

# Dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse

**Collection**

*Avis et Rapports*

**Décembre 2023**

## Dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse

Le HCSP actualise l'avis de 2018 à la suite de publications sur un traitement visant à prévenir la transmission du cytomégalovirus (CMV) de la mère à l'enfant.

L'infection à CMV est souvent asymptomatique ou sans gravité mais potentiellement grave lorsqu'elle est acquise *in utero* ; le fœtus infecté peut garder des séquelles graves de l'infection. Cette situation est rare et concerne, en France, 1 à 6 pour 100 000 nouveau-nés. En cas d'infection fœtale, des complications peuvent survenir dans environ 10 à 18 % des cas (mort *in utero*, anomalies graves ou modérées comme des surdités). En termes de santé publique, l'impact de l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais de conséquences modestes à l'échelle populationnelle en termes de nombre. Le dépistage systématique chez la femme enceinte vise à réduire les conséquences de l'infection fœtale en dépistant les primo-infections maternelles par un ou deux tests sérologiques en début de grossesse. Ce dépistage n'apporte pas de bénéfice aux femmes ayant rencontré le virus avant la grossesse, alors qu'elles peuvent transmettre aussi fréquemment le virus à leur enfant.

Une généralisation du dépistage ne peut être envisagée étant donné les inconnues sur l'efficacité et les risques d'un traitement prolongé à forte dose par valaciclovir sur le devenir du fœtus. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable du dépistage du CMV chez la femme enceinte par rapport à la prise en charge courante.

Aucun pays ne recommande le dépistage généralisé chez la femme enceinte pour la prévention des séquelles de l'infection congénitale à CMV.

En conclusion, le HCSP maintient la recommandation formulée dans son avis de 2018 de ne pas mettre en œuvre un dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes et recommande notamment d'accompagner la publication de cet avis d'actions de communication, en direction des professionnels et structures prenant en charge des femmes en âge de procréer.

## Table des matières

<b>Introduction Contexte et saisine</b> .....	4
1. Méthodes : .....	6
1.1 Analyse de la littérature.....	6
1.2 Définition des critères de dépistage .....	7
2. Analyse des critères .....	9
2.1 Critère « problème de santé publique » : l'infection congénitale à CMV est-elle un problème de santé publique ?.....	9
2.1.1 La séroprévalence maternelle de l'infection à CMV.....	9
2.1.2 Incidence des PIM .....	10
2.1.3 Transmission materno-fœtale et aspects de l'infection congénitale à CMV .....	10
2.1.4 Infections congénitales à CMV.....	11
2.1.5 Comparaison avec d'autres affections néonatales.....	12
2.1.6 Gravité et fréquence des séquelles liées au CMV congénital (cCMV).....	14
2.1.7 Place des infections secondaires et des réactivations chez les femmes ayant déjà rencontré le CMV avant leur grossesse : Impact différent d'une primo-infection ou d'une réactivation/réinfection ? .....	16
2.1.8 Facteurs de risque de la séroprévalence des PIM ou des infections secondaires	17
2.1.9 Facteurs pronostiques.....	19
2.1.10 Facteurs de risques de séquelles en cas de cCMV .....	20
2.2 Critère « prévention primaire »: toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre.....	22
2.2.1 Les mesures d'hygiène.....	23
2.2.2 Vaccins .....	28
2.3 Critère « fiabilité des tests » : les tests de dépistage et de confirmation diagnostique doivent être fiables.....	29
2.3.1 Description et performances des tests de dépistage .....	29
2.3.2 Description et performances des tests de confirmation : diagnostic prénatal par détection génomique du CMV sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse .....	37
2.4 Critère « intervention thérapeutique » : il doit exister une intervention thérapeutique dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées.....	38
2.4.1 Analyse de la littérature.....	38
2.4.2 Efficacité et sécurité des immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV (HIG) dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV .....	40
2.4.3 Efficacité et sécurité du valaciclovir dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV .....	42
2.4.4 Sécurité d'emploi du valaciclovir administré au cours de la grossesse pour la prévention de l'infection congénitale à CMV .....	43

2.4.5	Méta-analyses des études sur valaciclovir administré au cours de la grossesse pour la prévention de l'infection congénitale à CMV .....	45
2.5	Critère « durée de la phase pré-clinique » : Le temps entre, l'infection maternelle, la contamination du fœtus par le CMV et la survenue d'éventuelles conséquences graves, doit être connu et suffisamment long pour permettre de faire le test de dépistage, d'en obtenir le résultat, de mettre en œuvre une intervention thérapeutique et que celle-ci ait le temps d'agir. ....	47
2.5.1	Les différents stades de l'histoire naturelle et les possibilités d'intervention .....	47
2.5.2	Les différentes étapes d'un dépistage.....	49
2.5.3	Les délais estimés pour avoir une efficacité selon l'essai randomisé de Shahar-Nissan (initiales= S-N) [4] .....	50
2.5.4	Algorithme de dépistage selon des équipes spécialisées françaises .....	52
2.5.5	Suivi médical en pratique des femmes en France selon les enquêtes périnatales	56
2.6	Critère « acceptabilité du dépistage » : acceptabilité d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse : Le programme de dépistage doit être acceptable pour toutes les femmes de la population cible (et leurs conjoints).....	58
2.6.1	Acceptabilité de la sérologie CMV et de la procédure de dépistage .....	59
2.6.2	Acceptabilité du traitement.....	60
2.6.3	Acceptabilité des professionnels.....	61
2.6.4	Acceptabilité du programme dans son ensemble .....	62
2.6.5	Les conséquences d'un dépistage en ce qui concerne les IVG et IMG.....	64
2.6.6	Les issues de grossesse au Registre du handicap et de l'enfant et Observatoire périnatal. ....	68
2.7	Critère « acceptabilité des professionnels et du système de santé » : les modalités et les ressources engagées dans le programme de dépistage doivent être acceptables par les professionnels concernés et le système de santé .....	69
2.7.1	Études médico-économiques.....	70
2.7.2	Opinions et pratiques des CPDPN .....	71
2.7.3	Estimation du nombre d'actes complémentaires si mise en place d'un dépistage généralisé en France.....	72
2.8	Critère « rapport avantages /inconvénients » : il faut avoir montré qu'un programme de dépistage a un rapport avantages /inconvénients favorable par rapport à la prise en charge courante.....	72
2.8.1	Avantages du programme de dépistage .....	73
2.8.2	Inconvénients d'un programme de dépistage du CMV .....	74
2.8.3	Balance avantages/inconvénients.....	75
2.8.4	Éthique du dépistage.....	75
2.9	Recommandations internationales.....	78
2.10	Synthèse de l'analyse des critères d'indication d'un dépistage systématique du CMV	81
	<b>LE HCSP EMET LES RECOMMANDATIONS SUIVANTES.....</b>	<b>87</b>
	Références.....	91

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé en date du 28 avril 2022.....	112
Annexe 2 - Composition du groupe de travail.....	114
Annexe 3 – Auditions et contributions .....	115
Annexe 4. Méthode .....	116
Annexe 5 : Histoire naturelle de l'infection à CMV.....	119
Annexe 6 – Critère « problème de santé publique » : la prévalence des déficiences graves liées au CMV grâce aux données des Registres du handicap.....	120
Annexe 7 – Tableau comparatif pays prévalence et incidence.....	122
Annexe 8. Principales études (2018-2023) sur les facteurs de risque de séquelles neuro-sensorielles chez des enfants infectés par le CMV par voie materno-fœtale .....	152
Annexe 9. Critère « fiabilité des tests de dépistage et de confirmation diagnostique » : tests de dépistage et algorithme .....	170
Annexe 10. Critère « interventions thérapeutiques » : détails des analyses .....	176
1. Analyse détaillée Shahar-Nissan <i>et al.</i> [4].....	177
2. Etudes observationnelles sur valaciclovir .....	186
2.1. Analyse détaillée de l'étude de Egloff <i>et al.</i> .....	187
2.2. Analyse détaillée de l'étude de Faure-Bardon <i>et al.</i> .....	192
Annexe 11. Critère « durée de la phase préclinique » : la phase préclinique est-elle bien définie et suffisamment longue pour permettre de faire le test de dépistage, d'en obtenir le résultat, de mettre en œuvre une intervention thérapeutique : délais selon étude de Shahar-Nissan [4] .....	227
Annexe 12 « Critère acceptabilité » .....	230
1. Activité actuelle des CPDPN .....	230
2 .Les données d'activité de virologie ABM.....	231
3. Les issues de grossesse au Registre du handicap et de l'enfant et observatoire périnatal. ....	234
Annexe 13 . Éthique .....	236
Annexe 14. Recommandations internationales .....	239
Annexe 15 . Liste des critères HAS et OMS.....	258
GLOSSAIRE.....	260

## Introduction Contexte et saisine

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une maladie souvent asymptomatique ou sans gravité mais potentiellement grave lorsqu'elle est acquise *in utero* ; la fréquence de l'infection congénitale à CMV est, en France, de 0,39 % des naissances et de 0,43 % (0,2 à 0,61 %) des fœtus et survient autant après primo-infection maternelle (PIM) qu'à la suite d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation).

Ces infections fœtales peuvent être responsables de décès *in utero* ou d'anomalies graves ou modérées dans environ 10 à 18 % des cas.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a rendu un avis en 2018 sur la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né [1]. Le HCSP ne recommandait pas le dépistage du CMV car cette mesure ne répondait pas à l'ensemble des critères requis pour la mise en place d'un programme de dépistage systématique.

Il était recommandé de promouvoir les mesures d'hygiène par une communication efficace, en vue de leur appropriation par les médecins, les professionnels, les femmes séronégatives ou séropositives au CMV et leurs conjoints

Le HCSP a été saisi ([cf. annexe 1](#)) par le Directeur général de la santé le 28 avril 2022 afin d'actualiser l'avis de 2018 quant à la pertinence de faire évoluer les recommandations sur l'intérêt d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse, s'appuyant notamment sur les nouvelles recommandations à l'étranger, les publications actualisées concernant les infections maternelles à risque fœtal [2,3] et les opportunités thérapeutiques en prévention de la transmission materno-fœtale [4,5].

Le champ de cette nouvelle saisine concerne l'intérêt et la pertinence d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse à la suite de la parution d'un essai qui a étudié la possibilité de traiter les femmes dépistées ayant une primo-infection précoce. Il est à noter que ce dépistage ne bénéficie pas aux femmes enceintes directement mais que l'objectif est de réduire les conséquences ultérieures de l'infection fœtale pour l'enfant à naître (de type neurosensoriel comme la surdité). En l'occurrence, le dépistage concerne l'étape précédente c'est-à-dire l'infection de la mère.

En l'absence d'outils pronostiques qui permettraient de repérer les enfants à risque de séquelles, le dépistage intéresse les femmes susceptibles de transmettre l'infection à leur fœtus. Les infections secondaires (réinfections et réactivations) sont difficilement repérables, seules les primo-infections (chez des personnes antérieurement séronégatives pour le CMV) peuvent être repérées.

Il s'agirait de réduire les conséquences de l'infection fœtale (neuro-sensorielles essentiellement) en dépistant les primo-infections maternelles par un ou deux tests sérologiques chez la mère (en début de grossesse). Les femmes dépistées séropositives en début de grossesse ne bénéficieraient pas d'interventions spécifiques à la suite du dépistage, alors qu'elles peuvent aussi transmettre le virus à leur enfant.

Il s'agit d'un dépistage auprès de toutes les femmes enceintes, population *a priori* en bonne santé ; il est donc nécessaire de s'assurer que les principes du dépistage (tels qu'énoncés initialement par Wilson et Jungner [6] et remis à jour en 2020 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7]) sont validés. Ces principes concernent en particulier les bénéfices, les risques (absence d'effet contre-productif), le coût et l'éthique des programmes de dépistage ainsi que la faisabilité. Une première étape de cet avis a consisté à décliner ces critères au dépistage du CMV pendant la grossesse. Une deuxième étape a été une recherche et analyse de la littérature pour répondre à ces critères. Une dernière partie concerne plus précisément les avantages et inconvénients d'un dépistage.

Le grand défi d'un dépistage de l'infection à CMV réside dans le fait que l'identification de l'infection de la mère puisse être suffisamment précoce pour qu'une intervention efficace ait un impact sur l'enfant à naître.

