés est égal à 398 132, pour un montant remboursable de 13 085 924 euros. Le nombre d'actes de biologie remboursés pour le groupe « infections à CMV » augmente régulièrement entre 1998 et 2002 (+ 273 %). Le montant remboursable en 2002 a presque doublé par rapport à 2001 (+ 92 %).

¹ Ces données ne comprennent pas la biologie réalisée en établissement de santé à dotation globale (public et privé participant au service public hospitalier).

Les données de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs indépendants² (Canam) permettent d'isoler les dépistages spécifiques de la femme enceinte. Le nombre total d'examens pratiqués en 2002 s'élève à 3 656. Le montant total n'est pas disponible, mais il peut être approché en utilisant les données de remboursement de la Cnamts, soit 124 275 euros. Le montant remboursable (approché par les données de la Cnamts) a plus que doublé entre 2002 et 2001 (49 673 euros).

VI.2.2. La fréquence du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte

Seules les données de la Canam permettent d'estimer la fréquence du dépistage chez les femmes enceintes. Les différences mises en évidence selon les professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) et la zone géographique montrent que les pratiques observées dans les fichiers de la Canam ne sont pas transposables à l'ensemble de la population de femmes enceintes.

La fréquence de ce dépistage augmente significativement avec le temps : 22 % des femmes enceintes en 2002 ont bénéficié d'au moins une recherche de l'infection à CMV pendant leur grossesse contre 11 % en 2001 ($p < 0,001$). La réalisation d'une seule sérologie permet de connaître le statut sérologique de la femme vis-à-vis du CMV. En revanche, cette sérologie est rarement répétée pendant la grossesse : le nombre de sérologies par femme ayant eu au moins une sérologie est de 1,29 en 2000 ; 1,32 en 2001 et 1,35 en 2002.

Les trois catégories socioprofessionnelles prises en charge par la Canam ont été décrites : libéraux, commerçants, artisans. La proportion de femmes enceintes ayant eu au moins un dépistage de l'infection à CMV était significativement différente ($p < 0,01$) entre les trois PCS, avec un pourcentage de femmes dépistées plus élevé dans la PCS libéraux, puis PCS commerçants que dans la PCS artisans. Toutes ces proportions ont doublé entre 2001 et 2002 ($p < 0,001$) (libéraux : 12,6 % en 2001 *versus* 25,4 % en 2002 ; commerçants : 11,4 % en 2001 *versus* 22,4 % en 2002 ; artisans : 9,6 % en 2001 *versus* 19,3 % en 2002).

Concernant la recherche d'une variation des pratiques médicales en fonction de la localisation géographique, quatre régions (découpage de la Canam) ont été décrites : Nord, Sud, Paris et région parisienne, et une quatrième région « Autres » regroupant les Antilles, la Guyane et la Réunion mais également les patientes relevant du groupe des professions libérales en dehors de Paris et sa banlieue. C'est à Paris et dans sa région proche que la proportion de femmes enceintes ayant eu au moins une recherche de CMV était significativement plus importante ($p < 0,001$), atteignant près de 40 % des femmes enceintes en 2002, alors que pour le reste de la France, elle ne dépassait pas 20 %. Elle était également significativement plus élevée dans le Nord par rapport au Sud mais cette différence était plus faible en 2002 : 19,7 % et 17,5 % ($p < 0,02$), respectivement.

On note également un quasi-doublement ($p < 0,001$) de la fréquence des femmes dépistées au cours du temps, quelles que soient les régions (Nord : 10,6 % en 2001 *versus* 19,7 % en 2002, Sud : 7,7 % en 2001 *versus* 17,5 % en 2002, Paris : 22,8 % en 2001 *versus* 38,7 % en 2002 ; autres : 8,0 % en 2001 *versus* 18,1 % en 2003).

² Ces données concernent uniquement les accouchements réalisés dans le secteur privé, pour une population particulière puisque constituée uniquement par les assurés sociaux de la Canam dont le taux de couverture a longtemps été plus faible.

VI.3. Questions posées par la mise en œuvre d'un dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte en France

Pour qu'un programme de dépistage du CMV chez la femme enceinte soit mis en place, il faut qu'il ait démontré un rapport bénéfices/risques positif pour la population ciblée, que la prise en charge des femmes dépistées soit consensuelle, qu'il soit faisable pour le système de santé d'une part et acceptable pour la population ciblée.

VI.3.1. Évaluation du rapport bénéfices/risques du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte

— Synthèse des bénéfices et des risques

Les bénéfices identifiés dans les chapitres précédents et par les experts du groupe de travail sont :

- l'identification des femmes séronégatives afin de recommander les mesures d'hygiène visant à prévenir l'infection par le CMV ; mais certaines de ces mesures sont difficilement applicables et l'évaluation de leur faisabilité et de leur efficacité n'a pas été publiée en France ;
- le dépistage des séroconversions : celui-ci pourrait permettre d'améliorer le dépistage échographique des malformations fœtales en sensibilisant l'échographiste, et d'améliorer la prise en charge clinique des enfants à la naissance (diagnostic actif des complications à la naissance).

Les risques sont :

- une anxiété chez les femmes séronégatives en début de grossesse (risque de primo-infection pendant la grossesse) et en cas de diagnostic d'infection récente pendant la grossesse ;
- un risque d'IVG ou d'IMG non justifiées (difficulté d'interprétation de la sérologie, absence de signes de fœtopathie décelables à l'échographie, etc.) ;
- les complications de l'amniocentèse.

— Principes d'une modélisation des risques-bénéfices du dépistage de l'infection à CMV

Un arbre de décision permettrait d'évaluer l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte en France par rapport à l'absence de dépistage dans les quatre situations suivantes : histoire naturelle, découverte fortuite d'une anomalie échographique, dépistage systématique, dépistage dans une population à risque.

Un arbre de décision comprend des nœuds aléatoires (représentés par des cercles, ce sont des éléments aléatoires qui ne sont pas sous le contrôle du décideur), des nœuds de décision (représentés par des carrés, ce sont des choix du décideur) et des nœuds terminaux (représentés par des triangles, ce sont les conséquences de chaque trajet). Des probabilités sont associées aux nœuds aléatoires et une valeur numérique (appelée utilité et exprimée selon la perspective choisie pour l'analyse) est attribuée à chaque nœud terminal.

1. Situation de référence : histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV : arbre présenté *figure 4*.

Cet arbre décrivant l'histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV, il ne contient pas de nœud décisionnel.

Les nœuds terminaux de l'arbre sont constitués par :

- les nouveau-nés qui présenteront des séquelles graves ou modérées ;
- les nouveau-nés sans séquelle (infectés ou non)
- les fœtus avortés (FCS, décès néonatal et mort-né).

Pour cet arbre, les probabilités qui restent à préciser concernent :

- la fréquence des infections secondaires à CMV et de ses conséquences ;
- la fréquence de survenue des séquelles et des décès.

2. Dans les conditions de suivi prénatal de base existantes en 2004 en France, une infection congénitale à CMV est le plus souvent évoquée devant une anomalie échographique fœtale (section I.5).

