

# Enquête sur les infections maternofoétales à cytomégalo­virus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine

I. PARENT DU CHATELET

Institut de Veille Sanitaire (InVS), SAINT-MAURICE.

au nom du groupe de pilotage : L GRANGEOT-KEROS (Hôpital Antoine Béchère, PARIS), Y. AUJARD (Hôpital Robert Debré, PARIS), F. FREYMUTH (CHU Clemenceau, CAEN), P. LEBON (Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, PARIS), F. JACQUEMARD (Institut de Puériculture, PARIS), D. LEVY-BRUHL (InVS)

L'importance des infections maternelles et congénitales à CMV est peu documentée en France. On estime la séro-prévalence du CMV entre 43 et 51 % chez les femmes enceintes en France selon les études. Des études réalisées en milieu hospitalier estiment l'incidence de l'infection à CMV parmi les femmes enceintes séronégatives entre 0,6 et 1,4 % [1-4]. A partir de ces chiffres, on peut estimer un nombre annuel de primo-infections maternelles entre 2500 et 6500. Il n'existe pas de données de prévalence du CMV chez le nouveau-né en France. Elle est estimée, par des études réalisées dans d'autres pays européens, entre 0,3 et 0,5 % et la prévalence des symptômes à la naissance entre 5 et 10 % [5, 6]. A partir de ces chiffres, 2500 à 4000 enfants naîtraient infectés chaque année en France, dont 125 à 400 seraient symptomatiques.

Le dépistage systématique ou ciblé de l'infection chez la femme enceinte n'est pas recommandé en France. Il existe cependant depuis 2002 des recommandations pour prévenir la transmission du CMV des enfants vers les femmes enceintes (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 8 mars 2002). Lors de l'enquête périnatale 2003, seulement 15 % des femmes interrogées à la maternité après leur accouchement se souvenaient avoir reçu des recommandations pour la prévention de la transmission du CMV [7].

Une évaluation spécifique de l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse en France a été confiée à l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) qui, à partir des données de littérature, a passé en revue les critères de l'OMS pour l'évaluation de l'intérêt d'une politique de dépistage. Le rapport final de l'ANAES a confirmé l'absence de recommandation pour un dépistage systématique ou ciblé pendant la grossesse (rapport de septembre 2004) [8]. Cependant, une augmentation importante

du nombre de sérologies CMV avait été observée entre 2001 et 2002. On pouvait estimer qu'en 2004 près de 300 000 sérodiagnostics avaient été réalisés chez des femmes enceintes dans les laboratoires privés (estimations InVS à partir des données CnamTS<sup>1</sup> et SNIIRAM<sup>2</sup>).

Dans ce contexte, une enquête a été conduite en France métropolitaine afin :

- d'estimer le nombre annuel et les caractéristiques des primo-infections maternelles et infections congénitales détectées pendant la grossesse ou à la naissance,
- de décrire en partie les pratiques actuelles des biologistes et cliniciens pour le diagnostic et la prise en charge de la grossesse.

La partie de l'enquête présentée ci-après ne concerne que la partie consacrée aux infections congénitales.

## METHODE

La méthodologie est détaillée dans le rapport consultable sur le site Internet de l'InVS ([http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv\\_grossesse/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/index.html)).

### 1. – Identification des cas

Sachant que les tests d'avidité des IgG anti-CMV sont pratiqués dans 98 % des cas de suspicion de primo-infection maternelle (pré-enquête InVS non publiée), l'enquête a recensé entre novembre 2004 et janvier 2005, auprès de l'ensemble des laboratoires identifiés comme faisant les tests

<sup>1</sup> Actes de biologie remboursés en 2003 et 2004 par le régime général de l'Assurance Maladie – BIOLAM.

<sup>2</sup> Système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie.

d'avidité des IgG anti-CMV et/ou le diagnostic virologique direct par culture ou PCR (n = 213), le nombre de diagnostics (IgM, PCR et culture) en faveur d'une infection maternofoetale à CMV chez les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés (données agrégées mensuelles).

Parmi les 213 laboratoires, 71 identifiés lors de la pré-enquête ont contribué à une notification individuelle de tous les cas présentant les critères biologiques de primo-infection maternelle ou d'infection congénitale sur cette période. Deux questionnaires (un pour la femme enceinte et un pour le fœtus ou le nouveau-né) étaient adressés aux cliniciens ayant suivi la grossesse et/ou pris en charge les nouveau-nés pour recueillir des données sociodémographiques, biologiques, paracliniques et cliniques. Pour les primo-infections maternelles était recherchée la notion de diagnostic d'une infection congénitale symptomatique ou asymptomatique. Pour les infections congénitales était recherchée la notion d'une infection maternelle (primaire ou secondaire) dépistée pendant la grossesse.