## 1. Méthodes :

Afin de répondre à cette saisine, le HCSP a mis en place un groupe de travail composé d'experts membres ou non du HCSP (cf. composition du GT en [annexe 2](#)).

Le GT a mené des auditions et sollicité des contributions écrites (cf. [annexe 3](#)).

La définition des objectifs du groupe de travail a été élaborée avec la méthode PICO (T) (Population, Intervention, Comparateur, *Outcome* ou Objectif – (T temps)).

La population est celle des femmes enceintes, l'intervention le dépistage ou non, le comparateur la prise en charge habituelle de la grossesse, l'objectif la diminution d'anomalies graves chez les enfants à la suite d'une infection congénitale à CMV.

### 1.1 Analyse de la littérature

Le Groupe de travail (GT) s'est appuyé sur une analyse systématique de la littérature publiée et de la littérature grise (dont les recommandations étrangères) depuis le précédent avis du HCSP, soit à partir de 2017 jusqu'à octobre 2022. Une recherche complémentaire a été pratiquée de proche en proche à partir des références bibliographiques des articles lus. De plus, une veille a été menée sur les articles parus entre octobre 2022 et novembre 2023.

La recherche systématique est fondée sur l'analyse des bases de données PubMed/Medline, Embase à travers l'interface Scopus et sur une recherche ciblée sur divers sites, notamment celui des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la *National Library of Medicine*, les bases de données de l'OMS, [www.clinical.trials.gov](http://www.clinical.trials.gov), la *Cochrane Database*, les sites de prépublication avant soumission et lecture par les pairs (medRxiv, ...), les sites institutionnels des ministères à l'international et les sites des sociétés savantes étrangères et diverses autres sources de documents (Agence nationale de sécurité du médicament, Santé publique France (SpF), Haute Autorité de santé (HAS), Organisation mondiale de la santé (OMS), ...).

Aucune restriction n'a été faite *a priori* sur la langue, en particulier pour les sites institutionnels, et pour la littérature scientifique, après analyse des résumés en anglais, seuls les articles en français et en anglais ont été analysés. L'analyse critique a porté sur toutes les publications, rapports d'études originales portant sur les traitements médicamenteux et l'infection à CMV, lettres à la rédaction, éditoriaux, notes ou autres opinions, revues de la littérature et méta-analyses. Une sélection a été faite à partir des titres et des résumés. Au total 1 705 articles ont été repérés, 999 ont été jugés pertinents à partir des titres ; après éliminations des nombreux doublons de la revue de littérature, des articles en chinois, japonais, etc., et à la lecture des résumés, 137 ont été analysés et 106 retenus. À cette première sélection, ont été ajoutés 82 articles repérés de proche en proche, et 16 parus depuis la date de la sélection (octobre 2022). 94 articles déjà référencés ont également été pris en compte dans le précédent avis du HCSP de 2018. Au total, 294 articles ont été intégrés dans cet argumentaire et ont été lus de manière approfondie. A cette sélection se sont ajoutés les travaux de thèses, d'un livre d'épidémiologie et les rapports de différentes structures (HCSP, HAS, OMS, CDC...).

La question principale concernait les aspects thérapeutiques. Une lecture critique fondée sur les critères d'évaluation des essais thérapeutiques inclus dans un formulaire, intégrant les critères clés retrouvés dans les standards CONSORT, SIGN, dans un ouvrage consacré à la lecture critique et à la communication médicale scientifique [8] et dans l'outil de risque de biais utilisé par la collaboration Cochrane.

L'analyse critique des articles a été faite selon les méthodes standards (épidémiologie : STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*; tests et examens complémentaires : STARD : *Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*).

La méthode, la liste des mots clés, des questions, et la sélection des articles sont présentées en [annexe 4](#).

## 1.2 Définition des critères de dépistage

Le dépistage est défini comme la détection précoce d'une maladie latente par un test, pour permettre une intervention précoce visant à en améliorer le pronostic. Tout programme de dépistage, proposé comme intervention de santé publique, doit comporter une définition précise de la maladie et de la population ciblées, du test de détection précoce, et de la stratégie de confirmation diagnostique, de l'intervention proposée et une description des modalités opérationnelles du programme, depuis la proposition du test jusqu'à la prise en charge de la maladie et des conséquences du dépistage [7–10].

Le GT s'est appuyé sur l'analyse par critères d'évaluation *a priori* d'un programme de dépistage. La question est : « le dépistage systématique de l'infection à CMV au cours de la grossesse pour la prévention des séquelles graves de l'infection congénitale à CMV remplit-il les critères *a priori* de mise en œuvre d'un programme de dépistage ? ».

Il est traditionnellement fait référence aux dix critères dits « de l'OMS », ou « de Wilson et Jungner ». Ces deux auteurs avaient été sollicités par l'OMS dans les années 1960 pour établir une liste de critères qui devraient être réunis pour justifier la mise en œuvre de campagnes de dépistage. L'OMS a régulièrement remis à jour ces critères. La dernière mise à jour date de 2020 [7].

Les critères de la HAS [9] reprennent les dix critères de l'OMS, mais ils sont ordonnés par thèmes : la maladie à dépister, le test à utiliser, l'outil du diagnostic, l'outil de l'intervention, l'efficacité et l'évaluation.

À la fin des années 2010, *Public Health England* [11] a également actualisé sa liste de critères nécessaires pour un dépistage en portant leur nombre à vingt dont neuf concernent la mise en œuvre et le suivi du programme. Leurs critères *a priori* sont les mêmes que ceux dits de l'OMS.

**Au total**, les critères que le GT du HCSP a retenus dans le cadre d'un éventuel dépistage de l'infection CMV durant la grossesse sont :

- L'infection congénitale à CMV doit être un problème de **santé publique** (critère « problème de santé publique ») ;
- Le temps entre l'infection maternelle par le CMV, la contamination du fœtus et la survenue d'éventuelles conséquences graves, doit être connu et suffisamment long pour permettre de réaliser le test de dépistage, d'en obtenir le résultat, de mettre en œuvre une éventuelle intervention thérapeutique et que celle-ci ait le temps d'agir (critère « durée de la phase clinique ») ;
- Les **tests de dépistage** et de **confirmation diagnostique** doivent être fiables (critère : « fiabilité des tests ») ;
- Il doit exister une **intervention thérapeutique** dont l'**efficacité** et la **sécurité** ont été démontrées (« critère « intervention thérapeutique ») ;
- Il faut avoir montré qu'un **programme de dépistage a un rapport avantages /inconvénients favorable** par rapport à la prise en charge courante (critère « rapport avantages/inconvénients) ;
- Le programme de dépistage doit être **acceptable** pour toutes les femmes de la population cible (et leur conjoint), qu'elles soient ou non concernées par l'infection congénitale à CMV (critère « acceptabilité du dépistage ») ;
- Les modalités et les **ressources** engagées dans le programme de dépistage doivent être acceptables par les professionnels concernés et le système de santé (« critère acceptabilité des professionnels et du système de santé ») ;

- Toutes les interventions de **prévention primaire** coût-efficaces doivent autant que possible avoir été mises en œuvre (critère « prévention primaire »).

**Les 8 critères doivent être réunis** : chacun de ces critères est étudié ci-après.

## 2. Analyse des critères

### 2.1 Critère « problème de santé publique » : l'infection congénitale à CMV est-elle un problème de santé publique ?

La question du critère « problème de santé publique » est celle des répercussions de la maladie sur l'individu et la société (en ce qui concerne la morbidité/mortalité et l'impact socio-économique) [9].

La maladie doit représenter un important problème de santé publique pour justifier de mettre en place un dépistage généralisé [7].

Pour évaluer cela, l'histoire naturelle de l'infection doit être connue ([annexe 5](#)). Le développement depuis la contamination jusqu'au développement des affections graves responsables de séquelles doit être décrit [10] à partir de données probantes.

Les séquelles de l'infection congénitale à CMV (cCMV) surviennent si le nouveau-né est infecté. Celui-ci est contaminé par transmission materno-fœtale à la suite d'une infection de la mère : il peut s'agir d'une primo-infection ou d'une infection secondaire, réinfection par un nouveau virus CMV ou réactivation d'un CMV latent.

Successivement seront étudiées : la séroprévalence de l'infection à CMV, l'incidence des nouvelles infections durant la grossesse, la transmission materno-fœtale et l'infection congénitale à CMV, la gravité et fréquence des séquelles liées au CMV congénital, le poids des infections secondaires maternelles parmi les infections congénitales, les facteurs de risque de la séroprévalence, des PIM, ou des infections secondaires, et les facteurs pronostiques de gravité des infections congénitales à CMV sur les séquelles.

#### 2.1.1 La séroprévalence maternelle de l'infection à CMV

La séroprévalence française globale était de 41,9 % (IC 95 % 38,4-45,5) en 2010, plus élevée chez les femmes que chez les hommes : 45,6 % *versus* 39,3 % [12]. De façon plus spécifique, la séroprévalence française était très élevée chez les femmes nées hors d'Occident,  $\geq 97$  % dès l'âge de 15 ans, alors que chez les femmes nées en Occident, la séroprévalence augmentait avec l'âge, passant de 27,6 % chez les 15-24 ans [IC95 % : 23,6-31,] à 41,9 % chez les 25-34 ans [IC95 % : 35,2-49,0] et 48,6 % à 35-49 ans. [IC95 % : 40,7-56,5].

Cette séroprévalence française est proche de celle des pays anglo-saxons, alors que d'autres pays d'Europe présentent une séroprévalence plus élevée, comme l'Italie, la Finlande ou le Portugal. Les pays d'Asie, comme le Japon ou la Chine ont des séroprévalences maternelles au-delà de 90 %. La quasi-totalité des femmes des pays en voie de développement a été infectée dès l'adolescence (tableau en [annexe 7](#)).

Deux revues de littérature synthétisent ces variations mondiales. Ces revues varient au sein de mêmes régions géographiques en fonction des études et des populations étudiées : Fowler [13] note une séroprévalence maternelle mondiale de 24,6 à 95,7 % ; en Europe, elle varie de 45,6 % (en France) à 95,7 % ; elle est de 60,2 % au Japon ; et varie de 58,3 à 94,5 % en Amérique latine ; au Canada et États-Unis, elle s'étend de 24,6 à 81,0 %. Selon la revue et méta-analyse de Zuhair [14], la séroprévalence maternelle mondiale est de 86 % et s'étend de 18 % (Canada) à 100 % (Gambie). Pour la région européenne, elle est de 70 % (63 à 76 %). À noter que l'étude française utilisée est ancienne et non représentative (sans prise en compte de l'étude de D. Antona de Santé publique France). La séroprévalence est de 79 % (69 à 87 %) pour les Amériques ; 89 % (82 à 94 %) pour le sud-Est de l'Asie ; 90 % (84 à 94 %) en Afrique ; et 92 % (88 à 95 %) pour la région Est méditerranéenne. En Angleterre, dans une étude [15] sur des sérums de *Health Survey for England* (HSE) (2002) de jeunes femmes âgées de 11 à 24 ans, la séroprévalence CMV était de 26,9 % [13]. En Chine, les données anciennes et disparates faisaient état d'une séroprévalence

maternelle élevée (supérieure à 95 %) [16,17]. Les séroprévalences sont très variables d'une province à l'autre [18].

De nombreux pays ont noté la diminution de la séroprévalence maternelle de l'infection à CMV. Au Japon la séroprévalence a diminué de 100 à 70 % en 30 ans. Chez les 20-49 ans, elle était comprise entre 64,4 % en 2005-2009 et 78,9 % en 2010-2015 [19,20]. En Israël [21,22], la séroprévalence de l'infection à CMV des femmes enceintes dans l'armée était de 78 % entre 2009 et 2019 alors qu'elle était de 84 % en 1997. En Roumanie, elle a baissé significativement [23] (94,7 % en 2008-2010 et 91,1 % en 2015-2018 ( $p < 0,0001$ )). Comme en Allemagne [24] et au Japon [25], la séroprévalence maternelle a baissé en Finlande [26] de 84,5 % [78,7-89,2 %] en 1992 à 71,5 % [64,7-77,6 %] en 2012 ( $p < 0,007$ ) (voir tableau [en annexe 7](#)).

L'impact des mesures d'hygiène est reconnu comme un facteur de cette diminution.

