

AVIS

relatif à la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né

18 mai 2018

Le Haut Conseil de la santé publique a été saisi par le Directeur général de la santé le 17 octobre 2016 afin d'actualiser l'avis rendu le 8 mars 2002 concernant la prévention de l'infection par le cytomégalovirus (CMV) chez la femme enceinte [1]. Le Comité supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) (en 2004 [2]) avaient considéré qu'en l'absence de traitement efficace et de vaccination disponibles, le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'était pas justifié. Ils ajoutaient que les efforts devaient porter sur la prévention en ciblant les principaux facteurs de risque d'acquisition du CMV chez la femme enceinte séronégative et en promouvant donc les mesures d'hygiène.

Il est demandé au Haut Conseil de la santé publique (HCSP) d'actualiser les recommandations relatives au dépistage du CMV pendant la grossesse sur les points suivants :

- Les connaissances acquises depuis 2002 permettent-elles de reconsidérer l'opportunité d'un dépistage de l'infection materno-fœtale à CMV ?
- Si la réponse est positive, ce dépistage devrait-il s'adresser :
 - à une population ciblée (femmes enceintes présentant un symptôme de type grippal, ou un signe d'appel échographique^a..., mères de jeunes enfants en mode de garde collectif, populations exposées professionnellement...);
 - ou à une population plus large de femmes enceintes, voire même aux femmes en période pré-conceptionnelle.
- Après discussion avec la Direction générale de la santé (DGS) et la Haute autorité de santé (HAS), le HCSP a étendu le périmètre de la saisine au dépistage néonatal du CMV (accord lors du Collège du HCSP du 1er juin 2017).

Il est également demandé au HCSP de réaliser un point actualisé sur les mesures barrières applicables et sur leur efficacité en s'appuyant sur une revue de la littérature afin d'établir ou de revoir les recommandations destinées aux professionnels de santé ainsi qu'à la population générale.

^a La présence de signe(s) clinique(s) entraîne une démarche diagnostique et n'entre pas dans le cadre du dépistage. Cette question sera abordée plus loin dans les recommandations.

Peut-on appliquer la notion de dépistage à l'infection à CMV, pendant la grossesse ou à la naissance ?

Définition du dépistage (en général): dépistage systématique, ciblé, individuel organisé :

« Dépister » consiste à réaliser au sein d'un groupe de personnes ne présentant pas de symptômes apparents d'une maladie, des tests performants simples et rapides permettant de distinguer celles qui ont une probabilité faible d'être porteuses de la pathologie et celles dont la probabilité est suffisamment élevée pour justifier la poursuite de la procédure diagnostique. Il s'agit de s'assurer que le dépistage permet effectivement d'atténuer les problèmes de santé et qu'il ne revient pas seulement à allonger la durée pendant laquelle les personnes se savent malades. Le dépistage doit pouvoir conduire à modifier le processus de la maladie [3,4].

En fonction de la population cible, un dépistage peut être :

- soit **systématique**, la population recrutée étant non sélectionnée (en dehors d'un critère d'âge ou de sexe éventuellement) ;
- soit **ciblé** lorsqu'il s'adresse à une sous-population sélectionnée sur des critères préalablement définis, lesquels permettent de la considérer comme à « haut » risque (en général à partir de facteurs de risque mis en évidence dans la littérature). Une sous-population est considérée à haut risque pour une maladie ou un trouble donné si la prévalence de cette maladie ou de ce trouble est beaucoup plus élevée dans cette sous-population que dans la population générale.

Selon les modalités de mise en œuvre, on distingue [3,4] :

- le **dépistage organisé** : la population est recrutée de façon active dans la communauté. Le dépistage est proposé dans le cadre de campagnes de dépistage et s'appuie sur la participation volontaire des sujets. Le dispositif repose également sur un système d'assurance qualité et un système d'information permettant une évaluation.
- le **dépistage individuel** (ou opportuniste) : la population est recrutée lors d'un recours aux soins (hospitalisation, consultation médicale, centre de santé ou de dépistage, médecine du travail).

Dans le cadre de l'infection par le CMV, il a été étudié dans cet avis un dépistage à l'échelle nationale réalisé lors du recours aux soins à l'image des dépistages néonataux [3,4] ; ces dépistages sont organisés dans la mesure où une campagne d'information, des documents d'information des professionnels et des femmes, ainsi qu'un système d'assurance qualité et un système d'information permettant une évaluation, sont mis en place.

Le HSCP a évalué la pertinence du dépistage systématique à partir de la liste de critères de l'OMS appliqués au CMV [5,6] :

- la fréquence et la gravité de l'infection congénitale à CMV permettent de la considérer comme **un problème de santé publique**.
- **La phase latente**, entre la transmission du CMV et la survenue éventuelle de conséquences graves, doit être bien identifiée et suffisamment longue pour permettre de faire le test de détection, d'en avoir les résultats, de les confirmer par la stratégie diagnostique, de mettre en œuvre une intervention et, quand il s'agit d'un traitement, que le traitement ait le temps d'agir.
- **Les tests de détection et de confirmation diagnostique** doivent être fiables (exactitude, correspondant à l'anomalie recherchée), reproductibles et valides (en termes de sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives et négatives).

- Il doit exister **un traitement ou une autre intervention** dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées ; cette intervention doit être mis applicable en phase précoce.
- Des essais communautaires respectant les critères de dépistage, ou une modélisation doivent avoir démontré qu'un programme de dépistage a **un rapport avantages/inconvénients favorable**, par rapport à la prise en charge courante.
- Les modalités du programme de dépistage et ses conséquences doivent être **acceptables pour toutes les femmes** de la population cible.
- Les modalités et les ressources engagées dans le programme de dépistage doivent être **acceptables par les professionnels concernés et le système de santé**. La faisabilité du dépistage et de ses conséquences pour les professionnels doit être analysée. Le rapport coûts/bénéfices doit être favorable.

Le HCSP a pris en considération, les éléments suivants :

Il est noté le faible nombre d'études à niveau de preuve élevé permettant de documenter tous les critères nécessaires à la décision.

1. L'histoire naturelle de la maladie et l'épidémiologie française :

Le CMV est un virus ubiquitaire contre lequel il n'existe pas de vaccin disponible en 2018. Les infections à CMV surviennent à tout âge mais particulièrement dans la toute petite enfance. La séroprévalence de l'infection à CMV dans l'ensemble de la population varie de 40% à 100% selon les pays, et donc selon l'origine géographique des personnes vivant en France. Le virus est présent dans les muqueuses et les tissus, sécrétions ou excréments des personnes infectées. En France métropolitaine, près de la moitié des femmes en âge de procréer (45,6%) ont été infectées par le CMV au cours de leur vie [7]. Lors d'une primo-infection ou d'une infection secondaire par le CMV, le virus est excrété dans les larmes, les urines, la salive, le lait maternel, les sécrétions endocervicales et le sperme (à l'origine des transmissions sexuelles).

L'infection à CMV est souvent asymptomatique ou sans gravité chez l'enfant ou l'adulte non immunodéprimé, mais grave chez la femme enceinte par l'atteinte potentielle de son fœtus ; elle constitue à l'heure actuelle la plus fréquente des infections virales materno-fœtales responsables de handicap ou de décès néo-natals.

Les infections congénitales à CMV surviennent après primo-infection maternelle (PIM) ou après infection secondaire (réinfection ou réactivation).

La fréquence de l'**infection congénitale à CMV** est en France, de 0,43 % des nouveau-nés (0,2 à 0,61 %). Elle concerne donc environ 3400 nouveau-nés infectés (cf. tableau 1 ci-dessous) pour 800 000 naissances annuelles. Si l'on extrapole à la population générale les chiffres d'études françaises (Leruez-Ville 2017 [8]) ou étrangères (Ross 2006 [9], Townsend 2013 [10]), **la moitié des nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV sont nés de mères déjà séropositives pour le CMV avant la grossesse**. Chez les femmes séropositives, le risque d'infection congénitale doit être pris en compte autant que chez les femmes séronégatives en début de grossesse.

En cas d'infection fœtale, la fréquence des anomalies congénitales et le risque de séquelles persistantes sont, par ailleurs, similaires quelle que soit la sérologie maternelle initiale en début de grossesse.

Parmi les fœtus infectés, quel que soit le type d'infection maternelle (primo-infection ou réinfection/réactivation), 13 % sont **symptomatiques** à la naissance dont 30-40 % présenteront des **séquelles responsables d'un handicap** [11] ; parmi les 87% d'enfants **asymptomatiques** à la naissance, 13 % développeront des anomalies et garderont des **séquelles**. Des morts fœtales *in utero* (MFIU) ou décès néonataux précoces surviennent dans 4 % (3,7 à 6 %) des infections fœtales [12]. En France, **le nombre**

d'issues défavorables de grossesse liées à l'infection par le CMV (MFIU, décès néonataux et interruptions de la grossesse pour raisons médicales (IMG)) est estimé à plus de 300 chaque année (une part de ces IMG est liée au dépistage actuel hors recommandation).

Que ce soit après une primo-infection ou après une infection secondaire (réinfection/réactivation), en cas de séquelles, celles-ci sont graves ou modérées, et la moitié d'entre elles surviennent tardivement : 43% des nouveau-nés infectés symptomatiques et 16 à 53% des nouveau-nés asymptomatiques développent des anomalies et gardent des séquelles après 1 à 4 ans [11]. En France, parmi les nouveau-nés infectés, **40 à 50 enfants conserveront des séquelles graves^b** et 400-450 garderont des séquelles modérées (des anomalies surviendront tardivement jusqu'à l'âge de 4-6 ans chez 200-250 d'entre eux).

Tableau 1 : incidence, prévalence et conséquences de l'infection à CMV chez les femmes enceintes en France (estimation à partir de la prévalence de la France métropolitaine).

