Revues générales
Obstétrique

Infection à CMV et grossesse : recommandations actuelles

RÉSUMÉ : En France, une femme enceinte sur deux est susceptible de contracter le cytomégalovirus (CMV) pour la première fois pendant la grossesse. Cette infection peut être à l'origine d'une infection congénitale qui peut être très sévère.

L'amélioration des connaissances de l'histoire naturelle de la maladie permettent désormais une prise en charge raisonnée de ces infections, basée sur le diagnostic sérologique, l'échographie diagnostique, l'amniocentèse et, dans certains cas, l'IRM et la ponction de sang fœtal.

À l'heure actuelle, il est démontré que le respect des mesures d'hygiène diminue le risque d'infection maternelle et donc le risque de séquelles congénitales. Si les critères OMS ne sont actuellement pas réunis pour proposer un dépistage généralisé, une information des couples, elle, doit être donnée. En 2014, en l'absence de traitement et de vaccin, la prévention reste la meilleure arme pour lutter contre le CMV.

→ **C. VAULOUP-FELLOUS[1], O. PICONE[2]**

[1] Laboratoire de Virologie, AP-HP hôpitaux universitaires Paris-Sud, Faculté de Médecine Paris-Sud, PARIS.

[2] Service de Gynécologie obstétrique et Médecine de la Reproduction, Hôpital Foch, SURESNES.

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus responsable d'infections généralement a- ou peu symptomatiques, fréquentes ; son caractère pathogène s'exprime surtout chez les patients dont les défenses immunitaires sont faibles, tels que les immunodéprimés (chimiothérapie, immunosuppresseur, SIDA) ou les fœtus. Il s'agit de l'infection congénitale la plus fréquemment rencontrée dans les pays développés et une cause importante de troubles auditifs chez les enfants.

En 2004, l'HAS a émis des recommandations concernant le dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte. Ces recommandations faisaient le point sur les connaissances de cette pathologie à l'époque, et concluaient à l'absence d'indication du dépistage systématique. Il n'était pas justifié, selon les critères de l'OMS, en raison des éléments suivant :
– absence de traitement ;
– données épidémiologiques incomplètes (infection secondaire, séquelles sensorielles tardives) ;
– performance des tests sérologiques variable ;
– difficulté d'établir le pronostic ;
– prise en charge non consensuelle ;
– 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 semblait pas pertinent (dimension large de la population, incertitudes sur les infections secondaires). Cependant, il était ensuite précisé que "*dans tous les cas, l'information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes 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*" (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf). Dix ans après, force

Revues générales
Obstétrique

POINTS FORTS

- L'infection congénitale à cytomégalovirus peut être à l'origine de séquelles potentiellement graves et une cause fréquente de troubles auditifs.
- Une prévention par des mesures d'hygiène simple est possible.
- Une prise en charge raisonnée anténatale de l'infection à CMV est possible.
- Il n'existe pas encore de traitement validé en anténatal.

est de constater que les connaissances sur l'infection à CMV ont été nettement améliorées, et que celles-ci peuvent nous amener à modifer nos pratiques.

Épidémiologie et prévention

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 % [1]. La mise en évidence de la transmission du virus par les sécrétions corporelles a été à l'origine de l'hypothèse d'une prévention possible. Les facteurs de risque de s'infecter avec le CMV pendant la grossesse sont désormais bien connus. Les populations à risque sont particulièrement les femmes en contact avec les enfants en âge préscolaire. Adler qui, le premier, a montré le possible intérêt des mesures d'hygiènes sur de très petits effectifs, a aussi clairement montré que le fait de savoir que l'on est séronégative, fait adhérer beaucoup plus aux mesures de prévention [2]. Il est désormais démontré que des conseils d'hygiènes simples, donnés en population générale permettent de diviser par quatre le risque d'infection à CMV pendant la grossesse [1, 3, 4]: lavage des mains après contact avec des urines, larmes ou sécrétions nasales, ne pas partager les ustensiles de cuisine avec son enfant, ne pas l'embrasser sur la bouche.

Place actuelle du dépistage

Bien que le dépistage généralisée des femmes enceintes ne soit pas recommandé, il est primordial que nos patientes bénéficient d'une information sur le CMV et en particulier sur les mesures de prévention de cette infection. Dans ce cadre, au sein des populations à haut risque, la sérologie de dépistage peut se discuter. L'erreur n'est pas de dépister, mais de dépister sans informer, ou de ne pas informer du tout.

