



Thèse

2019

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

## Le défi de l'infection congénitale au cytomegalovirus

---

Willame, Alexia

### How to cite

WILLAME, Alexia. Le défi de l'infection congénitale au cytomegalovirus. Doctoral Thesis, 2019. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:128065

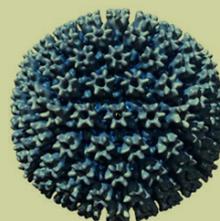
This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:128065>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:128065](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:128065)

# ***Le défi de l'infection congénitale au cytomegalovirus***

Auteur : Alexia WILLAME, médecin assistante, 6<sup>ème</sup> année de formation, gynécologie & obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Genève

Thèse effectuée sous la responsabilité de : Professeure Begoña MARTINEZ DE TEJADA WEBER, MD, PhD, cheffe du service d'obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Genève



## **REMERCIEMENTS**

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnées depuis le début de ce travail, notamment Cosima Castan, Lisa Ventura et Giulia Marchettini pour leurs traductions, Margot Leman pour sa mise en page, Diego Leis et mes parents pour leurs corrections. Enfin, je remercie vivement la Professeure Begoña Martinez de Tejada qui me suit depuis de nombreuses années et m'a permis de réaliser cette thèse.*

## **Résumé**

Le cytomegalovirus (CMV) est l'infection congénitale la plus fréquente touchant 0,5% des nouveau-nés et représente la cause principale de retard mental et de surdité d'origine infectieuse. Pour l'obstétricien, l'infection congénitale du CMV représente un véritable défi. D'une part, le dépistage n'est pas recommandé et établir un pronostic in utero est difficile. D'autre part, le CMV est une infection latente dont l'immunité ne protège pas contre de futures infections et dont il n'existe actuellement aucun traitement ni vaccin démontrés efficaces. Pourtant, comme illustré dans notre étude, le CMV est une des infections congénitales les moins connues, alors que les mesures d'hygiène sont le seul moyen efficace de prévention. Actuellement, aucune campagne de sensibilisation n'a encore été établie. Pourtant, l'infection congénitale du CMV représente clairement un problème majeur de santé publique.

## Table des matières

<b>1. Introduction</b>	<b>5</b>
<b>2. A propos de quatre « cas cliniques »</b>	<b>6</b>
<b>3. Epidémiologie</b>	<b>12</b>
<b>4. Physiopathologie du CMV</b>	<b>14</b>
<b>5. Complications fœtales et néonatales</b>	<b>15</b>
5.1 Diagnostic de l'infection maternelle du CMV durant la grossesse :	15
5.2 Diagnostic de l'infection fœtale du CMV :	16
5.3 Pronostic :	18
5.4 Traitement :	21
<b>6. Prévention</b>	<b>23</b>
6.1 Prévention primaire :	23
6.2 Prévention secondaire : le dépistage	23
6.3 Connaissance du CMV(3) :	24
<b>7. Prise en charge du nouveau-né</b>	<b>26</b>
7.1 Prévalence :	26
7.2 Diagnostic :	26
7.3 Traitement :	26
<b>8. Impact économique</b>	<b>27</b>
<b>9. Discussion</b>	<b>28</b>
<b>10. Conclusion</b>	<b>32</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>33</b>
<b>Annexes</b>	<b>40</b>

## 1. Introduction

Le cytomegalovirus (CMV) est l'infection congénitale la plus fréquente touchant 0,5% des nouveau-nés(1). Depuis l'implémentation du vaccin de la rubéole, le CMV est devenu la cause infectieuse principale de retard mental et de surdité. Actuellement, le cytomegalovirus est l'une des infections congénitaux aux conséquences graves les moins connues. Les mesures d'hygiène sont le seul moyen efficace de prévention, mais la majorité des femmes n'en a pas connaissance(2).

C'est pour cette raison que nous avons effectué en 2015 une étude sur la connaissance du CMV des femmes enceintes à Genève, intitulée : « *Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland : a cross sectional study* »(3). Cette étude a confirmé les résultats d'études similaires effectuées dans d'autres pays. Les femmes enceintes ne connaissent pas le CMV, alors que cette infection a un impact majeur sur la santé publique.

Pour l'obstétricien, l'infection congénitale du CMV représente un véritable défi. D'une part, l'immunité ne protège pas contre une future infection congénitale, comme nous l'expliquons dans notre article «*Preventive measures for Congenital Cytomegalovirus Infection : the importance of informing seronegative and seropositive women*», rendant le diagnostic difficile à effectuer(4). D'autre part, établir un pronostic *in utero* est difficile et il n'existe aucun traitement ou vaccin démontrés efficaces jusqu'à ce jour(5). C'est pourquoi chaque cas d'infection congénitale au CMV doit bénéficier d'une prise en charge unique et adaptée aux parents.

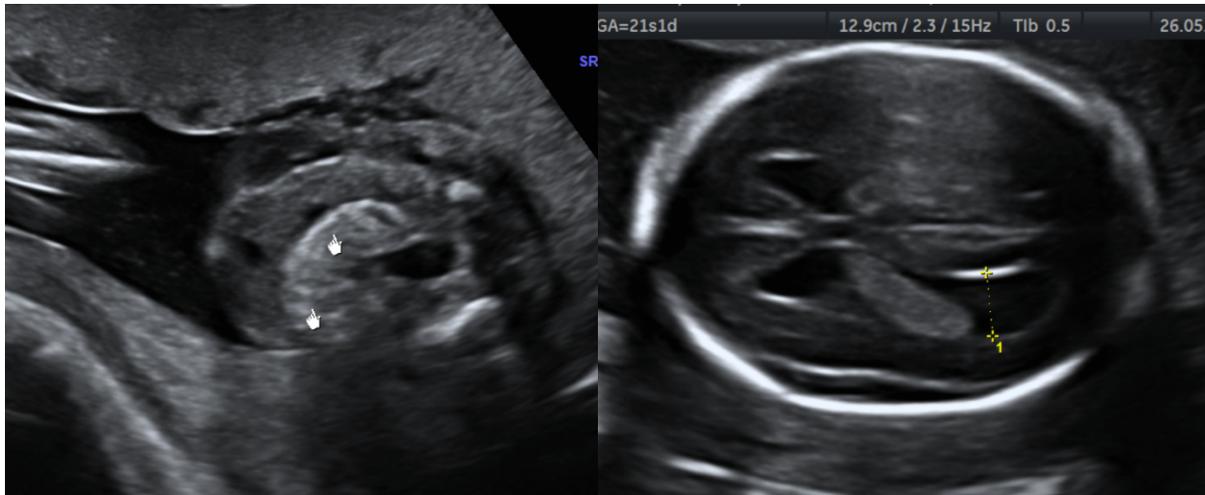
Je souhaiterais débuter cette thèse par quatre cas cliniques d'infection congénitale au CMV auxquels j'ai été confrontée durant ma formation. Ensuite, j'analyserai les enjeux du CMV et son impact sur la santé publique afin d'ouvrir la discussion de ce défi de santé publique.

## 2. A propos de quatre « cas cliniques »

### Cas clinique n°1 :

Madame M. 31 ans, 2G1P. Au premier trimestre, un dépistage du CMV montre des IgM positives et des IgG positives avec une avidité à 9%. Parallèlement, sa fille de 1,5 ans à la crèche présente des symptômes viraux. Une primo-infection du premier trimestre est diagnostiquée. A 21+1 SA (semaines d'aménorrhée), lors de l'échographie de morphologie, un début de ventriculomégalie et une hyperéchogénicité intestinale sont mise en évidence. Une amniocentèse est effectuée et révèle une charge virale par PCR de 2,5millions de copies d'ADN/ml. Le couple désire être conservateur et effectuer un suivi échographique. A 24 SA, disparition des images échographiques. A 32 SA, réapparition d'une ventriculomégalie et d'une hypoplasie cérébelleuse. Une IRM prénatale révèle des anomalies de la gyration, des synéchies des cornes postérieures (pathognomonique) et des kystes sous épendymaires. A 39 SA, les anomalies cérébrales persistent, il ne semble pas y avoir d'atteinte hépatique, la quantité de liquide amniotique est dans la norme, le placenta n'est pas épaissi. A 40+2 SA, la patiente accouche spontanément d'un garçon de poids normal (eutrophe) avec bonne adaptation néonatale. Le nouveau-né présente des pétéchies, une microcéphalie et une hypotonie axiale. La charge virale urinaire est de  $2,74^{E6}$  UI/ml. Un traitement de valgancyclovir pour une durée de 12 mois est instauré. A 3 mois de vie, l'enfant présente une bonne croissance pondérale, une surdité unilatérale droite, une hypertonie périphérique, une hypotonie axiale, un retard sévère du développement moteur ainsi qu'un retard léger du développement cognitif.