### 2.1.2 Incidence des PIM

L'acquisition du virus par voie salivaire, sexuelle ou sanguine, est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire qui permet au virus d'atteindre ses organes cibles. Les autres modes d'acquisition d'une infection à CMV sont la voie transplacentaire, le lait maternel, ou une greffe d'un organe ou d'un tissu infecté. Les deux derniers ne concernent pas les femmes enceintes. La transmission par greffe n'est pas abordée [27].

Selon le rapport de l'ANAES 2004 [28], la fréquence des PIM à CMV pendant la grossesse était estimée entre 0,3 % et 1,4 % avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 0 à 1,6 % selon les études. ([annexe 7](#))

La méta-analyse de Fowler [13] rapporte le taux de grossesse avec IgM CMV positives. Il varie de 0 à 4,6 % selon les études (Europe : 1-4,6 %, Japon : 0,8 %, Amérique latine : 0-0,7 %, Amérique du nord 2,3-4,5 %). Une seule étude aux États-Unis rapporte que parmi les 3 % de femmes qui avaient des IgM CMV positive, 14 à 18 % de femmes avaient à la fois des IgM et des IgG de faible avidité [29]. En Israël [21], le taux de PIM était de 1,45 % [1,22-1,67], ou de 1,31% [1,09-1,53] si on ne considère que les grossesses avec une naissance vivante. Lorsque la grossesse s'était terminée par un avortement spontané ou non, l'incidence de la PIM était de 5,91 % [3,45-9,4].

Dans l'étude rétrospective de Tov [22], le taux de séroconversion était de 4,15 %, avec de fortes différences selon les années (extrêmes de 0,98 % en 2012 à 6,7 % en 2017). Les auteurs évoquent des épidémies dans les périodes où le nombre de femmes était important (service militaire) avec une forte concentration de femmes. Les taux de séroconversion sont nettement plus faibles (0,1 à 0,75 %) en Allemagne [30]), en Roumanie [23], en Italie [31], au Royaume-Uni [32,33]. Lorsque la circulation du CMV est élevée dans une population (comme en témoigne une séroprévalence élevée), les PIM durant une grossesse sont plus fréquentes (parmi les femmes séronégatives) (Israël [22] (Tov), Chine [17]).

### 2.1.3 Transmission materno-fœtale et aspects de l'infection congénitale à CMV

Aucune donnée publiée depuis 2018 ne vient remettre en cause les conclusions du précédent rapport du HCSP concernant ces aspects. La principale voie de contamination du fœtus lors d'une infection maternelle à CMV se fait par une infection placentaire (réplication dans les cytotrophoblastes) secondaire à une virémie chez la mère. Cette transmission au fœtus peut survenir à la suite d'une primo-infection maternelle mais également lors d'une nouvelle réplication virale chez une mère préalablement immunisée (infection secondaire), soit à l'occasion d'une réactivation du CMV latent, soit à l'occasion d'une réinfection avec une nouvelle souche de CMV contractée lors de la grossesse [34-36]. La prévalence des infections congénitales à CMV (icCMV) est estimée à 0,2 à 2 % des naissances dans le monde et à 0,5 % en Europe [37,38].

La probabilité de transmission du CMV au fœtus varie en fonction de l'âge gestationnel auquel survient la primo-infection maternelle. Une primo-infection survenant quelques semaines avant le début de la grossesse peut être responsable d'une transmission materno-fœtale, si la réplication virale maternelle a persisté jusqu'au début de la grossesse. Des revues de littérature et méta-analyse (dont les études sont hétérogènes et les périodes se chevauchent) [39-44] permettent d'approcher la probabilité de transmission en fonction du moment de survenue de la primo-infection : en période pré-conceptionnelle (dans les 1 à 10 semaines précédant la dernière période menstruelle), le risque de transmission materno-fœtale est évalué à 0,1 à 10,8 %. En période péri-conceptionnelle (une semaine à un mois avant et après le début de la grossesse), le risque serait de 8,4 à 38,5 %. Au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, il serait de 30,1 à 41,6 %, au 2<sup>ème</sup> trimestre, de 35,5 à 45,1 % et au 3<sup>ème</sup> trimestre, de 42,9 à 74,1 %.

Si la probabilité de transmission augmente avec l'avancée de la grossesse, le risque d'atteintes neuro-sensorielles évolue par contre à l'inverse, les infections pré et péri-conceptionnelles et celles survenant au premier trimestre étant celles les plus à risque de symptômes à la naissance et de séquelles neurosensorielles à distance [29,45]. En Finlande [46], lorsqu'il s'agissait d'une infection congénitale symptomatique après PIM, 58 % de ces PIM avaient eu lieu au cours du 1<sup>er</sup> trimestre (voir ci-dessous les facteurs pronostiques).

Chez les femmes séropositives, les périodes des réactivations/réinfections, ou de transmission materno-fœtale les plus à risque pour le fœtus ne sont pas connues.

#### 2.1.4 Infections congénitales à CMV

Chez une personne infectée par le CMV, tous les organes, y compris le système nerveux central peuvent être infectés. Le virus peut infecter des types cellulaires multiples et ubiquitaires (cellules endothéliales, épithéliales et fibroblastiques) [47,48]. Après la primo-infection, le CMV est capable de persister sous forme latente au moins dans les cellules souches hématopoïétiques, les cellules mononucléées du sang, les cellules endothéliales. Des réactivations peuvent se produire, à la faveur d'un déficit immunitaire spontané ou transitoire, par exemple à l'occasion d'un stress (lors d'une infection virale intercurrente, le virus CMV profite du déficit permanent transitoire et l'excrétion est augmentée).

Il n'a pas été retrouvé d'étude récente française estimant la fréquence des infections congénitales.

La dernière date de la période, 2004-2005, rapporte 277 [IC95 % : 204-349] infections congénitales dont 30 [IC95 % : 23-37] ont conduit à des interruptions de grossesse avec examen anatomopathologique anormal et 46 [IC95 % : 33-59] à la naissance d'enfants symptomatiques. Le taux d'incidence extrapolé serait de 6 nouveau-nés atteints pour 100 000 naissances vivantes [IC95 % : 4-8] [49] ([Annexe 7](#))

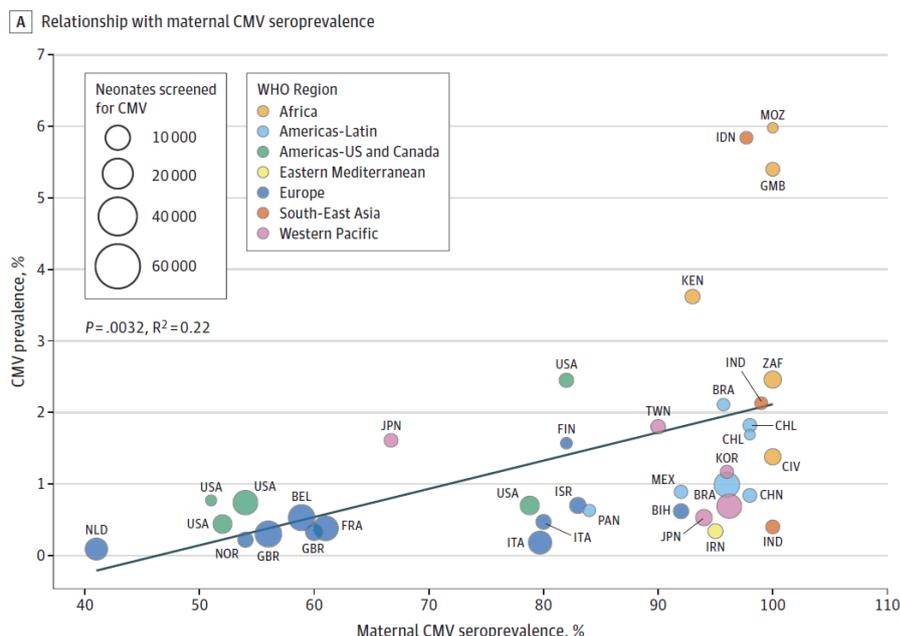
Selon une modélisation [50] prenant en compte les études françaises récentes [51], les infections congénitales à CMV (cCMV) représentent environ 0,39 % des naissances et 0,43 % des fœtus seront infectés, dont la moitié née après PIM.

La plupart de ces infections sont asymptomatiques.

Une méta-analyse [52] à partir de 77 études (515 646 enfants) depuis 1960, a estimé une prévalence globale mondiale d'infection congénitale à CMV de 0,67 % [0,54 %-0,83 %]. La prévalence du cCMV était significativement plus élevée dans les pays à faibles et moyens revenus (1,42 % ; [0,97-2,83]) que dans les pays à hauts revenus (0,48 % ; [0,40 à 0,59] ; P < 0,001 (figure 1 ci-dessous). Le taux de prévalence du cCMV est resté constant au cours des 60 dernières années (R2 = 0,007 ; P = 0,48 pour la tendance temporelle). Une autre étude n'a pas montré de

variation de l'incidence des cCMV aux États-Unis sur une analyse triennale entre 2000 et 2012.

Figure 3. Determinants and Temporal Trends of Congenital Cytomegalovirus (cCMV)



[53] :

Figure 1 selon Ssentongo<sup>1</sup> [52]

Des études récentes existent dans les pays européens. Au Royaume-Uni, la prévalence des infections congénitales à CMV [54] a été évaluée à partir des données d'assurance-maladie : elle était de 6,3 (5,6–7,1) pour 100 000 nouveau-nés sur la période 1999-2006, 12,4 (11,6–13,3) pour 100 000 nouveau-nés sur la période 2007-2016 (après mise en place d'un dépistage néonatal de la surdité) et de 13,7 (11,1–16,9) pour 100 000 nourrissons en 2016. L'augmentation vient non seulement de l'implémentation du dépistage de la surdité mais aussi de l'amélioration de la sensibilité des tests de diagnostic, les tests PCR remplaçant les cultures cellulaires depuis les années 2000. Toutefois, seuls les nouveau-nés symptomatiques ou ceux nés de mère chez qui une primo-infection avait été diagnostiquée en anténatal sont repérés.

En Finlande [55], la prévalence confirmée de cCMV était de 0,2 % [1,4-2,6].

En Australie [56], un registre recueille tous les cas d'infections congénitales dont le CMV. Entre 1999 et 2015, 215 cas ont été confirmés et durant l'année 2015, 18 cas rapportés, soit un taux de 6,58 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Il n'y a pas eu de variation de l'incidence des cCMV repérées depuis 28 ans dans ce pays [57].

### 2.1.5 Comparaison avec d'autres affections néonatales

En France, une modélisation, à partir des études plus récentes et de l'histoire naturelle de l'infection à CMV, a estimé le nombre d'infections congénitales à CMV est de 788, dont 48 responsables de séquelles graves et 316 d'IMG (0,39 % des naissances et 0,43 % des fœtus) [50].

<sup>1</sup> Copyright 2021 Ssentongo P et al. *JAMA Network Open*

Par comparaison, le nombre annuel de cas de toxoplasmose congénitale diagnostiqués [58] selon l'Anses est de 240.