Interprétation des sérologies

De fait, actuellement en France, de très nombreuses femmes enceintes bénéficient d'une sérologie CMV en cours de grossesse. Toutefois, en raison de l'absence de consensus sur ce dépistage, il est effectué à des moments très variables, rendant l'interprétation des sérologies plus difficile qu'elle n'est en réalité. Il est donc important, en cas de dépistage, que celui-ci soit effectué au premier trimestre. Ainsi, les sérologies peuvent être interprétées comme suit:

- Sérologie CMV IgG+, IgM–: patiente immunisée; absence de marqueur de primo-infection récente. En fonction du contexte clinique ou si une sérologie antérieure était IgG -, il peut être justifié de demander des examens complémentaires au laboratoire.
- Sérologie CMV IgG–, IgM–: patiente non immunisée (renforcer les conseils d'hygiène).
- Sérologie CMV IgG–, IgM+: primo-infection ou IgM non spécifiques à contrôler dans 1 semaine.
- Sérologie CMV IgG+, IgM+ : demander une mesure de l'indice d'avidité des IgG qui permettra de dater l'infection et et, en fonction du terme, rechercher des prélèvements antérieurs conservés dans les laboratoires et sur lesquels des examens complémentaires seront possibles et qui aideront à la datation de la primo-infection. Ne pas reprélever systématiquement = perte de temps (dans > 70 % des cas où des IgM positives sont retrouvées: il ne s'agit pas d'une primo-infection récente). Le biologiste interprétera d'autant mieux les sérologies qu'il dispose de renseignements cliniques: terme de la grossesse, résultats des sérologies antérieures, notion de contage, de signes cliniques et/ou échographiques. Au moindre doute, ne pas hésiter à contacter le biologiste.

Prise en charge d'une infection à CMV pendant la grossesse

Les connaissances de l'histoire naturelle de l'infection à CMV en cours de grossesse et sa prise en charge ont nettement améliorées depuis 2004.

Le taux de transmission materno-fœtal augmente régulièrement au cours de la grossesse, et le rôle pronostique du terme ont été récemment mis en valeur. Le taux de transmission passe de 5 % en période périconceptionelle à 60 % au troisième trimestre, mais les formes graves après le premier trimestre semblent tout à fait exceptionelles [5].

L'histoire naturelle de la maladie et la sémiologie échographique ont été précisées [6, 7]. Les principales caractéristiques sont le caractère évo-

Fig. 1 : Coupe parasagittale cérébrale à 32 SA, montrant la cavité anéchogène de l'extrémité de la corne occipitale (**flèche blanche**).

lutif des lésions et l'absence de signes spécifiques, si ce n'est les lésions anéchogènes appendues aux cornes ventriculaires postérieures (***fig. 1***).

1. Amniocentèse

À notre sens, l'amniocentèse doit systématiquement être discutée avec le couple. Si elle est réalisée, elle doit l'être au moins 6 semaines après la date de l'infection maternelle, et après 21 SA. Par précautions, nous réalisons une virémie maternelle avant le geste, et nous reportons le geste si elle est positive afin d'éviter une transmission iatrogène du virus, même si cela n'a pas été démontré. Dans ces conditions, l'amélioration des techniques de biologie moléculaire nous permet désormais d'avoir les valeurs prédictives positives et négatives de l'ordre de 100 %. Ainsi, si une amniocentèse est réalisée et que le résultat est négatif, nous rassurons le couple et proposons d'alléger la surveillance. En cas de résultat positif, la surveillance échographique est réalisée tous les 15 jours.

2. Ponction de sang fœtal

De rares études ont mis en évidence que la thrombopénie fœtale [8] mais aussi les taux d'IgM, ou le taux de β2-microglobuline, pouvaient être des marqueurs de sévérité [9]. Cependant, l'apport pronostique semble faible pour un risque de complication non négligeable. Ainsi, pour nous, la ponction de sang fœtal doit être réservée aux cas particuliers pour lesquels le pronotic est difficile à établir, comme lorsqu'il existe des anomalies échographiques extracérébrales isolées.