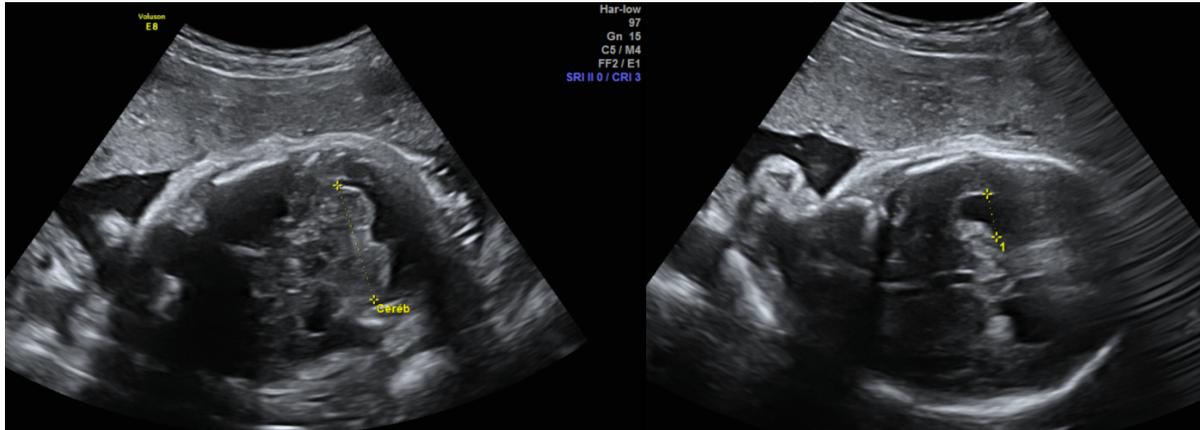
Echographie à 21 SA



1. Hyperéchogénicité intestinale

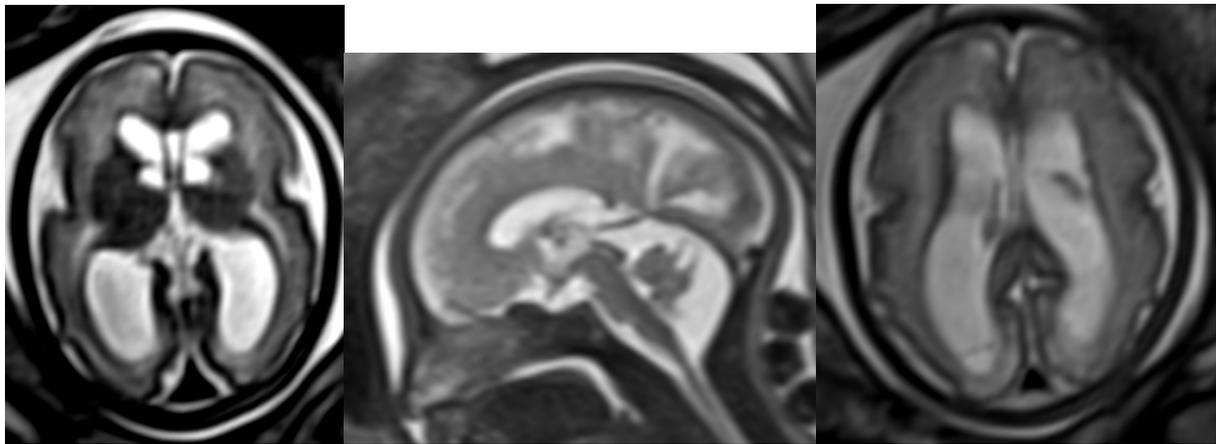
2. Ventriculomégalie

Echographie à 32 SA



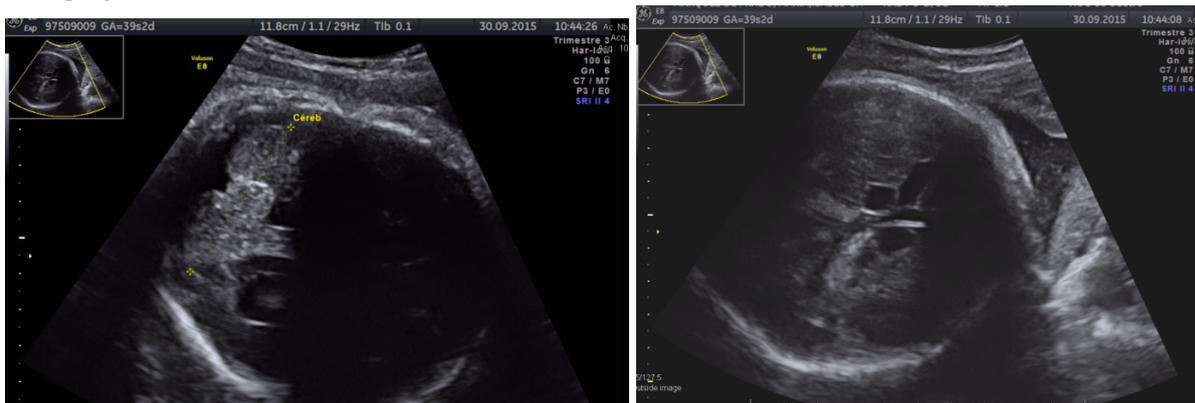
1. Hypoplasie cérébelleuse

2. Ventriculomégalie



3. Trouble de la gyration 4. Lésion clastique du cervelet 5. Synéchie de la corne postérieure

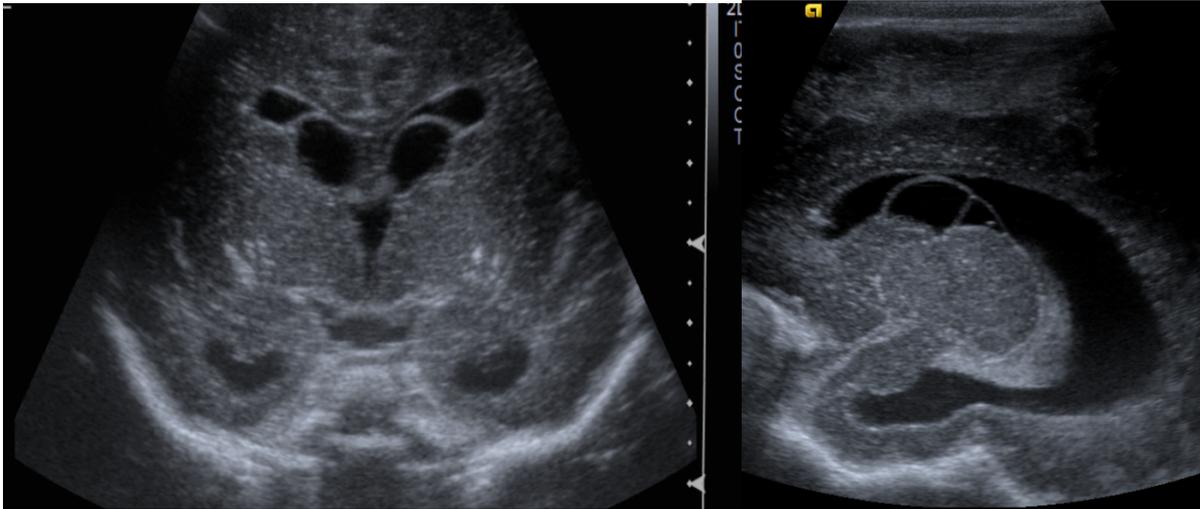
Echographie à 39 SA



1. Hypoplasie cérébelleuse

2. Ventriculomégalie

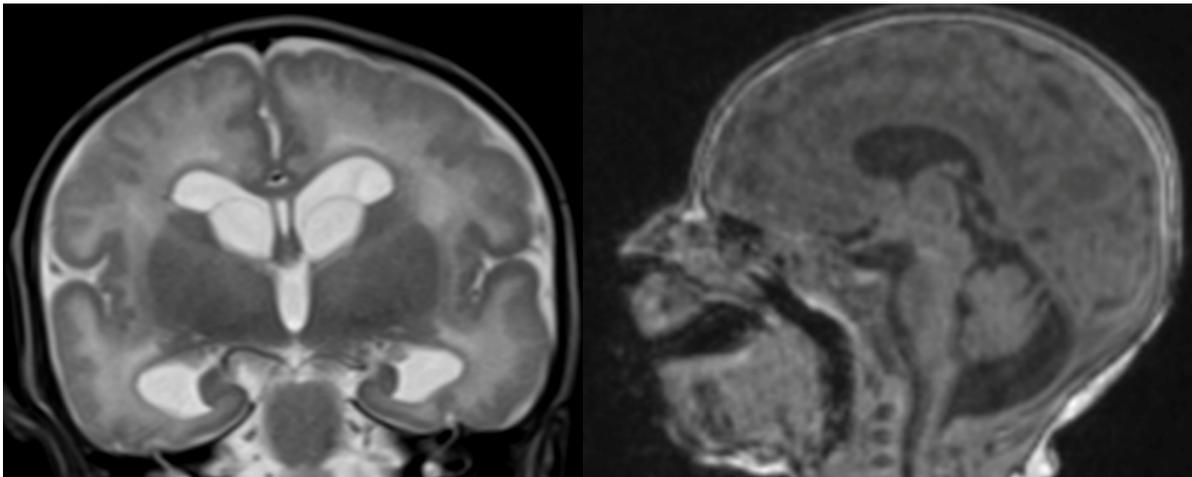
### Echographie à 2 jours de vie



1. Kystes sous épendymaires

2. Kystes sous épendymaires

### IRM à 5 jours de vie :



1. Kystes sous épendymaires

2. Hypoplasie cérébelleuse

### Cas clinique n°2 :

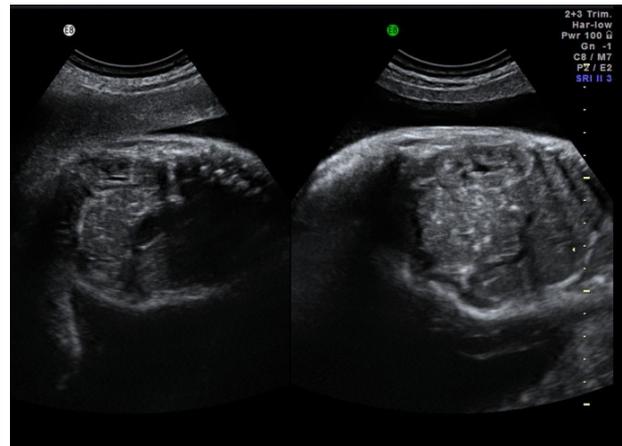
Madame C. 24 ans, 2G1P. A 7+5 SA, un dépistage du CMV montre des IgM positifs, des IgG positifs et une avidité à 72%. Une infection secondaire, soit de plus de 3 mois, est diagnostiquée. Le couple décide de ne pas effectuer d'amniocentèse et un suivi échographique mensuel est instauré. A 31+3 SA, présence d'ascite, de calcifications hépatiques, d'un hydramnios débutant, il n'y a ni signes indirects de microcéphalie ni ventriculomégalie. La patiente est adressée au CHUV pour une amniocentèse qui revient positive à 4,3 millions de copies d'ADN/ml. A 33 SA, calcifications hépatiques persistantes, surélévation du diaphragme, hyperéchogénicité intestinale associée à des malformations cérébrales : kystes sous épendymaires et calcifications thalamostriées. Après discussion avec le couple des différentes prises en charge possibles, le couple opte pour le traitement in utero non validé. Dès 33 SA, la patiente est mise sous valaciclovir jusqu'à son accouchement. A 37+2

SA, elle accouche spontanément d'un enfant avec retard de croissance intrautérin pesant 2300gr (<percentile 10) avec une microcéphalie (<percentile 3) ainsi qu'avec une mauvaise adaptation néonatale nécessitant une réanimation intense. Il présente une thrombopénie, un ictère et une hépatosplénomégalie associé à un trouble restrictif pulmonaire. L'enfant décède à 1 semaine de vie.

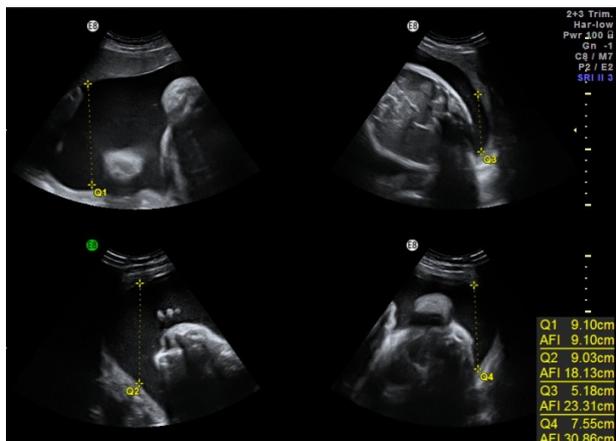
### Echographie à 31+3 SA



1. Ascite



2. Calcification hépatique



3. Polyhydramnios

## Echographie à 33 SA



1. Kystes sous épendymaires



2. Calcifications thalamostriées



3. Surélévation du diaphragme

### Cas clinique n°3 :

Madame G. 32 ans, 1G0P. A 8 SA, elle présente un état fébrile pour lequel une recherche de CMV est effectuée. Les sérologies montrent des IgM positifs et des IgG douteux. On répète les sérologies à 3 semaines et on retrouve la persistance des IgM associées à des IgG franchement positifs. Une primo-infection du premier trimestre est diagnostiquée. Le couple décide un suivi échographique et une amniocentèse. A 20 SA, la croissance paraît normale, il n'y pas d'anomalies cérébrales notoires, le placenta ne paraît pas épaissi. A l'amniocentèse à 21 SA, la charge virale est positive avec 4,3 millions de copies d'ADN/ml. Le couple décide une interruption thérapeutique de grossesse. A 21+3 SA naissance d'un fœtus mort-né sans malformation majeure. Le couple n'a pas désiré d'examen complémentaires.

### Cas clinique n°4 :

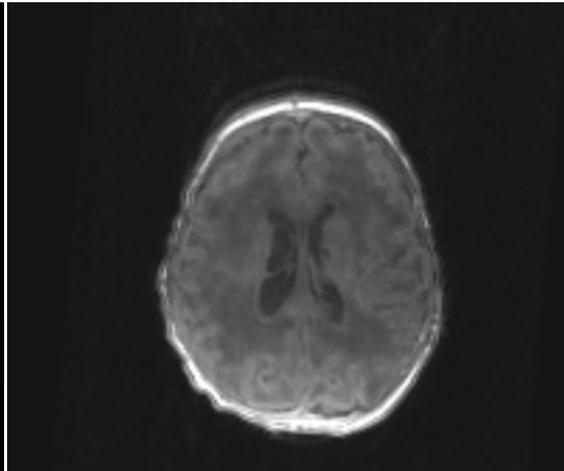
Madame P. 34 ans, 1G0P. A 6 SA, un dépistage du CMV du premier trimestre révèle des IgM et des IgG positifs. Les IgG sont initialement connus négatifs. L'avidité d'abord de 38 % est réévaluée à 1 mois et augmente à 45 %. Une infection primaire du premier trimestre est diagnostiquée. Un suivi échographique mensuel montre un fœtus eutrophe sans anomalies

notables jusque 36 SA où des kystes épendymaires sont visualisés. Une amniocentèse est effectuée à 36+6SA et montre une charge virale à 9.6 millions copie d'ADN/ml. A 38SA, Madame P. accouche spontanément d'une petite fille eutrophe avec bonne adaptation néonatale. L'échographie et une IRM cérébrale à 3 jours de vie confirme les lésions cérébrales : kystes de germinolyses bilatéraux. Un traitement de valganciclovir est instauré. Une hypoacousie gauche est mise en évidence à 1 mois de vie. Le suivi montre une hypoacousie stable gauche chez une petite fille qui grandit bien et s'épanouit tant sur le plan moteur que relationnel. Le traitement est interrompu après 16 mois.

1. Echographie à 36+3SA



2. IRM à 3 jours de vie



### **3. Epidémiologie**

Le CMV est une maladie fréquente dans la population(6). En Europe, la prévalence est d'environ 50%, mais elle varie grandement pour chaque pays (figure 1)(7). Par exemple, en Irlande, la prévalence est de 30% alors qu'en Turquie, elle atteint 97%(98). Dans les pays en voie de développement, la prévalence du CMV peut atteindre plus de 95%(8). La prévalence du CMV est 15 à 25% plus élevée chez les personnes avec un niveau socio-économique plus bas(6). A l'âge de 5 ans, on estime que plus d'1/3 des enfants sont infectés. Les jeunes mères d'enfant en bas âge ont 10 fois plus de risques de contracter le CMV(9,10). Le personnel de crèche ou le personnel médical est 5 à 10 fois plus à risque de contracter le CMV que la population générale(7,11).

Chez les personnes en bonne santé, le CMV ne présente pas ou peu de complications. Toutefois, chez les personnes avec un système immunitaire déficient, le CMV a de lourdes conséquences. En Suisse, en 2017, plus de 552 sont porteurs d'une transplantation(12,13). Ces patients immunosupprimés encourent les risques d'une infection sévère au CMV primaire ou secondaire telles que l'entérocolite, la pneumonie, la radiculopathie ou même l'encéphalopathie(13,14,17).