Parmi 800 000 femmes enceintes en France chaque année		
Éléments du risque	Femmes séropositives en début de grossesse	Femmes séronégatives en début de grossesse
Séoprévalence CMV chez les femmes en âge de procréer : 45,6 %	Environ 365 000 femmes	Environ 435 000 femmes
Mode d'infection et de transmission au fœtus	Réinfection par un nouveau virus ou réactivation d'un virus déjà rencontré : proportion inconnue. Puis transmission au fœtus : proportion inconnue.	Primo-infection CMV : 0,5-1% Puis transmission au fœtus (risque en fonction du moment de la PIM) : - en période périconceptionnelle entre 5 et 34,5%, - au cours du 1 ^{er} et 2 ^{ème} trimestre entre 30 et 38,2%, - au cours du 3 ^{ème} trimestre entre 40 et 72,2%.
Proportion de fœtus infectés par le CMV	0,43 % des fœtus	0,43 % des fœtus
Séquelles : 5-11 % selon le terme de la grossesse au moment de l'infection maternelle et selon l'existence de symptômes à la naissance.	Séquelles : 0,017 à 0,056 % des naissances	Séquelles : 0,017 à 0,056 % des naissances
Issues de grossesse défavorables	Environ 320, Dont 50-160 Interruptions de grossesse pour raison médicale, 50-160 morts fœtales in utéro et 2-20 décès précoces	
Nombre d'enfants par an gardant des séquelles après infection congénitale à CMV	40-50 séquelles graves (Déficience intellectuelle sévère, trouble moteur, surdité bilatérale sévère ou profonde, cécité)	
	400-450 séquelles modérées (Surdité moyenne ou légère ou unilatérale, troubles visuels)	
Prévention de l'infection à CMV	Mesures d'hygiène en prévention des réinfections (ne préviennent pas des réactivations)	Mesures d'hygiène en prévention des primo-infections

^b Données des registres du handicap à l'âge de 7 ans

2. Les mesures de prévention

La proximité avec des enfants en bas âge constitue le principal de risque de contracter une infection à CMV. Le contact avec la salive, les urines, le sang ou les larmes des jeunes enfants est la cause majeure de la transmission de l'infection chez les femmes enceintes ou leur conjoint, les assistantes maternelles, les infirmières et en crèche : il a été constaté que 44 à 100% des enfants d'un à deux ans excrètent du virus dans les urines et les larmes.

Afin de limiter le contact avec les urines, la salive et les larmes de jeunes enfants, il est recommandé aux femmes enceintes ou en désir de grossesse, leur conjoint et leur entourage de :

- ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas goûter ou finir le repas des enfants de moins de 3 ans ;
- ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette, serviette) avec des enfants de moins de 3 ans ;
- ne pas embrasser sur la bouche ou les larmes des enfants de moins de 3 ans. Et 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 ou après chaque contact avec la salive (couche, pot, pyjama mouillé, jouets, repas, bain, ...) ou les sécrétions nasales des enfants de moins de 3 ans.

De plus, il est recommandé d'utiliser un préservatif en cas de changement de partenaire ou en cas de suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.

L'application des mesures d'hygiène a montré son efficacité pour diminuer le nombre de primo-infections chez les femmes séronégatives en début de grossesse. L'incidence des primo-infections est divisée par deux lorsque les mesures d'hygiène sont expliquées de façon répétée au cours de la grossesse [13].

Il est probable qu'elles **peuvent diminuer également les réinfections chez une femme ayant déjà rencontré le CMV (séropositive)** mais il n'y a pas encore eu d'études réalisées sur ce point.

3. Connaissances et pratiques des femmes, des professionnels de santé, des étudiants

Les recommandations des avis du CSHPF et de l'ANAES de 2002 et 2004, en matière d'hygiène et de non dépistage du CMV pendant la grossesse sont mal connues et mal suivies.

Que ce soit en France ou en Europe, **seules 15 à 40 % des femmes ont entendu parler du CMV par les professionnels de santé ou par les médias.** L'application des règles d'hygiène proposées est difficile, surtout pour ce qui concerne le contact avec la salive ou les larmes et 93 % d'entre elles font au moins une erreur.

En France, il existe une méconnaissance des professionnels de la périnatalité sur l'infection à CMV et ses risques : 46% des médecins et 35% des sages-femmes connaissent le CMV ; leurs connaissances sont incomplètes et très hétérogènes. Près de 70% d'entre eux ne donnent pas d'information sur le CMV aux femmes enceintes.

Le dépistage hors recommandation est pratiqué chez 25% des femmes enceintes (47% en Ile de France et 19% en province [14]). Paradoxalement, il n'est pas toujours accompagné de l'information sur les mesures d'hygiène préventive.

4. La nature et la performance des outils diagnostiques

- **Chez la femme enceinte :**

En cas de signe clinique maternel évocateur ou d'un signe d'appel échographique, **la recherche de l'infection à CMV chez la femme enceinte repose sur la sérologie (IgG et IgM, couplée dans certains cas à un test d'avidité des IgG).**

Il est rapporté une très bonne concordance entre les résultats des différents réactifs automatisés.

La sensibilité et la spécificité de la sérologie IgG anti-CMV sont respectivement de 99,7% et 99,4%.

Les sensibilités et spécificités des réactifs IgM CMV varient respectivement de 79 à 91% et de 96 à 100% pour les réactifs utilisés en France.

Mais la présence d'IgM spécifiques ne signe pas toujours une PIM récente^c: la spécificité des IgM pour identifier une PIM récente varie de 7 à 41%, et plus de 50 % des cas où les IgM sont positives ne correspondent pas à une PIM.

La HAS soulignait dans son rapport de 2015 [15] qu'il n'y a pas de test de référence permettant d'affirmer, devant la présence d'IgM, que la primo-infection maternelle (PIM) a eu lieu ou non dans les trois mois précédents ; de ce fait la standardisation des trousses commerciales actuellement disponibles s'en trouve affectée. En particulier, l'absence de test de référence ne permet pas de définir des seuils d'interprétation. La datation de l'infection maternelle à partir des résultats sérologiques est donc délicate à interpréter en particulier pour les laboratoires non spécialisés. Pour éviter les erreurs diagnostiques, il apparaît souhaitable que le test de mesure d'avidité soit contrôlé et interprété par un laboratoire spécialisé lorsqu'une infection est suspectée et que l'indice d'avidité est intermédiaire ou proche des seuils d'interprétation.

En conséquence, la découverte d'IgM positives doit systématiquement déclencher le contrôle de la sérologie CMV sur une sérologie antérieure (la plus proche du début de grossesse voire antérieure à la grossesse si disponible) **et en l'absence de sérologie, la mesure de l'avidité des IgG (réalisée de préférence dans un laboratoire expert)**, qui permettra de confirmer ou d'exclure une infection récente^d. La sensibilité de l'indice d'avidité pour faire le diagnostic de primo-infection récente à CMV est élevée au premier trimestre, comprise entre 89 et 100 % avant 16-18 semaines de grossesse (spécificité comprise entre 71 et 100 %).

Le repérage et le diagnostic d'une infection secondaire, réinfection ou réactivation, est impossible dans l'état actuel des connaissances.

- **Chez le fœtus**

En cas d'histoire d'infection maternelle à CMV, ou en cas de point d'appel échographique évocateur d'une infection à CMV, le suivi de la grossesse doit être confié à un centre pluridisciplinaire de dépistage prénatal (CPDPN) qui organisera un suivi spécifique.

Il est noté que l'accès systématique à trois échographies en France, au 1^{er} trimestre puis à 20-25 SA et 30-35 SA, permet de repérer une partie des images d'atteinte grave du fœtus par le CMV (en particulier de signes en faveur d'une atteinte du système nerveux central), en dehors d'une suspicion d'infection.

^c Les IgM peuvent être fugaces ou, à l'inverse, persister 12 mois.

^d Il faut rappeler que face à une sérologie réalisée devant des signes d'appel échographiques, dès lors qu'elle est positive et quelle que soit la datation de l'infection maternelle, une infection fœtale à CMV ne peut être exclue.

Il est possible de déterminer si le fœtus est infecté. **Ce diagnostic peut être réalisé par la recherche de l'ADN du CMV par PCR sur un prélèvement de liquide amniotique (LA)** réalisé dès l'apparition de signes à l'échographie ou en l'absence d'anomalie échographique, au moins six semaines après la PIM et à partir de la 21^{ème} semaine d'aménorrhée^e. **La sensibilité et la spécificité de la recherche de l'ADN du CMV par PCR sont actuellement supérieures à 90 % et proches de 100%**. Cependant, l'intérêt de cette recherche par un examen invasif, responsable de pertes fœtales (de 0,1 à 0,5% [16]) et d'un risque d'infection fœtale en cas de virémie maternelle, est discuté par les professionnels puisque le suivi est identique quel qu'en soit le résultat : suivi échographique par un échographiste spécialisé (à un rythme renforcé, mensuel ou bimensuel), éventuellement associé à une IRM cérébrale fœtale. Ce suivi échographique permet de repérer l'apparition de signes d'atteinte du système nerveux central, évocateurs du CMV qui ne sont pas toujours repérés par un suivi classique. La réalisation du prélèvement de LA est à discuter avec les parents. Si une PCR-CMV positive dans le LA signe une infection fœtale, en revanche, une PCR négative s'interprète comme une forte probabilité d'absence d'infection fœtale au moment du prélèvement mais n'exclut pas totalement la possibilité d'une infection congénitale. Il reste donc indispensable de poursuivre le suivi échographique spécifique (qui pourra toutefois être allégé) et d'effectuer une recherche du virus à la naissance chez le nouveau-né.

- **Chez le nouveau-né :**

En cas de suspicion d'infection, quel que soit le résultat du bilan biologique, le **diagnostic doit toujours être confirmé (ou infirmé) par la recherche d'ADN du CMV par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né :**

- **en cas de suspicion ou de diagnostic d'infection maternelle à CMV**
- **ou en cas de signe échographique anténatal évocateur d'une infection à CMV,**
- **ou en cas de point d'appel clinique chez le nouveau-né** (y compris en cas de retard de croissance intra utérin).
- **ou en cas de patiente traitée par immunosuppresseurs pendant la grossesse avec une sérologie CMV avec IgG positive** (risque de réactivation).

La recherche d'une infection congénitale du nouveau-né est basée sur la recherche du CMV dans les urines par PCR dans les deux 1^{ères} semaines de vie (afin de la différencier d'une infection post-natale). Si celle-ci est négative, le diagnostic est exclu. La PCR dans la salive peut remplacer le test urinaire, mais une PCR salivaire positive doit être confirmée par une PCR dans les urines pour éliminer un faux positif lié à une contamination par le lait maternel.