Afin de comparer des périodes identiques, tous les résultats ci-dessous sont issus d'une même étude de Santé publique France :

- En 2003, le taux d'incidence de toxoplasmose a été estimé entre 6 et 7 pour 1 000 femmes enceintes.
- La listériose : entre 1984 et 2006, l'incidence de la listériose est passée de 60/100 000 naissances vivantes à 5 /100 000 naissances vivantes, soit une réduction d'un facteur 12 [59]. L'incidence de la listériose néonatale est passée de 5,5 cas à 2,4/100 000 nouveau-nés, auxquels s'ajoutent des décès ou avortements, représentant, au total, 40 à 50 cas par an.
- Les streptocoques [60] : l'incidence des infections néonatales précoces à SGB a diminué en France, passant d'une estimation de 0,69 pour 1 000 naissances vivantes en 1997 à 0,47 en 2002, et 0,23 en 2006.
- La syphilis congénitale est rare [61] : 6 cas en 2004, soit nés d'une mère venant de l'étranger soit issus de l'adoption d'un pays étranger. À noter que le dépistage prénatal de la syphilis a un objectif double : dépistage et traitement de la patiente et éviter la transmission mère-enfant. Ces infections représentaient 4 à 6 cas par an en 2005 à 2007 [62].
- Le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) [63] : le taux de transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant était de 1,6 % [IC 95 % : 1,3-2,0] entre 1997 et 2004, à l'ère des multithérapies puissantes et atteignait 0,4 % [0,1-0,9] lorsque la charge virale proche de l'accouchement était inférieure à 50 copies/mL. Actuellement en France, grâce au suivi et au traitement antiviral des femmes enceintes séropositives, le taux de transmission du VIH de la mère à l'enfant est d'environ 0,3 %. [64]. Le risque de transmission materno-fœtale VIH a été estimé à 0,2 % sur la période 2011-2017, chez les femmes incluses dans l'Enquête périnatale française (EPF) [65], cohorte ANRS CO1/CO11). Entre 2010 et 2021, 581 enfants en 12 ans avaient une infection à VIH1, dans 90 % des cas, il s'agissait d'une transmission materno-fœtale (si connue) ; les autres causes étaient la transfusion ou l'allaitement par une autre mère [66].
- Les trisomies : les centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) « ont pour mission d'aider les équipes médicales et les couples dans l'analyse, la prise de décision et le suivi de la grossesse lorsqu'une malformation ou une anomalie fœtale est détectée ou suspectée ». En 2021, les 3 139 anomalies chromosomiques ont représenté 43,8 % des « indications de particulières gravités » dont 1 804 trisomies 21 diagnostiquées selon l'ABM (Agence de la biomédecine), 516 trisomies 18 et 206 trisomies 13.
- Au total, les affections congénitales sont dépistées lorsqu'il y a une réponse possible (traitement ou interruption de la grossesse) : la recherche du VIH pendant la grossesse permet de proposer un traitement à la mère et au nouveau-né. La réduction du risque de transmission materno-fœtale n'est pas le seul objectif. La recherche de la toxoplasmose permet de dépister une primo-infection à risque de transmission materno-foetale, de mettre en place une antibiothérapie chez les femmes faisant une séroconversion, ou de dépister une atteinte fœtale qui conduirait à un traitement et à un suivi spécifique. La rubéole n'est pas dépistée, seule la vaccination contre la rubéole est contrôlée et en présence d'une vaccination aucun dépistage ne doit être pratiqué. La recherche de streptocoque B (SGB) permet de proposer une antibioprophylaxie per-partum pour les porteuses du SGB. La trisomie 21 est une affection systématiquement très grave et le dépistage permet aux parents de prendre une décision d'interruption ou de poursuite de la grossesse.

### 2.1.6 Gravité et fréquence des séquelles liées au CMV congénital (cCMV)

Lors de la transmission materno-fœtale, le CMV est retrouvé dans le placenta (épais, hétérogène), responsable de retard de croissance intra-utérin (RCIU) [67] ou dans le liquide amniotique dans 15 % des morts in utero (MIU).

Le nouveau-né infecté est asymptomatique dans la plupart des cas (90 %).

Les signes d'une infection congénitale symptomatique sont le plus souvent un retard de croissance, des pétéchies, un ictère, une hépatosplénomégalie, une microcéphalie, des anomalies neurologiques inexplicables, et sur le plan biologique, une cytolyse hépatique, une hyperbilirubinémie, une anémie hémolytique ou une thrombocytopénie [68] (liste non exhaustive). Des décès peuvent survenir (3 à 5 % des cCMV symptomatiques) [38,53,69,70].

En cas d'infection fœtale, la fréquence des anomalies congénitales et le risque de séquelles sont, par ailleurs, similaires quel que soit le statut sérologique maternel en début de grossesse.

Seules des cohortes prospectives comparant des nouveau-nés infectés à des nouveau-nés non infectés sont pertinentes pour connaître la gravité des séquelles des infections congénitales à CMV. Ces études sont peu nombreuses et inexistantes en France. Il n'existe pas d'étude nationale française de la fréquence des enfants porteurs de séquelles de cCMV. Une modélisation [50] a permis d'estimer une fréquence de séquelles graves de 6 pour 100 000 naissances. Elles sont réparties ainsi : chez les nouveau-nés infectés symptomatiques, 0,0091 pour mille auront des séquelles graves (48 par an) ou modérées (25 par an) et chez les nouveau-nés infectés asymptomatiques, 0,05 pour mille (398) auront des séquelles modérées.

D'autres sources françaises permettent d'appréhender le nombre d'enfants porteurs de séquelles graves des infections congénitales à CMV : les registres du handicap de l'enfant (voir ci-après), sont exhaustifs mais limités à des zones géographiques régionales ; les études d'équipe spécialisées présentent des biais de recrutement qui peuvent tendre à surestimer la proportion d'enfants avec séquelles [51].

Le taux d'enfants infectés par le CMV et porteurs de séquelles est environ de 0,08 % en Europe dont la moitié sont nés après PIM et l'autre moitié après infection secondaire (voir paragraphe ci-après).

Les conséquences de l'infection fœtale du CMV peuvent être des séquelles permanentes (5 à 15 %), un trouble auditif (12 %),[52].

La très grande majorité (90 %) des enfants infectés durant la vie intra-utérine seront asymptomatiques à la naissance [55]. Ces enfants asymptomatiques à la naissance, peuvent toutefois développer des anomalies ultérieures responsables dans 5 à 15 % des cas de séquelles tardives en particulier neuro-sensorielles [71]. Les séquelles neurosensorielles sont plus fréquentes chez les nouveau-nés symptomatiques à la naissance : 17 à 58 % [38,40,70]. Au total, 15 à 18 % des enfants ayant eu une infection à CMV d'origine materno-foetale vont voir leur développement impacté, avec des MIU et des décès périnataux et néonataux (1 %), des troubles neuro-cognitifs dont une déficience intellectuelle grave ou modérée (5 à 15 %) et/ou un trouble auditif (12 %) [52] et plus rarement une déficience visuelle (rétinite,..) [68].

Les atteintes de l'oreille interne par le CMV peuvent être multiples, sur l'organe cochléaire, le bulbe olfactif, le vestibule ... L'évolution de la surdité est possiblement liée à la persistance de la réplication virale dans l'oreille interne pendant plusieurs années (il est parfois retrouvé dans le liquide péri-lymphatique au moment de la pose d'un l'implant cochléaire) [72-74]. La revue de littérature de Bartlett [75] donne une incidence cumulée de troubles de l'audition de 7 à 11 % chez les enfants avec infection congénitale asymptomatique à la naissance vs 34 à 41 % chez les symptomatiques. Cette perte auditive est fluctuante, peut régresser ou s'aggraver chez la moitié d'entre eux.

La revue de littérature de Fletcher [76], selon les standards méthodologiques, a conservé 25 articles de qualité. L'incidence des cCMV après dépistage systématique néonatal était de 0,2 à 1 % des nouveau-nés et la fréquence des troubles de l'audition de 8 à 22 % chez les nouveau-nés infectés : 33 à 54,5 % si cCMV symptomatiques à la naissance et 5 à 21 % si asymptomatiques. Les cohortes ou études rétrospectives ont estimé la perte d'audition chez les enfants infectés de 10,7 à 32,4 % ; 40-60 % si cCMV symptomatiques à la naissance (voire 40,7-100 %) et 7-27 % si asymptomatiques. La perte d'audition peut être différée après la naissance chez 9 à 68 % des enfants infectés cCMV qui avaient un trouble de l'audition, 11,1 à 18,2 % si asymptomatiques et 9 à 29 % si symptomatiques. La perte auditive peut être modérée à profonde, unilatérale ou bilatérale, et peut se manifester de manière retardée et suivre une évolution erratique, progressive et/ou fluctuante. Les otites de l'oreille moyenne intercurrentes, le déficit sensoriel fluctuant, la compliance de l'enfant à l'examen rendent le diagnostic définitif de surdité difficile. L'âge de survenue du trouble auditif peut aller jusqu'à 197 mois [77], mais le plus souvent il se produit avant 6 ans. Les séquelles les plus graves apparaissent avant la 7<sup>ème</sup> année de vie [78,79].

La prise en charge de la surdité par appareillage externe ou implants cochléaires permet une amélioration de la surdité, et par conséquent une amélioration du langage. Toutefois cette prise en charge a moins d'impact sur le langage si des troubles cognitifs sont associés. Dans les études publiées, plus la durée de suivi des enfants cCMV est longue, plus la fréquence de perte auditive est élevée.

On retrouve des résultats comparables dans une cohorte finlandaise de 32 nouveau-nés infectés et suivis jusqu'à l'âge de 3-4 ans [80], avec une baisse auditive unilatérale chez 33 % des enfants symptomatiques et 14% des enfants asymptomatiques à la naissance.

Dans le même pays, une autre cohorte [55] de près de 20 000 nouveau-nés ayant bénéficié d'un dépistage de l'infection congénitale CMV, suivis jusqu'à l'âge de 3 ans a montré que le développement psychomoteur n'était pas différent entre les enfants infectés et les contrôles non infectés. À l'âge de 18 mois, il n'y avait pas de différence aux tests audiométriques ni au bilan ophtalmologique. De plus, la proportion des troubles de développement était équivalente que les enfants aient été infectés par le CMV ou non.

La surdité liée à l'infection congénitale à CMV doit être replacée parmi toutes les surdités de l'enfant. La surdité concerne près de 800 nourrissons chaque année, soit environ un nouveau-né sur 1 000 [81] (en 2016 la surdité bilatérale néo-natale moyenne à profonde (41 à 120 dB HL) était de 0,9 ‰, [0,8 à 1,0]) [82]. **La majorité des surdités néonatales (30-50 %) est d'origine génétique, 25 % d'origine prénatale/périnatale/post-natale [83] et dans 30 à 40 % des cas, sa cause est inconnue.** Lorsqu'elle n'est pas génétique, l'origine de la surdité [84,85] est liée à une anoxie per partum, à la prise de médicaments ototoxiques [83], à une infection (virale, parasitaire (toxoplasmose), bactérienne (syphilis), méningite virale ou bactérienne, ...). Les infections virales congénitales à l'origine de surdité sont les infections par les CMV, herpes, Zika, varicelle, rubéole (exceptionnelle en France), voire HIV. **Parmi les origines virales des surdités de l'enfant, l'infection congénitale à CMV est la plus fréquente.** Le dépistage néonatal de la surdité est anormal chez 1 à 1,6 % des nouveau-nés [82,86,87], mais moins de 10 % d'entre eux auront un diagnostic confirmé de surdité. Selon les études, la part du CMV dans les surdités de l'enfant varie de 1,8 % [87], à 3,2 % [86] et jusqu'à 5-6 % (registres français du handicap de l'enfant). Ceci correspondant à 0,009 % à 0,018 % des naissances. Dans des équipes françaises spécialisées du CMV [88], jusqu'à 10 % des surdités seraient associées à une infection congénitale à CMV. Parmi celles-ci, une origine génétique est retrouvée pour moins de la moitié (40%) montrant l'origine multifactorielle de ces surdités.

L'étiologie des surdités après infection congénitale à CMV reste mal définie car multifactorielle et la part de l'impact des facteurs génétiques et environnementaux n'est pas clair [40,89].

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

#### **Nombre d'enfants avec séquelles graves (déficiences) à partir des données des Registres.**

En France, il n'existe pas d'étude fournissant le nombre d'enfants porteurs de séquelles graves dues au CMV. Deux registres existent : le Registre du handicap de l'enfant et Observatoire périnatal sur 3 départements (Isère, Savoie et Haute-Savoie), (Rheop) et le Registre du Tarn (Rh31). Seules les données du handicap grave sont recensées ([annexe 6](#)).

Sur près de 1 million d'enfants résidant dans ces départements, à l'âge de 8 ans, (générations 1980 à 2013-2014), 1,01 % présente une déficience sévère. Pour 59 d'entre eux, le CMV serait impliqué, ce qui donne une prévalence du handicap grave à l'âge de 7 ans liée au CMV de 0,06 pour mille ou environ  $6 \times 10^5$ .

Ces déficiences liées au CMV sont le plus souvent multiples : déficiences intellectuelle et/ou motrice, surdité et troubles visuels modérés. Neuf cas parmi les 33 cas du registre Rheop et neuf parmi les 26 cas du registre Rh31 ont une surdité isolée. Le CMV représente respectivement 6 et 5,5 % de toutes les surdités enregistrées dans les deux réseaux.

Cette prévalence très faible est difficile à repérer pour un professionnel de santé, avec un nombre absolu de cas très faible (ex 2 cas en 25 ans sur un département) : parmi les moins de 100 000 généralistes en France<sup>2</sup>, seuls un à six médecins verront un cas en une année. Durant une carrière de 40 ans, la plupart ne verront aucun cas de CMV congénital.