Cette situation peut conduire à des interventions diagnostiques qui posent des problèmes de performances (sensibilité et spécificité) spécifiques :

- confirmation du diagnostic maternel par sérologie ;
- suivi échographique fœtal ;
- amniocentèse et diagnostic fœtal.

Cette situation peut également conduire à des décisions ou des événements modifiant l'histoire naturelle :

- demande d'IVG si l'âge gestationnel est inférieur à 12 semaines d'aménorrhée et en l'absence de diagnostic fœtal ;
- demande d'IMG si l'âge gestationnel est supérieur à 12 semaines d'aménorrhée ;
- fausse couche ou risque de contamination iatrogènes.

Pour cet arbre : les probabilités à préciser concernent les performances des différents tests et la probabilité de demande d'une IVG ou d'une IMG dans les différentes situations. Une étude des résultats anatomopathologiques des fœtus avortés permettrait d'estimer le pourcentage de fœtus présentant des signes d'infection à l'examen histologique.

3. Dans une situation de dépistage systématique prénatal dont la fréquence resterait à évaluer : une seule fois en début de grossesse ou une fois par trimestre ou plus, il y a également les mêmes interventions diagnostiques et des décisions qui peuvent modifier les issues de l'arbre (point précédent).
4. La proposition d'un dépistage individuel ciblé nécessiterait d'évaluer le rapport bénéfices/risques appliqué à la population à risque identifiée (section III) : femmes jeunes lors de la première grossesse, mère d'un enfant de moins de 3 ans gardé en crèche (population ciblée par les recommandations du CSHP), voire personnel de crèche. Le même arbre que précédemment pourrait être appliqué en y ajoutant en sus le problème de l'efficacité et de l'acceptabilité des mesures de prévention qui pour l'instant n'ont pas été démontrées.

— *Modélisation selon Peckham et al. (154)*

Dans une simulation de dépistage réalisée en Grande-Bretagne sur 200 000 femmes enceintes, Peckham *et al.* (154) ont calculé qu'il faudrait réaliser 400 amniocentèses puis pratiquer 160 IMG suite au diagnostic d'infection fœtale dans le cadre d'une primo-infection maternelle survenue avant 16 semaines de grossesse, pour éviter la naissance de 16 enfants porteurs d'un handicap sévère.

Les hypothèses du modèle étaient les suivantes :

- séroprévalence du CMV chez les femmes : 50 % ;
- risque de primo-infection : 1 % ;
- taux de transmission materno-fœtale : 40 % ;
- pourcentage d'enfants avec séquelle sévère après une primo-infection : 10 % ;
- pourcentage d'enfants avec séquelle modérée après une primo-infection : 10 % ;
- sensibilité des tests : diagnostic de l'infection maternelle par sérologie et fœtale par la réalisation d'une PCR sur liquide amniotique : 100 % (conditions idéales) ;
- les femmes acceptent tous les tests et demandent une IMG en cas d'infection fœtale.

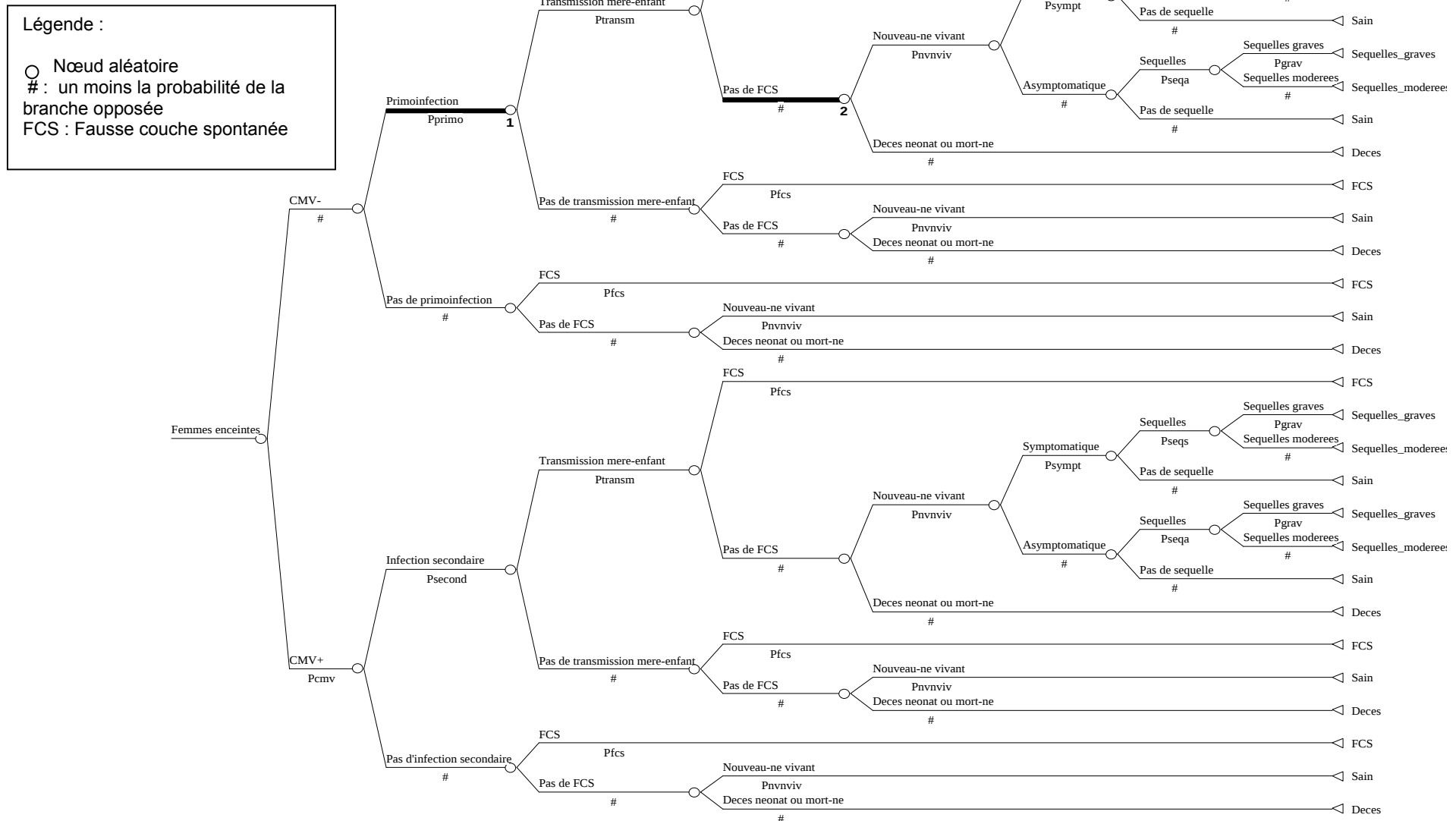
Si l'on applique ces hypothèses (pourcentages proches des chiffres moyens observés dans les études françaises) à la population de femmes enceintes en France (750 000/an), 3 750 amniocentèses seraient réalisées et 1 500 interruptions médicales de grossesses seraient pratiquées suite au diagnostic d'infection fœtale dans le cadre d'une primo-infection maternelle survenue avant 16 semaines de grossesse, pour éviter la naissance de 150 enfants porteurs d'un handicap sévère.