La sensibilité et la spécificité du test PCR salivaire sont respectivement de 95,5 à 100 % et de 99,7 à 100 %. La sensibilité et la spécificité du test PCR urinaire sont de 95,7 à 100 % et de 84,1 à 100 %.

Le diagnostic rétrospectif d'une infection congénitale à CMV peut être effectué par PCR sur le buvard dit de Guthrie. Si la PCR positive signe l'infection congénitale, en revanche, une PCR négative n'exclut pas le diagnostic. Il n'existe pas d'autre solution pour faire un diagnostic rétrospectif en cas d'apparition de séquelles plus tardives (surdité...). La durée de conservation des buvards dits de Guthrie est limitée et variable selon les régions (recommandation de 1 an, mais pouvant aller jusqu'à 2 ans dans quelques régions).

Le dépistage systématique de la surdité, mis en place en France en 2014, permet de repérer une partie des nouveau-nés infectés qui ont dès la naissance un trouble de l'audition. Toutefois, dans l'organisation

^e La virémie par PCR chez la mère doit être contrôlée avant d'envisager une ponction de liquide amniotique afin de s'assurer qu'il n'y a pas de risque d'inoculation fœtale.

actuelle, une anomalie unilatérale n'est pas reconstruite, or les anomalies liées au CMV peuvent être unilatérales (et éventuellement s'aggraver par la suite). De plus, les nouveau-nés infectés, sans surdité à la naissance mais avec une autre anomalie cliniquement asymptomatique, ne peuvent être repérés. Enfin, environ la moitié des nouveau-nés infectés asymptomatiques ne développeront une surdité que tardivement et ne peuvent être repérés par le test auditif néonatal.

5. Possibilités thérapeutiques

- **Durant la grossesse :**

A ce jour, aucune intervention médicamenteuse (vaccins, antiviraux ou Immunoglobulines spécifiques) pour la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV ou de ses conséquences n'a été identifiée comme efficace avec un haut niveau de preuve [17]. Les résultats de deux études évaluant l'intérêt d'un traitement par immunoglobulines anti CMV pour la prévention des conséquences de l'infection fœtale sont contradictoires. Une seule étude, de phase II, non randomisée, a suggéré qu'un traitement par antiviraux (valaciclovir) pourrait réduire la virémie chez certains fœtus infectés par le CMV et améliorer leur pronostic, mais le niveau de preuve reste faible.

- **Chez le nouveau-né :**

Traitement médicamenteux :

Une certaine efficacité du traitement antiviral a été montrée chez des nouveau-nés symptomatiques avec une infection congénitale à CMV dans des études limitées : les traitements antiviraux étudiés sont le ganciclovir IV et le valganciclovir per os dans des formes symptomatiques graves pour des durées de six semaines à six mois en fonction de la charge virale. Ces médicaments n'ont pas l'AMM, en France, dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité : des inconnues persistent sur la tolérance chez le nourrisson. Les Résumés des Caractéristiques des produits du ganciclovir et du valganciclovir mentionnent des préoccupations sur la sécurité d'emploi : risque myélotoxique à court terme, impact potentiel sur la spermatogénèse à long terme et risque potentiel de carcinogénicité à long terme.

S'agissant des enfants asymptomatiques, la balance bénéfique/risque d'un traitement antiviral des infections congénitales à CMV n'est pas connue.

En dehors des traitements médicamenteux, la prise en charge précoce de la surdité améliore les scores de langage, lorsque les diagnostics de surdité sont faits avant six mois. Les nouveau-nés avec infection congénitale doivent bénéficier du suivi des enfants vulnérables.

6. L'acceptabilité des interventions

L'analyse de la littérature, les études sociologiques et les auditions des associations de famille ont permis de colliger les éléments suivants :

- les connaissances insuffisantes des professionnels de santé sont responsables d'informations et de messages non homogènes, anxiogènes pour les femmes et les couples. Des études sur des sujets différents du CMV retrouvent une association entre des connaissances insuffisantes sur le dépistage et l'anxiété des parents. L'angoisse parentale générée par l'annonce d'une infection à CMV et de ses conséquences potentielles perdure pendant plusieurs années après la naissance de l'enfant (même après information correctrice) avec un effet potentiellement délétère sur la relation

mère-enfant. L'angoisse est plus forte lorsque les discours des professionnels sont généraux et donnent des analyses statistiques tandis que le discours est mieux entendu lorsqu'il est personnalisé au cas de l'enfant et adapté au contexte socio-familial.

- **les mesures d'hygiène** devraient être généralisées pour tout l'entourage des femmes enceintes, les conjoints et les familles et incluses dans l'ensemble des précautions d'hygiène. Certaines de ces mesures peuvent paraître difficiles à mettre en œuvre ou faire craindre une fragilisation du lien mère-enfant (éviter de partager la nourriture, ne pas embrasser sur la bouche, ou les joues de l'enfant en larmes). Une attention doit être portée à ne pas culpabiliser les femmes qui échouent à maintenir ces mesures.
- **les avis sur le dépistage prénatal sont divergents.** Certaines associations de parents d'enfants infectés sont favorables et d'autres l'estiment délétère. Tous s'accordent pour privilégier l'information sur les mesures d'hygiène et la plupart soulignent les effets négatifs (anxiété) du dépistage.
- en l'absence de proposition efficace de prise en charge, **le dépistage néonatal systématique de l'infection congénitale à CMV paraît apporter plus d'inconvénients que d'intérêt.**
- compte tenu de la complexité scientifique et des questions éthiques, une étape importante serait de faire une étude pilote pour étudier les impacts psychologiques de l'information et du dépistage.
- toutes les parties prenantes insistent sur l'intérêt de disposer de documents clairs et explicatifs permettant aux professionnels d'informer les femmes et les couples de manière homogène.

7. Ethique

Le principe d'autonomie implique un choix éclairé qui repose sur une information complète et une organisation permettant le temps de la réflexion, l'accès à une information de qualité et compréhensible.

Le principe de bienfaisance est de pouvoir proposer une réponse aux femmes dépistées positives ; en l'absence de traitement, la seule réponse devant une infection foetale possiblement source de séquelles graves est l'IMG qui pose des questions éthiques (en considérant aussi l'incertitude pronostique sur l'existence de séquelles).

Sur le principe de non-malfaisance, le dépistage entraîne une anxiété par l'annonce de potentielles pathologies ; celle-ci ne peut se résoudre que par une annonce de l'absence de pathologies. Il n'est jamais possible d'être certain que l'enfant n'aura pas de conséquences (car ce n'est qu'à l'âge de 4 à 7 ans qu'une issue défavorable peut être écartée et que les parents peuvent être rassurés). De plus, le risque d'une annonce, non accompagnée, d'une infection CMV pendant une grossesse pourrait être une demande abusive d'IVG ou d'IMG étant donnée l'incertitude pronostique. Il est nécessaire pour la santé de la mère et de l'enfant de savoir préserver le temps de la grossesse. La multiplication de messages d'alarme et de dépistages ciblés sont susceptibles soit de majorer l'anxiété ou à l'inverse de diminuer la mise en œuvre des mesures de précautions.

S'agissant d'un programme de santé publique, il est indispensable que les critères de l'OMS pour la mise en place d'un dépistage soient respectés et d'être sûr que les avantages l'emportent sur les inconvénients avant de proposer un dépistage à toutes les femmes.

8. Les recommandations et pratiques internationales

L'analyse des recommandations internationales n'apporte pas d'argument supplémentaire.

Le faible niveau d'information sur le risque lié au CMV pendant la grossesse est noté dans tous les pays étudiés et les recommandations insistent toutes sur la nécessité d'une meilleure sensibilisation des femmes enceintes et des professionnels de santé sur les mesures d'hygiène efficaces pour la prévention de

l'infection CMV. Il faut noter que l'Utah, suivi par d'autres Etats américains, a fait passer dans la loi l'obligation d'informer les femmes en désir de grossesse ou enceintes sur le CMV et que des campagnes massives d'affichage sont diffusées dans les lieux publics (transports, etc..).

Concernant le dépistage du CMV, aucun programme national des pays étudiés ne recommande le dépistage systématique pendant la grossesse, ni le dépistage néonatal. Cependant, certaines sociétés savantes recommandent le dépistage chez la femme enceinte, à l'opposé des recommandations officielles.

Il existe des études en cours sur la faisabilité et l'efficacité de l'information sur les mesures d'hygiène et sur le dépistage néonatal en lien avec celui de la surdité.

9. Efficacité des programmes de dépistage et l'impact des scénarios

Différentes hypothèses de recommandations ont été envisagées afin de réduire l'incidence des infections congénitales à CMV responsables de séquelles graves. Afin de mieux évaluer l'ensemble des conséquences de chaque stratégie, nous avons réalisé des estimations de l'impact en France de quatre scénarios sur les principaux items (objectifs, impacts, conséquences délétères). L'objectif est d'obtenir des données globales sur les conséquences de chaque stratégie : non seulement les effets recherchés, mais aussi les effets collatéraux (Figure ci-dessous).

Scénario A : situation actuelle.

Conserver la situation actuelle n'est pas satisfaisant car les recommandations sont mal appliquées et les mesures d'hygiène ne sont pas diffusées. Il existe une augmentation continue des sérologies de dépistage du fait de pratiques d'équipes spécialisées ou d'une médicalisation accrue.

Dans la situation actuelle, il a été estimé que chaque année en France 48 enfants développent des séquelles graves liées à une infection congénitale à CMV (tableau 2).

Scénario B : généralisation de l'information sur les mesures d'hygiène.

Les mesures d'hygiène ont apporté la preuve de leur efficacité afin de prévenir les primo-infections chez la femme enceinte. Le nombre de primo-infections et d'infections congénitales issues des PIM serait diminué de moitié après la mise en place et le respect des mesures d'hygiène. Même si aucune étude n'a été réalisée sur ce sujet, il est fort probable qu'elles permettraient également de diminuer les réinfections chez les femmes séropositives en début de grossesse. Comparativement à la situation actuelle, ce scénario de diffusion généralisée des mesures d'hygiène conduirait à une diminution des infections congénitales responsables de séquelles graves d'au moins 12 (évolution de 48 à 36 séquelles sévères). Les issues défavorables de la grossesse (IMG, morts fœtales *in utero* et décès précoces) seraient également diminuées d'un quart.