#### **2.1.7 Place des infections secondaires et des réactivations chez les femmes ayant déjà rencontré le CMV avant leur grossesse : Impact différent d'une primo-infection ou d'une réactivation/réinfection ?**

Dans le précédent rapport du HCSP publié en 2018 [1], il était rappelé qu'il est impossible de connaître la part relative des réactivations de CMV et des réinfections par une autre souche de CMV dans la responsabilité des cCMV des enfants nés de femmes déjà séropositives avant la grossesse. L'analyse de la littérature depuis 2018 ne permet pas d'obtenir davantage d'information. Chez des femmes ayant déjà rencontré le virus auparavant, dans des populations à forte séroprévalence maternelle, les réinfections sont fréquentes [90,91]. De nouveaux anticorps apparus pendant la grossesse sont plus fréquents chez les mères qui transmettaient l'infection fœtale que chez les non-transmetteuses. La réinfection maternelle par de nouvelles souches de CMV est une source majeure d'infection congénitale dans ces populations déjà immunisées [92] (les rares études existantes ont retrouvé plusieurs réinfections par des CMV chez des femmes ayant donné naissance à un nouveau-né infecté). Chez les femmes séropositives, les risques de transmission au fœtus au cours de la grossesse ne sont pas connus. De même, on ne dispose pas d'information sur le risque fœtal en fonction de l'âge gestationnel de survenue des réactivations/réinfections.

Nous utiliserons donc le terme de réactivation/réinfection pour désigner les événements liés au CMV survenant chez les femmes immunisées antérieurement à la grossesse.

Parmi l'origine des infections congénitales à CMV, les parts relatives des PIM et des réactivations/réinfections durant la grossesse dans une population donnée dépendent de la

---

<sup>2</sup> <https://www.profilmedecin.fr/contenu/chiffres-cles-medecin-generaliste/>  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/010761310#Documentation>

séroprévalence du CMV dans cette même population. Dans une population où la séroprévalence du CMV est élevée, les cCMV sont très majoritairement secondaires à une réactivation/réinfection, même si des cCMV après PIM peuvent survenir [93]. Aux États-Unis, où la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer est d'environ 70 %, il est estimé que 75 % des cCMV sont secondaires à une réactivation /réinfection, et 25 % font suite à une PIM durant la grossesse [94]. En France, une étude prospective réalisée dans deux maternités de la région parisienne a comparé le risque d'cCMV après PIM ou réactivation/réinfection durant la grossesse [51]. L'infection cCMV était diagnostiquée par PCR salivaire à la naissance positive chez le nouveau-né, confirmée par une deuxième PCR salivaire positive prélevée entre 24 et 72 heures plus tard. Le type d'infection maternelle était déterminé selon les résultats de la sérologie maternelle prélevée en début de grossesse. Plus de 11 000 nouveau-nés (11 715) ont été évalués et 44 ont été considérés comme présentant une cCMV (0,37 %, IC 95 % : 0,246-0,606). La moitié (48 %) des cCMV survenant dans ces maternités étaient secondaires à une réactivation/réinfection, l'autre moitié (52 %) faisant suite à une primo-infection pendant la grossesse.

Cette part des infections secondaires est également retrouvée en Finlande [46], où 54 % des infections symptomatiques étaient en lien avec une infection maternelle secondaire.

Plusieurs études ont cherché à évaluer si les cCMV secondaires à des primo-infections avaient un pronostic différent de celles suivant une réactivation/réinfection. Dans toutes les études prospectives ou rétrospectives [55,95–97], aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes de nouveau-nés infectés après PIM ou infection secondaire maternelle, quel que soit le critère d'évaluation considéré (suivi état clinique, imagerie (IRM ou scanner), audiologique, développement neurologique réalisé grâce aux *Griffiths Mental Developmental Scales*). Le développement neurologique ou les tests auditifs, le pronostic, y compris à long terme étaient similaires entre les groupes. On retrouve ces mêmes fréquences et même gravité des séquelles chez des enfants avec cCMV dans des pays à forte prévalence maternelle [98].

À l'inverse, les auteurs de deux études [99,100] suggèrent un pronostic plus défavorable en cas de cCMV dans les suites d'une primo-infection maternelle comparées à celui après réinfection/réactivation. Les méthodes de ces deux études comportent de nombreuses limites (biais, recrutement, non différenciation entre PIM et réactivation/réinfection, faible effectif ...).

Une méta-analyse s'est donc intéressée à cette question [101]. À partir de 9 études, aucune différence n'est retrouvée en termes de pronostic sur la perte auditive et le neuro-développement entre les groupes PIMs et réactivations/réinfections, y compris lors du suivi à distance.

### 2.1.8 Facteurs de risque de la séroprévalence des PIM ou des infections secondaires

Comme les infections congénitales sont aussi fréquentes après une PIM ou une réinfection/réactivation, les facteurs de risque sont à rechercher dans ces deux catégories de populations ([annexe 7](#)).

#### 1) Les facteurs de risque de séroprévalence maternelle élevée sont :

Le principal facteur est l'âge : la séroprévalence augmente avec l'âge dans tous les pays, atteignant parfois 100 % [13].

Les autres facteurs de risque sont le faible niveau d'étude [33], le niveau socio-économique faible, les revenus plus faibles, l'index de déprivation sociale bas [32]. L'ethnie est un facteur de risque retrouvé dans plusieurs études (en Angleterre : aOR non blancs (hispaniques ou nés en Asie) = 6,22 [3,47–11,14])[15,102–104].

En Israël [105], on retrouve le risque lié au faible niveau socio-économique et la forte mobilité (déménagements).

En Angleterre, ni le tabagisme, ni la profession ne sont liés à la séroprévalence du CMV. Une revue de littérature et méta-analyse de Balegamire 2022 [103] à partir d'études avec une forte hétérogénéité, les professionnels de crèche ont une prévalence plus élevée par rapport aux témoins : respectivement  $RR = 1,6$  [1,2-2,3]. *A contrario*, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les professionnels de santé et les témoins avec  $RR$  de séroprévalence CMV de 0,9 [0,6-1,2].

La séroprévalence peut être très variable selon les zones géographiques d'un même pays et plus élevée en milieu urbain que rural [15]. Seul le domicile en zones urbaines reste un facteur de risque en Chine [106].

En France [12], le taux de séropositivité des femmes en âge de procréer est plus élevé parmi celles nées hors-Occident.

## 2) Les principaux facteurs de risque de PIM

Dans certaines études, le facteur principal est la parité en particulier si l'intervalle entre 2 grossesses est inférieur à 2 ans [21,102]. En effet, les femmes enceintes séronégatives qui font une PIM, se contaminent par contact familial avec des enfants en bas âge (soit 12 à 50 % des femmes ayant des enfants en bas âge à la maison ou en crèche). En crèche, les enfants s'infectent massivement et jusqu'à 80 % d'entre eux vont excréter du virus au cours de leurs 3 premières années de vie [107]. Le taux annuel de séroconversion des parents d'enfants qui excrètent du CMV est de 24% alors que le taux annuel de séroconversion est de 2,1% [0,3-6,8%] lorsque les enfants n'excrètent pas de CMV [108].

Toutefois la parité n'est pas retrouvée comme facteur de risque de PIM dans des études de qualité au Royaume-Uni à partir des données d'assurance-maladie [54], la parité n'était pas un facteur de risque (non significatif pour le nombre de grossesses antérieures, malgré le très grand nombre de dossiers). Ainsi en analyse multivariée et en prenant en compte le grand nombre d'occurrences, il n'avait pas de significativité :  $OR = 0,8$  (0,5-1,0) pour une grossesse antérieure et 0,8 (0,6-1,2) pour deux ou plus grossesses antérieures. Les seuls facteurs de risque significatifs étaient l'âge maternel < 20 ans ( $OR = 3,3$  (2,3-4,6) et compris entre 20 et 24 ans  $OR = 1,5$  (1,1-2,0)), l'index de déprivation sociale ( $OR$  du 5<sup>ème</sup> quintile le plus faible = 1,8 (1,2-2,6) (mais pas les 4 autres index)) et l'origine ethnique (noir  $OR = 2,1$  (1,5-3,0) ; mais pas Asie du sud, Asie du Sud-Est ni Chine).

Au Royaume-Uni, les facteurs de risque de PIM sont le revenu familial (faible ou médian). À l'inverse, le faible niveau d'étude, l'ethnie, la promiscuité ne sont pas des facteurs de risque après ajustement [33].

Au Canada, dans des populations de femmes ayant bénéficié d'un dépistage systématique du CMV durant la grossesse, les facteurs de risque de PIM retrouvés sont la parité, le célibat, un revenu supérieur à 60 000 dollars annuels, un travail, un niveau d'étude supérieur au baccalauréat et être née au Canada dans la cohorte particulière « grossesse en santé » [102]. La population de femmes aisées était non représentative, y compris au Québec, selon les auteurs.

Dans l'étude israélienne rétrospective de Zemer Tov entre 2009 et 2019, le risque de séroconversion était lié à la parité ( $ORa = 2$ ) et à un niveau d'étude > 12 ans ( $ORa = 2,19$ ). Dans cette dernière étude, l'obésité n'était pas un facteur de risque de PIM [22].

Dans la revue de littérature de Fowler [13], aucun facteur n'a été retrouvé associé à la présence d'IgM maternelle, qui n'est d'ailleurs pas systématiquement en lien avec une PIM.

## 3) Facteurs de risque d'infection congénitale à CMV

Plus la séroprévalence maternelle augmente dans le pays, plus les infections congénitales à CMV sont fréquentes. (Cf. chapitre ci-dessus sur la place des réinfections et réactivations). Dans les pays à séroprévalence moins élevée (comme en Finlande [55]), les infections congénitales sont plus fréquentes lorsque les parents sont nés hors du pays de résidence.

On retrouve comme facteurs de risque d'infection congénitale symptomatique, l'ethnie aux États-Unis [53,109] (risque plus élevé de cCMV symptomatique chez les hispaniques noires que chez les hispaniques blanches (ORa= 1,7 [1,32-2,10]), les catégories socio-économiques défavorisées ou l'absence de sécurité sociale. L'âge maternel plus jeune (OR = 0,85 ; [ 0,78-0,92] est également retrouvé comme facteur de risque dans la méta-analyse de Ssentongo [52].

En Italie [35], l'âge maternel, la parité, le contact avec les jeunes enfants, le lieu de naissance n'étaient pas des facteurs de risque de transmission materno-fœtale. Le diabète (OR : 4,1 [1,9-14,5]) et une pathologie thyroïdienne (OR : 2,9 ; [9-8,8]) étaient des facteurs de risque.

En Israël, une étude rétrospective de Levit chez des nouveau-nés à risque (test auditif néonatal, mère HIV ou PIM) a montré comme facteurs de risque de cCMV, l'âge maternel et le diabète gestationnel [110].

Dans un pays à forte séroprévalence maternelle comme le Brésil (98,1 % ; [97,4 %-98,7 %]) [93], les 1 952 femmes enceintes suivies (recherche de séroconversions chez les séronégatives) ayant fait une PIM pendant la grossesse et ayant un nouveau-né infecté, avaient fait davantage d'études (11 ans [7 à 13], vs 10 ans [0 à 15]), avaient un début d'activité sexuelle plus tardif (16 ans [13-25] vs 16 [4-34]), avaient moins d'exposition aux jeunes enfants, que ce soit avant la grossesse (16,7 % vs 33,6 %), que pendant la grossesse (3 % vs 22,2 %).

La HAS, dans son rapport d'évaluation de 2015 [111], relevait qu'une situation à risque important de séroconversion maternelle en cas de grossesse était la transmission sexuelle à partir d'un partenaire séropositif (risque relatif estimé à 1,72 si le partenaire était séropositif et à 6,55 en cas de séroconversion du partenaire, comparé à 2,65 en cas d'exposition aux jeunes enfants de moins de trois ans).

#### 4) Chez les femmes ayant rencontré le CMV avant leur grossesse

On note un effet « ping-pong »: les femmes infectées transmettent le virus à l'enfant (au cours de la grossesse ou lors de l'allaitement [112] et elles se réinfectent ensuite secondairement en s'occupant de leur enfant qui excrète le virus ou par transmission sexuelle par un variant différent infectant le conjoint ; les caractéristiques antigéniques des souches transmises ainsi sont mal connues [113].

