

REVUES GÉNÉRALES

Obstétrique

Vers un dépistage systématique du CMV en début de grossesse

RÉSUMÉ : L'infection materno-fœtale à cytomégalovirus (CMV) est la cause non héréditaire la plus fréquente de troubles neurosensoriels chez l'enfant. On observe une prévalence de nouveau-nés infectés de 0,5 à 1 % dans les pays développés. Malgré un taux élevé de séroconversion pendant la grossesse, la HAS conclut en 2004 à l'absence d'indication d'un dépistage systématique. Depuis, les connaissances sur l'infection à CMV ont nettement progressé.

L'objectif de cet article est de reprendre les avantages et les inconvénients d'une politique de dépistage systématique du CMV, avec comme repère les critères définis par l'OMS. Les arguments contre le dépistage développés à l'époque tombent les uns après les autres. L'Allemagne a franchi le cap du dépistage systématique institutionnel. D'autres pays (Italie, Belgique) le pratiquent largement. En France, en l'absence de traitement, le dépistage n'est toujours pas recommandé de façon institutionnelle.

Cependant, l'information des couples sur les conseils d'hygiène doit être diffusée, conformément aux recommandations du CNGOF en juillet 2015, qui reprennent ce qui avait déjà été dit en 2004.



→ O. PICONE¹, M. DAHAN¹,
C. VAULOUP-FELLOUS²

¹ Service de Gynécologie-obstétrique
et Médecine de la Reproduction,
Hôpital Foch, SURESNES.

² Laboratoire de Virologie,
Hôpitaux universitaires Paris-Sud,
Faculté de Médecine Bicêtre,
Université Paris-Sud,
Université Paris-Saclay.

Lors de l'été 2015, l'histoire d'un père ayant perdu son enfant suite à une infection congénitale à CMV a fait le "buzz" sur Internet. Cette histoire bien douloureuse a suscité un grand émoi, et repose des questions concernant l'infection à CMV, notamment sur son dépistage. En 2014, dans un numéro précédent de *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, nous étions revenus sur la prévention et la prise en charge de l'infection à CMV.

L'objectif de cet article est désormais de faire le point sur la question du dépistage. Ce sujet est hautement sensible et ne manque jamais de susciter un grand nombre de réactions, parfois virulentes. Nous allons revoir point par point les avantages et les inconvénients d'une politique de dépistage, notamment en mettant en évidence ce qui a changé,

ou pas, depuis les recommandations de l'ANAES de 2004.

Les arguments en faveur d'un dépistage systématique

Les critères de recours au dépistage selon l'OMS, publiés en 1970, sont précis et peuvent être regroupés dans les huit points suivants [1] :

- la maladie constitue un problème de santé publique ;
- des moyens appropriés de dépistage et de diagnostic sont disponibles ;
- la maladie est décelable précocement ;
- un traitement d'efficacité démontrée est disponible ;
- le test utilisé est acceptable pour la population ;

- l'histoire naturelle de la maladie est connue;
- le coût socioéconomique est en faveur du dépistage;
- il existe une prévention efficace.

1. La maladie constitue un problème de santé publique ?

OUI : en France, la séroprévalence chez l'adulte se situe aux alentours de 50 %, et l'incidence de l'infection à CMV chez des femmes enceintes antérieurement séronégatives varie entre 0,2 et 4 %. De plus, 0,5 à 1 % des nouveau-nés naissent infectés par le CMV [2]. Il s'agit de l'infection congénitale la plus fréquemment rencontrée dans les pays développés et la deuxième cause de troubles auditifs chez les enfants (25 % des surdités néonatales et 36 % des surdités de l'enfant). Par ailleurs, bien d'autres conséquences peuvent être observées et potentiellement graves : retard psychomoteur, décès *in utero* ou néonataux [3]. Aux États-Unis, le CDC a montré que le CMV est responsable davantage de séquelles à long terme que bien d'autres agents infectieux (rubéole, toxoplasmose, *Listeria*), mais aussi devant le syndrome d'alcoolisme fœtal ou la trisomie 21.

2. Des moyens appropriés de dépistage et de diagnostic sont-ils disponibles ?

OUI et NON :

>>> OUI pour le dépistage de la primo-infection maternelle, le diagnostic pré- et postnatal. Le diagnostic de la primo-infection maternelle repose le plus souvent sur la réalisation de sérologies CMV IgG et IgM auxquelles est associée la mesure de l'indice d'avidité des IgG en cas d'IgM positive. La mesure de l'avidité permet de confirmer ou d'exclure une primo-infection récente. Le diagnostic prénatal est réalisé par la recherche directe par PCR du CMV dans le liquide amniotique. Si la ponction

de liquide amniotique est effectuée au moins 6 semaines après la date de l'infection maternelle et après 21 SA, ou dès la constatation des anomalies échographiques, ce diagnostic a une spécificité et une sensibilité de l'ordre de 100 % [4]. Le diagnostic postnatal repose sur la recherche directe du virus dans les urines par PCR, et a également une spécificité et une sensibilité de l'ordre de 100 %.