L'efficacité d'un tel scénario est conditionnée à une communication importante et efficace, à une formation des professionnels et à l'appropriation effective de ces mesures par les médecins, les professionnels et les femmes. Cette communication doit s'adresser à toutes les femmes en désir de grossesse ou enceintes (particulièrement les femmes en contact personnel ou professionnel avec de jeunes enfants) et à leur entourage familial et professionnel.

Scénario C : dépistage pendant la grossesse.

Aucune étude contrôlée randomisée n'a évalué l'intérêt du dépistage systématique ou ciblé des infections à CMV de la grossesse.

Le dépistage pré-conceptionnel n'est pas faisable en pratique. La consultation pré-conceptionnelle n'est pas une pratique suffisamment répandue. La période pré-conceptionnelle (la meilleure période pour réaliser le test) est difficile à déterminer puisque la date de début de grossesse peut être décalée, avec un

risque potentiel de séroconversion dans l'intervalle, malgré l'information de prévention. De plus, la fréquence de répétition des sérologies n'est pas déterminée. Enfin quel que soit le statut sérologique pour le CMV, l'information sur les règles d'hygiène doit être identique, comme le montre la fréquence des infections congénitales résultant d'une infection secondaire.

Le dépistage en tout début de grossesse : le dépistage précoce chez la femme enceinte sans renouvellement des sérologies est abandonné, car la probabilité qu'une sérologie négative sensibilise les femmes séronégatives aux mesures d'hygiène est contrebalancé par le risque qu'un résultat positif rassure les femmes séropositives et crée une confusion de leur part avec d'autres pathologies comme la toxoplasmose ou la rubéole pour lesquelles une sérologie positive indique une protection. On rappelle que l'importance des mesures d'hygiène est identique que la femme soit séropositive, ou séronégative, en début de grossesse.

Dans l'hypothèse où un dépistage systématique prénatal serait implémenté, avec une sérologie au 1^{er} trimestre et un renouvellement à 20 SA, l'impact de ce dépistage serait faible : la diminution du nombre d'enfants qui garderont des séquelles graves est estimée à 8 enfants par an en France^f, soit 40 avec dépistage contre 48 en l'absence de dépistage prénatal systématique (à comparer avec le dépistage de 800 000 femmes). Elle ne concerne pas les infections congénitales issues de femmes séropositives, non repérables. **En revanche, le dépistage risquerait d'induire une augmentation notable des IMG** (estimation de 925 issues défavorables^g contre 316 dans la situation actuelle^h).

Scénario D : dépistage néonatal du CMV congénital.

Dans l'hypothèse où un dépistage néonatal serait implémenté en France (avec une PCR salivaire ou urinaire à la naissance et confirmation par une PCR urinaire dans les deux semaines), afin de prendre en charge précocement des enfants asymptomatiques, 249 nouveau-nés asymptomatiques auraient un bénéfice individuel du dépistage CMV, sous réserve d'une prise en charge adaptée, car ils pourraient bénéficier d'un suivi optimal : ce sont ceux qui développeraient des déficiences (10% des nouveau-nés asymptomatiques), et cependant ne seraient pas repérés par le seul dépistage de la surdité actuellement en place. **Des études complémentaires sont nécessaires** afin d'évaluer l'intérêt et les conséquences de la prise en charge précoce des enfants asymptomatiques dont on sait que 90% ne développent pas de séquelles, en l'absence de traitement, et de définir des critères pronostiques biologiques et d'imagerie. Ces mesures impliqueraient de mettre en place un recueil de salive et d'urine à large échelle dans un délai court en maternité.

Tous ces scénarios nécessitent des moyens de communication importants. Le résultat doit être évalué par l'analyse et le suivi d'indicateurs comme le nombre d'enfants atteints et des enfants avec séquelles.

Figure 1 : infection par le CMV : comparaison de l'impact sur les séquelles et les issues défavorables de la grossesse dans la situation actuelle et avec les trois scénarios

^f Du fait du repérage des fœtus infectés et des IMG proposées à la suite de ce repérage

^g Estimation à partir des données de la littérature et des données des centres de référence. Voir les chapitres 3.4 et 11.4 du rapport.

^h Rappelons que 25 % des femmes sont dépistées actuellement hors recommandation

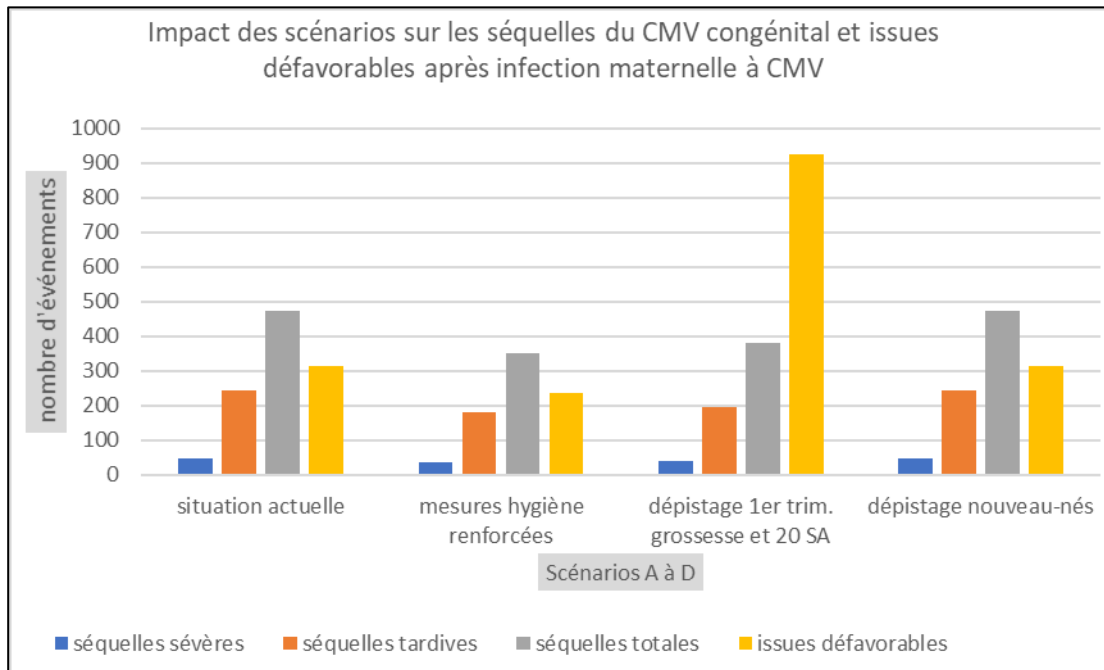


Tableau 2 : infection par le CMV : estimation de l'impact d'une communication renforcée sur les mesures d'hygiène, d'un dépistage systématique chez la femme enceinte ou d'un dépistage chez le nouveau-né.

	Situation actuelle	Mesures d'hygiène	Dépistage prénatal avec renouvellement	Dépistage néonatal [18,19]
Population et cible	Femmes enceintes	Femmes enceintes et entourage. Prévention globale	Femmes enceintes. Uniquement recherche de PIM	Nouveau-nés y compris nés après réinfection-réactivation
Séquelles graves liées à l'infection par le CMV chez l'enfant : Déficience intellectuelle sévère (QI ≤ 50) ou surdité sévère ou profonde (< 70 dB) ou troubles visuels graves (3/10 au meilleur œil après correction)	48 (22-68)	36	40 à 42 ¹	48 (22-68)
Séquelles modérées liées au à l'infection par le CMV chez l'enfant (surdité moyenne ou légère, troubles visuels, trouble neuro-développemental modéré)	424 symptomatiques ou non dont 243 séquelles tardives. <i>Grâce au dépistage de la surdité, 128 nouveau-nés asymptomatiques sont repérés. Mais 272 asymptomatiques sont non repérés et auront des séquelles.³</i>	316 dont 182 séquelles tardives	382 à 396 ¹ dont 196 à 203 séquelles tardives ¹ .	249 repérés par le dépistage CMV auront des séquelles modérées.
Primo-Infections non repérées ou faux négatifs	Néant	Néant	463 à 1267 femmes PIM ¹ sont méconnues (faux négatifs). Et 1088 PIM du 3 ^{ème} trim. ne sont pas cherchées.	23 non repérés auront des séquelles
Primo-Infections repérées à tort ou faux positifs	Néant	Néant	3276 à 7351 femmes ¹ inquiètes (dont faux positifs), dont 2801 « PIM réelles »	2389 à 2637 nouveau-nés ² asymptomatiques repérés. 454 suivis alors que pas d'infection congénitale à CMV
Issues défavorables de la grossesse	316	236	925	Quelques décès néonataux et dans la petite enfance.
Avantages	Pas d'effet indésirable. Potentielle amélioration de la situation actuelle par diffusion de conduite à tenir claire.	Prévention efficace. Impact sur d'autres infections. S'intéresse aux femmes séropositives et séronégatives.	PIM à haut risque de séquelles graves repérées. Aide à la décision pour le suivi de la grossesse.	Tous les nouveau-nés. Test fiable et acceptable. Prise en charge précoce.
Inconvénients	Echec de la stratégie actuelle. Persistance du même nombre d'enfants avec séquelles. Risque d'augmentation des sérologies hors recommandation avec prise en charge incomplète.	Efficacité prouvée seulement pour les PIM. Augmentation du stress de l'hygiène et risque de stigmatisation.	Ne s'intéresse qu'aux femmes PIM. Impact faible sur les séquelles graves. Algorithme compliqué. Pas de traitement à proposer pour les PIM. Augmentation des IMG. Faux positifs et négatifs nombreux.	Lourd. Absence de traitement. 90% des nouveau-nés repérés n'auront pas de séquelles (angoisse non nécessaire des parents)

¹ selon le test IgM employé² selon test surdité bilatéral ou test uni / bilatéral³ à partir des données de Santé Publique France sur les résultats du dépistage de la surdité en France en 2016.