L'incidence des réinfections chez les femmes sans pathologie ou facteurs de risque pendant la grossesse a été estimée à environ 30 % sur une période de 36 mois [34]. La réactivation intermittente d'infections latentes peut expliquer les excrétions virales durant la grossesse des femmes ayant déjà rencontré le CMV auparavant.

Une revue de la littérature sur 9 études a estimé la prévalence de l'excrétion du CMV chez les femmes séropositives au CMV pendant la grossesse jusqu'à l'accouchement. L'excrétion du virus quel que soit le site (filière génitale, salive, urine, col utérin ou sang) survenait entre 0 % et 42,5 % des femmes séropositives avant la grossesse et après méta-analyse sur sept études, chez 21,5 % [12,7 % à 30,3 %] [114].

#### 2.1.9 Facteurs pronostiques

Lorsque le fœtus est infecté, la question des facteurs pronostiques de gravité se pose. Les facteurs présentés ci-dessous sont issus de différentes études ; mais aucun modèle statistique valide n'est disponible pour prévoir de manière fiable et valide le risque de séquelles pour une grossesse donnée (annexe 8).

La PCR CMV dans le liquide cérébro-spinal est plus souvent positive dans les formes symptomatiques, ou qui développent une surdité<sup>3</sup>, mais elle n'est corrélée ni à la charge virale (CV) sanguine, ni à l'imagerie cérébrale, ni au pronostic à 6 mois [115].

L'association à l'échographie, de la recherche d'une thrombopénie fœtale et de la CV fœtale, permettrait d'augmenter la valeur prédictive négative de survenue de séquelles de 93 % à une valeur voisine de 100 % [116]. Toutefois, la recherche de la thrombopénie fœtale nécessite une ponction de sang fœtal qui comporte des risques non négligeables de pertes fœtales [117].

### 2.1.10 Facteurs de risques de séquelles en cas de cCMV

La plupart des études ont été menées dans des pays occidentaux, où la séroprévalence des femmes en âge de procréer est plus faible que dans les autres pays soit 40 à 70 %. Beaucoup sont des séries rétrospectives de cas, portant sur de petits effectifs. Beaucoup d'études ne prennent en compte uniquement ou principalement des enfants infectés après PIM, ou bien uniquement des nouveau-nés symptomatiques. Certaines études rapportent une analyse uni- ou multivariée pour identifier des facteurs de risque, d'autres mentionnent simplement les valeurs chiffrées des séquelles dans les différents groupes étudiés. Certaines études s'intéressent aux séquelles neurologiques et développementales, d'autres aux séquelles auditives, d'autres encore à ces deux grands types considérés ensemble. Un certain nombre d'articles essayent de corréler imagerie anténatale et séquelles post-natales.

#### Synthèse des connaissances (avec parfois des niveaux de preuve faibles)

[L'annexe 8](#) présente les résultats principaux des études retrouvées.

- Il n'a pas été identifié de facteur significativement associé au risque (majoration ou diminution) de survenue de séquelles neurosensorielles chez l'enfant [118].
- Des séquelles sont possibles après PIM ou Réinfection/Réactivation, et quel que soit l'âge gestationnel, rien ne permet d'être formel et d'assurer qu'il y aura des séquelles ou à l'inverse qu'il n'y en aura aucune.
- Certains paramètres semblent cependant corrélés (statistiquement) de façon positive à la survenue d'une anomalie du neuro-développement (ou d'une anomalie du développement neurosensoriel) :
  - la présence de signes cliniques à la naissance (infection « symptomatique ») notamment neurologiques (petit périmètre crânien), surtout si plusieurs signes sont associés (microcéphalie et petit poids à la naissance par exemple) ;
  - certaines anomalies ou l'association de plusieurs anomalies (prises en compte par exemple dans un score IRM), de l'imagerie cérébrale (échographie et/ou IRM) anténatale ou périnatale : malformations corticales, polymicrogyrie, ventriculomégalies, kystes périventriculaires, dysplasie de l'hippocampe, anomalies de la substance blanche, en temporal surtout ;
  - les infections précoces durant la vie fœtale (PIM péri-conceptionnelles et du 1<sup>er</sup> trimestre, corrélées elles-mêmes à une amniocentèse du 2<sup>ème</sup> trimestre positive) ; les infections du 2<sup>ème</sup> trimestre peuvent également conduire à une infection congénitale avec séquelles graves [44,119,120] ; malgré une amniocentèse négative, la naissance de nouveau-né infecté est possible y compris avec des symptômes graves ou modérés (respectivement 21 %

---

<sup>3</sup> À noter que la définition des cCMV symptomatiques est variable selon les études. Par exemple, certains auteurs incluent la surdité dans la définition des cCMV symptomatiques [1]

et 14,8 % dans l'étude de Keymeulen [121] et les anomalies peuvent persister sous forme de séquelles [121,122].

- une charge virale élevée à la naissance. À noter qu'une charge virale élevée sur le liquide amniotique semble elle-même corrélée aux anomalies de l'imagerie et donc au risque de séquelles neurosensorielles [123].
- Certains paramètres semblent corrélés statistiquement de façon positive à la survenue d'une surdité découverte en période néonatale ou constatée en post-natal durant le suivi mais aucun modèle statistique valide n'est disponible pour prévoir de manière fiable et valide le risque de séquelles pour une grossesse donnée.
  - la présence de signes cliniques à la naissance (infection « symptomatique ») notamment neurologiques (petit périmètre crânien) ;
  - certaines anomalies de l'imagerie cérébrale (IRM surtout) anténatale ou périnatale (kystes périventriculaires par exemple), mais de façon moins nette que pour les troubles du neurodéveloppement ;
  - les infections précoces durant la vie fœtale (PIM péri-conceptionnelles et du 1<sup>er</sup> trimestre par exemple) ;
  - une charge virale élevée à la naissance [124].
- Les troubles vestibulaires semblent corrélés à la surdité et à certaines anomalies à l'IRM.
- Les séquelles visuelles semblent corrélées à la présence de signes cliniques à la naissance, aux anomalies neurologiques, à la surdité, ou aux anomalies rétiniennes de type atrophique.

### Conclusion de l'analyse du critère « problème de santé publique »

Les infections congénitales à CMV concernent entre 0,2 et 0,4 % des nouveau-nés. La moitié d'entre eux sont nés de mères ayant déjà rencontré le virus avant la grossesse et l'autre moitié à la suite d'une primo-infection maternelle pré- ou péri-conceptionnelle ou du 1<sup>er</sup> voire du 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.

La plupart de ces infections sont asymptomatiques. Les conséquences de l'infection fœtale du CMV peuvent être des séquelles permanentes dans 15 à 18 % des nouveau-nés infectés, dont des morts fœtales in utero et des décès (1 %), des troubles neuro-cognitifs dont déficience intellectuelle grave ou modérée (5 à 15 %), un trouble auditif (12 %). Les séquelles concerneraient ainsi 1 à 6 pour 100 000 nouveau-nés qui auront des séquelles graves (soit environ 22 à 68 enfants en France chaque année) et 24 à 76 pour 100 000 enfants qui auront des séquelles légères ou modérées (soit 188 à 611 enfants en France). Des nouveau-nés infectés et asymptomatiques peuvent garder des séquelles de leur infection ultérieurement, à type de troubles de l'audition légers ou modérés, pouvant apparaître jusqu'à l'âge de 4-7 ans. Les surdités liées au CMV congénital représentent 5 à 6 % des surdités d'origines congénitales. La majorité des surdités néonatales sont d'origine génétique, les autres causes sont périnatales (anoxie) ou inconnues. D'autres infections sont responsables de surdité (toxoplasmose, syphilis, méningite, herpes, Zika, ...).

En France, où la séroprévalence maternelle est d'environ 50 %, la moitié des séquelles d'infection congénitale à CMV sont observées chez des enfants nés de mères ayant été infectées par le CMV avant la grossesse. Des incertitudes persistent quant au risque de survenue de réinfections/réactivations chez les femmes qui ont déjà été en contact avec le CMV. Les séquelles ont la même fréquence et la même gravité dans ces situations que lorsque l'infection du nouveau-

né résulte d'une primo-infection maternelle en péri-conceptionnel et jusqu'à la fin du premier trimestre de la grossesse.

Au niveau individuel, l'infection congénitale par le CMV peut être grave, du fait des séquelles possibles, en particulier des atteintes neurosensorielles (déficience mentale, anomalies vestibulaires et surdité essentiellement).

Au niveau populationnel, en revanche, les conséquences de l'infection sont rares en France et dans les pays d'Europe de l'Ouest (entre 1 et 6 séquelles graves/100 000 nouveau-nés). Probablement du fait du renforcement des efforts d'information sur les mesures d'hygiène générale, notamment pendant la grossesse, l'incidence des primo-infections maternelles et de la séroprévalence semble diminuer.

La littérature manque d'études de cohortes représentatives et notamment de cohortes avec groupe de comparaison, permettant d'estimer de manière valide l'incidence des séquelles graves à moyen et à long termes, et l'impact de l'infection et des séquelles modérées sur le développement psychomoteur des enfants.

De nombreuses incertitudes existent quant à la fréquence et aux conséquences fœtales des réactivations et des infections secondaires chez les femmes qui ont déjà été en contact avec le CMV avant leur grossesse.

**En termes de santé publique, l'impact de l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais les conséquences de l'infection par le CMV sont modestes à l'échelle populationnelle en termes de nombre.**

**Des cohortes représentatives avec un groupe comparateur sont nécessaires afin de documenter les conséquences attribuables à l'infection congénitale par le CMV.**

## **2.2 Critère « prévention primaire »: toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre**

La recommandation de 2018 (avis du HCSP) mettait en avant l'importance des mesures d'hygiène qui ont montré leur efficacité pour prévenir les infections à CMV.

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

- ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas goûter ou finir le repas des enfants de moins de 3 ans ;
- ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette, serviette) avec des enfants de moins de 3 ans ;
- ne pas embrasser sur la bouche ou les larmes des enfants de moins de 3 ans, et de limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans ;
- se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines ou après chaque contact avec la salive ou les sécrétions nasales (couche, pot, pyjama mouillé, jouets, repas, bain, ...) des enfants de moins de 3 ans ;

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

Le critère « prévention primaire » cherche à s'assurer que toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces ont été mises en œuvre [9].

En particulier les stratégies de prévention de base ont-elles été réellement mises en œuvre ? Celles-ci doivent comporter un plan de lutte complet contre la maladie [7].

Les différents aspects des mesures de prévention (hygiène et vaccins) sont étudiés ci-dessous.

### 2.2.1 Les mesures d'hygiène

- **Impact des mesures d'hygiène sur les infections congénitales à CMV**

La transmission du CMV se produit de personne à personne à l'occasion de contact avec les sécrétions salivaires, les urines, le sang, les larmes et le lait maternel d'individus excréteurs de virus ; environ 20 % des adultes excrètent du virus dans ces liquides biologiques, de façon continue ou intermittente. La transmission par la salive est la plus fréquente. L'infection par le CMV est fréquente chez les enfants entre 1 et 3 ans notamment lorsqu'ils vivent en collectivité. La plupart du temps l'infection est asymptomatique et n'occasionne pas de séquelle.

Le contact avec la salive, les urines, ou les larmes des jeunes enfants est la cause majeure de la transmission de l'infection chez les femmes enceintes, les assistantes maternelles, mais pas chez les infirmières après application des mesures d'hygiène

L'étude française de Vauloup-Fellous [125] *et al* en 2009 menée sur 5 312 femmes françaises enceintes suggère qu'une information claire donnée au cours de la grossesse diminue le taux de séroconversion CMV.

Depuis la revue Cochrane publiée en 2011 [126], ne retrouvant pas d'étude randomisée apportant des preuves suffisantes pour recommander – ou pas - le recours à une intervention spécifique afin de prévenir la transmission du CMV de la mère au fœtus et, partant, le risque d'infection congénitale à CMV peu de travaux ont été réalisés.