Les femmes enceintes représentent également une population à risque car l'infection congénitale au CMV est la cause principale de retard mental et de surdité d'origine infectieuse. On estime qu'environ 30-50% des femmes en âge de procréer en Europe sont séronégatives et qu'environ 1-4% de ces femmes enceintes séroconvertiront annuellement(1,18,19). Une étude en Suède a révélé que 0,5% des nouveau-nés présentaient une virémie positive dans les urines et 18% d'entre eux développaient des séquelles sévères(20). Une étude effectuée en Gambie, où la prévalence de la population atteint presque les 100%, montraient qu'1,4 à 5% des nouveau-nés sont infectés à la naissance(20). En France, chaque année plus de 1'155 enfants présentent des séquelles neurologiques à long terme(20). En Allemagne, on estime qu'un minimum de 1'200 enfants sont atteints sévèrement(21). Aux USA, 9'000 enfants présentent des séquelles neurologiques sévères(22). Avec un taux de 13,5% de maladies symptomatiques parmi les nouveau-nés infectés, on estime qu'en Suisse environ une centaine de nouveau nés naissent chaque année avec des séquelles à long terme majeures(23).

Le CMV congénital est donc un problème de santé publique sur lequel va se concentrer cette thèse.

Travail de thèse "Le défi de l'infection congénitale au cytomegalovirus"

Country and region	Study	Seroprevalence	Number of study participants	Factors influencing seroprevalence
Finland, Helsinki	[29]	70.7%	1,088 pregnant women	Social environment, low impact of age
Finland, southwestern (rural) Finland	[33]	56.3%	558 parturient women	Parity
France	[34]	51.5%	1,018 pregnant women	Age, parity, place of birth (seroprevalence increasing from north to south)
Germany	[2]	64.4%	9,870 men and women (aged 1 to > 60 years)	Age
Germany	[35]	43.3% in pregnant women with testing initiated by gynaecologist; 47.5% in randomly selected pregnant women	11,572 pregnant women with testing initiated by gynaecologist; 1,033 randomly selected pregnant women	-
Ireland	[36]	30.4% in Irish women 89.7% in non-Irish women	670 Irish woman 359 non-Irish women	Immigration
The Netherlands	[30]	41%	7,524 pregnant women (aged 16-47 years)	Ethnicity, socio-economic status, metropolitan area (connected to ethnicity)
Spain	[37]	1993: 66.3% 1999: 57.4%	1993: 2,136 women 1999: 2,198 women (aged two to 60 years)	Age
Spain	[38]	1993-1994: 62.8%	2,030 men and women (aged two to 60 years)	Age
Sweden, southern Stockholm	[39]	72 %	1000 pregnant women	-
Turkey, South	[40]	94.9%	1,652 pregnant women	-
Turkey, West	[41]	96.4%	1,972 pregnant women	-
United Kingdom, London	[28]	45.9% in white women 88.2% in Asian women 77.2% in black women	20,000 women	Ethnic group, parity, age, social class

Figure 1. Séroprévalence en Europe (20)

#### **4. Physiopathologie du CMV**

Le CMV est un virus latent faisant partie de la famille des Herpesviridae. Grâce à ses glycoprotéines de surface, il se fixe sur les récepteurs de différentes cellules où il pénètre pour répliquer son ADN viral dans le noyau avant de reformer un virion qui va pouvoir être libéré dans l'organisme(15). Puis, le virus soit se réplique activement et dissémine sa virémie dans les différents organes du corps, soit son génome viral, tel un agent opportuniste, reste indéfiniment dans les cellules cibles. C'est ce que nous appelons la latence virale. En fonction de l'immunité de l'hôte, il peut se réactiver, se multiplier et causer une atteinte multi viscérale sévère(15).

Lorsque on possède un bon système immunitaire, l'infection primaire reste le plus souvent asymptomatique. Parfois, des symptômes apparaissent tels que fièvre, adénopathies cervicales, pharyngite et fatigue. Dans de rares cas, le CMV peut causer une mononucléose ou une hépatite virale chez des personnes en bonne santé. L'ADN viral, qui reste latent sous la forme d'épisome dans les cellules cibles, peut également à tout instant se réactiver. Il s'agit alors d'une infection secondaire type réactivation. Ces réactivations peuvent avoir lieu tout au long de la vie avec excrétion du virus. Elles sont cependant silencieuses cliniquement, sauf si elles conduisent à une transmission verticale ou chez les patients hautement immunosupprimés tels que les transplantés, chez qui ceci peut conduire à une maladie. Chez les femmes enceintes, il existe une immunosuppression relative, qui joue un rôle potentiel dans les réactivations du CMV. Il est également possible d'être contaminé par une souche différente du virus. On parle d'infection secondaire type réinfection. Chez les adultes, lors d'une infection primaire ou secondaire, même si l'infection est asymptomatique, il peut y avoir une excrétion virale dans les fluides corporels continue ou intermittente durant quelques semaines(24). Chez les enfants, l'excrétion virale peut persister des mois ou des années les rendant très contagieux(24).

La transmission du CMV s'effectue via l'urine, le sang, la salive, le sperme, les larmes, les selles, les sécrétions vagino-cervicales et le lait maternel(24). Les rapports sexuels, les transfusions, les transplantations, les contacts rapprochés tels que baiser, partage de verres, couverts, etc., sont donc des moyens probables d'infection. Une étude a démontré que le CMV peut survivre sur des surfaces extérieures : 1 heure sur du bois ou du métal, 3 heures sur du verre ou du plastique, et jusqu'à six heures sur des vêtements, des biscuits et du caoutchouc(16). Les enfants en bas âge de moins de 5 ans sont les plus contagieux. En effet, le contact avec les sécrétions à cet âge est inévitable (urine, larmes, objets mis en bouche). De plus, l'excrétion virale peut persister des années dans leurs fluides les rendant très contagieux(24). Enfin, il existe aussi la transmission materno-fœtale par la réplication virale intra placentaire et celle materno-néonatale par le lait maternel. Le taux de transmission placentaire varie selon le terme de la grossesse et le type d'infection.

## 5. Complications fœtales et néonatales

### 5.1 Diagnostic de l'infection maternelle du CMV durant la grossesse :

#### 5.1.1 Infection primaire :

L'infection primaire touche 1-4% des femmes enceintes(1). La primo-infection se caractérise par la séroconversion d'IgG négative connue à IgG positive. Ce diagnostic n'est possible que si le statut sérologique préconceptionnel est connu. Si le statut préconceptionnel n'est pas connu, on évalue la présence d'IgM qui peut orienter le diagnostic de primo-infection. Les IgM apparaissent normalement dès 2-3 semaines après la primo-infection et persistent de 2 jusqu'à 9 mois (cf. figure 2). Leur sensibilité est assez élevée mais dans de rares cas les IgM deviennent rapidement négatifs très rapidement et on peut manquer leur présence lors de la prise de sang(25). De plus, il existe plusieurs situations où la présence d'IgM correspond à des faux positifs, rendant cette mesure très peu spécifique : 1) les IgM peuvent persister plusieurs mois ne permettant pas de dater une primo-infection récente, 2) les IgM peuvent apparaître lors d'autres infections virales telles que l'Epstein Barr, ou lors de réactions non spécifiques du système immunitaire, 3) les IgM peuvent apparaître lors de réactivation du CMV(25). Pour améliorer la performance du diagnostic, on évalue l'index d'avidité des IgG. L'avidité des IgG correspond au pourcentage d'IgG lié aux antigènes du CMV après traitement par des agents dénaturants. Cette avidité est basse lors des premiers mois qui suivent une primo-infection et augmentent dans le temps. On estime que lorsque l'avidité se situe au-dessus de 35% (valeur qui varie en fonction du test utilisé), la primo-infection daterait d'il y a plus de 3 mois (26). Ainsi, pour diagnostiquer une primo-infection de moins de 3 mois, soit on connaît le statut préconceptionnel et la séroconversion des IgG confirme le diagnostic, soit on ne connaît pas le statut préconceptionnel et alors le diagnostic de primo-infection se base sur la présence des IgM et d'un taux faible d'avidité des IgG. Dans de rares cas, si une patiente présente des symptômes grippaux, l'apparition nouvelle d'IgM 3 semaines après le début des symptômes confirme une primo-infection(5,25). La datation de la primo-infection est essentielle car elle permet d'estimer le pronostic d'atteinte fœtale.

#### 5.1.2 Infection secondaire :

Les infections secondaires concernent les réactivations du génome viral latent, ainsi que les réinfections par une souche virale d'un autre type. La pathogenèse de ces infections secondaires est donc différente mais conduit potentiellement aux mêmes conséquences. Il est difficile de les différencier car le diagnostic sérologique est complexe. Une réactivation secondaire est impossible à diagnostiquer(27). En effet, lors de réactivation du génome viral, les sérologies peuvent soit montrer une augmentation de l'avidité des IgG, soit une stabilité durant toute la grossesse. Une réinfection par une nouvelle souche quant à elle, est suspectée lorsqu'une patiente avec des IgG positifs et une avidité élevée (>60%) présente la nouvelle présence d'IgM(25). Toutefois, comme expliqué ci-dessus, la présence d'IgM n'est pas spécifique. Le diagnostic d'infection secondaire peut aussi être posé par la présence d'une virémie maternelle ou d'une excrétion virale urinaire ou salivaire(25) lorsque les sérologies sont non interprétables. Jusqu'à présent, il n'existe aucun outil diagnostique ou sérologique validé pour diagnostiquer et différencier les deux types d'infection secondaire(5,28).

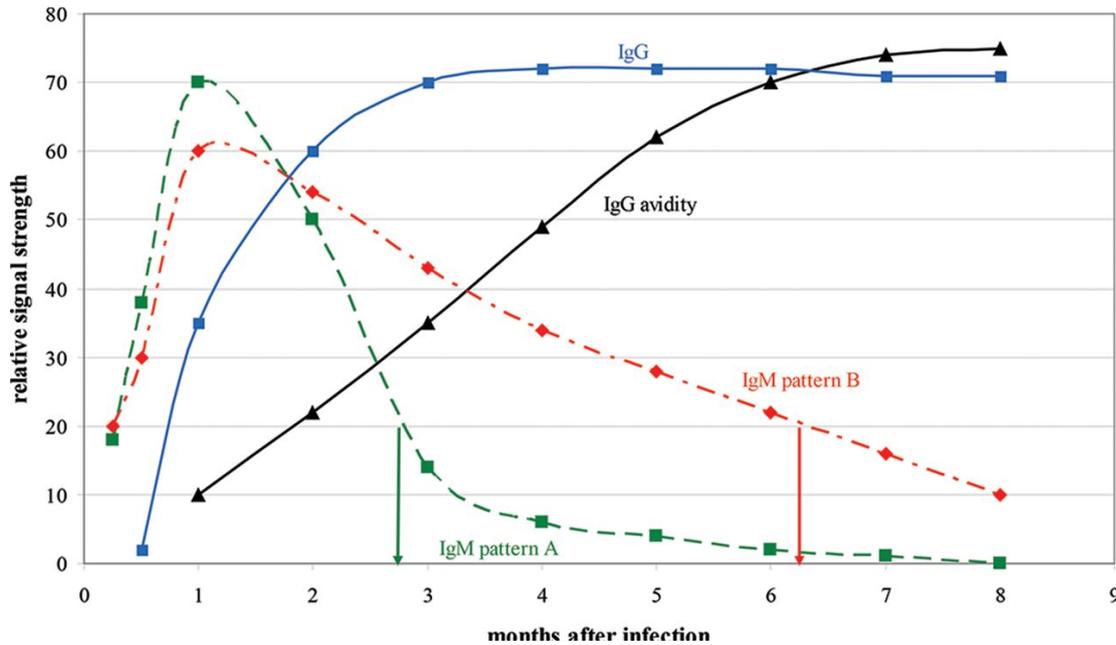


Figure 2. Distribution de l'apparition des anticorps en fonction du temps (25)

### 5.1.3 Paradoxe de l'infection secondaire(5) :

L'infection primaire a longtemps été considérée comme la principale cause d'infection congénitale. Pourtant, des études ont montré que le nombre de nouveau-nés infectés par une infection secondaire dépassait de trois à quatre fois celui des primo-infections(29,30). Le taux élevé de nouveau-nés infectés dans les populations ayant une prévalence de séropositivité au CMV supérieure à 90% a remis en cause l'hypothèse d'une séro-immunité(31,32). C'est pourquoi, *de Vriès et al* ont analysé ce phénomène. Ils ont développé un modèle prédictif basé sur la population pour estimer la proportion d'infection congénitale à CMV liée aux infections primaire et secondaire(31). Ils ont montré que plus le taux de femmes séropositives est élevé dans la population, plus le taux d'infection congénitale est élevé. Les raisons expliquant ce phénomène pourraient être que les femmes séropositives n'appliquent probablement pas de mesures d'hygiène strictes et sont entourées de personnes excréant également le CMV. Ainsi, à mesure que la prévalence augmente dans la population, les risques d'exposition à de nouvelles souches augmentent également. Tous ces facteurs conduisent à un risque accru de réinfection par de nouvelles souches chez les individus déjà séropositifs. Conformément à ces hypothèses, il a été montré que le taux d'infection congénitale causée par l'infection primaire ne varie pas en fonction de la prévalence de la population. Toutefois, on remarque que le statut séropositif au CMV confère une certaine protection immunitaire car le taux de transmission verticale semble beaucoup plus faible que celui de l'infection primaire(33). En revanche, une fois que le fœtus est infecté, le taux et la gravité des complications sont les mêmes dans les infections secondaires et primaires.