Les critères de notification et classification des cas sont détaillés dans le rapport. Une infection congénitale était considérée symptomatique devant la présence d'au moins une anomalie évocatrice d'une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né ou lors de l'examen anatomopathologique du fœtus.

## 2. – Estimation de l'incidence

L'estimation du nombre d'infections congénitales a pris en compte le nombre de cas diagnostiqués pour la 1<sup>re</sup> fois sur la période d'enquête et notifiés par les 71 laboratoires et la proportion de diagnostics en faveur d'une infection maternofoetale à CMV posés par ces laboratoires par rapport au nombre total estimé en France à partir des résultats de l'enquête auprès des 213 laboratoires. L'estimation annuelle a reposé sur l'hypothèse d'une absence de saisonnalité de l'infection à CMV.

## RESULTATS

Au total, 147 cas répondant aux critères de déclaration ont été inclus dans l'analyse : 81 présentaient les critères de primo-infection maternelle (PIM), 22 ceux d'une infection foetale et 44 ceux d'une infection du nouveau-né (soit 66 infections congénitales). Parmi les 81 infections maternelles notifiées, le suivi prospectif a été renseigné pour 35 grossesses (46 questionnaires n'ont pas été renvoyés ou n'ont pas renseigné ce suivi). L'existence d'une infection congénitale a été retrouvée pour 9 des infections maternelles documentées (26 %). Parmi les 66 infections congénitales notifiées, le suivi rétrospectif des dossiers a permis de documenter l'existence d'une PIM pour 29 cas, une réinfection pour 4 cas, et le type d'infection n'a pas été déterminé pour 33 cas (résultats biologiques ne permettant pas de faire la distinction entre primo-infection ou infection secondaire ou absence de sérologies maternelles).

Au total, en prenant en compte l'ensemble des informations recueillies, la classification finale des 147 cas selon le statut infectieux maternel a identifié 110 primo-infections maternelles, 4 infections secondaires et 33 infections indéterminées. La classification en fonction du statut infectieux du fœtus ou du nouveau-né a identifié 75 infections congénitales.

### 1. – Description des infections congénitales

#### > Contexte du diagnostic

Pour 28 des 75 infections congénitales identifiées, le diagnostic a été posé en anténatal par amniocentèse (37 %), pour 1 cas par détection du virus lors de l'examen du produit d'expulsion après mort foetale in utero (1 %), et pour 46 cas à la naissance (62 %).

Les circonstances qui ont conduit l'équipe médicale à rechercher ce diagnostic ont été documentées pour 63 cas (*tableau I*). L'infection congénitale a été diagnostiquée par amniocentèse

	Diagnostic posé en anténatal	Diagnostic posé à la naissance	Total
Signes d'appel échographiques	8 (30 %)	5 (14 %)	13 (21 %)
Diagnostic de PIM et signes d'appel échographiques	9 (35 %)	3 (8 %)	12 (19 %)
Diagnostic de primo-infection maternelle (PIM)	9 (35 %)	13 (35 %)	22 (35 %)
Signes cliniques évocateurs du CMV à la naissance	0 (0 %)	3 (8 %)	3 (5 %)
Autres	0 (0 %)	13 (35 %)	13 (20 %)
<b>Total</b>	<b>26 (100 %)</b>	<b>37 (100 %)</b>	<b>63 (100 %)</b>

**Tableau I :** Circonstances de diagnostic pour les infections congénitales à CMV.

Issues des grossesses	Pratique d'une amniocentèse					Total
	Oui			Non	Inconnu	
	Résultat positif	Résultat négatif	Résultat inconnu			
Interruption médicale de grossesse	14	0	0	0	0	14 (19,0 %)
Mort fœtale in utero	0	0	0	1	0	1 (1,5 %)
Accouchement	12	2	1	37	6	58 (79,5 %)
Total	26	2	1	38	6	73 (100 %)

**Tableau II:** Infections congénitales à CMV – Issues des grossesses selon la pratique et le résultat de l'amniocentèse.

pour 68 % (17/25) des cas pour lesquels des anomalies échographiques du fœtus avaient été détectées pendant la grossesse contre 24 % (9/38) des cas pour lesquels aucune anomalie échographique n'était rapportée ( $p < 0,001$ ). Pour 13 cas, les circonstances ont été classées "autres", car on retrouvait des sérologies maternelles sans preuve du diagnostic de PIM pour 7 d'entre eux et pour les 6 autres, le diagnostic avait sans doute été fait dans le cadre d'une recherche systématique.