3. IRM

Une des questions qui se pose quand on prend en charge une patiente ayant une infection à CMV pendant la grossesse est l'intérêt de l'IRM. Alors que plusieurs études de la littérature comparent l'échographie fœtale et l'IRM pour les pathologies cérébrales, aucune ne s'intéressait spécifiquement à la comparaison de ces deux techniques dans le cadre des infections fœtales à CMV. Nous avons réalisé une étude comparant ces deux techniques d'imagerie réalisées la même semaine et avons démontré qu'en l'absence d'anomalies échographiques, l'IRM n'avait pas ou très peu d'intérêt [10]. De plus, il existe le risque de devoir gérer la découverte d'hypersignaux de la substance blanche difficiles à interpréter. Une autre étude va dans le sens d'un apport faible de l'IRM [11]. Dans notre pratique, lorsque l'échographie diagnostique cérébrale a pu être réalisée dans des bonnes conditions techniques et qu'elle est normale, ou lorsque le cerveau fœtal est dévasté, nous ne réalisons pas forcément l'IRM. Il faut cependant reconnaître que cette technique d'imagerie non invasive n'est pas dangereuse, et il est parfois difficile de s'en passer.

Traitements pendant la grossesse

Les données récentes sur les vaccins et les traitements *in utero*, s'ils permettent certains espoirs, n'ont pas encore d'intérêt démontré. La publication récente d'un essai randomisé a même montré un surrisque de complication obstétricale (prématurité) dans le groupe traité par immunoglobulines, sans bénéfice thérapeutique [12].

Cas particulier des infections secondaires

Il n'est pas possible de faire le diagnostic de réactivation ou de réinfection à CMV avec la sérologie. Les variations du taux des IgG, la réapparition des IgM ne sont pas spécifiques des infections secondaires et sont le plus souvent consécutives à des stimulations non spécifiques du système immunitaire.

La virémie, si elle est positive, confirme l'infection secondaire, mais si elle est négative ne permet pas de l'exclure (les virémies sont parfois très transitoires ou absentes). Le diagnostic biologique des infections secondaires maternelles n'est donc pas réalisé en pratique.. De ce fait, la prévalence de ces infections secondaires (réinfections ou réactivations) n'est pas connue, contrairement à ce que laissent supposer certains articles de la littérature. Il en découle que le taux de transmision materno-fœtal n'est pas connu non plus [13].

Lorsqu'une anomalie échographique pouvant faire évoquer une fœtopathie à CMV est mise en évidence et que les IgG spécifiques du CMV sont positives chez la mère, quels que soient le terme et la date, la recherche de CMV dans le liquide amniotique doit se discuter. Ainsi, la prise en charge que nous proposons peut se résumer dans la ***figure 2***.

Conclusions

Les connaissances de l'histoire naturelle de l'infection à CMV ont permis de préciser la place des différents examens dans la prise en charge anténatale de l'infection à CMV. S'il existe encore de zones d'ombres, celles-ci deviennent de plus en plus étroites et ne sont pas l'apanage des problèmes du CMV, mais de la médecine fœtale en général. À l'heure actuelle, il nous semble que ne pas parler des règles d'hygiène est une réelle perte de chance pour les patientes.