Conclusion

Les conséquences d'une infection congénitale à CMV peuvent être graves et une prévention est possible. Afin de diminuer le nombre d'enfants porteurs de séquelles graves, le HCSP a pris en compte les éléments suivants.

Le HCSP constate que :

Le risque de l'infection à CMV est insuffisamment connu des professionnels de santé et des familles.

Le HCSP regrette l'absence de communication autour des avis du CSPF de 2002 et de l'ANAES de 2004, entraînant l'absence d'information de la majorité des femmes et le défaut de mise en œuvre de la prévention par les mesures d'hygiène. Cette situation entraîne des pratiques professionnelles disparates, dont les fondements scientifiques ne sont pas évidents et dont les conséquences nécessiteraient d'être documentées.

Le défaut majeur de connaissances des professionnels de santé nuit à la qualité de l'information et de la prise en charge des infections à CMV.

Les connaissances insuffisantes des femmes de l'infection à CMV et de ses conséquences contrastent avec le bon niveau de connaissance d'autres maladies infectieuses telles que :

- La toxoplasmose—que cela soit en France, où il existe un dépistage pendant la grossesse, ou à l'étranger, même en l'absence de dépistage—,
- La rubéole alors même qu'il existe un vaccin,
- La listériose également évitable par des mesures d'hygiène.

L'augmentation des prescriptions de sérologie CMV hors recommandation, est particulièrement fréquente en Ile de France (*niveau de preuve élevé*). A l'exception d'équipes spécialisées dans le cadre d'études de recherche, ces dépistages hors recommandation sont réalisés le plus souvent en dehors d'une prise en charge codifiée (organisée) et sans information suffisante. Ces sérologies peuvent s'accompagner d'informations erronées du fait de la méconnaissance de l'infection, de ses conséquences et de sa prise en charge par les professionnels de santé (*constat d'experts*).

L'efficacité des mesures d'hygiène pour limiter les infections est montrée lorsque les professionnels de santé sont engagés dans une importante sensibilisation (*niveau de preuve élevé*). Celles-ci pourraient diminuer de 50 % le risque des primo-infections maternelles (*une étude française de qualité*). Elles pourraient également éviter les réinfections (*avis d'experts*).

L'incidence des infections du fœtus et des infections congénitales à CMV est identique chez les femmes, qu'elles soient séropositives ou séronégatives en début de grossesse (*niveau de preuve élevé*). Les conséquences d'une infection du fœtus sont identiques en cas de primo-infection et en cas d'infection secondaire maternelle (*niveau de preuve élevé*). En France, du fait d'une séroprévalence proche de 50%, il y a autant d'enfants avec séquelles nés de mère séropositives que de mères séronégatives en début de grossesse. Cette égalité du risque et des conséquences fœtales est peu connue chez les professionnels de santé.

L'incidence des primo-infections pendant la grossesse est au maximum de 1 % parmi les femmes séronégatives en début de grossesse et probablement proche de 0,7 % (*études non représentatives*). En France, le nombre de fœtus infectés est estimé à 3 400 par an. L'infection maternelle (primo-infection ou réinfection/réactivation) n'est pas systématiquement suivie d'une infection fœtale. En cas de primo-infection, le taux de transmission aux fœtus est de 10 à 40 % et le risque de transmission varie au cours de

la grossesse (*niveau de preuve élevé*). Le nombre d'infections secondaires et le taux de transmission après réinfection/réactivation sont inconnus.

La moitié des infections congénitales est liée à une primo-infection maternelle, l'autre moitié à une réinfection par une nouvelle souche de CMV ou à une réactivation du virus chez une femme séropositive au début de la grossesse (*niveau de preuve élevé*).

Parmi les fœtus infectés, la plupart (87%) n'auront pas de séquelles (*niveau de preuve élevé*). Cependant, il existe une forte incertitude pronostique.

- Les atteintes fœtales les plus graves peuvent être dépistées par le suivi échographique et la mise en évidence d'anomalies non spécifiques, être responsables de mort *in utero* ou mener à la discussion d'une interruption médicale de grossesse (IMG).
- Le nombre de nouveau-nés avec infection congénitale qui développeront des séquelles graves (neuro-développementales ou surdité bilatérale sévère ou profonde) est estimé, en France, entre 40 et 50 par an.
- Le nombre de ceux qui développeront des séquelles modérées (surdité bilatérale modérée ou légère ; surdité sévère ou profonde mais unilatérale) est estimé, en France, à 400-450/an.
- La moitié de ces séquelles se développent tardivement et sont repérées jusqu'à l'âge des premiers apprentissages (4-6 ans) (*niveau de preuve élevé*).

Les tests sérologiques permettent le diagnostic de la primo-infection maternelle mais leurs résultats peuvent être d'interprétation difficile et justifier le recours à des tests complémentaires (test d'avidité des IgG, permettant de dater une infection récente). Il est impossible de diagnostiquer par la sérologie une réinfection ou une réactivation chez une femme quand elle est séropositive en début de grossesse. Concernant la sérologie CMV, les tests de détection des IgG sont valides (sensibles et spécifiques). Les tests de détection des IgM sont en général très sensibles et spécifiques du CMV mais pas très spécifiques de la primo-infection à CMV. En présence d'IgG, la présence d'IgM ne permet pas d'affirmer une primo-infection. Leur positivité doit donc être considérée comme un point d'appel et être absolument complétée par une sérologie de contrôle sur sérologie antérieure ou par la mesure de l'avidité des IgG, de préférence réalisée dans un laboratoire expert (*niveau de preuve élevé*).

Il n'existe pas de traitement des infections à CMV pendant la grossesse. Aucune intervention médicamenteuse (y compris les vaccins et les Immunoglobulines) n'a démontré son intérêt dans la prévention d'infection du fœtus par le CMV, ou de ses conséquences.

A ce jour, l'information des femmes et la prise en charge des femmes enceintes doit prendre en compte :

- l'absence de traitement d'efficacité établie pour le fœtus en cas de primo-infection maternelle,
- l'absence de facteurs de risque connus de transmission d'une femme séronégative ou séropositive vers son fœtus en cas d'infection maternelle.
- l'absence de critères pronostiques fiables de l'infection fœtale et des séquelles à la fois pour les femmes séronégatives et les femmes séropositives au début de grossesse, en cas de PIM ou de réinfection/réactivation.

De ce fait, il est difficile pour les professionnels de santé de proposer une prise en charge rassurante pour la femme enceinte.

Concernant le dépistage, le HCSP constate que :

Chez la femme enceinte

Aucune étude n'a évalué la balance bénéfico-risque d'un programme de dépistage systématique durant la grossesse et l'impact sur le nombre d'enfants infectés avec séquelles graves.

L'intérêt et la faisabilité d'une sérologie CMV systématique pour améliorer l'information des femmes enceintes sur l'infection à CMV et favoriser la mise en œuvre des mesures d'hygiène, ainsi que ses risques potentiels de fausse réassurance chez les femmes s'avérant séropositives, n'ont pas été évalués.

Le dépistage ciblé chez les femmes en contact avec des jeunes enfants, professionnellement ou non, n'est pas réalisable, car :

- Il est difficile de déterminer un groupe précis ayant un risque particulièrement élevé parmi ces groupes. Si l'exposition aux jeunes enfants est un risque connu de primo-infection, la séroprévalence chez ces femmes exposées est modérément supérieure à celle des femmes sans exposition (RR de 1,2 à 1,6) [20]. De plus, un tiers des PIM ont lieu chez des primipares [21]. Le risque de transmission sexuelle par un partenaire séropositif est élevé (RR PIM = 1,72) surtout si celui-ci est en cours de primo-infection (RR = 6,55). Le groupe le plus à risque est celui des grossesses précoces (< 20 ans) avec trois fois plus de risque que l'ensemble des femmes enceintes.
- Une grande partie des femmes en âge de procréer et leurs conjoints sont en contact avec des enfants en bas âge.
- Le risque personnel et familial reste majeur, y compris chez les professionnelles en contact avec des jeunes enfants, dès lors que les mesures d'hygiène ne sont pas appliquées [20, 22].

La mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse ne respecterait pas l'ensemble des critères requis pour la mise en place d'un dépistage, notamment la liste préconisée par l'OMS.

- Principalement, il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement anténatal validé en cas de séroconversion, ayant démontré son efficacité et son innocuité.
- Le dépistage ne permettrait pas de repérer les infections secondaires (réinfections ou réactivations) responsables de plus de la moitié des séquelles liées à une infection congénitale à CMV.
- **La réponse apportée aux femmes qui se révéleraient séropositives ou séronégatives serait identique, les mesures d'hygiène étant nécessaires et recommandées pour tout le monde, afin de prévenir primo-infections et réinfections.**

Un dépistage permettrait théoriquement de repérer la majorité des primo-infections du début de la grossesse, les plus à risque de séquelles graves pour le fœtus (dont une partie non diagnostiquée en l'absence de signe clinique ou échographique évident), mais l'impact potentiel de ce dépistage est diminué/contrebalancé par :

- des situations d'interprétation difficile de la sérologie
- le nombre de faux négatifs (*estimé entre 463 et 1267 femmes infectées et non repérées chaque année si on implémentait le dépistage systématique des femmes enceintes en France, avec une sérologie au 1er trimestre et un renouvellement à 20 SAⁱ*)

ⁱ selon le test IgM employé

- le nombre de faux positifs, responsables d'inquiétude non justifiée; d'explorations complémentaires et d'avis spécialisés, (*estimé entre 457 et 5345 femmes dont la sérologie est positive alors qu'elles ne sont pas infectées chaque année en France*).
- La forte incertitude diagnostique et pronostique après infection maternelle - en partie du fait du long délai entre l'infection maternelle et les signes graves d'atteinte neurologique à l'échographie (le diagnostic de l'infection fœtale est possible par l'amniocentèse avec PCR mais seul un suivi échographique peut repérer une atteinte fœtale grave). Certaines images échographiques ou IRM peuvent être difficiles à interpréter en ce qui concerne le pronostic.
- Le non repérage des PIM de fin de grossesse dont le risque de transmission au fœtus est plus élevé mais avec un risque faible de séquelles pour l'enfant (*estimation de 1997 à 2801 PIM seraient repérées sur 4352 dans la situation française actuelle*ⁱ).