>>> NON pour le diagnostic des infections maternelles secondaires pour lesquelles on ne dispose pas de marqueurs biologiques fiables.

3. La maladie est-elle décelable précocement ?

OUI : le diagnostic de primo-infection maternelle permet de cibler une population à plus haut risque de complication et de faire un suivi spécifique. Le résultat positif d'une PCR CMV sur liquide amniotique, prélevée par amniocentèse, entraîne une augmentation de la surveillance échographique et un diagnostic précoce des formes graves pouvant justifier d'une IMG si le couple le demande. À la naissance, un diagnostic fiable est disponible, et permettra un suivi pédiatrique adapté en cas d'infection congénitale confirmée. Ce suivi, y compris chez les enfants asymptomatiques, est indispensable dans la mesure où certaines affections telles que les troubles auditifs peuvent apparaître plus tardivement. Ce suivi des enfants infectés asymptomatiques permet un diagnostic précoce des troubles auditifs et une prise en charge qui en améliore le pronostic.

4. Un traitement d'efficacité démontrée est-il disponible ?

NON et OUI :

>>> NON pour le traitement en anténatal, qui reste un point délicat à l'heure actuelle. De nombreuses publications,

depuis les recommandations de 2004, laissent à penser qu'il peut y avoir un effet positif des immunoglobulines spécifiques en prévention de la transmission mère-fœtus et/ou en traitement des fœtus infectés. Toutefois, si quelques études (ou *case report*) rapportent des résultats très prometteurs, les rares études randomisées *versus* placebo n'apportent pas de niveau de preuve suffisant à ce jour pour généraliser l'utilisation de ces immunoglobulines qui, par ailleurs, non disponibles en France. Les résultats de plusieurs études sont encore attendus dans les années à venir. En France, l'effort s'est porté sur le valaciclovir dont l'innocuité ne fait pas de doute pendant la grossesse. Les résultats de l'essai français CYMEVAL 2 devraient être publiés courant 2016.

>>> OUI pour le traitement en postnatal qui repose sur le ganciclovir intraveineux et sa forme orale, le valganciclovir. Ce traitement continue de faire l'objet d'études, mais il est de plus en plus préconisé dans les formes de mauvais pronostic (reposant sur des critères cliniques et/ou biologiques). Ce traitement pourrait diminuer la fréquence et la sévérité des troubles auditifs [5].

5. L'épreuve utilisée est-elle acceptable pour la population ?

OUI : les tests sanguins de dépistage maternel (sérologies, avidité) ainsi que les imageries (échographie, éventuelles IRM) ne comportent aucun risque fœtal ou maternel. Concernant l'amniocentèse, on observe un risque de fausse couche de 0,5 à 1 %. Une étude de Revello *et al.* a prouvé qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de naissance de bébé infecté lorsque la mère a une PCR sanguine positive au moment de l'amniocentèse [6]. La présence de CMV dans le sang maternel n'apparaît pas comme un risque iatrogène significatif de transmission du CMV au fœtus. Le stress résultant d'un dépistage posi-

REVUES GÉNÉRALES

Obstétrique

tif n'est pas spécifique du dépistage du CMV.

6. L'histoire naturelle de la maladie est-elle connue ?

OUI : l'histoire anténatale de la maladie fœtale à CMV est beaucoup mieux connue qu'en 2004, dates des recommandations de la HAS. On connaît désormais le rôle pronostique fondamental du terme de l'infection maternelle : les cas graves après 18 SA sont exceptionnels [4, 7, 8]. La sémiologie échographique et IRM est maintenant bien décrite, permettant d'améliorer la valeur prédictive de ces examens [8-14].

7. Le coût socioéconomique est-il en faveur du dépistage ?

OUI : s'il n'existe pas d'étude du bénéfice socioéconomique du dépistage en France, des études américaines montreraient un bénéfice du dépistage [15].

8. Existe-t-il une prévention possible ?

OUI : les études de Adler avaient initialement suggéré un effet positif des mesures de prévention par l'hygiène [16]. C'est en se basant sur ces études que l'ANAES, en 2004, mentionnait déjà l'importance de l'information aux couples. C'est quelques années après que l'efficacité des mesures d'hygiène en population générale a été prouvée [17]. En effet, la prévention primaire par mesures d'hygiène réduirait significativement l'incidence de la primo-infection à CMV [17, 18].

Il est désormais acquis que l'information sur la maladie et les mesures d'hygiène doivent être données aux parents, et le plus tôt possible dans la grossesse, ou mieux en antéconceptionnel [19] (**tableau I**). Il est particulièrement nécessaire de cibler les femmes à haut risque de contamination (enfants en bas âge à domicile, personnel de crèche) afin de renforcer l'information.