### 5.2 Diagnostic de l'infection fœtale du CMV :

- soit par un dépistage sérologique de routine qui n'est actuellement plus recommandé ni en Suisse ni dans d'autres pays (cf. 5.2.2 Prévention).

Travail de thèse "Le défi de l'infection congénitale au cytomegalovirus"

- soit la patiente présente des symptômes grippaux évocateurs et le médecin procède à une sérologie de confirmation. On recherche l'apparition d'IgM positifs dans les 3 semaines qui suivent les symptômes. Si une primo-infection est confirmée, il faut évaluer s'il y a une transmission materno-fœtale. Une infection secondaire peut également être à l'origine d'infection congénitale, il faut donc rester vigilant dans l'interprétation des sérologies.

- soit lors d'une échographie obstétricale de dépistage. Les anomalies fœtales évocatrices d'une infection fœtale sont: le retard de croissance intra-utérin, la microcéphalie, la ventriculomégalie, l'hyperéchogénicité intracérébrale (en particulier dans les centres germinaux tels que le lobe temporal ou les lobes occipitaux), l'hyperéchogénicité périventriculaire, la placentomégalie, les anomalies du liquide amniotique, l'hyperéchogénicité intestinale, l'ascite et l'hépatosplénomégalie (cf. figure 3)(34). Ces malformations fœtales sont très peu spécifiques et peuvent également être dues à une multitude d'infection congénitale, soit par exemple : toxoplasmose, herpès, rubéole, syphilis, varicelle ou encore à des malformations chromosomiques ou des syndromes génétiques. La présence de kystes sous-épendymaires et de synéchies ventriculaires a récemment été décrite comme pathognomonique de l'infection à CMV(35,36). Lorsque des anomalies échographiques compatibles avec une infection à CMV sont détectées, l'infection fœtale doit être confirmée d'abord par des sérologies maternelles. Si une infection primaire est diagnostiquée, la probabilité que les anomalies échographiques soient liées au CMV est grande. Si une immunité ancienne est mise en évidence, on ne peut pas exclure une réactivation ou une réinfection par une nouvelle souche. En effet, on sait que les infections secondaires sont difficiles à diagnostiquer mais pourtant sont responsables d'infections sévères.

TABLE 1 Classification of ultrasound abnormalities		
Severe US brain abnormalities	Mild US brain abnormalities	Extracerebral US abnormalities
Ventriculomegaly $\geq 15$ mm	Mild ventriculomegaly ( $>10-15$ mm)	Hyperéchogénic bowel <sup>3</sup>
Periventricular hyperéchogénicité	Intraventricular adhesions	Hepatomegaly (left lobe $\geq 40$ mm) <sup>40</sup>
Hydrocephalus	Intracerebral calcifications	Splenomegaly (longest diameter $\geq 40$ mm) <sup>42</sup>
Microcephaly $< -2SD$	Subependymal cysts	Intrauterine growth retardation ( $<5$ th centile)
Increased cisterna magna $\geq 8$ mm	Choroid plexus cysts	Oligoamnios (deepest vertical pool $<2.5$ cm)
Vermian hypoplasia	Calcifications of lenticulostriate vessels in basal ganglia	Polyhydramnios (deepest vertical pool $>10$ cm)
Porencephaly		Ascites
Lissencephaly		Pleural effusion
Periventricular cystic lesions of white matter		Fetal hydrops, subcutaneous edema
Agenesis of corpus callosum		Placentomegaly $\geq 43$
		Intrahepatic calcifications

Ventriculomegaly refers to increased measurement of lateral ventricles at level of glomus.  
Hydrocephalus refers to triventricular or quadriventricular dilatation in relation with microencephaly in this case.  
Right lobe of liver was measured in parasagittal plane as described in Vintzileos et al.<sup>40</sup> Measurement  $>40$  mm in second trimester is considered abnormal and as fetuses were examined at mean of 23 wk, this cut-off was chosen accordingly.  
US, ultrasound.  
<sup>3</sup> Hyperéchogénic bowel was only considered when echogenicity of bowel was equal or more intense than that of fetal bones.<sup>41</sup>  
Leruez-Ville et al. Prognosis evaluation of fetal CMV infection. Am J Obstet Gynecol 2016.

Figure 3. Classification des anomalies échographiques (34)

Pour confirmer une infection fœtale au CMV, on a recours à l'amniocentèse(5). L'analyse s'effectue par culture du virus ou par PCR dans le liquide amniotique. La biologie moléculaire est beaucoup plus spécifique, sensible, rapide et simple. Pour atteindre une sensibilité de plus de 95%, l'amniocentèse doit être pratiquée au moment opportun(8). Après une infection primaire maternelle, il faut compter 6-8 semaines avant que le CMV ne soit excrété par les

reins fœtaux dans le liquide amniotique. Aussi, une amniocentèse ne peut être effectuée avant que le système rénal fœtal ne soit complètement établi, soit pas avant 20 semaines de grossesse. Le risque de 5% de faux négatif est dû à des excréments tardives du système fœtal après 6-8 semaines de l'infection primaire(5). Des études ont montré que le risque d'infection fœtale iatrogène lors de la pratique de l'amniocentèse était négligeable(37). En effet, en traversant les vaisseaux maternels avec l'aiguille, contenant une virémie au CMV, on craignait de contaminer le fœtus non encore infecté. Actuellement, on peut être rassuré. L'amniocentèse reste toutefois un geste invasif comportant un risque de fausse couche tardive estimé à 0,5-1%(38,39). Dès lors, cette procédure doit être proposée au cas par cas(5).

### 5.3 Pronostic :

Le pronostic fœtal varie selon le terme gestationnel ainsi que selon le type d'infection (primaire ou secondaire). Lors d'une primo-infection périconceptionnelle (de 1 semaine avant à 5 semaines après les dernières menstruations) ou du premier trimestre, le risque de transmission materno-fœtale est de 20% à 45% mais le risque d'infection symptomatique du nouveau-né est élevé (16-50%)(7,40). Lors d'une primo-infection du troisième trimestre, le risque de transmission fœtal augmente à 65-75% mais le risque d'infection symptomatique du fœtus diminue à < 1 %. Le risque d'infection congénitale préconceptionnelle datant de plus de 1 semaine avant la conception n'a pas été démontrée. Toutefois, certains experts demandent de la prudence dans l'année qui suit une infection au CMV(42). En moyenne, lors d'une infection fœtale, seul 10% des fœtus infectés développent une infection symptomatique à la naissance, soit : un retard de croissance, une hépato-splénomégalie, une jaunisse, un purpura, des pétéchies, une pneumonie, des crises convulsives. Ils peuvent aussi souffrir d'atteintes sur le long terme tels que cécité, surdité, retard mental, troubles moteurs, crises convulsives ou la mort(41). Parmi 90% des enfants asymptomatiques, 15% développent ces mêmes séquelles au long terme (cf. figure 4)(1,5,18,19,23,24,41,42).

Quant à l'infection secondaire, elle semblerait apporter une immuno-protection car son taux de transmission est plus bas. Initialement, on considérait que le taux de transmission variait entre 0,5% et 2%(40). Pourtant, de récentes études ont montré que le taux de transmission après une infection secondaire pouvait atteindre 6,5% à 27,5% dans des populations avec une prévalence de plus de 90%(45). De même, elle conduirait à des infections symptomatiques aussi sévères que celles qui suivent l'infection primaire. Et le taux d'enfants symptomatiques après une infection secondaire serait également de 10%. En effet, une étude comparative basée sur 300 nouveau-nés infectés soit lors d'une primo-infection soit d'une infection secondaire a montré que le taux d'infections symptomatiques s'élevait à 11% vs 10%(5,43). L'immunité ne protégerait donc pas totalement contre une nouvelle infection. Le véritable taux de la transmission verticale lors d'une infection secondaire doit encore être élucidé(1,19,40,42,44,45).

Lorsqu'une amniocentèse, effectuée suite au diagnostic d'une infection primaire ou secondaire, confirme une infection fœtale, on estime qu'environ 75% des enfants resteront asymptomatiques. Afin d'éviter une interruption thérapeutique de grossesse qui est donc inutile dans la majorité des cas, il est essentiel de pouvoir évaluer le pronostic fœtal in utero(46).

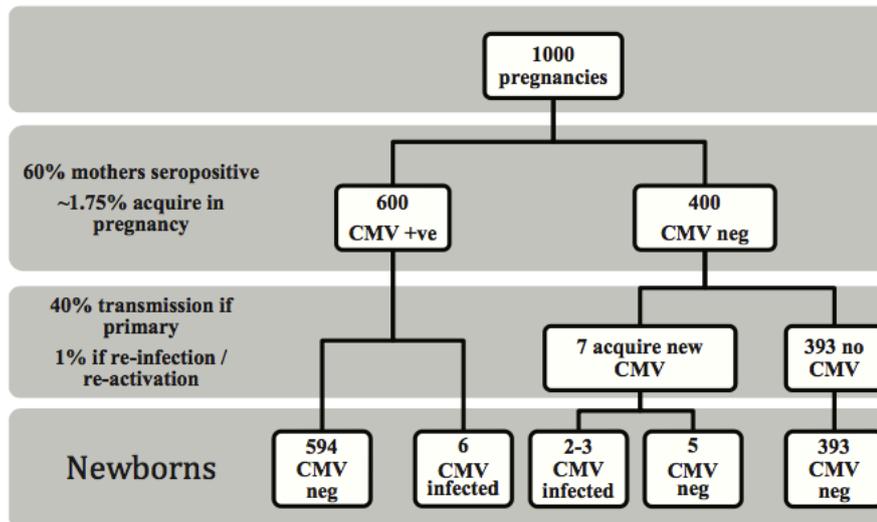


Figure 4. Illustration de l'épidémiologie de l'infection congénitale du CMV (46)

Pour évaluer le pronostic, on procède à des suivis échographiques précoces et réguliers à la recherche d'anomalies fœtales. On sait que le CMV a un tropisme particulier pour les cellules cérébrales(36,47). Lorsque des anomalies cérébrales sévères précoces sont détectées, le pronostic fœtal est sombre(48,49). La présence précoce à l'échographie de microcéphalie, de ventriculomégalie sévère, de kystes périventriculaires, d'agénésie du corps calleux (cf. figure 5) est considérée comme une atteinte cérébrale sévère avec atteinte néonatale symptomatique majeure. Pour confirmer ou exclure une atteinte sévère, une IRM vers 30 SA permet d'augmenter la sensibilité(50,51). Différents stades d'atteinte cérébrale ont été décrits dans une étude rétrospective de 208 fœtus et permettent d'estimer le risque de surdité ou d'atteinte neurologique. Le grade 1 : normal IRM, grade 2 : signal d'hyperintensité p rivoentriculaire frontale ou pariéto-occipitale, grade 3 : signal isolé d'hyperintensité temporale, grade 4 : kystes et/ou septa dans le lobe temporal et/ou pariétal, grade 5 : trouble de la migration, hypoplasie cérébelleuse, microcéphalie (<p3). Les atteintes inférieures au grade 2 sont rassurantes avec une valeur prédictive négative élevée(52). Lorsque des atteintes cérébrales sévères sont diagnostiquées, il est justifié de d'envisager une interruption thérapeutique de grossesse.