En conséquence, l'impact potentiel de ce dépistage serait faible (*persistance 40-42 séquelles graves contre 48 dans la situation actuelle*).

Un dépistage pré-conceptionnel permettrait théoriquement de repérer les primo-infections survenant juste avant la grossesse, mais :

- La même problématique que ci-dessus persiste concernant les faux positifs et faux négatifs ;
- Le dépistage pré-conceptionnel n'est pas réalisable en pratique, compte tenu de l'impossibilité de connaître la date de la survenue de la grossesse et de déterminer la fréquence de répétition des tests jusqu'à l'éventualité de la grossesse.

Le dépistage sérologique ne permet pas de repérer les réinfections ou réactivations CMV chez les femmes séropositives.

Les formes symptomatiques de l'infection à CMV avec atteinte neurologique grave étant repérées par les échographies anténatales de dépistageⁱ (*avis d'expert*), la valeur ajoutée du dépistage serait limitée.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage généralisé pourrait avoir des conséquences délétères en termes d'inquiétude des femmes (*avis d'experts sociologues et littérature*) et d'augmentation des IMG non justifiées (*extrapolation à partir de plusieurs études toutes concordantes*).

Chez le nouveau-né :

Les nouveau-nés atteints d'une infection à CMV symptomatique grave sont rares et sont habituellement bien repérés à la naissance. Des possibilités thérapeutiques antivirales ont montré leur intérêt dans ces formes symptomatiques, mais ces traitements n'ont pas d'AMM dans cette indication, en France, et il y a très peu de données sur la toxicité au long cours.

Les nouveau-nés qui présentent une surdité bilatérale à la naissance sont repérés par le dépistage systématique de la surdité. Il serait possible de repérer plus largement, seulement sur signes d'appel, les enfants pauci-symptomatiques (cf. recommandations plus bas).

La mise en œuvre d'un programme de dépistage néo-natal systématique ne respecterait pas l'ensemble des critères requis pour la mise en place d'un dépistage biologique, notamment la liste préconisée par l'OMS.

ⁱ Sous réserves d'infections tardives, de la présence de signes d'appel à l'examen ou de difficultés techniques : les conditions de transmission variables et l'opérateur-dépendance constituent les limites structurelles et universelles de l'échographie.

- Compte-tenu d'un rapport bénéfices/risques douteux, le traitement antiviral n'est pas validé pour les formes asymptomatiques d'infection CMV chez le nouveau-né, c'est-à-dire celles qui seraient susceptibles d'être repérées par un dépistage.
- Des études d'efficacité et de tolérance sont nécessaires.
- Un dépistage positif ne permet pas d'évaluer la gravité et le pronostic de l'infection par le CMV, alors que 90 % des nouveau-nés asymptomatiques ne développeront pas de séquelle. De plus, cette annonce pourrait entraîner une inquiétude des parents.
- Un dépistage néonatal faussement positif inquiéterait les parents de la même façon.

A contrario, un dépistage néonatal généralisé du CMV permettrait théoriquement un diagnostic plus précoce de l'hypoacousie chez les enfants infectés, à travers un suivi plus attentif et, ainsi une meilleure prise en charge.

En conséquence, le HCSP n'est pas favorable au dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes par test sérologique qu'il s'agisse :

- du dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes en pré-conceptionnel.
- du dépistage systématique de l'infection à CMV et d'une primo-infection à CMV chez les femmes enceintes, que ce soit par un seul test ou avec son renouvellement.
- du dépistage ciblé de l'infection à CMV chez les femmes en contact professionnel avec des jeunes enfants.

Le HCSP n'est pas favorable au dépistage systématique de l'infection à CMV chez tous les nouveau-nés.

RECOMMANDATIONS

Le HCSP recommande que:

1. **ni le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte, ni le dépistage systématique de l'infection congénitale chez les nouveau-nés ne soient mis en œuvre^k.**
2. **Concernant les mesures d'hygiène :**

L'information sur les risques de l'infection à CMV et sur sa prévention par les mesures d'hygiène soit délivrée systématiquement à toutes les femmes en projet et en cours de grossesse, afin de prévenir les infections^l et réinfections^m par le CMV.

- Des moyens de communication conséquents soient mis en œuvre sur les mesures d'hygiène qui ont montré leur efficacité dans la prévention des infections maternelles à CMV. Ces mesures visent à limiter les contacts avec la salive, l'urine et les larmes des jeunes enfants. Les vecteurs d'information doivent être multiples, car l'information doit être donnée idéalement en pré-conceptionnel et s'adresser aussi au conjoint (transmission par voie sexuelle et salivaire).
- L'information passe par la sensibilisation de la population générale et une meilleure formation des professionnels de santé.
- Les mesures d'hygiène doivent être généralisées et concerner toutes les femmes et leur entourage, quelle que soit leur histoire vis-à-vis du CMV (que leur statut sérologique soit connu ou non, qu'elles soient séropositives ou négatives), avec une attention particulière pour les femmes et leurs

^k Recommandation de grade A

^l Recommandation de grade B

^m Recommandation de grade D

conjoints en contact avec des enfants en bas âge, en milieu familial ou professionnel. L'information doit être donnée le plus précocement avant la grossesse.

- Cette sensibilisation des femmes, notamment des plus jeunes et de leur entourage, devrait faire partie de l'information sur les règles générales d'hygiène et s'intégrer dans la mesure de la stratégie nationale de santé « promouvoir l'application des règles d'hygiène individuelle et collective » [23].

3. Concernant la prise en charge des femmes enceintes :

- L'élaboration d'un référentiel (HAS) définissant les bonnes pratiques de la démarche diagnostique chez une femme enceinte (ou son conjoint) devant des signes d'appel évocateurs d'infection à CMV, symptômes maternels ou anomalies à l'échographie fœtaleⁿ.
- les femmes enceintes, avec une sérologie réalisée, à visée diagnostique, devant des signes d'appel cliniques ou échographiques, et dont le résultat sérologique est évocateur de primo-infection maternelle, soient prises en charge dans des centres spécialisés, entraînés à l'interprétation des sérologies (laboratoire de référence) et à la réalisation des examens complémentaires nécessaires. Il serait souhaitable que la prise en charge par les Centres Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) soit homogénéisée en s'appuyant sur des référentiels ⁿ.
- La mise à jour du référentiel 2010 sur l'échographie de seconde intention à visée diagnostique (le référentiel relatif à l'échographie systématique a été mis à jour en juillet 2016), du fait de l'importance des échographies (repérage et diagnostic par un échographiste spécialisé) et que le suivi spécifique soit pris en charge par un échographiste de référence ⁿ.

Le HCSP demande de multiplier et de diversifier les modalités d'information des femmes^o :

- par les professionnels de santé ; il est nécessaire que les formations initiales et continues des études de médecine, maïeutique, infirmiers... soient mises à jour sur le CMV par les facultés, les écoles et les organismes de formation. La médecine du travail, les PMI sont aussi concernées.
- par des informations à toute la population et ciblées vers les femmes en âge de procréer, élaborées par Santé Publique France et diffusées de manière systématique et répétée.
- par l'information dans le cadre des programmes de l'éducation nationale ou de la prévention chez les adolescents.
- par le carnet de maternité et le carnet de santé de l'enfant.

4. Concernant la prise en charge des nouveau-nés ⁿ :

Que soit mieux diagnostiquée l'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés en pratiquant une PCR urinaire CMV avant la sortie de la maternité^p dans les circonstances suivantes :

- chez tous les nouveau-nés de mères ayant fait une primo-infection à CMV documentée pendant la grossesse,
- et chez tous les nouveau-nés dont la surveillance échographique fœtale a montré des images échographiques suspectes (y compris chez les mères séropositives en début de grossesse),

ⁿ Recommandation de grade D

^o Recommandation de grade B

^p ce test peut être remplacé par une PCR salivaire qui en cas de positivité devra être confirmée par une PCR urinaire dans les 15 jours après la naissance

- chez tous les nouveau-nés ayant un signe clinique d'appel (y compris une hypotrophie, même en présence d'une cause obstétricale),
- chez tous les nouveau-nés avec un test de dépistage de la surdité anormal ou seulement douteux en unilatéral (puisque la bilatéralisation de la surdité peut se faire dans les mois ou années suivant la naissance chez les enfants infectés).

Pour rendre possible ce repérage précoce des anomalies unilatérales de l'audition, le HCSP recommande que les deux oreilles soient systématiquement testées dans le cadre du dépistage organisé de la surdité.

Le HCSP recommande également de favoriser le recueil de données et les travaux de recherche :

Chez la femme enceinte :

- Sur les meilleures modalités d'information des femmes à propos des mesures d'hygiène et en évaluant leur application. En particulier, l'impact de la connaissance du statut sérologique CMV sur l'application des mesures de prévention est à analyser. Une expérimentation avec évaluation d'efficacité dans des centres différents est indispensable pour mesurer l'adhésion des femmes et de leur entourage aux mesures d'hygiène et leurs conséquences (primo-infections maternelles, infections secondaires, infections congénitales et séquelles, interruption médicale de grossesse...). Il serait nécessaire de comparer l'impact d'une communication par campagne traditionnelle d'information (information par les professionnels de santé, supports d'information divers...), à celui d'une information délivrée après la réalisation d'une sérologie utilisée comme soutien à la communication ;
- Sur l'impact des mesures d'hygiène chez les femmes séropositives ;
- Sur l'applicabilité, l'acceptabilité et l'impact des mesures d'hygiène préconisées, avec ou sans connaissance de la sérologie CMV ;
- Sur l'anxiété, le stress lié aux grossesses à risque (entraîné par les pathologies ou le repérage de risque comme une PIM) ;
- Sur la qualité de l'annonce de l'infection à CMV ou d'une autre anomalie du fœtus et la prise en charge psychologique pour diminuer les conséquences du stress ;
- Sur la détermination de facteurs pronostiques de la gravité de l'atteinte et la survenue de séquelles ;
- Sur le devenir des enfants infectés sans signe échographique ;
- Sur l'évolution de la fréquence des IMG, morts fœtales, décès néonataux précoces, il est recommandé que l'Agence de la Biomédecine (ABM) identifie les grossesses pour lesquelles un diagnostic de CMV congénital a été posé et discuté en réunion pluridisciplinaire des CPDPN ;
- Il est nécessaire de réaliser des études randomisées contrôlées sur le repérage et le traitement des primo-infections maternelles à CMV par antiviraux et leurs effets indésirables, et sur les traitements anténatals en cas d'infection fœtale documentée à CMV ;
- La surveillance épidémiologique des primo-infections diagnostiquées, des IMG pour CMV – y compris lors d'une infection secondaire –, des infections congénitales à CMV symptomatiques et des séquelles à l'âge de 7 ans, doit être améliorée.