L'éducation maternelle et un changement comportemental permettent de limiter le nombre de femmes contractant le CMV pendant leur grossesse (par exemple, en adoptant une meilleure hygiène des mains). Les auteurs de cette revue n'ont pas réussi à identifier d'études randomisées permettant d'évaluer l'efficacité des interventions (éducatives, comportementales ou médicamenteuses). Ils concluent à la nécessité, pour ce faire, d'études randomisées, si possible en double aveugle, utilisant les marqueurs appropriés et validés pour le diagnostic de primo-infection maternelle et d'infection congénitale, d'effectif suffisant pour l'analyse comparative de la morbidité et de la mortalité périnatale, avec une durée de suivi appropriée des mères et des enfants, et une évaluation médico-économique.

Depuis cette revue, **l'application des mesures d'hygiène a montré son efficacité pour diminuer le nombre de primo-infections chez les femmes séronégatives en début de grossesse.** L'incidence des primo-infections est divisée par deux à quatre lorsque les mesures d'hygiène sont expliquées de façon répétée au cours de la grossesse. Comme des réinfections sont possibles chez des femmes séropositives et peuvent entraîner des infections fœtales graves, les recommandations de prévention doivent concerner toutes les femmes quel que soit leur statut sérologique.

Revello *et al* [127] ont mené en 2015 une étude interventionnelle et observationnelle afin d'investiguer l'intérêt d'une information sur l'hygiène auprès de 331 femmes enceintes séronégatives ayant une exposition personnelle ou professionnelle au risque de primo-infection CMV. Elles recevaient des informations sur les mesures d'hygiène nécessaires selon les recommandations italiennes. Le groupe comparateur (n=315) était constitué de femmes qui déclaraient à l'accouchement n'avoir pas reçu d'information sur le CMV. Il a été constaté une réduction du risque de séroconversion de 84 % liée à l'intervention d'information sur les mesures de prévention. Trois enfants sont nés avec une infection congénitale dans le groupe intervention

contre 8 dans le groupe comparateur. Les recommandations étaient ressenties comme méritant d'être suggérées par 93 % de l'ensemble des femmes.

De manière indirecte, l'efficacité des mesures d'hygiène a été montrée par des études épidémiologiques. En Finlande, une cohorte [55] de près de 20 000 nouveau-nés dépistés pour le CMV par PCR salivaire a montré une incidence faible de 0,2 % [1,4-2,6] d'infections congénitales à CMV. L'une des explications données par les auteurs de la faible prévalence de l'infection par le CMV est l'absence de contact salivaire entre les mères et leurs enfants en bas âge, ce qui pourrait réduire le nombre de primo-infections et de réinfections pendant la grossesse. En Finlande, il est d'usage de conseiller aux parents de jeunes enfants d'éviter tout contact salivaire avec leurs enfants afin de prévenir la transmission de l'infection à *Streptococcus mutans* pour la prévention des caries. Ces mesures comprennent le fait de ne pas partager les brosses à dents ou les ustensiles, ne pas mettre la tétine de leur enfant dans leur propre bouche et ne pas embrasser leur enfant sur la bouche. Conseiller aux femmes enceintes d'éviter tout contact avec la salive de leur tout-petit a permis de réduire considérablement le nombre d'infections à CMV contractées pendant la grossesse.

Les auteurs impliquent aussi le rôle des mesures d'hygiène lors des relations sexuelles (utilisation de préservatifs) dans la baisse de la séroprévalence maternelle [26].

Une étude américaine [128] a porté sur 19 919 nouveau-nés soumis à un dépistage néonatal de l'infection à CMV avant (15 697 [79 %]) et pendant (4222 [21 %]) la pandémie de Covid-19. L'infection à CMV a été confirmée chez 70 (4,5 [3,5-5,6] pour 1 000) et 6 nouveau-nés (1,4 [0,6-3,2] pour 1 000), respectivement. La prévalence du CMV a considérablement diminué chez les nouveau-nés dont les mères ont été enceintes pendant la pandémie de Covid-19 par rapport à la période allant de février 2016 à mars 2020. La réduction de la fréquentation des crèches, les changements de comportement et les mesures d'atténuation dans les établissements de garde d'enfants (classes plus petites, renforcement de l'hygiène des mains et de la désinfection) visant à réduire les risques de contracter le SARS-CoV-2 peuvent avoir contribué à cette diminution.

Il est probable que les mesures de confinement et les interventions comportementales visant à réduire la transmission du SARS-CoV-2 en Espagne au cours de la période 2020-2021 ont également eu un impact sur la prévalence du CMV, la transmission du CMV et la prévalence du cCMV. En effet, la baisse spectaculaire des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) au cours de la saison hivernale 2020 et une réapparition de l'entérovirus D68 après l'assouplissement du confinement en 2021 ont également été signalés, ces deux virus ayant des voies de transmission commune avec le CMV [129].

Les résultats de de ces études renforcent l'intérêt [130] des interventions de réduction des risques comportementaux pour prévenir le CMV chez les femmes enceintes.

- **Application des mesures d'hygiène en France et dans la littérature**

En l'absence de vaccin ou de prescription d'un traitement en routine, la prévention de la séroconversion au CMV chez la femme enceinte, passe par des mesures d'hygiène individuelle [131].

Or selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2021 [65], seulement 16 % des femmes ont déclaré avoir reçu des conseils pour limiter la transmission du CMV. Toutefois, il est possible que les femmes ne se souviennent pas du nom de la maladie concernée ou que des conseils soient donnés sans préciser qu'ils seront aussi efficaces pour le CMV.

Les informations ajoutées récemment sur le site des 1 000 premiers jours de Santé publique France et sur Ameli.fr<sup>4</sup> majoreront probablement l'adoption des mesures d'hygiène ce qui permettra d'obtenir une réduction des infections maternelles à CMV.

Expliquer une problématique complexe est difficile et prend du temps, il peut parfois être tentant de proposer un test biologique à la place. En effet, les techniques de communication pour ce faire ne sont pas acquises dans chaque spécialité (par exemple sur la période de réalisation de l'amniocentèse) [132,133]. Des formations éclairs ont été testées auprès de professionnels, mais leur impact, selon ces modalités, est modeste [134]. Pourtant les formations permettraient d'améliorer la qualité des prises en charge [135] et l'information sur les mesures d'hygiène.

Pereboom *et al* [136] ont montré dans une étude transversale sur des femmes enceintes menée en Hollande entre octobre 2010 et décembre 2010 que parmi les 1 097 femmes (66 %) qui ont répondu au questionnaire, 75,3 % avaient entendu, lu ou vu de l'information sur les pratiques préventives vis-à-vis de la toxoplasmose, 61,7 % sur la listériose et seulement 12,5 % sur le CMV. Le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) [137] a pu montrer que l'utilisation de vidéos ou de fiches d'informations sur internet améliorerait significativement un score de connaissance concernant la prévention du CMV. Des recommandations d'hygiène simples sont proposées [138] pour éviter aux femmes enceintes de contracter l'infection et ainsi prévenir les risques pour l'enfant liés à la primo-infection CMV maternelle. Il s'agit principalement d'embrasser préférentiellement les enfants sur les joues plutôt que sur la bouche, de se laver les mains systématiquement après chaque change, et ne pas partager l'alimentation avec les mêmes couverts.

De manière générale, de meilleures connaissances sur le CMV sont synonymes d'une augmentation de l'attitude positive face aux comportements de prévention. Une fois informées, les femmes déclarent en grande majorité être prêtes à modifier leurs comportements pour éviter l'exposition au CMV pendant une grossesse. Le contrôle comportemental perçu et les normes subjectives influencent également l'attitude vis-à-vis des comportements de prévention.

Une étude [139] de 2016 portant sur 840 femmes enceintes aux États-Unis âgées de 18 à 40 ans et ayant un enfant de moins de 5 ans (67 % avaient un enfant de moins de 2 ans) montre que les femmes ont une attitude positive vis-à-vis des comportements nécessaires à la prévention de la transmission du CMV. Cette attitude était d'autant mieux acceptée que la femme avait eu l'occasion d'en parler avec un professionnel. Le comportement le plus difficile à changer pour ces femmes était d'éviter d'embrasser les enfants sur la bouche, comportement (55 % évitaient ce baiser) dont la fréquence diminue avec l'âge de l'enfant.

Une revue de littérature de 2021 [140] comprenant sept études sur l'impact des conseils d'hygiène en cours de grossesse montre qu'ils sont bien reçus par les femmes enceintes, qu'ils peuvent induire des changements dans leurs comportements et faire diminuer la contamination par CMV. Toutefois ces études ont un faible niveau de preuves en raison de la petite taille de leurs échantillons, du fait qu'elles ne sont pas randomisées et ne sont pas menées systématiquement et que les interventions ne relèvent pas de la pratique clinique courante. La teneur des messages et les modalités de formulation des conseils ne sont pas encore validées [134]. Si l'éveil de l'inquiétude ou le désir profond de concevoir un enfant en bonne santé sont des moteurs profonds pour changer de comportements, l'adoption immédiate de bonnes pratiques reste difficile [141].

La revue de littérature de Midgley 2020 [140] constate que des opportunités de prévention sont manquées parce que la plupart des femmes ne connaissent pas le CMV ou ne savent pas comment réduire leur risque d'infection pendant la grossesse, en partie à cause du manque de sensibilisation des professionnels de la santé. De nouvelles stratégies sont nécessaires pour diffuser l'information

---

<sup>4</sup> [Eviter les maladies infectieuses de bébé et ses parents \(1000-premiers-jours.fr\)](https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/infections/infections-virales)  
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/infections/infections-virales>

sur le CMV dans la communauté et pour aider les professionnels de santé à intégrer les conseils sur le CMV dans le cadre des consultations de routine sur la grossesse.

De plus, les professionnels n'ont pas toujours de documents à disposition, en particulier parce qu'ils ne renouvellent pas leur stock (selon les associations de patients).

À partir d'une enquête en ligne randomisée auprès de 840 femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse, un score (0-16) est calculé tenant compte de leur motivation à modifier leurs comportements selon leur connaissance de la gravité des effets du CMV et l'appropriation des messages reçus. La modification de comportement la plus difficile à mettre en œuvre était d'arrêter d'embrasser l'enfant sur la bouche [142].

Une étude comparant les intentions des femmes nord-américaines d'origine hispanique ou non montre l'importance des variables culturelles dans le domaine de l'hygiène. Les contraintes reçues sont plus ou moins facilement adoptées selon la culture d'origine, certaines femmes ayant plus confiance dans les gestes techniques et les traitements qu'en leur propre attitude vis-à-vis de leur santé [143].

Les connaissances sur les risques du CMV pour leur enfant [144] sont insuffisantes mais peuvent être légèrement compensées par un livret de conseils distribué en début de grossesse (enquête cas-témoins en Australie [145]).

Aux États-Unis, une étude a montré que 74 % ont appliqué les mesures d'hygiène et plus de 90 % modifieraient leurs pratiques si l'information est donnée avant la grossesse [146].

En 2021, une enquête transversale en ligne [147] a évalué la sensibilisation et la connaissance du CMV et de l'affection congénitale à CMV chez les femmes enceintes et le grand public au Japon. Les participants hommes et femmes âgés de 20 à 45 ans ont été étudiés à partir d'un panel de consommateurs. Les données du groupe femmes enceintes au moment de l'enquête ont été comparées à celles du groupe général (femmes non enceintes et hommes). Les participantes enceintes étaient significativement plus conscientes de la plupart des affections congénitales que celle du groupe général y compris pour l'infection congénitale à CMV. Un peu moins d'un tiers des femmes enceintes avaient des comportements propres à prévenir la transmission du CMV alors même que la plupart (73,3 % à 95,3 %) des femmes enceintes informées des risques du CMV considéraient que de tels comportements étaient faciles à adopter.

Une équipe canadienne [148], en 2021 a mené une étude monocentrique, prospective observationnelle à l'égard du dépistage sérologique du CMV et pour décrire l'attitude des femmes enceintes vis-à-vis des stratégies de prévention du CMV. Au total, 234 participants ont été recrutés au cours de la période d'étude de 2 mois. Parmi elles, 74,4 % n'étaient pas conscientes du risque d'infection congénitale par le CMV. Parmi les 109 participantes potentiellement à risque d'infection à CMV (ayant un enfant de 3 ans ou moins ou travaillant en garderie), 43,1 % (n = 47) se considéraient à risque, tandis que 23,1 % (n = 22) des 104 participantes non à risque se considéraient à risque (p = 0,006). À partir du moment où une femme est informée, elle mesure ou non son risque et applique ou non les mesures d'hygiène.