#### > Types d'infection transmise in utero

On a trouvé des antécédents de sérologies maternelles pour 45 des 66 infections congénitales notifiées sur la période d'étude. Une primo-infection maternelle était retrouvée pour 29 d'entre elles (64 %), une infection secondaire (réinfection ou réactivation) pour 4 cas (9 %), et pour 12 cas les résultats sérologiques ne permettaient pas de faire la distinction entre primo-infection et infection secondaire (27 %).

#### > Issue des grossesses

L'issue des grossesses a été renseignée pour 73 infections congénitales détectées (97 %). 15 grossesses ont été interrompues: une mort fœtale in utero (MFIU) et 14 interruptions médicales de grossesses (IMG). Les IMG concernaient 54 % des grossesses au cours desquelles le diagnostic anténatal était positif (14/26) (**tableau II**).

#### > Présence de signes évocateurs d'une infection congénitale à CMV

Lorsqu'il y a eu interruption de grossesse (15 cas), un examen anatomopathologique a été fait dans 11 cas et documenté pour 9. Il était pathologique pour 8 cas (89 %) (**tableau III**). Des anomalies échographiques évocatrices d'une infection à CMV diagnostiquées pendant la grossesse avaient été rapportées dans les questionnaires pour les 8 cas symptomatiques, et pour les 6 cas sans résultat anatomopathologique.

L'examen clinique a été précisément documenté pour 48 des 58 nouveau-nés et 13 d'entre eux ont été considérés comme symptomatiques. Un nouveau-né présentait les caractéristiques de la maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC) et est décédé, la notion de microcéphalie a été documentée pour 5 cas (10 %), d'hypotrophie sévère pour 9 cas (19 %), la présence d'anomalies hématologiques pour 9 cas (19 %). Des anomalies échographiques évocatrices d'une infection à CMV avaient été rapportées dans les questionnaires pour 7 cas symptomatiques et pour 3 nouveau-nés parmi les 10 avec dossier clinique incomplet.

Les examens paracliniques pratiqués juste après la naissance ont été documentés pour 52 nouveau-nés infectés: 20 (38 %) ont bénéficié d'un examen audiométrique dans les jours qui ont suivi la naissance et cet examen a mis en évidence une surdité

	Signes évocateurs d'une infection à CMV		Examen non fait ou résultat non rapporté	Total
	Non	Oui		
Produit fœtal (examen anatomopathologique)	1 (7 %)	8 (53 %)	6 (40 %)	15 (100 %)
Nouveau-né à la naissance	35 (60 %)	13 (23 %)	10 (17 %)	58 (100 %)
Total	36 (49 %)	21 (29 %)	16 (22 %)	73 (100 %)

**Tableau III:** Infections congénitales à CMV – Présence de signes évocateurs de l'infection en fonction de l'issue des grossesses.

pour 2 cas; 31 (59 %) ont b­en­efi­ci­e d'un fond d'oeil qui e­ta­it pathologique dans 1 cas, 42 (81 %) ont b­en­efi­ci­e d'une e­cho­gra­phie transfontanel­laire qui a r­e­v­e­l­e des anomalies chez 6 d'entre eux, et 6 d'une IRM (12 %) qui s'est r­e­v­e­l­ee anormale dans 1 cas.

## 2. – Estimation du nombre annuel de nouvelles infections cong­enitales

Le nombre annuel d'infections maternelles à CMV donnant lieu à une transmission fo­e­ta­le et d­e­te­c­te­es en cours de la grossesse ou à la naissance a e­te­ estim­e à 277 (IC 95 % : 204-349) dont 76 (IC 95 % : 56-95) sympto­ma­ti­ques.

Si on exclut les interruptions de grossesse dont le nombre est estim­e à 64 (IC 95 % : 50-78), le nombre annuel de nouveau-n­e­s vivants (NV) infect­e­s d­e­te­c­te­s est estim­e à 213 (IC 95 % : 154-271), soit un taux d'incidence de 28 pour 10<sup>5</sup> NV (IC 95 % : 20-35). Le nombre de nouveau-n­e­s vivants infect­e­s sympto­ma­ti­ques a e­te­ estim­e à 46 (IC 95 % : 33-59), soit 6 pour 10<sup>5</sup> NV (IC 95 % : 4-8).