La nécessité de ces travaux ne doit en aucun cas retarder la mise en œuvre de la prévention par la communication sur les risques liés à l'infection à CMV et sur les mesures d'hygiène.

Chez le nouveau-né :

En particulier une étude randomisée contrôlée portant sur l'impact et l'acceptabilité d'un dépistage systématique du CMV à la naissance, notamment sur son intérêt à long terme vis-à-vis d'une prise en charge plus précoce de la surdité chez les enfants asymptomatiques à la naissance (dont 10 % développeront des séquelles) ;

- des études randomisées contrôlées évaluant une stratégie de dépistage à la naissance suivie de traitement par antiviraux des enfants avec infection congénitale à CMV (symptomatiques ou asymptomatiques), avec étude de leur tolérance à court et long terme ;
- la détermination de facteurs pronostiques de la survenue de séquelles.

Cet avis devra être revu si :

- de nouvelles données sont publiées ou dès l'autorisation de mise sur le marché d'un traitement de l'infection à CMV indiqué :
 - pendant la grossesse ;
 - chez le nouveau-né symptomatique ;
 - chez le nouveau-né asymptomatique.
- de nouvelles données sont apportées sur la tolérance des traitements du nouveau-né avec infection congénitale à CMV ;
- il est noté une évolution de l'épidémiologie des infections pendant la grossesse ou chez le nouveau-né ;
- un vaccin obtient une autorisation de mise sur le marché.

Le HCSP considère que la mise en œuvre des présentes recommandations de prévention sur l'information en matière de mesures d'hygiène et de formation des professionnels de santé est indispensable pour prévenir l'infection congénitale à CMV. Il tient à souligner qu'en l'absence d'un effort important de prévention, le dépistage hors recommandation risque de se développer.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques

La Commission spécialisée Maladies infectieuses et maladies émergentes a tenu séance le 18 mai 2018. 15 membres présents sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. 0 conflit d'intérêt soumis à déport ; 14 votes pour, 0 vote contre, 1 abstention.

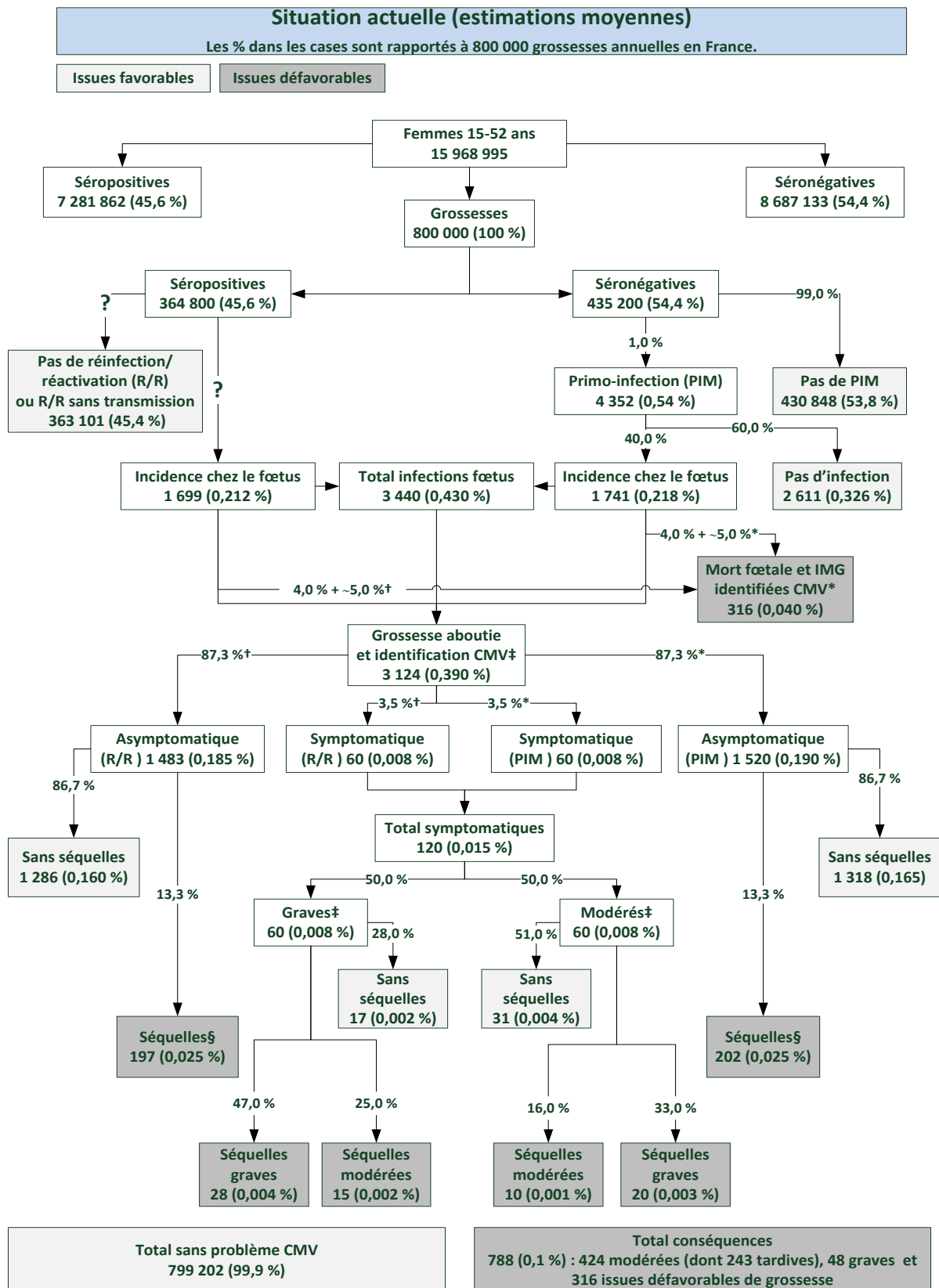
Références bibliographiques

1. Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Section des Maladies Transmissibles du 8 mars 2002 relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez les femmes enceintes. https://www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_080302_CMV_grossesse.pdf
2. ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Rapport 2004. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf
3. ANAES. Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage, mai 2004
4. HAS. Dépistage du cancer de la prostate chez les populations d'hommes présentant des facteurs de risque. Questions/réponses. Avril 2012. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1496949/fr/depistage-du-cancer-de-la-prostate-chez-les-populations-d-hommes-presentant-des-facteurs-de-risque
5. Wilson JMG, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva : World Health Organization; 1968
6. Salmi LR, Coureau G, Bailhache M, Mathoulin-Pélissier S. To screen or not to screen : reconciling individual and population perspectives on screening. *Mayo Clin Proc.* 2016 ;91(11) :1594-605.
7. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, LE Strat Y, Lévy-Bruhl D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* 2017 145(7):1471-1478.
8. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussièrès L, Guilleminot T, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 2017 Aug 1;65(3):398-404.
9. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, Boppana SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* 2006 Mar;148(3):332-6.
10. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. : Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1232-9.
11. Dollard Sheila C., Grosse Scott D. and Ross Danielle S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev. Med. Virol.* 2007; 17: 355–363.
12. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.
13. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. 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.* 2009 Dec;46 Suppl 4:S49-53. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.003. Epub 2009 Oct 6
14. Richaud-Eyraud E., et col. Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France Métropolitaine, 2011. 12 mai 2015 | *BEH* 15-16 : 254-263.
15. HAS. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. Nov. 2015. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus
16. HAS. Recommandation en santé publique. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. Avril 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2768510/fr/place-des-tests-adn-libre-circulant-dans-le-sang-maternel-dans-le-depistage-de-la-trisomie-21-foetale

17. McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, Purcell KJ, Jones CA : Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD008371. doi: 10.1002/14651858.CD008371.pub2
18. Cannon M, Griffiths P, Aston V, Rawlinson W. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit ? *Rev Med Virol.* 2014 Sep;24(5):291-307.
19. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al; CHIMES Study. Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics* 2017 Feb;139(2). doi: 10.1542/peds.2016-2128.
20. Billette de Villemeur A, Gratacap-Cavallier B, Casey R, Baccard-Longère M, Goirand L, Seigneurin JM, Morand P. Occupational risk for cytomegalovirus, but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France. *J Infect.* 2011 Dec;63(6):457-67.
21. Parent du Chatelet I, Grangeot Keros L, Le Strat Y, Leblond A, Six C, Levy Bruhl D. Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;(14-15): 124-7.
22. Lepage N, Leroyer A, Cherot-Kornobis N, Lartigau I, Miczek S, Sobaszek A. Cytomegalovirus seroprevalence in exposed and unexposed populations of hospital employees. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan;30(1):65-70. doi: 10.1007/s10096-010-1054-4.
23. Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de santé. Décembre 2017. <http://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/>

ANNEXES

Annexe 1 - Schéma de la situation actuelle et de l'impact d'une infection à CMV en France



* Parmi les infections fœtus par PIM (total à 100 % avec les IMG et morts fœtales) ; † Parmi les infections fœtus par R/R (total à 100 % avec les IMG et morts fœtales) ; ‡ Données insuffisantes pour déterminer l'origine R/R ou PIM ; § Modérées sauf exception.