**Fig. 2** T2-weighted single-shot TSE MR images (TR/TE = 1000/88 ms) of fetuses with congenital cytomegalovirus showing MR imaging classification: grade 2, fetus at 27 weeks of gestation in an axial (a) and coronal (b) view showing T2-weighted signal hyperintensity of the frontal and parieto-occipital lobes (arrows); (c) grade 3, fetus at 30 weeks of gestation in a para-sagittal view showing T2-weighted signal hyperintensity of the temporal lobe (arrow); (d) grade 4, fetus at 26 weeks of gestation in an axial view showing temporal cysts (arrows); (e) grade 4, fetus at 32 weeks of gestation in an axial view showing occipital intraventricular septums (arrows); (f) grade 5, fetus at 32 weeks of gestation in a sagittal view showing polymicrogyration (arrows) and fetus at 33 weeks of gestation in a sagittal (g) and coronal (h) view showing microcephaly, pachygyria, zones of microgyration (arrows), occipital intraventricular septum and loss of occipital parenchyma (circle) and laminar necrosis (open arrow)

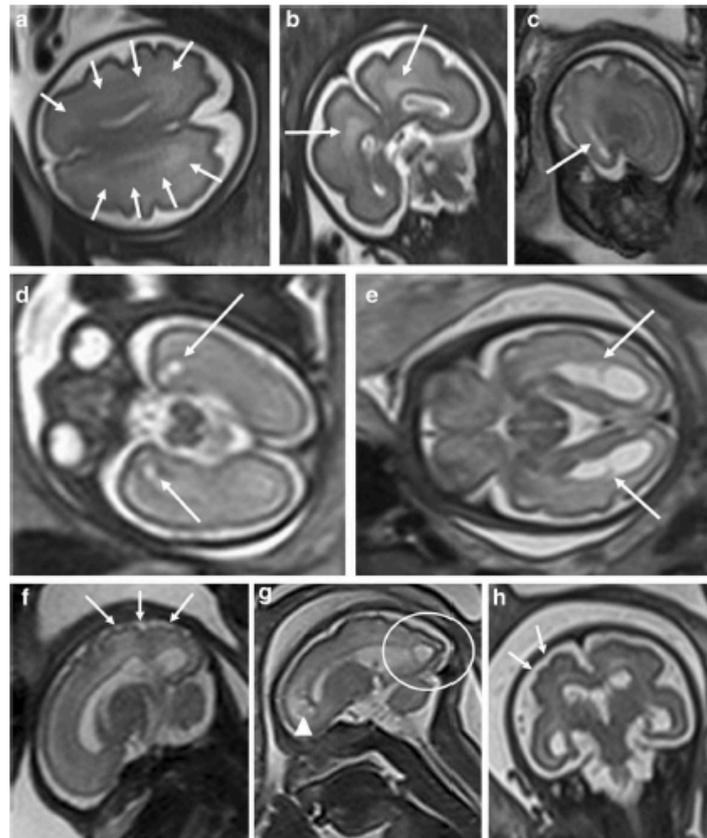
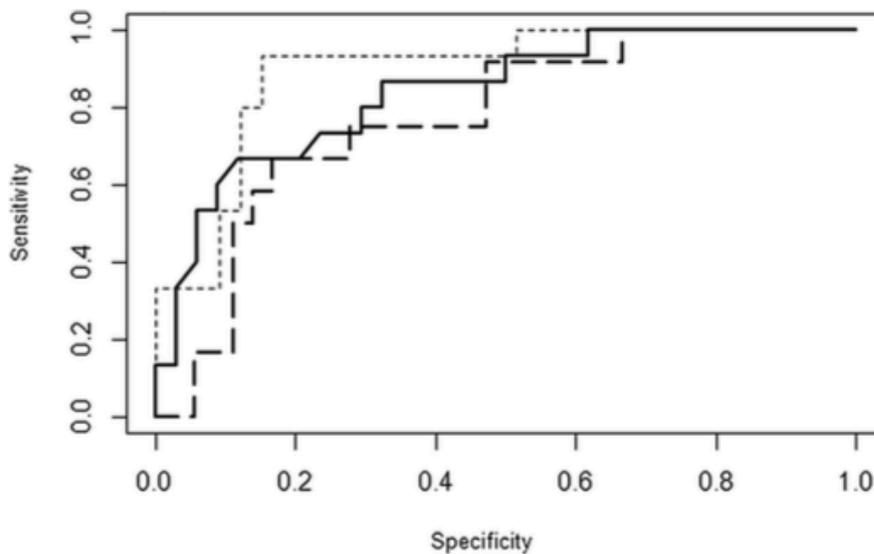


Figure 5. Classification des anomalies cérébrales diagnostiquées à l'IRM (52)

Lorsqu'aucune anomalie n'est détectée à 20-24 SA ou lorsque des lésions non sévères sont diagnostiquées, l'estimation du pronostic fœtal par échographies régulières permet de pouvoir orienter la prise en charge. Toutefois, une étude prospective a montré que l'échographie n'est pas un outil pronostic très sensible. En effet, elle détecterait seulement 38% des cas de fœtus gravement atteints(50). Parallèlement, *Ville et al* estiment que la performance diagnostique d'un examen normal proche de l'infection est moindre qu'en fin de grossesse. Il existe un risque de 7% que le fœtus devienne symptomatique alors qu'il était précocement considéré comme asymptomatique(34).

Afin d'augmenter la performance du pronostic, *Ville et al* proposent l'analyse de marqueurs biochimiques amniotiques et sanguins en association avec l'imagerie(34). Ils démontrent dans une étude rétrospective basée sur 82 fœtus avec une infection congénitale au CMV confirmée, que lorsque l'imagerie ne montre aucun signe d'atteinte fœtale échographique au 2<sup>ème</sup> trimestre, l'association d'une charge virale amniotique < 4.93 log<sub>10</sub> IU/ml et d'un compte plaquettaire fœtale > 114g/l ou à une virémie fœtale < 4.93 log<sub>10</sub> IU/ml permet de diminuer l'incertitude de manière significative. Le « timing » de l'amniocentèse par rapport à l'infection primaire est important, la charge virale fœtale augmentant progressivement. Trop proche, la charge virale risque d'être faussement trop basse car le fœtus ne l'excrète pas encore dans ses urines, trop éloignée, elle risque d'être trop haute due à l'accumulation dans le liquide amniotique. Il est donc primordial de connaître le « timing » exact de l'infection maternelle, afin d'effectuer l'amniocentèse 6-8 semaines après. Si la datation de l'infection n'est pas fiable, on peut recourir à la cordocentèse, soit la numération plaquettaire et la virémie fœtale. Cette

technique est beaucoup plus sensible mais nécessite d'adresser la patiente dans un centre spécialisé et engendre un risque de fausse couche plus élevé à 1-2%(53) (cf. figure 5).



Receiver operating characteristic curves comparing value of adjusted cytomegalovirus DNA load in amniotic fluid (large hatched line) and in fetal blood (small hatched line) and of fetal platelet count (bold line) for prediction of symptomatic status at birth or at termination of pregnancy.

Leruez-Ville et al. Prognosis evaluation of fetal CMV infection. Am J Obstet Gynecol 2016.

Figure 6. Valeurs pronostiques lors des examens complémentaires associés à l'échographie prénatale (34)

Enfin, *Ville et al* a également démontré dans une seconde étude de cohorte de 26 fœtus l'existence de 34 peptinomes du liquide amniotique dont la Beta-2-microglobuline qui permettraient de distinguer une infection congénitale symptomatique d'une asymptomatique précocement(34). Toutefois, des essais supplémentaires sont nécessaires pour valider ces biomarqueurs pronostiques(54).

#### 5.4 Traitement :

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement validé pour l'infection congénitale à CMV pendant la grossesse. Plusieurs études ont rapporté des résultats encourageants lors de la prévention de l'infection fœtale du CMV par les hyperimmunoglobulines du CMV(55–57). La préparation d'hyperimmunoglobuline est une solution pour perfusion intraveineuse formée d'anticorps IgG avec un taux d'anticorps spécifiques anti CMV à plus de 95%. Le médicament est distribué en Suisse (médicament : Cytotect ; distribué par Biotest) pour les patients immunosupprimés souffrant d'infection au CMV. Ce médicament n'est actuellement accessible aux femmes enceintes que dans des études. Un essai randomisé comparant les hyperimmunoglobulines anti-CMV à un placebo chez des femmes souffrant d'une infection primaire a montré une réduction mais non significative de l'infection congénitale de 44% à 30% respectivement ( $p = 0,13$ ) mais une augmentation du taux d'accouchement prématuré avec traitement (13% vs 21,3% respectivement)(58). Récemment, une étude prospective de 40 femmes avec une infection primaire confirmée du premier trimestre a démontré que l'hyperimmunoglobuline administrée entre 11 et 20 SA permettait une réduction de 28 % du

taux de transmission(59). Actuellement, il n'y a pas d'études randomisées comparant les doses, le mode d'administration et le laps de temps optimale afin d'éviter les effets secondaires et de maximiser l'efficacité. Le traitement par les hyperimmunoglobulines est un traitement préventif qui est administré lorsqu'une infection maternelle est mise en évidence mais qu'il n'y a pas encore d'atteinte fœtale visible à l'échographie. La SGGG recommande d'envisager ces traitements qu'après une discussion éclairée avec le couple et en informant que dans une étude randomisée, le taux de prématurité était accru(72).

Ville et al, ont quant à eux démontré le bénéfice du valacyclovir pour prévenir les séquelles dues à une infection *in utero* symptomatique non sévère. Infection symptomatique qu'ils définissent par la présence *in utero* d'anomalies échographies cérébrales légères ou extra cérébrales(41). Ils ont montré une augmentation significative des nouveau-nés asymptomatiques de 43% sans traitement à 82% avec le traitement. Leur étude n'est toutefois pas randomisée. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant l'efficacité du traitement lorsqu'il existe déjà « *in utero* » des symptômes cérébraux majeurs, ni d'étude évaluant le traitement lors d'atteinte fœtale après une infection secondaire. La SGGG recommande d'envisager ce traitement qu'après une discussion éclairée et en informant le couple que ces traitements ne sont pas validés et que ces traitements sont administrés uniquement dans le cadre d'études (72).

## 6. Prévention

### 6.1 Prévention primaire :

#### 6.1.1 Mesures d'hygiène :

Le CMV est transmis par les fluides corporels, en particulier la salive et l'urine. Le centre pour le contrôle et la prévention des maladies infectieuses (CDC) d'Atlanta recommande des mesures d'hygiène strictes pour prévenir les infections : se laver les mains avec du savon et de l'eau après avoir été en contact avec des fluides corporels ou après manipulation avec du matériel pouvant être infecté (par exemple: la nourriture, les boissons, les verres, les couverts, la brosse à dents) et éviter le contact avec la salive quand on donne un baiser, en particulier avec les enfants en bas âge qui représentent un nid de microbes dont le CMV(60). Plusieurs études ont évalué l'efficacité de la prévention sur les mesures d'hygiène données aux femmes enceintes séronégatives. En 1996, *Adler et al* ont été les premiers à évaluer l'efficacité de cette stratégie dans un essai randomisé. Ils ont montré une diminution de la séroconversion de 47% à 37% après avoir informé les femmes enceintes séronégatives des mesures préventives(61). Plus tard, *Vauloup Fellous* a également comparé le taux de séroconversion chez un groupe de femmes enceintes séronégatives avant et après avoir été informées sur les mesures préventives(2). Le taux de séroconversion a diminué de 0,42% à 0,19%. De même, *Revello et al* ont comparé l'efficacité du counseling des femmes séronégatives à 11-12 semaines de grossesse avec un groupe témoin et ont montré une diminution du taux de séroconversion de 7,6% à 1,2 %(62).

#### 6.2.1 Vaccins:

Avant l'introduction de son vaccin, la rubéole représentait la cause principale de retard mental et de surdité d'origine infectieuse. Gr ce à son vaccin élaboré et répandu à partir de 1983(63,64), la maladie est passée de 28/100'000 naissances vivantes en 1983 à 5/100'000 naissances en 1989. Actuellement, c'est le CMV qui représente la cause principale de retard mental d'origine infectieuse devenant une problématique majeure de santé publique. C'est pourquoi la réalisation de son vaccin est maintenant une priorité pour l'IOM (Institut of Medicine)(65–67). Jusqu'à présent, il n'existe encore aucun vaccin qui n'ait été prouvé efficace. Toutefois, différents types de vaccins sont en cours de validation. Les vaccins recombinants sont les plus prometteurs. Dans une étude de phase 2 comportant des femmes séronégatives du postpartum, ils ont démontré une réduction de 50% du taux d'infection primaire suite à l'administration de 3 doses de ce vaccin(43,67–70). Ils ont aussi démontré qu'il pouvait augmenter l'immunité humorale chez les femmes séropositives. Les vaccins vivants atténués quant à eux n'ont pas montré d'effet de protection contre l'infection du CMV mais ils ont tout de même montré une diminution de plus de 85% de la sévérité de l'infection(69). Des études sont également actuellement en cours sur un vaccin bivalent à ADN et les vaccins vectorisés(67).

### 6.2 Prévention secondaire : le dépistage

En juin 2016, les experts de la commission d'assurance qualité de la société suisse de gynécologie et obstétrique ont établi une recommandation officielle : ne pas effectuer de dépistage du CMV généralisé ou adapté aux risques, au début ou pendant la grossesse. En effet, le CMV ne remplit pas les critères établis par l'OMS en 1970 en matière de politique de dépistage(71): il n'y a pas de traitement efficace, les sérologies sont difficilement

interprétables, le pronostic difficile à évaluer(72). Or, en Suisse, de nombreux gynécologues continuent d'effectuer un test de dépistage du CMV. 32 % des gynécologues dépistent systématiquement dont 80 % à Genève. Il y a une hétérogénéité régionale dans les pratiques, ce qui est probablement dû à des formations différentes(105). De plus, certains pédiatres demandent le statut sérologique CMV de la mère avant la naissance, ce qui explique pourquoi encore certains centres le recherchent. Les patientes se retrouvent alors avec une sérologie difficilement interprétable et sont dirigées dans des centres universitaires où un suivi échographique ainsi qu'une amniocentèse peuvent leur être proposés. Quand on sait que plus de 75% des cas des fœtus n'auront pas de complications, on peut se demander le bénéfice de ce dépistage face à la grande anxiété qu'il crée et aux risques d'interruption thérapeutique de grossesse engendrés(73). De leurs côtés, la plupart des organisations nationales, telles que le centre américain de contrôle et de prévention des maladies, le collège royal des obstétriciens et gynécologues du Royaume-Uni, le CNGOF français ne recommandent pas le dépistage systématique(74). Toutefois, de nombreux pays tels la Belgique, l'Italie et l'Allemagne continuent de proposer un dépistage systématique au premier trimestre(75).