L'­e­tu­de ne permettait pas de calculer une valeur pr­e­dic­ti­ve positive des anomalies e­cho­gra­phiques pour la survenue d'infections cong­enitales sympto­ma­ti­ques (pr­e­valence r­e­elle des cas sympto­ma­ti­ques inconnue). Cependant, la pr­e­sence de sympt­o­mes e­vo­ca­teurs d'infection à CMV e­ta­it r­ap­por­tee dans 14 sur 17 dossiers avec anomalies e­cho­gra­phiques. Nous avons utilis­e ce r­e­su­ltat pour corriger la sous-estimation lie­e aux dossiers incomplets. Le nombre d'infections cong­enitales sympto­ma­ti­ques estim­e passe à 113 (IC 95 % : 84-141). Si on exclut les interruptions de grossesse (52 [IC 95 % : 41-62]), le nombre de nouveau-n­e­s infect­e­s sympto­ma­ti­ques passe à 61 par an (IC 95 % : 43-79) soit 8 pour 10<sup>5</sup> NV (IC 95 % : 6-10).

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Les r­e­su­ltats de l'enqu­ete ne reposent pas sur la mise en oeuvre d'une intervention avec recherche syst­e­ma­ti­que du CMV chez les femmes enceintes ou les nouveau-n­e­s; ils ne r­e­fl­e­tent donc pas l'incidence r­e­elle et ne concernent que les cas d'infections maternelles et cong­enitales à CMV diagnosti­que­es en France. Ils permettent cependant de mieux appr­e­hender, dans la pratique actuelle, les infections diagnosti­que­es notamment dans des contextes de s­e­v­e­rite ou de pratique individuelle du d­e­p­istage.

Ils ne sont pas en faveur d'un poids des infections cong­enitales plus important pour la Sant­e­ publique que celui consid­e­r­e lors de l'expertise qui avait conclu en d­e­f­a­veur d'un d­e­p­istage de

l'infection à CMV pendant la grossesse. Si on r­ap­por­te les r­e­su­ltats aux estimations th­e­o­ri­ques [6, 9], on peut penser qu'en l'­e­ta­ actuel des pratiques, entre 5 à 20 % des infections cong­enitales à CMV sont identifi­e­es pendant la grossesse ou à la naissance. Les crit­e­res permettant de classer les nouveau-n­e­s en sympto­ma­ti­ques ou asympto­ma­ti­ques varient selon les e­tu­des et rendent les comparaisons difficiles. Cependant, au vu des estimations th­e­o­ri­ques faites en France [10], on peut penser qu'entre 20 et 50 % des infections cong­enitales à CMV sympto­ma­ti­ques sont actuellement diagnosti­que­es pendant la grossesse ou à la naissance. Il semble e­ga­le­ment que les naissances de pr­e­s de la moiti­e de ces infections cong­enitales sympto­ma­ti­ques sont e­vi­te­es par une interruption de grossesse.

L'ensemble des informations sur les pratiques relev­e­es dans l'enqu­ete pourrait e­tre utilis­e pour compl­e­ter l'­e­va­luation de l'int­e­r­et du d­e­p­istage maternel de l'infection à CMV notamment dans le cadre d'­e­tu­des m­e­di­co­e­co­nomiques, en particulier si des traitements antiviraux e­ta­ient valid­e­s en pr­e­natal. □

## BIBLIOGRAPHIE

1. GRANGEOT-KEROS L, SIMON B, AUDIBERT F, VIAL M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology*, 1998; 41 : 158-62.
2. 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 : 147-52.
3. 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 : 47-55.
4. GAMBARTO K, RANGER-ROGEZ S, AUBARD Y, PIVER P, DUFFETELLE B, DELPEYROUX C *et al*. Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: epidemiological study on 1 100 women at Limoges. *Pathol Biol*, (Paris) 1997; 45 : 453-61.
5. BARBI M, BINDA S, PRIMACHE V, CLERICI D. Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group. *Eur J Epidemiol*, 1998; 14 : 791-6.
6. GRIFFITHS PD, BABOONIAN C, RUTTER D, PECKHAM C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991; 98 : 135-40.
7. BLONDEL B, SUPERNANT K, DU MAZAUBRUN C, BREART G. Enqu­ete nationale p­e­ri­natale 2003. 2005.
8. Agence nationale d'accr­e­ditation et d'­e­va­luation en sant­e­. Evaluation de l'int­e­r­et du d­e­p­istage de l'infection à cytom­e­galo­virus chez la femme enceinte en France, septembre 2004. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV\\_rap.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf)
9. CASTEELS A, NAESENS A, GORDTS F, DE CATTE L, BOUGATEF A, FOULON W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med*, 1999; 27 : 116-21.
10. JOUK PS, CANS C, GRATACAP-CAVALLIER B. Infections à cytom­e­galo­virus à la naissance: quelle fr­e­qu­ence? *Presse Med*, 1997; 26 : 277.