Dans un deuxième temps, Peckham *et al.* (154) ont réalisé la modélisation en prenant les performances suivantes pour le diagnostic fœtal : sensibilité : 100 % ; spécificité : 80 %. Parmi les 400 femmes enceintes avec une primo-infection et pour lesquelles une amniocentèse serait réalisée, le diagnostic de transmission materno-fœtale serait posé pour 208 femmes (dont 48 faux positifs) avec le risque de réaliser une IMG chez ces 208 femmes alors que le nombre de fœtus qui présenteront des séquelles graves serait de 16.

La modélisation de Peckham *et al.* ne présentait pas le risque de fausses couches iatrogènes de l'amniocentèse (estimé à 0,5-1 %), ni le pourcentage de demandes d'IVG en cas d'infection récente diagnostiquée en tout début de grossesse.

Si l'on reprend les hypothèses correspondant à la situation théorique idéale (tests avec performances parfaites) le nombre de fausses couches iatrogènes varierait entre 2 et 4 dans la situation anglaise *versus* 16 cas de séquelles graves, et entre 19 et 38 dans la situation française *versus* 150 cas de séquelles graves.

Figure 4. Arbre présentant l'histoire naturelle de l'infection congénitale à cytomégalovirus.



VI.3.2. Faisabilité

L'étude de la faisabilité d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte inclut différents facteurs :

- les modalités de recrutement : un sérodiagnostic proposé lors de la visite de déclaration de grossesse devrait permettre d'identifier la population ciblée. L'analyse du taux de participation potentiel n'a pas été réalisée dans ce rapport en l'absence de données sur cette question ;
- les modalités de suivi : les modalités de prise en charge en fonction des résultats devraient être définies : fréquence des tests chez les femmes séronégatives, autres tests sérologiques (recherche des IgM, mesure de l'avidité des IgG) en cas de test positif ;
- l'évaluation des compétences : l'interprétation des résultats sérologiques est difficile dans certains cas et la formation des professionnels pourra être nécessaire ;
- l'évaluation des ressources humaines nécessaires pour prendre en charge le dépistage et les actes diagnostiques qui en découlent (amniocentèse, consultation et suivi dans un centre de diagnostic prénatal, etc.).

VI.3.3. Acceptabilité du dépistage par la population cible

— *Dépistage sérologique*

- L'information initiale donnée devra être claire et complète, définie par les professionnels : un travail est en cours à l'Anaes sur l'information de la femme enceinte (non spécifique du dépistage).
- Dans l'hypothèse du seul ajout d'une sérologie pour la recherche du CMV aux autres sérologies réalisées en début de grossesse, celui-ci devrait être *a priori* acceptable par les femmes enceintes ; si le dépistage implique de renouveler le prélèvement à des rythmes différents de ceux réalisés par rapport au suivi de grossesse habituel, ni son acceptabilité ni les intervalles utiles entre prélèvements ne sont connus.
- La mise en œuvre d'un tel dépistage générerait une angoisse liée à l'attente des résultats et à l'incertitude de ses conséquences en cas de résultat positif comme cela a pu être observé dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 (150, 155), ou des anomalies anténatales (156).

— *Démarche diagnostique*

La mise en œuvre du dépistage sérologique devrait être précédée de l'élaboration d'une démarche consensuelle de diagnostic et de prise en charge en cas d'infection maternelle récente.

VI.3.4. Évaluation économique

L'évaluation du coût d'un programme de dépistage est prématurée en l'absence d'algorithme consensuel de prise en charge mais elle serait indispensable si un consensus apparaissait en faveur d'un programme de dépistage. Cette évaluation devra intégrer les coûts directs et indirects, médicaux et non médicaux, du dépistage et de ses conséquences (actes diagnostiques et participant à l'évaluation du pronostic : amniocentèse, ponction de sang foetal, imagerie, échographies supplémentaires).

VI.3.5. Questions juridiques

L'objectif de ce dossier n'est pas de faire la synthèse des questions juridiques très nombreuses soulevées par le diagnostic anténatal. L'évolution de la jurisprudence doit être surveillée ; les principaux dossiers concernent l'absence de dépistage de malformations fœtales par échographie, ce qui sort du cadre de ce sujet.

VI.3.6. Questions éthiques

La mise en œuvre d'un dépistage individuel systématique du CMV conduirait à des IMG alors que l'enfant serait né sain et sans séquelle ultérieure.

L'objet de ce rapport n'était pas d'analyser et débattre de l'ensemble des questions éthiques soulevées par le dépistage prénatal ; elles ont été analysées à l'occasion d'une revue publiée par l'Inserm en 2003 (149) : les débats de société concernent, entre autres, la prise en charge du handicap congénital, l'information des femmes sur les méthodes diagnostiques disponibles, la liberté individuelle face aux pratiques collectives, le recueil du consentement libre et éclairé (limites des examens, bénéfices et risques encourus), « la perte de chance d'avortement », l'attitude des médecins dans leurs relations avec les couples afin de respecter l'autonomie de décision des couples etc, etc. (149) .

Parmi les questions abordées dans le cadre du dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV interviennent :

- l'information médicale préalable sur le test sérologique, compte tenu des inconnues sur l'histoire de la maladie : les experts divergent sur le contenu de l'information à délivrer (cf. section VIII) ; G. Terrenoire soulignait la difficulté dans ces conditions de recueillir un consentement véritablement éclairé (149) ;
- l'information médicale et le soutien psychologique au cours de la démarche diagnostique en cas d'infection maternelle à CMV : lors de l'élaboration des recommandations professionnelles pour la « Conduite à tenir en cas de découverte anténatale d'une ventriculomégalie cérébrale », l'Anaes avait proposé une démarche d'information et d'accompagnement des patientes dans ce cas (156). Les conclusions du groupe de travail étaient les suivantes : « nécessité d'une information loyale, claire et appropriée, et primauté donnée à l'information orale ; l'information est à délivrer de manière progressive, au fur et à mesure de la disponibilité des examens et des consultations spécialisés, selon la receptivité des futurs parents et avec la participation des différents professionnels de santé qui interviennent dans la réalisation du bilan initial et du suivi ». Une réflexion analogue devrait être menée dans le cas de l'infection à CMV ;
- la difficulté d'évaluer le pronostic fœtal en cas d'infection maternelle et le risque d'avortement de fœtus éventuellement sain ;
- les difficultés d'interprétation des tests sérologiques dans certaines situations avec les conséquences potentielles d'une erreur d'interprétation.

La mise en œuvre d'un dépistage du CMV devrait être précédée d'une analyse de l'expérience accumulée suite aux débats et recommandations suscités par le dépistage de la trisomie 21 à l'aide des marqueurs sériques.

Conclusion du critère « Existence de modalités de mise en œuvre d'un programme »

En France, malgré l'absence de recommandations, les pratiques de dépistage individuel de l'infection maternelle à CMV existent et leur fréquence a augmenté entre 2001 et 2002.

La réalisation de modélisation des risques-bénéfices du dépistage, soit du statut sérologique en préconceptionnel, soit de l'infection à CMV pendant la grossesse, demanderait de connaître la probabilité de certains événements.