### 6.3 Connaissance du CMV(3) :

Malgré que ces études aient montré l'efficacité de la prévention pour réduire la séroconversion, les femmes sont peu informées. Nous tirons ce constat d'une étude que nous avons menée à la maternité de Genève où nous avons remis un questionnaire à 314 femmes qui venaient d'accoucher.

Nous avons démontré que seulement 39% des femmes ayant accouché dans notre service avaient entendu parlé du CMV alors que 92% connaissaient la rubéole, 99% le HIV et 87% des femmes enceintes connaissent la toxoplasmose alors que le CMV a un taux d'infection congénitale 15 à 50 fois plus élevé(81,82). De plus, seulement 20% des femmes avaient reçu des informations spécifiques sur les mesures de prévention contre le CMV durant la grossesse. Parmi les femmes ayant entendu parler du CMV, seulement 50% avaient reçu des informations sur le CMV spécifiquement durant la grossesse. Nos résultats sont équivalents à ceux d'autres équipes. Aux Etats-Unis, *Jeon et al*(76) ont rapporté un taux de 22% de femmes ayant entendu parler du CMV alors que *Pereboom et al*(77) et *Cannon et al*(9) ont trouvé un taux inférieur à 12%. *Cordier et al* ont rapporté un taux de 34% en France(78), *Morioka et al* de 18% au Japon(79), *Lim et al* de 20% à Singapour(80). Les différences sont probablement dues aux différents statuts socio-économiques. Dans notre cohorte, la majorité des femmes étaient universitaires et donc probablement plus informées. Ces résultats tout confondus s'accordent tout de même dans une direction : le taux de connaissance du CMV est très faible. Notre étude s'est également intéressée aux connaissances spécifiques sur les conséquences de l'infection par le CMV pendant la grossesse. Plus de 30% des femmes ne savaient pas si l'infection par le CMV était dangereuse pour le fœtus. Moins de 35% des patientes savaient que les symptômes les plus communs de l'infection par le CMV étaient la surdité et le retard mental. Les mesures de prévention ont été favorablement acceptées par les patientes. Se laver les mains, éviter le partage de la salive avec les enfants, par exemple, avec des ustensiles partagés, et éviter les baisers sur la bouche ont été estimés facilement / très facilement applicables par 90% des patientes. En comparaison, les mesures préventives recommandées

pour l'infection par la toxoplasmose, telles que l'évitement de la consommation de viande crue, ont été jugées facilement / très facilement applicables par seulement 75,4% des femmes.

#### 6.3.1 Ce qui est entrepris à Genève pour favoriser la prévention :

Les gynécologues et les sages-femmes sont formés afin de sensibiliser les patientes aux mesures de prévention lorsqu'elles sont enceintes. A la maternité, des informations sur la toxoplasmose, la listériose, l'alcool, le tabagisme, les drogues, l'alimentation, l'exercice physique et le CMV leur sont données dès le début de grossesse. En ville, les patientes reçoivent en début de grossesse, un carnet de grossesse où sont répertoriées les différentes attitudes et mesures d'hygiène à adopter lors d'une grossesse.

#### 6.3.2 Ce qui est entrepris à l'étranger pour favoriser la prévention :

Aux Etats Unis, la fondation nationale du CMV a été créée en 2015 avec comme objectif de sensibiliser la population à la problématique du CMV: augmenter la prise de conscience du CMV de 20% d'ici 2020(22). Prioritairement, ils aimeraient accroître l'impact médiatique en créant des messages de prévention à l'échelle nationale ainsi qu'à des auditoires plus restreints, accroître à plus de 15% le taux de personnes impliquées dans la sensibilisation du CMV. Ils aimeraient augmenter la recherche en augmentant les fonds à plus de USD 100 000 d'ici 2020 et souhaiteraient s'allier à d'autres organisations internationales pour coordonner les efforts. Ils aimeraient aussi établir des programmes de prévention et d'éducation : augmenter de 5% les réunions entre la fondation et des membres du gouvernement, établir un programme de promotion de l'éducation du CMV au personnel soignant et à la population. D'un autre côté, le CDC (*Center for Disease Control & Prevention*) a créé des vidéos de sensibilisation et des flyers pour aider le personnel soignant dans sa lutte contre le CMV(83). Un registre national recensant les cas et mettant en contact les familles a été créé et compte plus de 600 familles à l'heure actuelle(84).

En Europe, il n'existe à notre connaissance qu'un seul organisme dédié à la lutte contre le CMV qui est situé aux Royaume-Uni(85). Leur objectif est de supporter les familles touchées par la maladie mais surtout d'éduquer les professionnels, les futurs parents et la population générale sur les mesures de prévention du CMV. Pour se faire, ils ont investi les médias avec des apparitions dans les journaux *BBC South East Today*, *Sunday Express*, *Sky News*, *OK magazine*, *ITV news*, *Heart Radio*, *Hertford Mercury*, *Bounty Magazine*, *Nursery World and the Independent*. Ils sont également présents sur les réseaux sociaux afin de sensibiliser la population directement sur Twitter. Ils ont créé des vidéos de sensibilisation, disponibles sur *Youtube*. Actuellement, l'organisme a mandaté une équipe de l'université de York pour estimer les coûts annuels du CMV congénital et des séquelles à long terme aux Royaume-Uni. Ils participent à toutes les conférences sur le CMV dont la prochaine aura lieu au Vermont, USA en septembre 2018 et traitera de l'impact économique sur la santé publique(85).

Comme cité plus haut, en France, comme dans de nombreux autres pays, le dépistage systématique n'est pas recommandé(86). La prévention primaire est recommandée(87). En Belgique, comme en Italie et en Allemagne, le système de santé a opté pour un dépistage systématique(75).

## **7. Prise en charge du nouveau-né**

### **7.1 Prévalence :**

On estime que parmi les enfants atteints de surdité, 15%-30% des cas sont dus à l'infection congénitale du CMV(88). A la naissance, seuls 2,5% des nouveau-nés atteints de CMV sont diagnostiqués(89). En effet, il n'y a pas de dépistage néonatal du CMV, ce qui rend la mesure de son véritable impact en terme de santé publique sous-estimée(24). 2/3 des nouveau-nés qui développent une surdité ont des tests auditifs normaux à la naissance(20).

### **7.2 Diagnostic :**

Une infection congénitale au CMV est confirmée par la présence dans les 21 jours qui suivent l'accouchement du virus ou de son ADN dans les urines, salive, sang, placenta ou le liquide céphalorachidien. L'analyse la plus sensible est une PCR des fluides corporels. Les infections périnatales/postnatales sont plus difficiles à diagnostiquer car il faut obtenir un échantillon négatif avant 21 jours et prouver la séroconversion par la suite(46).

### **7.3 Traitement :**

Actuellement, les recommandations sont de traiter les nouveau-nés symptomatiques soit ceux qui présentent : atteinte cérébrale, surdité ou atteinte d'organes multiples. Les nouveau-nés asymptomatiques ou avec une atteinte isolée (retard de croissance, ou hépatomégalie sans cytolysé hépatique, thrombocytopenie isolée légère) ne devraient pas bénéficier d'un traitement. Concernant les prématurés de moins de 32 SA ou avec un poids de moins de 1800 gr, il n'existe pas d'étude prouvant le bénéfice d'un traitement. Kimberlin a démontré qu'un traitement instauré dans le premier mois de vie pour une durée de 6 mois permettait de diminuer le taux de surdité et de retard mental à 6, 12 et 24 mois de vie de façon significative(90,91). Le valaciclovir per os a été montré aussi efficace que le ganciclovir intraveineux avec moins d'effets secondaires répertoriés. Ces traitements peuvent induire à court terme une neutropénie, une thrombopénie ou une hépatotoxicité. Une surveillance biologique régulière est recommandée. A long terme, les effets sur la fertilité et une éventuelle carcinogénicité ne sont pas exclus. Le ganciclovir intraveineux devrait être réservé aux nouveau-nés qui nécessitent une alimentation parentérale. Les enfants traités devraient bénéficier d'un suivi régulier audiologique et ophtalmologique jusque 6 et 5 ans respectivement.

## 8. Impact économique

Le CMV est une maladie congénitale chronique. Elle implique différents types de coûts, car elle s'inscrit dans une prise en charge à vie. Tout d'abord, les coûts directs comprennent une prise en charge médicale avec des soins, un suivi, des tests diagnostiques, des bilans et un traitement. Puis, les coûts indirects comprennent la perte de productivité des parents due aux soins de leur enfant et la perte de productivité de l'enfant due à son incapacité de travail, mais aussi les écoles spécialisées et l'aide à domicile en cas d'enfants sévèrement handicapés. Enfin, les coûts intangibles comprennent les coûts non quantifiables associés à la souffrance (douleur émotionnelle et physique) de la maladie.

Différentes études se sont penchées sur les coûts engendrés par l'infection congénitale du CMV pour la société. En 1990, une étude américaine a estimé le coût annuel total de l'infection congénitale du CMV à USD 1,86 milliards, chaque enfant revenant à USD 300 000. Plus récemment, une équipe allemande a évalué l'impact économique total de l'infection congénitale, intégrant les coûts directs et indirects engendrés par chaque enfant sur une vie(21). Ils ont estimé les coûts directs par enfant à EUR 59 506, en faisant une moyenne des différents coûts engendrés en fonction des anomalies congénitales. Ils ont estimé les coûts indirects par enfant sur une vie à EUR 706 938 et correspondent à 92% des coûts totaux engendrés par le CMV. Au total, en moyenne un enfant né atteint et symptomatique du CMV coûterait individuellement sur une vie à la société EUR 766 444. Ce coût dépasse de loin les USD 300 000 estimés par l'étude américaine en 1990 qui n'évaluait pas franchement les coûts indirects(65). En ce qui concerne les coûts intangibles, une récente étude rétrospective a comparé 133 enfants atteints de CMV à 274 enfants non atteints(89). Ils ont montré que parmi les enfants atteints du CMV, il y a une augmentation de 8% de retard de développement de langage et que les performances à l'école à 6 ans sont diminuées de 2,4% et ceci indépendamment de la sévérité de la symptomatologie à la naissance. Par ailleurs, les parents de ces enfants présentent des troubles de la concentration et des problèmes de mémoire majeurs(89). En parallèle, une équipe belge a évalué les DALYs (*disability adjusted life years*) dû au CMV. Un DALY correspond à une année perdue d'année saine. La somme de ces DALYs donne une mesure de la différence entre une population atteinte par rapport à une population idéale sans maladie. L'infection du CMV est estimée à 1 976 DALYs dans cette étude. En comparaison, les DALYs du syndrome de Down (sans malformation cardiaque) sont estimés à 1 686(92,93). Ils ont évalué l'effet des mesures de prévention sur la diminution de ces DALYs. Ils se sont penchés sur le cas de la toxoplasmose où ils ont mis en évidence une diminution de près de 50% des DALYs après la transmission d'information sur les mesures d'hygiène à adopter(92). Ils n'ont pas pu effectuer cette analyse par rapport au CMV. Mais comme on sait que la prévention permet une diminution de 80% du taux de séroconversion du CMV, il y a un potentiel énorme de gain de santé publique grâce à la prévention du CMV(73).

## 9. Discussion

L'infection congénitale du CMV est un véritable casse-tête durant la grossesse pour l'obstétricien et les parents. La présentation de nos 4 cas cliniques illustre bien la complexité de cette infection autant dans sa prise en charge médicale que dans l'attitude qu'adoptent les parents face à l'incertitude *in utero* du pronostic. Dans le premier cas clinique, une infection primaire est diagnostiquée lors du dépistage du premier trimestre et le suivi échographique rapproché associé à une amniocentèse positive confirme une probable atteinte sévère du nouveau-né. Le couple décide d'être conservateur et le nouveau-né bénéficie à la naissance d'un traitement antiviral avec malgré tout l'apparition d'une surdité unilatérale et un retard du développement moteur et cognitif sévère. Dans le deuxième cas clinique, le dépistage secondaire révèle plutôt des sérologies interprétées comme une probable immunité ancienne, une infection secondaire ne pouvant être écartée. A la naissance, le nouveau-né présente un retard de croissance majeur avec une microcéphalie, une thrombopénie, une hépatosplénomégalie, un ictère et décède à 1 semaine de vie. Dans le troisième cas clinique, une infection primaire du premier trimestre est diagnostiquée suite à un état fébrile de la patiente à 8 SA. L'amniocentèse à 21 SA confirme l'infection fœtale. Malgré l'absence de signes échographiques, le couple opte pour une interruption thérapeutique de grossesse. Dans le quatrième cas, un dépistage est effectué à 6 SA car la patiente travaille dans le milieu hospitalier. Une infection primaire du premier trimestre est diagnostiquée et un suivi échographique mensuel montre l'absence de malformation jusque 36 SA et la patiente accouche d'une petite fille qui présente des lésions cérébrales. Un traitement par valacyclovir est instauré avec une bonne évolution et l'apparition d'une surdité unilatérale gauche isolée. On se trouve donc face à une maladie difficile à diagnostiquer, dont le pronostic est difficile à évaluer et pour laquelle il n'existe aucun traitement prouvé. Actuellement, le seul moyen pour combattre cette infection est la prévention primaire. En appliquant des mesures d'hygiène strictes on peut diminuer de 80% le taux de séroconversion(73). Mais trop peu de femmes ont entendu parler du CMV.