Annexe 2 - Analyse d'une sérologie en cas de signes cliniques

Figure 1 Interprétation de la sérologie CMV en cas de signe(s) clinique(s)

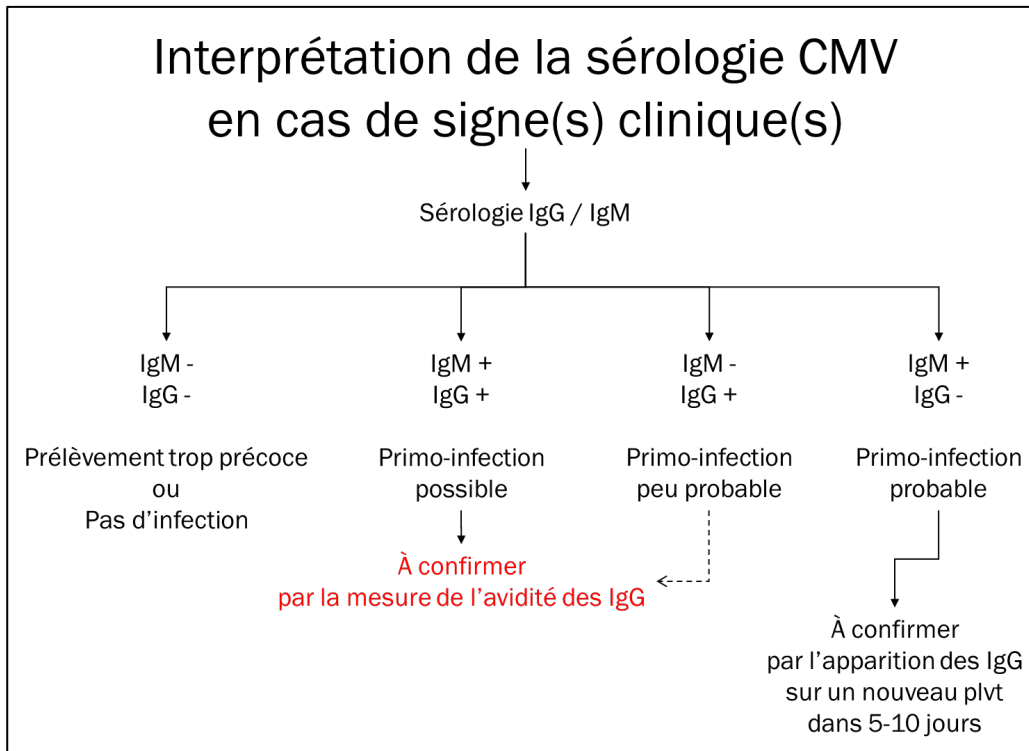
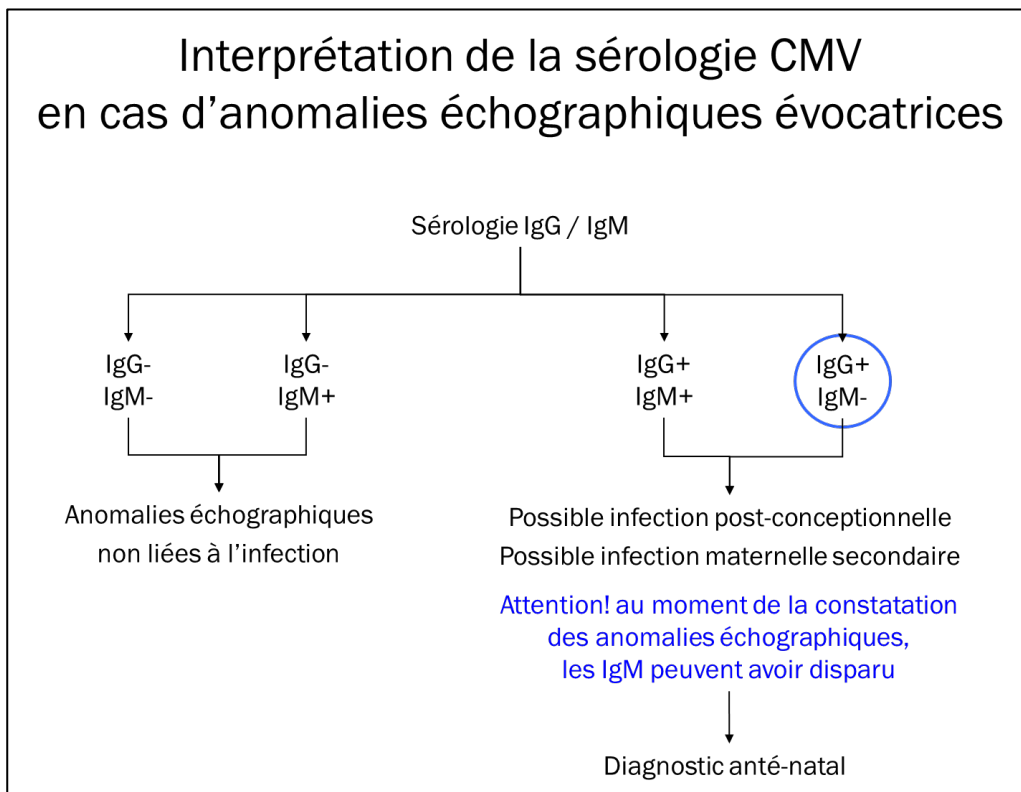







Figure 2 Interprétation de la sérologie CMV en cas d'anomalies échographiques évocatrices



Annexe 3 : Mesures d'hygiène pour se protéger du cytomégalovirus

Où peut-on rencontrer le CMV ?	Ne pas faire	Faire
Salive	Embrasser un bébé ou un enfant sur la bouche. Gouter dans l'assiette du bébé Partager l'assiette, la bouteille ou un aliment (gâteau...) Finir le plat du bébé. Sucer la tétine du bébé ou goûter au biberon	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front, ou les cheveux. Ou faire un câlin. Avoir des assiettes, des verres et des couverts individuels. Tester la température du repas avec le dos de la main. Gouter le plat avec une autre cuillère. Avoir une brosse à dent individuelle. 
Larmes	Embrasser un bébé ou un enfant qui pleure sur les joues	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin. 
Sécrétions nasopharyngées	Aspirer le nez d'un bébé enrhumé sans précautions Embrasser un bébé très enrhumé sur les joues	Aspirer les sécrétions du bébé avec précautions (et en cas d'utilisation d'un mouche-bébé, le nettoyer immédiatement en suivant la notice) Ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé, et si ce n'est pas possible, nettoyer les mains et utiliser du gel hydro-alcoolique Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin 

<p>Urines</p>	<p>Toucher un pyjama mouillé avec les mains. Prendre un bain avec le bébé (qui risque d'uriner)</p>	<p>Jeter les couches mouillées immédiatement.</p> <p>Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé. et si ce n'est pas possible, utiliser du gel hydro-alcoolique</p> <p>Avoir ses propres affaires de toilette.</p> 
<p>Sécrétions génitales</p>	<p>Toutes ces précautions concernent aussi le futur père</p>	<p>Utiliser un préservatif si changement de partenaires ou si suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.</p>
<p>La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs (biscuits...) peut être de 6 h Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets. Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade.</p> 		

Pour les professionnelles de la petite enfance :

- utiliser des gants jetables pour les changes
- et se laver les mains avant et après le change
- utiliser le gel hydro-alcoolique

Annexe 4 : Composition du groupe de travail

Agathe Billette de Villemeur, membre du HCSP, CSMC, santé publique, présidente du groupe de travail

Sophie Alain, virologue, CNR des herpès virus/CMV, CHU Limoges

Denise Antona, Santé Publique France

Yannick Aujard, membre du HCSP, HS3SP, pédiatre, Hôpital Robert Debré

Annick Bégué, Espace Ethique Azuréen

Tiphaine Barjat, obstétricienne/CPDPN, CHU ST-Etienne

Eric Billaud, infectiologue, CHU Nantes

Sébastien Colson, HCSP, CSMC, puériculteur, université Aix-Marseille

Véronique Dufour, pédiatre, PMI Ville de Paris

Dominique Jean, pédiatre/CDPN, CHU Grenoble Alpes

Jean-François Gehanno, HCSP, Cs MIME, médecin du travail, CHU Rouen

Virginie Halley des Fontaines, membre du HCSP, CSMC, santé publique

Sophie Matheron, membre du HCSP, Cs MIME, infectiologue, CHU Bichat

Laurent Mandelbrot, obstétricien, hôpital Louis Mourier, APHP, Colombes

Philippe Minodier, membre du HCSP, Cs MIME, Réanimateur pédiatre, AP Marseille

Michel Roussey, pédiatre, CHU Rennes, président de l'association pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant (AFDPHE)

Dominique Royère, Agence de Biomédecine (ABM)

Rachid Salmi, Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement (ISPED); CHU de Bordeaux, INSERM U-1219

Olivier Scemama, Haute Autorité de santé (HAS)

Pierre Tattevin, infectiologue, CHU Rennes, co-président du groupe de travail

Frédérique Teurnier, sage-femme, hôpital des Diaconesses

Julie Tort, ABM

Cynthia Trastour, obstétricienne/CPDPN, CHU Nice

Christelle Vauloup-Fellous, virologue, Centre National de Référence des infections rubéoleuses materno-fœtales, Hôpital Paul Brousse, APHP, Villejuif

Relecteur

Cyril Huissoud, obstétricien, CHU Lyon

Secrétariat général du HCSP

Marie France d'Acremont, coordinatrice de la Commission maladies chroniques du HCSP

Annexe 5 : Glossaire/définition

ABM : Agence de la Biomédecine

ACOG : The American College of Obstetricians and Gynecologists

ACV : aciclovir

ADN : acide désoxyribonucléique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (ex-ANSM)

Ag : antigène

AGREE : Appraisal of guidelines for research & evaluation instrument

AMM : autorisation de mise sur le marché

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

CMV : cytomégalovirus

CMVc : infection congénitale à cytomégalovirus

CMVH : cytomégalovirus humain

CNR : Centre national de référence

CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France

CV : charge virale

HAS : Haute Autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

Ig : immunoglobulines

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IMG : interruption médicale de grossesse

Infection secondaire : infection non primaire : réinfection ou réactivation

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV : intraveineux

IVG : interruption volontaire de grossesse

LA : liquide amniotique

MFIU : morts fœtales in utero

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

PIM : primo-infection maternelle

QI : quotient intellectuel

RR : risque relatif

SA : Semaine d'aménorrhée