Les difficultés pratiques et les réflexions éthiques soulevées par la mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte sont principalement liées à la difficulté d'établir le pronostic fœtal en cas d'infection maternelle récente et à l'absence d'actions médicales autres que l'interruption de grossesse.

VII. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Aucun pays industrialisé ne recommande le dépistage du CMV en routine chez la femme enceinte.

Aux États-Unis, deux sociétés savantes ont publié ensemble des recommandations concernant le dépistage : l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) et l'AAP (*American Academy of Pediatrics*) (124) ont déclaré que :

- le dépistage des femmes ou des nouveau-nés est de peu d'utilité étant donné l'absence de vaccin et de traitement ;
- le dépistage devrait être limité aux femmes pour lesquelles on suspecte une exposition au CMV ;
- il n'est pas recommandé de dépister systématiquement le personnel des crèches.

Les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (137) conseillent de rechercher le CMV chez la femme enceinte devant un syndrome mononucléosique. Ils précisent qu'un dépistage du CMV peut être réalisé chez la femme enceinte pour connaître son statut vis-à-vis du CMV.

En Grande-Bretagne, le RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) (157) a publié en octobre 2003, à la demande du NICE (*National Institute for Clinical Excellence*), des recommandations qui sont similaires à celles des deux sociétés savantes américaines : il considère comme inapproprié le dépistage des femmes enceintes pour le CMV, notamment en raison de l'impossibilité de prédire quels enfants développeront des séquelles et étant donné l'absence de vaccin et de traitement préventif de la transmission materno-fœtale pendant la grossesse.

VIII. AVIS DES EXPERTS DU GROUPE DE TRAVAIL ET DU GROUPE DE LECTURE

VIII.1.1. Méthode

Les experts du groupe de travail se sont réunis à deux reprises et ont complété et enrichi l'analyse de la littérature réalisée. Un questionnaire a été envoyé aux experts du groupe de travail et du groupe de lecture : il est décrit en *Annexe 2*.

VIII.1.2. Avis des experts du groupe de travail et du groupe de lecture

— *Complément d'information sur les tests*

Des tests sont disponibles pour faire le diagnostic de séroconversion, et le diagnostic d'infection maternelle récente : la mesure de l'avidité des IgG permettrait de dater l'infection dans 75 % à 80 % des cas (infection récente ou ancienne), en revanche, il serait difficile, voire impossible de différencier une infection dite « ancienne » d'une infection secondaire. La formation des professionnels est nécessaire pour aider à l'interprétation des tests sérologiques.

— *Avis sur la recommandation d'un dépistage et la prise en charge*

Les propositions des experts du groupe de travail quant au dépistage et à la prise en charge des patientes ne sont pas consensuelles.

1. Dépistage :

- la plupart des experts considèrent qu'un dépistage systématique du CMV n'est pas justifié compte tenu des risques (méthodes invasives pour faire le diagnostic d'infection fœtale, nombre accru d'amniocentèses, existence de faux positifs et de faux négatifs, anxiété, etc.), de l'insuffisance de données sur les marqueurs pronostiques et sur le devenir des enfants infectés à la naissance, et de l'absence de traitement en 2004 ;
- le dépistage pourrait être ciblé à la population à risque qui n'est pas définie avec certitude (mais taille importante de la population, ce qui rejoint les questions précédentes) ;
- certains experts sont en faveur d'un dépistage en période préconceptionnelle afin de proposer des mesures de prévention (mesures d'hygiène) et un suivi orienté de la grossesse.

2. Prise en charge :

- en cas de sérologie réalisée pour un syndrome grippal suspect ou de signes échographiques conduisant au diagnostic d'infection maternelle, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge : soit surveillance échographique seule, soit diagnostic d'infection fœtale par amniocentèse et discussion de la réalisation d'une ponction de sang fœtal et surveillance échographique ;
- un diagnostic d'infection maternelle récente doit conduire à une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

3. Information à donner aux femmes enceintes :

les femmes enceintes devraient être informées des mesures d'hygiène universelles. Certains experts proposent en outre d'informer systématiquement les femmes enceintes sur le risque de l'infection au CMV. Le niveau d'information (risque d'infection à CMV, limites du diagnostic prénatal, complications des procédures diagnostiques, etc.) n'est pas consensuel.

IX. CONCLUSION

— *Analyse de la littérature permettant de répondre aux critères de l'OMS*

- Histoire de la maladie : la symptomatologie clinique de l'infection maternelle à CMV n'est pas spécifique ; le diagnostic sérologique de la primo-infection est possible. En cas d'infection fœtale, le nouveau-né peut être symptomatique ou non, et des séquelles peuvent apparaître des mois ou des années plus tard. La fréquence et la gravité de l'infection fœtale suite à une infection maternelle secondaire sont mal documentées (cf. ci-dessous).

- Importance du problème de santé publique : en France, 43,5 à 51,5 % des femmes enceintes sont séronégatives et 0,6 à 1,4 % des femmes font une primo-infection à CMV. L'incidence des infections secondaires est mal documentée. Parmi les nouveaux-nés vivants, la fréquence de transmission materno-fœtale est de 47,4 % [IC95 % : 24,5-71,1] dans la seule étude française disponible. La prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés n'est pas connue en France, elle est estimée à 0,5 % dans les pays industrialisés. La mortalité varie de 0 à 4,7 %. La fréquence et la gravité des séquelles sont mal documentées, en particulier des séquelles à long terme. Elles sont plus graves en cas d'infection symptomatique (6 à 24 % des cas) : 25 à 43,4 % de séquelles sévères chez les nouveaux-nés symptomatiques, et 8,6 % chez les nouveaux-nés asymptomatiques.
- Facteurs de risque associés à l'infection maternelle à CMV : des facteurs associés à une prévalence plus élevée de l'infection à CMV ont été identifiés : âge jeune (< 25 ans) et/ou célibataire lors de la première grossesse, niveau socio-économique bas. Le personnel de crèche et de garderie aurait une prévalence de séroconversion pour le CMV plus élevée. Mais le rôle de la profession comme facteur de risque d'infection congénitale à CMV n'a pas été démontré.
- Tests de dépistage : des tests permettant la recherche des IgG et des IgM anti-CMV sériques sont disponibles, mais il n'existe pas de test de référence et l'évaluation de leur performance est difficile. Ces tests permettent de préciser le statut sérologique de la femme enceinte ou d'appuyer le diagnostic d'infection maternelle récente inférieure à 3 mois (séroconversion, mesure de l'avidité des IgG). Ces tests ne sont pas invasifs. Ils sont simples d'utilisation (sur le plan technique), mais leur interprétation est difficile. Il est difficile voire impossible de faire le diagnostic d'infection secondaire.
- Existence d'une prévention ou de traitements efficaces : les mesures d'hygiène sont difficiles à appliquer et l'évaluation de leur efficacité n'a pas été publiée. Il n'existe pas de vaccin ni de traitement qui permettent de prévenir ou de traiter l'infection maternelle ou fœtale. En 2004, le diagnostic d'infection maternelle à CMV pose essentiellement la question de pratiquer une interruption médicale de grossesse (IMG). La prise en charge n'est pas consensuelle : soit amniocentèse pour faire le diagnostic d'infection fœtale et surveillance échographique si la grossesse est poursuivie, soit surveillance échographique seule. L'évaluation du pronostic est difficile.
- Modalités de mise en œuvre : l'évaluation du rapport bénéfices/risques nécessiterait une modélisation qui prenne en compte les fréquences des décès et des séquelles, et les fréquences des complications liées aux gestes invasifs réalisés ainsi que la performance des tests. La mise en œuvre d'un dépistage soulève des difficultés pratiques et éthiques liées principalement à l'absence d'action médicale autre que l'interruption de grossesse.