POINTS FORTS

- ➔ L'infection congénitale à cytomégalo virus est fréquente, peut être à l'origine de séquelles potentiellement graves et une cause fréquente de troubles auditifs.
- ➔ Une prévention par des mesures d'hygiène simple et efficace est recommandée.
- ➔ Un examen de dépistage efficace existe.
- ➔ Aucun traitement validé n'existe à ce jour en anténatal. Le traitement postnatal est efficace, et est envisagé au cas par cas.
- ➔ Les arguments en faveur d'un dépistage anténatal s'accumulent.
- ➔ Il existe plus d'arguments pour un dépistage néonatal qui devrait être envisagé.

Populations visée	Conseils d'hygiène
• 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. • 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.	• Ne pas sucer la cuillère ou la tétine et ne pas finir le repas des enfants de moins de 3 ans. • Ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) avec des enfants de moins de 3 ans. • Limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans. • 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.

TABEAU I : Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 2002, CNGOF 2015. Recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalo virus chez les femmes enceintes.

Le dépistage néonatal

De plus en plus de maternités réalisent un dépistage anténatal voire néonatal du CMV. En effet, il existe un dépistage précoce et fiable de la maladie, un traitement par ganciclovir ou valganciclovir est possible, notamment en cas de symptômes ou de charge virale élevée seule. Ce dépistage permet une prise en

charge précoce des troubles auditifs, et le traitement permet une diminution de la fréquence et de l'intensité des troubles auditifs [5].

Les arguments des opposants

>>> La "peur" du dépistage : l'anxiété engendrée par le dépistage n'est pas

démontrée et probablement dépendant de la qualité de l'information donnée. Par ailleurs, pourquoi le dépistage du CMV serait-il plus anxiogène que celui de la toxoplasmose ou de la rubéole ?

>>> Interruption médicale de grossesse non justifiée : les progrès de l'interprétation des sérologies, la fiabilité du test de PCR sur liquide amniotique ainsi que la performance de l'imagerie permettent de rassurer les parents en cas de normalité. Ainsi, l'amélioration de la connaissance de la maladie et des facteurs pronostiques entraîne un risque exceptionnel d'interruption médicale de grossesse sur fœtus sain, et ce jamais rencontrée dans notre expérience.

Conclusion

Depuis les recommandations de la HAS en 2004, ayant conclu à l'absence d'indication d'un dépistage systématique, les connaissances sur l'infection à CMV ont nettement progressé. Les arguments contre le dépistage développés à l'époque tombent les uns après les autres. En Europe, l'Allemagne a franchi le cap du dépistage systématique institutionnel du CMV en début de grossesse. D'autres pays (Italie, Belgique) le pratiquent largement. La principale évolution à venir concerne le dépistage néonatal et le traitement anténatal qui devrait voir le jour d'ici quelques années. En attendant, l'information des couples sur les conseils d'hygiène doit être diffusée, conformément aux recommandations du CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens français) en juillet 2015 (fig. 1).

Bibliographie

1. WILSON JMG. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève : Organisation mondiale de la santé, 1970.
2. PICONE O *et al.* A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*, 2009;116:818-823.
3. PICONE O. Pour un dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte. *Gynécob Obstét Fertil*, 2005;33:441-444.
4. PICONE O *et al.* A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*, 2013;33:751-758.
5. AUJARD Y. Congenital cytomegalovirus infection. The role of ganciclovir in newborns. *Arch Pediatr*, 2014;21:121-124.
6. REVELLO MG *et al.* Human Cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the Mother at Amniocentesis as a Risk Factor for Iatrogenic HCMV Infection of the Fetus. *J Infect Dis*, 2008;197:593-596.
7. SIMONAZZI G *et al.* Congenital cytomegalovirus infection and small for gestational age infants. *Prenat Diagn*, 2014;34:765-769.
8. ZAVATTONI M *et al.* Maternal, fetal, and neonatal parameters for prognosis and counseling of HCMV congenital infection. *J Med Virol*, 2014;86:2163-2170.
9. PICONE O *et al.* Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*, 2008;28:753-758.
10. BENOIST G *et al.* Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008;32:900-905.
11. MALINGER G *et al.* Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004;23:333-340.
12. PICONE O *et al.* Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*, 2014;34:518-524.
13. CARRARA J *et al.* Detailed in utero ultrasound description of 34 cases of congenital cytomegalovirus infection. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, Jun. 2015 (sous presse).
14. LIPTZ S *et al.* Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013;41:508-514.
15. CAHILL AG *et al.* Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2009;201:466.e1-7.
16. ADLER SP *et al.* Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr*, 2004;145:485-491.
17. VAULOUX-FELLOUS C *et al.* Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*, 2009;46:S49-S53.
18. REVELLO MG *et al.* Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*, 2015;2:1205-1210.
19. Prévention du CMV, quelles précautions à prendre. Lettre d'information CNGOF, juillet 2015.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.



Fig. 1 : Lettre d'information diffusée par le CNGOF en juillet 2015.