Tout d'abord, on peut se demander si ces mesures d'hygiène ne sont pas trop contraignantes pour les femmes. Lors de notre étude sur la connaissance des femmes enceintes, nous avons évalué l'acceptabilité de ces mesures par les patientes au moyen d'un questionnaire. Les patientes ont estimé que se laver les mains, éviter le contact avec la salive d'enfants en bas âge et éviter les baisers sur la bouche étaient des mesures faciles à très facile dans 97% et 85% des cas(4). Il est intéressant de faire le parallèle avec l'infection congénitale de la toxoplasmose qui a été dépistée systématiquement jusqu'en 2010 en Suisse, date à laquelle le dépistage a été aboli. Nous avons pu démontrer que dans le cas de la toxoplasmose, le dépistage et le traitement ne permettaient pas de diminuer le taux d'infection congénitale contrairement à l'application des mesures d'hygiène strictes tels qu'éviter le contact avec la litière de chat ou avec des produits alimentaires crus(94). Le taux d'infection congénitale de la toxoplasmose a diminué à <1% depuis l'instauration des mesures de prévention et n'a pas augmenté à l'abolition du dépistage(92). Pourtant, les mesures de prévention pour la toxoplasmose sont considérées comme moins faciles à appliquer par rapport au CMV(4). Actuellement, plus de 80% des femmes ont entendu parlé de la toxoplasmose, alors que moins de 40% d'entre elles ont entendu parlé du CMV(4). Le problème ne serait donc pas la facilité de l'application de ces mesures mais la transmission efficace des mesures de prévention. En

augmentant le taux de connaissance des femmes enceintes et dès lors en leur permettant de connaître quelles mesures appliquer pour ne pas s'infecter, on pourrait espérer une baisse significative de la prévalence de la maladie.

Il faut aussi se demander comment sont informées les patientes. Dans les pays industrialisés, la majorité des femmes est suivie par des obstétriciens ou des sages-femmes pendant la grossesse(4). Cependant, seulement 44% des obstétriciens informent les patientes des mesures de prévention(95). Le manque d'information et le manque de temps seraient les principaux facteurs restrictifs(95). Pour pallier au manque de formation chez les praticiens installés, en Suisse, la FMH impose un minimum de 50 crédits de formation annuelle(96). Et pour pallier leur manque de temps, des brochures d'information sont distribuées dans les carnets de grossesse où sont inscrites des recommandations quant au CMV. Malgré ces efforts, le taux de connaissance reste faible. Alors que pourrait-on faire pour améliorer ce taux de connaissance ? Quand on compare le taux de connaissance du CMV à celui de la toxoplasmose, il y a une grande différence. Notre étude montre en effet que plus de 87% des femmes ont entendu parlé de la toxoplasmose alors que seul 39% du CMV(3). Cette différence viendrait-elle du fait que la toxoplasmose a bénéficié d'un dépistage systématique de 1995 à 2010(82) ? Lors d'un dépistage systématique, les soignants informent, écoutent et répondent aux questions suscitées. On peut donc bien imaginer que cela permette d'améliorer la sensibilisation des patientes et de leur entourage aux mesures de prévention. Un autre avantage que le dépistage systématique apporte est celui d'un diagnostic précoce. En effet, les traitements actuellement en cours d'étude sont plutôt administrés au 2<sup>ème</sup> trimestre: les hyperimmunoglobulines pour prévenir la transmission materno-fœtale (58); le valacyclovir pour prévenir des complications fœtales(5). Toutefois, la SGGG s'est prononcé en défaveur du dépistage en juin 2016 en raison de la complexité du diagnostic, l'incertitude du pronostic et l'absence de traitement efficace(72). Actuellement, on recherche le CMV soit lorsqu'une femme présente une symptomatologie virale, situation rare car les infections sont souvent asymptomatiques(24) ; soit lors de la mise en évidence d'anomalies échographiques. Mais le diagnostic échographique est complexe avec une faible sensibilité. En effet, plus les atteintes fœtales sont sévères, plus il est aisé de les diagnostiquer, mais alors la maladie est déjà trop avancée. Enfin, la qualité de cet examen est très variable et peu reproductible entre chaque échographiste(50). On peut donc se poser la question : est-ce réellement une bonne idée de s'être prononcé en défaveur de ce dépistage systématique ? Et ne devrait-on pas envisager le dépistage dans les groupes à risque tels que les femmes travaillant en crèche, le personnel de santé, les femmes avec des enfants en bas âge(10) ? Étant plus à risque de contracter le CMV lors d'une grossesse, le dépistage permettrait de les rendre d'autant plus attentives aux enjeux du CMV. Aussi, un diagnostic tôt permettrait une prise en charge adaptée et précoce. Certains pays, comme la Belgique, poursuivent ce dépistage car selon eux, c'est le meilleur moyen de sensibiliser les patientes et le seul moyen de diagnostiquer cette infection congénitale le plus tôt possible(75). L'administration d'un vaccin permet également d'augmenter le taux de connaissance. En effet, son administration suscite des questions et de l'intérêt. Quand on compare le taux de connaissance du CMV à la rubéole, infection qui a été éradiquée grâce à des campagnes de vaccination généralisées(63), on note qu'il y a une grande différence aussi. Dans notre étude, 92% des patientes connaissent la rubéole contre seulement 39% pour le CMV. De plus, l'administration d'un vaccin permet de protéger les patientes d'infection congénitale. C'est pourquoi, la création d'un vaccin contre le CMV est

une priorité de santé publique (65-67). Actuellement, il n'existe encore aucun vaccin validé mais de grands espoirs sont attendus dans les dernières études en cours(67).

En l'absence de dépistage et en attendant qu'un vaccin efficace soit validé, la prévention doit être améliorée. Price et al. ont mené un essai randomisé comparant les connaissances des femmes enceintes ou prévoyant de l'être après avoir visionné une vidéo ou reçu une fiche d'information sur le CMV(97). Les résultats ont clairement montré l'efficacité de ces outils pédagogiques et le taux de connaissance du CMV a augmenté significativement de 3,7 sur 10 avant de recevoir des informations spécifiques à 9,1 sur 10 après visionnage de la vidéo ou lecture de la fiche d'informations (p <0,001)(97). Le processus de mémorisation du cerveau fait appel à 3 étapes : l'encodage, le stockage et le rappel. Afin d'enregistrer un nouveau souvenir, le cerveau a besoin de rappels qui vont permettre la consolidation de ce nouvel élément(98). Ceci expliquerait peut-être pourquoi les femmes connaissent mieux le HIV, la syphilis, la trisomie 21. Ces trois maladies sont connues de la population en général et pas seulement des femmes enceintes. Des campagnes de sensibilisation ont été effectuées, des informations spécifiques ont été données avant la grossesse. Afin d'assurer une bonne mémorisation des mesures de prévention du CMV, il faudrait que les femmes enceintes entendent parler de cette infection plusieurs fois. Les USA et l'UK proposent des vidéos et des brochures spécifiques en salle d'attente(97). Malgré leurs efforts, ces interventions ne sont pas suffisantes. Peut-être faudrait-il que les femmes aient déjà entendu parler de cette infection avant leur grossesse. Par des campagnes de prévention par exemple ? Mais pour organiser des campagnes de prévention, il faut faire du CMV une priorité de santé publique. Le rôle de la santé publique est de réduire les facteurs de risques d'exposition, de promouvoir les mesures d'hygiène et de se concentrer sur la promotion de politique et d'interventions préventives efficaces(99). Il existe une cinquantaine de maladies infectieuses qui sont considérées comme une priorité de santé publique nationale. La confédération a dressé une liste détaillant les moyens de prévention pour chacune de ces maladies. Le CMV n'en fait pas partie (100). Parmi ces maladies, figurent la malaria et l'hépatite B ou C. Ce sont des maladies avec une haute prévalence et dont l'impact économique en termes de santé publique est élevé. En revanche, s'y trouve un grand nombre de maladies rares en Suisse dont l'impact économique semble mineur, soit le *Chikungunya*, transmis par des moustiques essentiellement d'Amérique du Sud, la Peste qui ne se trouve actuellement plus en Suisse, l'*Echinococcose* qui touchent moins de 20 personnes par an en Suisse, ou encore la tuberculose, la maladie de Creutzfeldt Jacob, la fièvre de Crimée-Congo, etc. En comparaison, le CMV est l'infection congénitale la plus fréquente(20), touchant sévèrement en Suisse, plus de 103 enfants chaque année. Alors ne serait-il pas temps de faire du CMV une priorité de santé publique ?

De plus, le CMV a un impact économique non négligeable avec un coût estimé par enfant de EUR 766 444(21), soit un total pour tous les enfants infectés annuellement en Suisse de EUR 79 millions. Pour prévenir cette maladie, les mesures de prévention, soit l'application de mesures d'hygiène, a été prouvée comme particulièrement efficace dans la diminution du taux de séroconversion(73). La prévention permettrait également un gain de santé publique majeur avec une diminution de 50% des DALYs(92). Pourtant, il n'existe aucune mesure nationale de prévention ni en Suisse, ni ailleurs. Pourquoi ? Premièrement, probablement pour des raisons économiques : le coût financier immédiat de tels campagnes n'est pas

négligeable. Créer des campagnes de prévention qui permettent une diminution des coûts de 63 millions sur le long terme est toutefois un argument financier intéressant. Deuxièmement, probablement pour des raisons d'ignorance : tout comme les femmes enceintes ne semblent pas informées de l'existence du CMV, les politiciens en charge de la santé publique sont probablement ignares face au CMV. Et le but de cette thèse est de faire prendre conscience des enjeux de cette infection congénitale. La Suisse a créé un programme de promotion de la santé cantonal établissant des objectifs clairs d'ici 2020 notamment en matière de santé de la femme enceinte(101). De plus, la prévention des maladies non transmissibles est devenue l'une des cinq priorités de l'agenda du Conseil Fédéral 2016-2019(102). Organiser une campagne de prévention du CMV s'inscrirait tout à fait dans cette politique de santé publique(87). On pourrait imaginer implémenter des campagnes de prévention nationales qui toucheraient toute la population. Et en parallèle, comme le CDC d'Atlanta le propose, diffuser des vidéos et des brochures d'information spécifiques lors des consultations prénatales afin de sensibiliser d'autant plus les femmes enceintes. Il est vrai que la Suisse est considérée comme la lanterne rouge de la prévention en Europe(103). Pourtant, elle a su se démarquer avec sa campagne de prévention de la sécurité routière(104). Pourquoi ne le ferait-elle pas pour le CMV ? En intégrant le CMV dans les stratégies nationales de politique de santé, la Suisse se démarquerait des autres pays, de par l'image qu'elle refléterait en termes de santé publique ainsi que par les progrès qu'elle pourrait apporter en termes de santé.

Enfin, afin d'évaluer l'efficacité d'un programme de sensibilisation du CMV, on pourrait effectuer la suite de notre étude à la maternité des HUG, c'est-à-dire évaluer la connaissance des femmes enceintes après sensibilisation pour démontrer le bénéfice de ces mesures de prévention. De cette manière, nous pourrions prouver l'impact en termes de santé publique ainsi qu'économique des mesures de préventions généralisées du CMV.

## **10. Conclusion**

Le CMV est l'infection congénitale la plus fréquente et a un impact économique majeur. Les mesures de prévention sont efficaces pour réduire le taux d'infection congénitale mais les femmes ne sont pas correctement informées. Les besoins en termes de santé publique sont clairs : diffuser l'information, sensibiliser la population et améliorer le taux de connaissance afin de diminuer le taux de séroconversion et par conséquent d'infection congénitale du CMV. L'intégration de campagnes nationales de prévention dans la politique de santé publique permettrait d'atteindre cet objectif réalisable.