Conclusion : compte tenu de certaines inconnues sur l'histoire naturelle de la maladie (fréquence des infections secondaires chez la mère et conséquences pour le fœtus et l'enfant, incidence des séquelles tardives), de l'absence de traitement préventif ou curatif chez la mère, et des risques (complications de l'amniocentèse, nombre accru de demandes d'interruption de grossesse, anxiété), le dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes ou le dépistage ciblé sur une population à risque ne sont pas recommandés en 2004. L'information concernant les mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes.

X. PERSPECTIVES

D'autres informations seront prises en compte ou pourraient faire l'objet de recherches ultérieures.

X.1. Études en projet

Deux études sont en projet en juin 2004 :

- une étude réalisée avec l'Institut de veille sanitaire (début planifié courant 2004, résultats attendus pour 2005) : l'objectif principal est d'estimer l'incidence annuelle des primo-infections maternelles à CMV donnant lieu à une contamination fœtale et diagnostiquée pendant la grossesse (pas de mise en place d'un dépistage systématique pour l'étude) et l'incidence des diagnostics d'infection congénitale à CMV posés à la naissance. Les objectifs secondaires sont de décrire les pratiques actuelles (en matière de dépistage, diagnostic, prise en charge, devenir des grossesses). Cette étude portera également sur le rôle de la présence d'un enfant de moins de 3 ans à la maison et de son mode de garde ainsi que le rôle d'une exposition professionnelle à des enfants de moins de 3 ans ;
- un essai clinique évaluant l'efficacité virologique du valaciclovir sur les fœtus infectés (mesure de la charge virale).

X.2. Actions proposées

- Conduite à tenir en cas de découverte d'une séroconversion chez une femme enceinte : des recommandations de pratiques cliniques devraient être élaborées en France pour qu'un consensus soit établi en cas de séroconversion découverte suite à une sérologie CMV prescrite sur des signes cliniques ou échographiques (voire à la demande des patientes [avis d'experts du groupe de travail]). De même, la place de la sérologie dans le cadre du bilan diagnostique d'anomalies échographiques doit être précisée.
- Conduite à tenir en cas de diagnostic d'infection fœtale : les modalités d'évaluation du pronostic, de suivi anténatal, ainsi que l'information et l'accompagnement des parents nécessiteraient d'être formalisées afin d'aider les professionnels dans la prise en charge de ces patientes et de leurs familles.
- Évaluation de la faisabilité et de l'efficacité des mesures d'hygiène, dans la population générale et dans la sous-population des femmes à risque professionnel.
- Information de la femme enceinte : dans le cadre du travail sur l'information de la femme enceinte en cours à l'Anaes, les recommandations concernant l'hygiène pendant la grossesse devront prendre en compte les facteurs de risque d'infection à CMV. Le contenu de l'information aura été validé par les experts concernés.

X.3. Autres études proposées

D'autres questions de recherche clinique sur le thème du CMV méritent d'être posées.

Des essais cliniques devraient être menés avec les thérapeutiques antivirales pouvant être administrées pendant la grossesse.

Une étude chez les nouveau-nés (dépistage à la naissance par examen des urines) avec un suivi à long terme des nouveau-nés infectés : description des formes symptomatiques et asymptomatiques, estimation de la prévalence de l'infection néonatale en France, de la fréquence et de la gravité des séquelles, comparaison de l'examen clinique néonatal avec les données de l'échographie anténatale. Cette étude pourrait être réalisée prioritairement dans les départements où il existe un registre des handicaps de l'enfant.

Une étude prospective et centralisée des fœtus avortés afin de connaître le pourcentage d'atteintes cérébrales, le bilan anatomopathologique exact, la chronologie des lésions, les données comparatives par rapport à l'échographie, en fonction de la durée d'évolution *in utero* avant la demande d'IMG.

La surveillance des interruptions médicales de grossesse pour motif d'infection à CMV au niveau national permettrait d'identifier les pratiques en France et les dérives éventuelles. Des travaux devraient être réalisés sur les infections secondaires pour évaluer le taux d'infection fœtale chez la femme séropositive en début de grossesse.

ANNEXE 1. TEST D'AVIDITÉ DES IgG ANTI-CMV

Tableau. Interprétation de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV selon le réactif utilisé.

Nom du réactif	Fabricant	Interprétation
Vidas CMV IgG avidity *	BioMérieux	- Un indice supérieur ou égal à 0,80 permet d'exclure une infection récente de moins de 3 mois. - Un indice inférieur à 0,80 ne permet pas d'exclure une primo-infection récente de moins de 3 mois.
Liaison CMV IgG avidity*	Dia Sorin	- Indice d'avidité < 0,2, avidité faible, suggère l'hypothèse d'une infection de moins de 3 mois. - Indice d'avidité $\geq 0,2 < 0,3$, avidité modérée, ne permet pas de conclure. - Indice d'avidité $\geq 0,3$ peut exclure une infection de moins de 3 mois.
Enzygnost Avidity Reagent†	Dade Behring	- Indice d'avidité ≥ 40 % : exclusion d'une infection de moins de 4 mois. - Indice d'avidité ≤ 40 % : infection de moins de 4 mois possible.
Avidité "maison"	Hôpital Antoine Béchère	- Indice d'avidité < 30 % : infection de moins de 3 mois. - Indice d'avidité ≥ 30 % < 50 % : en faveur d'une infection de moins de 3 mois. - Indice d'avidité ≥ 50 % < 70 % : nouveau prélèvement demandé pour suivre la cinétique de l'avidité - ≥ 70 % : infection de plus de 3 mois.

* marquage CE

† pas de marquage CE. Pour l'instant, agrément de l'Afssaps. Ce réactif est peut-être appelé à disparaître.

ANNEXE 2. QUESTIONNAIRE ENVOYÉ AUX GROUPES DE TRAVAIL ET DE LECTURE

I. GRILLE DES QUESTIONS

Pour chacune des questions décrites dans le paragraphe suivant, les experts devaient répondre :

- soit selon une cotation de 1 à 9 (1 pas d'accord / 9 tout à fait d'accord) (questions 1 à 8)

Êtes-vous d'accord avec cette conclusion : notez de 1 (pas d'accord) à 9 (tout à fait d'accord)

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Pas d'accord

Tout à fait d'accord

Si vous n'êtes pas d'accord, préciser et justifier pourquoi

.....

- soit en cochant les cases correspondant à la (ou les) réponse(s) choisie(s) (question 9) et en rédigeant des commentaires éventuels.