Revues générales
Obstétrique

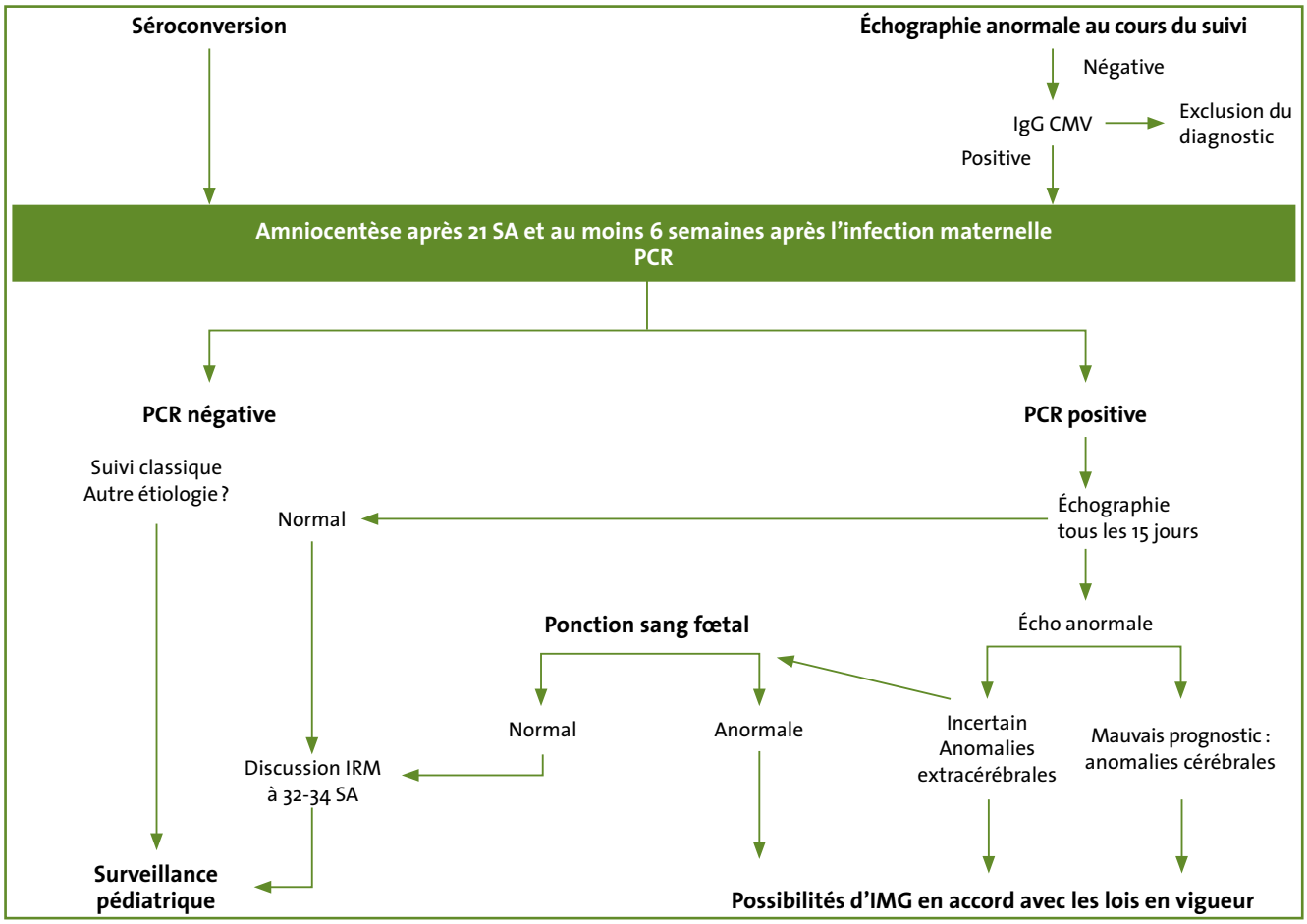

Fig. 2 : Algorithme de décision.

Bibliographie

1. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG *et al.* A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a french hospital. *BJOG:* An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2009;116:818-823.
2. Adler SP, Finney JW, Manganello AM *et al.* Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *Journal of Pediatrics*, 2004;145:485-491.
3. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG *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. *Journal of Clinical Virology*, 2009;46:S49-S53.
4. Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Picone O. Is maternal infection with cytomegalovirus prevention possible? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2010;38:620-623.
5. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG *et al.* A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome. *Prenatal Diagnosis*, 2013;33:751-758.
6. Picone O, Sonigo P, Cordier AG *et al.* The in utero natural history of a cytomegalovirus-related fetal cerebral periventricular halo. *Prenatal Diagnosis*, 2010;30:1224-1225.
7. Picone O, Teissier N, Cordier AG *et al.* Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis*, 2014;34:518-524.
8. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F *et al.* The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG:* An International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2008;115:823-829.
9. Fabbri E, Revello MG, Furione M *et al.* Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG:* An International Journal of *Obstetrics and Gynaecology*, 2011;118: 448-456.
10. Picone O, Simon I, Benachi A *et al.* Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis*, 2008;28:753-758.
11. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M *et al.* Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: Comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2008;32:900-905.
12. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B *et al.* A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *NEJM*, 2014;370:1316-1326.
13. Vauloup-Fellous C, Picone O. Cytomegalovirus and the national health and nutrition examination surveys. *Clinical Infectious Diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2010;50:1448-1449.

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