## **Bibliographie**

1. Kenneson A, Cannon M. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* [Internet]. août 2007 [cité 9 mars 2015];17(4)(253-76.). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17579921>
2. Vauloup-Fellous, Picone O. 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*. déc 2009;46 (Supp 4):S49-53
3. Willame A, Blanchard Rohner G, Combescure C, Irion O, Posfay-Barbe K, Martinez de Tejada B. Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-sectional Study. *Int J Env Res Public Health*. 2015;12(12):15285-97
4. Preventive Measures for Congenital Cytomegalovirus Infection: The Importance of Informing Seronegative and Seropositive Women. 2016;3
5. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal Cytomegalovirus Infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;38:97-107
6. Cannon M. Congenital cytomegalovirus epidemiology awareness. *J Clin Virol*. déc 2009;46 (Suppl4):S6-10
7. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention. *F1000Research*. 2018;7:255
8. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. janv 2017;38:97-107
9. Cannon M, Westbrook K. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Prev Med* [Internet]. mars 2012 [cité 10 avr 2012]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22465669>
10. Adler S. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cytomegalovirus+and+child+day+care.+Evidence+for+an+increased+infection+rate+among+day-care+workers.+N+Engl+J+Med.+1989>
11. CMV | Overview | Cytomegalovirus and Congenital CMV Infection | CDC [Internet]. 2018 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cm/overview.html>
12. Le VIH/sida en chiffres | Aide Suisse contre le Sida [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.aids.ch/fr/questions/test-vih/chiffres.php>
13. Le nombre de donneurs et d'organes transplantés a progressé en 2015 - rts.ch - Suisse [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.rts.ch/info/suisse/7428871-le-nombre-de-donneurs-et-d-organes-transplantés-a-progressé-en-2015.html>
14. Faits et chiffres dans le domaine de la transplantation [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/service/zahlen-fakten/zahlen-fakten-zu-transplantationsmedizin.html>
15. Esclatine A, Géniteau-Legendre M. Cytomégalovirus humain et cellules épithéliales intestinales. *Virologie*. 5 sept 2002;6(4):267-77
16. Epidemiology, clinical manifestations, and treatment of cytomegalovirus infection in immunocompetent adults - UpToDate [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-treatment-of-cytomegalovirus-infection-in-immunocompetent-adults>
17. Chiotan C, Radu L, Serban R, Cornăcel C, Cioboata M, Anghel A. Cytomegalovirus retinitis in HIV/AIDS patients. *J Med Life*. 15 juin 2014;7(2):237-40

18. Walker S, Palmo-Dias R. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:96:1471-2393
19. Yamamoto A, Mussi-Pinhata MM, Boppana S. Human cytomegalovirus reinfection is associated with intrauterine transmission in a highly cytomegalovirus-immune maternal population. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2010;202(3):297 e1-8
20. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 5 mars 2009;14(9):26-32
21. How to save money: congenital CMV infection and the economy | SpringerLink [Internet]. [cité 20 juill 2018]. Disponible sur: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-0208-4\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-7091-0208-4_7)
22. National CMV Foundation – Cytomegalovirus (CMV) | National CMV Foundation [Internet]. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.nationalcmv.org/home.aspx>
23. Dollard S, Grosse S, Ross D. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. oct 2007;17:355-63
24. Cannon M, Davis K. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. juin 2005;5:70
25. Prince H, Lappé-Nixon. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. - PubMed - NCBI. *Clin Vaccine Immunol*. oct 2014;21(10):1377-84
26. Nigro G, Mazzocco M, Anceschi MM, La Torre R, Antonelli G, Cosmi EV. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol*. déc 1999;94(6):909-14
27. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, et al. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. janv 2017;30(2):224-7
28. Hamilton S, van Zuylen W, Shand A, Scott G, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2014;24(6):420-33
29. Stagno S, Pass R, Dworsky M, Henderson R, Moore E, Walton P, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*. 1982;306(16):945-9
30. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon M. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(2):e11-3.
31. de Vriès J, van Zwet E, Dekker F, Kroes A, Verkerk P, Vossen A. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol*. 2013;23(4):241-9
32. Britt W. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol*. 2015;204(3):263-71
33. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. févr 2005;112:166–172

34. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guillemot T, Dejean A, Magny J, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;pii: S0002-9378(16)30041-2. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052
35. Malinger G, Lev D, LermanSagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(2):117-26
36. Picone O, Teissier N, Cordier A, Vauloup-Fellous C, Adle-Biasette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2014;34(6):518-24
37. Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis.* 15 févr 2008;197(4):593-6
38. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 août 2012;(8):CD008678
39. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol.* sept 2007;110(3):687-94
40. Boppana S, Fowler K, Britt W. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics.* juill 1999;104:55-60
41. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny J, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;pii: S0002-9378(16)30044-8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003
42. Ornoy A. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol.* mai 2006;21:399-409
43. Ross S, Fowler K, Ashrith G, Stagno S, Britt W, Pass R, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr.* 2006;148(3):332-6
44. Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimestre: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn [Internet].* janv 2015 [cité 9 mars 2015];(35(1):1-7. doi). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perinatal+outcome+after+maternal+primary+cytomegalovirus+infection+in+the+first+trimester%3A+a+practical+update+and+counseling+aid>
45. Zalel Y. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2008;31:417-20.
46. Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* juin 2017;74 Suppl 1:S89-94
47. Teissier N, Fallet-Bianco C, Delezoide A-L, Laquerrière A, Marcorelles P, Khung-Savatovsky S, et al. Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. *J Neuropathol Exp Neurol.* févr 2014;73(2):143-58
48. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* mars 2001;138(3):325-31

49. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* févr 2007;150(2):157-61
50. Guerra, Simonazzi G. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2008;198:380e1-7
51. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2008;32(7):900-5
52. Cannie M, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, de Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol.* oct 2016;26(issue 10):3760-9
53. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2001;184(4):719-23
54. Desveaux C, Klein J, Leruez-Ville M, Ramirez-Torres A, Lacroix C, Breuil B, et al. Identification of Symptomatic Fetuses Infected with Cytomegalovirus Using Amniotic Fluid Peptide Biomarkers. *PLOS Pathog.* 2016;1-21
55. Buxmann H, Enders M. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* mars 2012;40(4):439-46
56. Visentin S, Manara R. Early primary CMV infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves children's outcome at one year. *Clin Infect Dis.* 2012;55(4):497-503
57. Nigro G, Adler S. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med.* janv 2015;168-71
58. Revello MG, Gerna G. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* avr 2014;70(14):1316-26
59. Kagan KO. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infection in early gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 26 juin 2018; Disponible sur: <https://doi.org/10.1002/uog.19164>
60. CDC. CMV | Clinical Diagnosis and Treatment | Cytomegalovirus | CDC [Internet]. 2010 [cité 10 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/cm/cv/clinical/diagnosis-treatment.html>
61. Adler S, Best A. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis* [Internet]. 1996 [cité 9 mars 2015];(15(3):240-6). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8852913>
62. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1205-10
63. La prévention du syndrome de rubéole congénitale. *Paediatr Child Health.* nov 2007;12(9):799-801
64. Vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. In: Wikipédia [Internet]. 2018 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur:

- [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin\\_contre\\_la\\_rougeole,\\_la\\_rub%C3%A9ole\\_et\\_les\\_oreillons&oldid=148236503](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vaccin_contre_la_rougeole,_la_rub%C3%A9ole_et_les_oreillons&oldid=148236503)
65. Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R, National Vaccine Advisory Committee. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juill 2004;39(2):233-9
  66. Krause PR, Bialek SR, Boppana SB, Griffiths PD, Laughlin CA, Ljungman P, et al. Priorities for CMV vaccine development. *Vaccine.* 17 déc 2013;32(1):4-10
  67. Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccines under clinical development. *J Virus Erad.* oct 2016;2(4):198-207
  68. McVoy MA, Lee R, Saccoccio FM, Hartikka J, Smith LR, Mahajan R, et al. A Cytomegalovirus DNA Vaccine Induces Antibodies that Block Viral Entry into Fibroblasts and Epithelial Cells. *Vaccine.* 16 déc 2015;33(51):7328-36
  69. Louise McCormick A, Mocarski ES. The immunological underpinnings of vaccinations to prevent cytomegalovirus disease. *Cell Mol Immunol.* mars 2015;12(2):170-9
  70. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang M-L, et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 19 mars 2009;360(12):1191-9
  71. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968 [cité 19 juill 2018]; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37650>
  72. Schäffer L, Ochsenbein N, Boulvain M, Baud D, Raio L, Duppenhaler A, et al. Avis d'expert – SGGG- Cytomegalovirus et grossesse [Internet]. 2016 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.sggg.ch/fr/informations-dexperts/avis-dexpert/>
  73. Cahill AG. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *AJOG Am J Obstet Gynecol.* nov 2007;201(5):466 e1-e7
  74. CNGOF. Cytomégalovirus et grossesse [Internet]. 2016 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse>
  75. UK National Screening Committee: recommandations on CMV [Internet]. Disponible sur: <http://www.screening.nhs.uk/cytomegalovirus>
  76. Jeon J, Adler SP. Knowledge and awareness of congenital cytomegalovirus among women. *Infect Dis Obstetrical Gynecol.* 2006;2006:80383.
  77. Pereboom M, Eileen H. Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:98:doi: 10.1186/1471-2393-13-98
  78. Cordier A, Guitton S, Vauloup-Fellous C. Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J Clin Virol.* avr 2012;53(4):332-7
  79. Morioka I, Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenitl Anom Kyoto.* févr 2014;54(1):35-40
  80. Lim S., Tan L. Awareness of and attitudes toward congenital cytomegalovirus infection among pregnant women in Singapore - *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* Int J Gynecol Obstet. août 2011;117 (3):268-72
  81. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and Diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* avr 2012;25(2):264-96

82. Bénard A, Salmi. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. *PMC US Natl Libr Med* [Internet]. avr 2008 [cité 3 juin 2015]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2740836/>
83. CMV | For Healthcare Professionals | Cytomegalovirus | CDC [Internet]. 2018 [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cmvc/clinical/index.html>
84. Get Involved [Internet]. Baylor College of Medicine. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://www.bcm.edu/departments/pediatrics/sections-divisions-centers/cmvcregistry/get-involved>
85. CMV Action [Internet]. CMV Action. [cité 19 juill 2018]. Disponible sur: <https://cmvaction.org.uk/>
86. Recommandation CNGOF: dépistage du CMV congénital. 21 févr 2018; Disponible sur: <http://www.cngof.net/Publications-CNGOF/Pratique-clinique/AVIS%20D%20EXPERTS/Avis%20CNGOF%20CMV.pdf>
87. Recommandations pour le dépistage du CMV durant la grossesse [Internet]. CNGOF. 2002 [cité 12 nov 2011]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_PAGES/MDIR\\_20.HTM](http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/MDIR_20.HTM)
88. Bergevin A, Zick CD, McVicar SB, Park AH. Cost-benefit analysis of targeted hearing directed early testing for congenital cytomegalovirus infection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. déc 2015;79(12):2090-3
89. Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, Vossen ACTM, de Melker HE. Congenital Cytomegalovirus Infection: Child Development, Quality of Life and Impact on Daily Life. *Pediatr Infect Dis J*. déc 2017;36(12):1141
90. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 5 mars 2015;372(10):933-43
91. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2003; 143: 16–25. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915819>
92. Smit GSA, Padalko E, Van Acker J, Hens N, Dorny P, Speybroeck N, et al. Public Health Impact of Congenital Toxoplasmosis and Cytomegalovirus Infection in Belgium, 2013: A Systematic Review and Data Synthesis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 août 2017;65(4):661-8
93. Arnesen T, Nord E. The value of DALY life: problems with ethics and validity of disability adjusted life years. *BMJ*. 27 nov 1999;319(7222):1423-5
94. Boubaker K, Hohlfeld P, Rudin Christophe. Abandon du dépistage de la toxoplasmose durant la grossesse. Une brève explication. *Forum Med Suisse*. 2009;9(5):105-6
95. Anderson, B, Cannon M. Knowledge and Practices of Obstetricians and Gynecologists Regarding Cytomegalovirus Infection During Pregnancy - United States, 2007. CDC [Internet]. janv 2008 [cité 29 avr 2015]; Disponible sur: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5703a2.htm>
96. Reglementation pour la formation continue. SIWF, ISFM
97. Price S, Bonilla E, Zador P, Levis D, Kilgo C, Cannon M. Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health*. 2014;14(144):doi: 10.1186/s12905-014-0144-3

98. Les trois étapes de la mémoire : l'encodage, le stockage et le rappel | Recall-you [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <http://www.recall-you.com/comprendre-fonctionnement-memoire/encodage-stockage-rappel.php>
99. Office of Infectious Diseases | CDC [Internet]. 2018 [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/oid/index.html>
100. Maladies infectieuses A-Z [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/infektionskrankheiten-a-z.html>
101. Concept cantonal de promotion de la santé et de prévention 2030. République et canton de Genève
102. Stratégie nationale Prévention des maladies non transmissibles [Internet]. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/strategien-politik/nationale-gesundheitsstrategien/strategie-nicht-uebertragbare-krankheiten.html>
103. RTS.ch. Temps présent - Attention, ce parlement peut nuire à votre santé [Internet]. rts.ch. 2018 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur: <http://pages.rts.ch/emissions/temps-present/9732471-attention-ce-parlement-peut-nuire-a-votre-sante.html>
104. La Suisse lauréate du prix européen de la sécurité routière | bpa [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://www.bfu.ch/fr/le-bpa/communication/m%C3%A9dias/circulation-routi%C3%A8re/automobilistes/automobilistes/une-recompense-mais-aussi-un-engagement>
105. Karoline Aebi-Poppa, Christian Kahlertb, Andri Raucha, Beatrice Mosimannc, David Baudd, Nicola Lowe, Daniel Surbe, Heterogeneity in testing practices for infections during pregnancy: national survey across Switzerland, *Swiss Med Wkly*, 2016;146:w14325

## **Annexes**

- Article « *Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-sectional Study* ».
- Article « *Preventive measures for Congenital Cytomegalovirus Infection : the importance of informing seronegative and seropositive women* ».
- Travail de master « Faut-il réaliser un dépistage systématique du cytomegalovirus chez les femmes enceintes? »