II. QUESTIONS

1) Histoire naturelle de la maladie

Question 1 : L'histoire naturelle de la maladie n'est pas complètement connue

2) Importance du problème de santé publique

Question 2 : L'infection à CMV de la femme enceinte est un problème de santé dont l'ampleur est mal évaluée

3) Facteurs de risque associés au développement de la maladie

Question 3 : Des facteurs de risque associés au développement de l'infection chez la mère ont été identifiés

4) Existence de traitement et prise en charge de la maladie

Question 4 : Les mesures de prévention primaire (hygiène) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en France en pratique courante

5) Modalités de mise en œuvre

Question 5 : La mise en œuvre d'un dépistage de l'infection à CMV nécessiterait des travaux complémentaires

6) Conclusions

Conclusion 1 : (question 6) : le dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte n'est pas recommandé

Conclusion 2 : (question 7) : dans l'état actuel des connaissances, le dépistage systématique du CMV en préconceptionnel est prématuré

Conclusion 3 : (question 8) : dans l'état actuel des connaissances, le dépistage systématique du CMV ciblé sur des populations à risque est prématuré

7) Propositions sur l'information de la femme enceinte

Question 9 :

Cocher les cases correspondant à une réponse positive

➤ L'information de la femme enceinte devrait :

- être limitée aux mesures d'hygiène universelles
- être accompagnée des recommandations du CSHP
- être accompagnée d'une information sur les risques liés au CMV

RÉFÉRENCES

1. Audibert F. Faut-il proposer un dépistage systématique de l'infection à cytomégalo­virus pendant la grossesse. *J Gynécol Obstét Biol Reprod* 2003;32(Suppl 1):50-5.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
3. Mirlesse V, Jacquemard F, Daffos F. Embryofoetopathies. In: *Encyl Méd Chir, Pédiatrie*. Paris: Elsevier; 1996. p. 19.
4. American Public Health Association. Cytomegalovirus infections. In: Chin J, editor. *Control of communicable diseases manual*. 17 ed. Washington DC: American Public Health Association; 2000. p. 138-41.
5. Mazon MC, Alain S. Infections à cytomégalo­virus. In: *Encyl Méd Chir, Maladies infectieuses*. Paris: Elsevier, Editions Scientifiques et Médicales; 2001. p. 18.
6. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344(18):1366-71.
7. Robert PY, Traccard I, Adenis JP, Denis F, Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the "stair primers" PCR method: prospective study of 93 patients. *J Med Virol* 2002;66(4):506-11.
8. Pass RF, Stagno S, Dworsky ME, Smith RJ, Alford CA. Excretion of cytomegalovirus in mothers: observations after delivery of congenitally infected and normal infants. *J Infect Dis* 1982;146(1):1-6.
9. Pass RF, Hutto C. Group day care and cytomegaloviral infections of mothers and children. *Rev Infect Dis* 1986;8(4):599-605.
10. Nelson DB, Peckham CS, Pearl KN, Chin KS, Garrett AJ, Warren DE. Cytomegalovirus infection in day nurseries. *Arch Dis Child* 1987;62(4):329-32.
11. Bresson JL, Clavequin MC, Mazon MC, Mengelle C, Scieux C, Segondy M, et al. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. *Hum Reprod* 2003;18(9):1881-6.
12. Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou C, Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1566-70.
13. Griffiths PD, Baboonian C, Rutter D, Peckham C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(2):135-40.
14. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289(8):1008-11.
15. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S. Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999;31(5):443-57.
16. Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection: on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. *Scand J Infect Dis* 1983;15(2):129-38.
17. Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L, Holmqvist R, Lernmark B, et al. Congenital cytomegalovirus infection and disease in Sweden and the relative importance of primary and secondary maternal infections. Preliminary findings from a prospective study. *Scand J Infect Dis* 1984;16(2):129-37.
18. Bello C, Whittle H. Cytomegalovirus infection in Gambian mothers and their babies. *J Clin Pathol* 1991;44(5):366-9.
19. Natali A, Valcavi P, Medici MC, Dieci E, Montali S, Chezzi C. Cytomegalovirus infection in an Italian population: antibody prevalence, virus excretion and maternal transmission. *New Microbiol* 1997;20(2):123-33.
20. Gratacap Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998;14(2):147-52.
21. Harris S, Ahlfors K, Ivarsson S, Lernmark B, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 1984;5(6):352-5.
22. Nankervis GA, Kumar ML, Cox FE, Gold E. A prospective study of maternal cytomegalovirus infection and its effect on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(4):435-40.

23. Schopfer K, Lauber E, Krech U. Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of mothers infected before pregnancy. *Arch Dis Child* 1978;53(7):536-9.
24. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1977;296(22):1254-8.
25. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):658-60.
26. Bodeus M, Van Ranst M, Bernard P, Hubinont C, Goubau P. Anticytomegalovirus IgG avidity in pregnancy: a 2-year prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(6):362-6.
27. Kumar ML, Gold E, Jacobs IB, Ernhart CB, Nankervis GA. Primary cytomegalovirus infection in adolescent pregnancy. *Pediatrics* 1984;74(4):493-500.
28. Preece PM, Blount JM, Glover J, Fletcher GM, Peckham CS, Griffiths PD. The consequences of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Dis Child* 1983;58(12):970-5.
29. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn* 1999;19(4):314-7.
30. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):881-8.
31. Lasry S, Deny P, Asselot C, Rauzy M, Boucher J, Guyot C, et al. Interstrain variations in the cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B gene sequence among CMV-infected children attending six day care centers. *J Infect Dis* 1996;174(3):606-9.
32. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985;313(20):1270-4.
33. Adler SP. Cytomegalovirus transmission and child day care. *Adv Pediatr Infect Dis* 1992;7:109-22.
34. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(8):590-4.
35. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;186(4):553-7.
36. Griffiths PD, Campbell-Benzie A, Heath RB. A prospective study of primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87(4):308-14.
37. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):428-33.
38. Guibaud L, Attia-Sobol J, Buenerd A, Foray P, Jacquet C, Champion F, et al. Focal sonographic periventricular pattern associated with mild ventriculomegaly in foetal cytomegalic infection revealing severe cerebral damage in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2004;24:In Press.
39. Malingier G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Waternberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(1):28-32.
40. Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirol* 1998;41(4-5):158-62.
41. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326(10):663-7.
42. Larke RP, Wheatley E, Saigal S, Chernesky MA. Congenital cytomegalovirus infection in an urban Canadian community. *J Infect Dis* 1980;142(5):647-53.
43. Ramsay ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991;66(9):1068-9.
44. Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, Taber LH, Catlin FI, Weaver TG. Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. *Am J Dis Child* 1982;136(10):902-5.
45. Fang F, Dong YS. Effects of cytomegalovirus hepatitis on growth, development and nervous system of infants. A follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 1991;104(2):138-41.
46. Buchheit J, Marshall GS, Rabalais GP, Dobbins GJ. Congenital cytomegalovirus disease in the Louisville area: a significant public health problem. *J Ky Med Assoc* 1994;92(10):411-5.
47. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(2):93-9.

48. Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. MMWR CDC Surveill Summ 1992;41(2):35-9.
49. Deorari AK, Broor S, Maitreyi SR, Agarwal D, Kumar H, Paul VK, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcome of intrauterine infections in neonates. J Trop Pediatr 2000;46(3):155-9.
50. Tsai CH, Tsai FJ, Shih YT, Wu SF, Liu SC, Tseng YH. Detection of congenital cytomegalovirus infection in Chinese newborn infants using polymerase chain reaction. Acta Paediatr 1996;85(10):1241-3.
51. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 2002;110(4):762-7.
52. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Infect Dis J 2000;19(6):505-10.
53. Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. J Am Optom Assoc 1996;67(5):273-8.
54. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 1997;89(5 Pt 1):763-7.
55. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr 2001;138(3):325-31.
56. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2000;183(2):476-82.
57. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfield P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 2001;97(3):443-8.
58. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1997;99(3):409-14.
59. Berge P, Stagno S, Federer W, Cloud G, Foster J, Utermohlen V, et al. Impact of asymptomatic congenital cytomegalovirus infection on size at birth and gestational duration. Pediatr Infect Dis J 1990;9(3):170-5.
60. Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. Clin Infect Dis 1995;20(3):665-70.
61. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. J Aapos 2000;4(2):110-6.
62. Schlesinger Y, Halle D, Eidelman AI, Reich D, Dayan D, Rudensky B, et al. Urine polymerase chain reaction as a screening tool for the detection of congenital cytomegalovirus infection. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88(5):F371-4.
63. Bale JF, Bray PF, Bell WE. Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. Pediatr Neurol 1985;1(1):42-7.
64. Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR, Zimmerman RA. Lissencephaly-pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. J Child Neurol 1991;6(2):109-14.
65. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics 1992;90(6):862-6.
66. Wen LZ, Xing W, Liu LQ, Ao LM, Chen SH, Zeng WJ. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2002;79(2):111-6.
67. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15(4):703-15.
68. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? J Pediatr 1999;135(1):60-4.
69. 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;11(5):283-90.
70. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics 1999;104(1 Pt 1):55-60.
71. Peckham CS, Stark O, Dudgeon JA, Martin JA, Hawkins G. Congenital cytomegalovirus infection: a cause of sensorineural hearing loss. Arch Dis Child 1987;62(12):1233-7.

72. Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, Gaev L, Abel V, Scheiner B. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1976;295(9):468-70.
73. Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982;136(10):896-901.
74. Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997;99(6):800-3.
75. Boesch C, Issakainen J, Kewitz G, Kikinis R, Martin E, Boltshauser E. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol* 1989;19(2):91-3.
76. Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* 1993;123(5):779-82.
77. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, Dahle AJ, McCollister FP, Mohindra I, et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977;59(5):669-78.
78. Gratacap Cavallier B, Morand P, Dutertre N, Bosson JL, Baccard Longere M, Jouk PS, et al. Infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte : étude séro-épidémiologique prospective chez 1 018 femmes en Isère. *J Gynécol Obstét Biol Reprod (Paris)* 1998;27(2):161-6.
79. 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 Clin Virol* 2001;21(1):47-55.
80. Hizel S, Parker S, Onde U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection among children and females in Ankara, Turkey, 1995. *Pediatr Int* 1999;41(5):506-9.
81. Kamada M, Komori A, Chiba S, Nakao T. A prospective study of congenital cytomegalovirus infection in Japan. *Scand J Infect Dis* 1983;15(3):227-32.
82. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walms BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1189-95.
83. Tookey PA, Ades AE, Peckham CS. Cytomegalovirus prevalence in pregnant women: the influence of parity. *Arch Dis Child* 1992;67(7 Spec No):779-83.
84. Wong A, Tan KH, Tee CS, Yeo GS. Seroprevalence of cytomegalovirus, toxoplasma and parvovirus in pregnancy. *Singapore Med J* 2000;41(4):151-5.
85. El-Nawawy A, Soliman AT, el Azzouni O, Amer el S, Karim MA, Demian S, et al. Maternal and neonatal prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus (CMV) antibodies and hepatitis-B antigens in an Egyptian rural area. *J Trop Pediatr* 1996;42(3):154-7.
86. Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y, Piver P, Duffetelle B, Delpeyroux C, et al. [Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: epidemiological study on 1100 women at Limoges]. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45(6):453-61.
87. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand* 1982;71(1):109-13.
88. Andersen HK, Brostrom K, Hansen KB, Leerhoy J, Pedersen M, Osterballe O, et al. A prospective study on the incidence and significance of congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr Scand* 1979;68(3):329-36.
89. Barbi M, Binda S, Primache V, Clerici D. Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group. *Eur J Epidemiol* 1998;14(8):791-6.
90. Murph JR, Souza IE, Dawson JD, Benson P, Petheram SJ, Pfab D, et al. Epidemiology of congenital cytomegalovirus infection: maternal risk factors and molecular analysis of cytomegalovirus strains. *Am J Epidemiol* 1998;147(10):940-7.
91. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougatef A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med* 1999;27(2):116-21.
92. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Folsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis* 2000;32(2):137-42.
93. Luchsinger V, Suarez M, Schultz R, Barraza P, Guzman M, Terrada L, et al. [Incidence of congenital cytomegalovirus infection in newborn infants of different socioeconomic strata]. *Rev Med Chil* 1996;124(4):403-8.
94. Cans C, Guillem P, Fauconnier J, Rambaud P, Jouk PS. Disabilities and trends over time in a French county, 1980-91. *Arch Dis Child* 2003;88(2):114-7.

95. Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, et al. Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104(5):674-9.
96. Kashden J, Frison S, Fowler K, Pass RF, Boll TJ. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19(4):254-9.
97. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997;130(4):624-30.
98. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(1):39-42.
99. Temple RO, Pass RF, Boll TJ. Neuropsychological functioning in patients with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21(6):417-22.
100. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Renmarker K. Risk of cytomegalovirus infection in nurses and congenital infection in their offspring. *Acta Paediatr Scand* 1981;70(6):819-23.
101. Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. Epidemiology of cytomegaloviral infection in a heterogeneous population of pregnant women. *J Infect Dis* 1985;152(2):249-56.
102. Pass RF, Hutto C, Lyon MD, Cloud G. Increased rate of cytomegalovirus infection among day care center workers. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(7):465-70.
103. Fowler KB, Pass RF. Sexually transmitted diseases in mothers of neonates with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 1991;164(2):259-64.
104. Preece PM, Tookey P, Ades A, Peckham CS. Congenital cytomegalovirus infection: predisposing maternal factors. *J Epidemiol Community Health* 1986;40(3):205-9.
105. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;168(3):552-6.
106. Tookey P, Logan S. Occupational risk of cytomegalovirus. *Rev Med Microbiol* 1994;5(1):33-38.
107. Dobbins JG, Adler SP, Pass RF, Bale JF, Grillner L, Stewart JA. The risks and benefits of cytomegalovirus transmission in child day care. *Pediatrics* 1994;94(6 Pt 2):1016-8.
108. Murph JR, Baron JC, Brown CK, Ebelhack CL, Bale JF. The occupational risk of cytomegalovirus infection among day-care providers. *Jama* 1991;265(5):603-8.
109. Adler SP. Nosocomial transmission of cytomegalovirus. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2):239-46.
110. Flowers RH, Torner JC, Farr BM. Primary cytomegalovirus infection in pediatric nurses: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;9(11):491-6.
111. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. *N Engl J Med* 1989;321(19):1290-6.
112. Leroux MC, Reinert P, Boucher J, Lasry S. [Diffusion of cytomegalovirus in infant nurseries]. *Arch Pediatr* 2002;9 Suppl 2:271s-273s.
113. Revello MG, Percivalle E, Gerna G. Immunoglobulin M to the membrane of uninfected fibroblasts in primary human cytomegalovirus infections. *Microbiologica* 1986;9(2):127-38.
114. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Résultats de la réévaluation des réactifs de détection des anticorps anti-CMV IgG et totaux. Available at: <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/reactif/cmv.htm>. Accessed 09/01/2004.
115. Eggers M, Metzger C, Enders G. Differentiation between acute primary and recurrent human cytomegalovirus infection in pregnancy, using a microneutralization assay. *J Med Virol* 1998;56(4):351-8.
116. Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM, Grangeot-Keros L. Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(2):429-31.
117. Lazzarotto T, Galli C, Pulvirenti R, Rescaldani R, Vezzo R, La Gioia A, et al. Evaluation of the Abbott AxSYM cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) assay in conjunction with other CMV IgM tests and a CMV IgG avidity assay. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(1):196-8.
118. Ruellan-Eugene G, Barjot P, Campet M, Vabret A, Herlicoviez M, Muller G, et al. Evaluation of virological procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection: avidity of IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum. *J Med Virol* 1996;50(1):9-15.

119. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, et al. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997;175(4):944-6.
120. Bodeus M, Feyder S, Goubau P. Avidity of IgG antibodies distinguishes primary from non-primary cytomegalovirus infection in pregnant women. *Clin Diagn Virol* 1998;9(1):9-16.
121. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, et al. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol* 2000;13(1):137-41.
122. Verdoni L, Parent du Châtelet I, Lévy-Bruhl D. Pratiques et diagnostics des laboratoires concernant les détections de séroconversion au cytomégalo­virus (CMV) pendant la grossesse : rapport d'enquête. Paris: Institut de veille sanitaire; 2004.
123. Daiminger A, Bader U, Enders G. An enzyme linked immunoassay using recombinant antigens for differentiation of primary from secondary or past CMV infections in pregnancy. *J Clin Virol* 1998;11(2):93-102.
124. American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. Washington, DC: American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2002.
125. Pass R, Weber D, Whitley RJ. Recommendations from the International Herpes Management Forum, Management strategies workshop and 7th annual meeting : herpesvirus infections in pregnancy; 1999.
126. Pass RF, Duliege AM, Boppana S, Sekulovich R, Percell S, Britt W, et al. A subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis* 1999;180(4):970-5.
127. Neff BJ, Weibel RE, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR, Plotkin SA, et al. Clinical and laboratory studies of live cytomegalovirus vaccine Ad-169. ndidate cytomegalovirus strain for human vaccination. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;160(1):32-7.
128. Fleisher GR, Starr SE, Friedman HM, Plotkin SA. Vaccination of pediatric nurses with live attenuated cytomegalovirus. *Am J Dis Child* 1982;136(4):294-6.
129. Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus disease-20 years is long enough. *N Engl J Med* 1992;326(10):702-3.
130. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal viral and parasitic infections. ACOG practice bulletin : Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists 2000;20:1-13.
131. Boylard EA, Tablan OC, Williams WW, Pearson ML, Shapiro CN, Deitchman SD. Guideline for infection control in healthcare personnel. Centers for disease control and prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:407-63.
132. Finney JW, Miller KM, Adler SP. Changing protective and risky behaviors to prevent child-to-parent transmission of cytomegalovirus. *J Appl Behav Anal* 1993;26(4):471-2.
133. Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(3):240-6.
134. Goffinet F. VI^{es} journées scientifiques de Réseau Sécurité Naissance : Contre un dépistage systématique du cytomégalo­virus pendant la grossesse (en l'état actuel des connaissances). Available at: http://www.reseau-naissance.com/rsn_journee_2002.html#cmv_contre. Accessed 09/01/04.
135. Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002;57(4):245-56.
136. Emery VC, Sabin C, Feinberg JE, Grywacz M, Knight S, Griffiths PD. Quantitative effects of valacyclovir on the replication of cytomegalovirus (CMV) in persons with advanced human immunodeficiency virus disease: baseline CMV load dictates time to disease and survival. The AIDS Clinical Trials Group 204/Glaxo Wellcome 123-014 International CMV Prophylaxis Study Group. *J Infect Dis* 1999;180(3):695-701.
137. National Center for Infectious Diseases (CDC). Cytomegalovirus (CMV) infection. 26/10/2002. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/cmv.htm>. Accessed 09/01/2004.
138. Salmi L-R. Lecture critique et rédaction médicale scientifique. Comment lire, rédiger et publier une étude clinique ou épidémiologique. Paris: Elsevier; 1998.
139. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21(5):362-77.
140. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137(1):90-5.

141. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):909-14.
142. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1998;36(12):3540-4.
143. Revello MG, Sarasini A, Zavattoni M, Baldanti F, Gerna G. Improved prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection by a modified nested polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998;56(1):99-103.
144. Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, et al. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1767-72.
145. Jacquemard F. V^{es} journées scientifiques de Réseau Sécurité Naissance. Prise en charge des infections materno-fœtales à cytomégalo­virus. Available at: http://www.reseau-naissance.com/rsn_journee_2002.html#cmv_pour. Accessed 09/01/2004.
146. Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, Engele H, Rosegger H, Schalk A, et al. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 2002;25 Suppl 3:S81-7.
147. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection : Results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997;175(5):1080-1086.
148. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143(1):16-25.
149. Questions en santé publique. Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Paris: Éditions Inserm; 2003.
150. Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and unacknowledged ethical dilemmas. *Soc Sci Med* 2003;56(10):2045-57.
151. Roegiers L, Hubinont C. Décision en médecine fœtale : le cas du cytomégalo­virus. Paris: John Libbey Eurotext; 2004.
152. Benachi A, Picone O, Dumez Y. Infection à CMV : quand proposer une interruption médicale de grossesse ? *Gynécol Obstét Fertil* 2003;31(6):521-4.
153. Stratégies de dépistage. Dépistage des fœtopathies infectieuses : cytomégalo­virus. In: Dommergues M, Aymé S, Janiaud P, Seror V, editors. Questions en santé publique. Diagnostic prénatal : pratiques et enjeux. Paris: Éditions Inserm; 2003. p. 243-251.
154. Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001;8(3):119-24.
155. Grimes DA, Snively GR. Patients' understanding of medical risks: implications for genetic counseling. *Obstet Gynecol* 1999;93(6):910-4.
156. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Conduite à tenir lors de la découverte anténatale d'une ventriculomégalie cérébrale. www.anaes.fr, 30/08/2004.
157. National collaborating centre for women's and children's health. Antenatal routine care for the healthy pregnant women. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists press. October 2003. Available at: http://www.rcog.org.uk/resources/public/antenatal_care_summary.pdf. Accessed 09/01/04.