Qu'elles souhaitent se faire dépister ou non, la plupart d'entre elles avaient une attitude positive vis-à-vis des comportements de prévention du CMV après en avoir été informées. Selon cette étude, un texte informatif doublé de la présence d'un assistant de recherche hautement qualifié pour répondre aux questions des participants n'était pas suffisant pour atteindre un taux élevé de choix éclairé, et ce indépendamment d'une bonne connaissance de l'infection. Ce constat impose de la nécessité d'une éducation et d'une sensibilisation au CMV avant la grossesse, afin de permettre un choix plus délibéré. Une des limites de cette étude tient au fait qu'il s'agit d'une étude monocentrique dans un hôpital avec un service de médecine materno-fœtale, incluant 15 % de soignants. Bien que cela puisse avoir conduit à une surestimation de la sensibilisation des femmes au CMV, cette sensibilisation n'était pas un facteur significatif affectant les attitudes des femmes et leur choix de dépistage.

Enfin, si l'on interroge les femmes sur la manière dont elles reçoivent ces conseils, elles disent donner la préférence à des informations où la réduction des risques encourus est présentée positivement, et lorsque des exemples comparatifs leur sont donnés conduisant à des choix en faveur d'une approche globale de la prévention [141]. Il faut noter toutefois que les pays contributeurs des différentes études signalées sont anglophones (États-Unis, Royaume-Uni, Australie).

L'acceptabilité signifie l'adoption de bonnes mesures d'hygiène. Si on informe bien, on obtient une meilleure adhésion. Mais les études sur le changement de comportements restent insuffisantes.

Des décennies de recherche suggèrent que les messages faisant appel à la peur augmentent les chances d'améliorer les attitudes et les intentions et augmentent la probabilité d'un changement de comportement [149]. Les messages peuvent cependant conduire à l'effet inverse s'ils induisent trop de peur incitant le destinataire à réagir de manière défensive [150]. Trouver l'équilibre en pratique quotidienne, s'adressant à des femmes de sensibilités différentes peut être délicat.

Les associations françaises de patients (stop CMV et Ciane : Collectif interassociatif autour de la naissance) insistent sur leur expérience. Les femmes sont enclines à mettre en œuvre ces mesures dans la mesure où elles protègent leur futur bébé et où elles sont limitées dans le temps. Elles soulignent le rôle clé des médecins généralistes. La compréhension des mesures d'hygiène de prévention du CMV ne présente pas de problème, ce qui n'est pas toujours le cas de leur application, notamment pour le contact avec les larmes, lorsque les femmes ont de jeunes enfants, cette facilité d'application des mesures d'hygiène est en outre variable d'une culture à l'autre. Elles sont donc plus faciles à appliquer pour les publics déjà formés aux mesures d'hygiène en général et qui en conçoivent l'intérêt par rapport à la maladie. Parmi les professionnels de la petite enfance, ces mesures d'hygiène sont transmises entre collègues ou par la médecine du travail, ce qui semble bien fonctionner.

Toutefois, les associations notent l'hétérogénéité de l'information et des pratiques. Les mesures d'hygiène ne sont pas diffusées par les professionnels de manière régulière et certaines femmes enceintes n'en entendent pas parler. Lorsque l'information sur la prévention du CMV est donnée, elle est noyée au milieu de nombreuses autres informations, lors d'un rendez-vous court, ce qui ne facilite pas leur intégration. Les liens vers des ressources internet et des documents écrits qui pourraient faciliter l'information sont donnés avec une grande irrégularité.

Des mesures de prévention plus générales, moins spécifiques seraient probablement plus pertinentes et plus facile à assimiler. D'une façon générale, tous les canaux d'information doivent être encouragés que ce soit via les professionnels de santé ou en s'appuyant sur les associations de patients, qui savent comment les parents parlent et ce qu'ils vivent.

En France, 45,2 % des professionnels déclaraient informer les patientes sur les mesures d'hygiène (systématiquement ou très souvent) pour la prévention de l'infection congénitale à CMV [151].

- Les femmes pré-immunes avant la grossesse sont aussi concernées aussi par les mesures d'hygiène (toxoplasmose, sport, alimentation, listeria...)

Des études en cours aux États-Unis et au Royaume-Uni<sup>5</sup> cherchent à montrer l'application et l'impact des mesures d'hygiène chez des femmes séronégatives et des femmes séropositives sur les infections congénitales à CMV et la présence virale à domicile.

---

<sup>5</sup> <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879784?cond=cytomagalovirus&page=4&rank=37>  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04615715?cond=cytomagalovirus&page=2&rank=12>  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03511274?cond=cytomagalovirus&page=4&rank=38>

## 2.2.2 Vaccins

Il existe de nombreux vaccins candidats contre le CMV en cours de développement, à la fois ceux destinés à prévenir les infections congénitales et ceux destinés à prévenir les infections post-transplantation. De nombreux vaccins candidats progressent, dont plusieurs visant à prévenir les maladies congénitales à CMV [152]. Il n'y a aucun obstacle biologique apparent à l'immunisation contre l'infection fœtale/placentaire par le CMV, et des vaccins candidats ont été développés. Les principaux obstacles pour un vaccin CMV humain sont les difficultés associées à la conception et à la réalisation d'essais d'efficacité. Le premier est un manque de sensibilisation du public au CMV, ce qui rend difficile le recrutement dans les essais de vaccins. Deuxièmement, les essais utilisant l'infection fœtale comme critère d'évaluation seront de longue durée puisque l'administration du vaccin doit avoir lieu avant la conception. Troisièmement, les changements de comportement des sujets affecteront les taux d'infection, et des contrôles des changements de comportement devront être en place dans tout essai clinique. Quatrièmement, toutes les femmes ne courent pas le même risque d'infections à CMV. Les femmes à haut risque peuvent être infectées par contact avec de jeunes enfants ou par l'activité sexuelle. Ainsi, le mode d'acquisition peut être une variable confusionnelle dans les essais d'efficacité des vaccins [153].

Une étude [154] a évalué le coût-efficacité de différentes stratégies de vaccination des adolescentes pour prévenir les séroconversions CMV pendant la grossesse en France. Un modèle de décision basé sur un arbre de Markov a été utilisé pour simuler la trajectoire d'une cohorte fictive de 390 000 femmes adolescentes âgées de 14 ans, vivant en France. Les stratégies comparées étaient "S1: Pas de vaccination" (pratique actuelle), "S2 : Vaccination de routine" et "S3 : Dépistage et vaccination des séronégatives". Les résultats ont montré que la stratégie S2, qui consiste en une vaccination systématique, était la plus efficace et la plus coûteuse, tandis que la stratégie S1, qui est la pratique actuelle, était la moins efficace et la moins coûteuse. La stratégie S3, qui consiste en un dépistage dans la perspective d'une vaccination des personnes séronégatives, était également très efficace et coûtait moins cher que la stratégie S2 dans certaines situations.

### Conclusion de l'analyse du critère « prévention primaire »

La promotion de la connaissance de l'infection à CMV, des mesures d'hygiène et des implications d'un dépistage sérologique souffre d'un manque de recherche, particulièrement en France. En l'absence de vaccin disponible, ces mesures sont pourtant les seules à avoir prouvé leur efficacité sur la réduction du nombre des infections maternelles. La revue de littérature montre que les femmes enceintes sont sensibles à un discours de prévention dès lors qu'une information de qualité est délivrée. Idéalement, les conseils de prévention devraient s'intégrer dans le cadre des consultations prénatales ou de début de grossesse et couvrir l'ensemble des mesures en rapport avec des pathogènes tels que le CMV, la toxoplasmose, ou la listéria, mais également la consommation de tabac, d'alcool ou de drogue, l'alimentation, les médicaments, le travail, l'exercice physique ou la sexualité. Le manque de professionnels et le manque de temps sont deux facteurs limitant la mise en application de la consultation pré-conceptionnelle proposée par l'assurance maladie en routine. Par ailleurs, toutes les grossesses n'étant pas anticipées ou intentionnelles, voire de découverte tardive, la proposition de mesures de prévention, ainsi que le dépistage sérologique peuvent survenir trop tard pour éviter une infection. Par ailleurs, le renvoi vers des sites ou la distribution de brochures ne permet pas de s'assurer de l'appropriation du message, notamment pour les publics allophones ou de faible littératie. Les associations de

patients militent pour un site unique rassemblant les supports d'information et privilégiant la diversité des supports, pour s'adapter à tous les publics.

La grossesse est connue pour être un temps privilégié pour reprendre de bonnes pratiques préventives ou adopter de nouvelles pratiques. Mais donner en une seule fois beaucoup trop d'informations peut être contre-productif et susciter un certain découragement. Le principe d'une consultation de prévention dédiée, en particulier en période préconceptionnelle, a été récemment mise en place mais n'a pas été encore évalué. En effet, certains groupes sociaux sont plus perméables que d'autres à cette démarche en raison du niveau des connaissances initiales mais aussi du bénéfice de conditions de vie plus spacieuses ou plus ou moins hygiéniques. Qu'il s'agisse d'une prescription de dépistage et de l'explication de son suivi ou d'une consultation dédiée aux mesures d'hygiène nécessaire, l'acceptabilité face à ces conseils diffère en fonction du niveau socio-économique des familles, du nombre d'enfants, de la taille du logement, etc...

La promotion des mesures d'hygiènes devrait faire l'objet de nouvelles campagnes d'information auprès des professionnels, des femmes enceintes et leur famille. Celle-ci est encore insuffisante en France.

### **2.3 Critère « fiabilité des tests » : les tests de dépistage et de confirmation diagnostique doivent être fiables**

Selon la HAS [9], un dépistage systématisé exige la disponibilité de tests de dépistage simples à mettre en œuvre, fiables, reproductibles et valides. De même, l'OMS préconise la possibilité de recours à des tests ou examens appropriés [7].

Dans le cas particulier de l'infection à CMV chez la femme enceinte, le dépistage de la primo-infection (PI) (quelle que soit la personne concernée) à CMV requiert au minimum 3 tests virologiques (sérologie des IgG, des IgM et avidité des IgG), et parfois 4 (charge virale). Une fois cette PIM dépistée, il faut pouvoir confirmer ou infirmer la contamination du fœtus, ce qui nécessite des tests supplémentaires dits de « confirmation ». Nous nous placerons ci-dessous chez la femme enceinte uniquement.

#### **2.3.1 Description et performances des tests de dépistage**

Les critères qui ont été pris en compte dans ce paragraphe consacré aux examens de dépistage sont les suivants :

- 1) performances de l'examen caractérisée par certains des sous-critères suivants) : simplicité d'exécution, précision, sensibilité/spécificité, valeur prédictive positive, validité, sécurité pour le patient et les professionnels de santé, fiabilité et reproductibilité, efficacité et capacité d'utilisation à large échelle ;
- 2) acceptabilité par la population ;
- 3) seuils de détection bien définis ;
- 4) politique de divulgation des résultats du dépistage établie en amont pour les personnes habilitées avec :
  - en cas de test(s) positif(s), il faut compléter par des analyses pour établir un diagnostic (tests de confirmation) et déterminer un traitement,
  - en cas de résultat négatif, il convient de fournir l'information à la parturiente et à son médecin,
  - en cas de résultat intermédiaire ou indéterminé, il convient de refaire des tests à distance pour essayer de lever les incertitudes.

Les tests utilisés pour détecter et confirmer l'infection par le CMV chez la mère et chez le fœtus doivent être exacts et fiables dans les conditions dans lesquelles le dépistage serait proposé. L'exactitude impose à la fois une sensibilité suffisante pour détecter toutes les formes précoces et une spécificité suffisante pour que le nombre de faux positifs soit le plus faible possible. La fiabilité englobe les notions de répétabilité des tests et de reproductibilité entre laboratoires ou observateurs.

- **Indications générales des tests de dépistage du CMV**

Le diagnostic de la PIM à CMV chez la femme enceinte repose sur la combinaison du dosage des anticorps de classes IgG et IgM spécifiques (en général par techniques ELISA ou apparentées). En cas d'IgG positives et d'IgM positives ou équivoque, une mesure de l'avidité des IgG est recommandée. Une PCR sur sang peut également être proposée, notamment quand les IgM sont positives de façon isolée.

Il convient de noter que tous les réactifs utilisés en France pour les tests de dépistage cités ci-dessus obéissent à la norme CE/IVDR et que tous les laboratoires de biologie médicale doivent être accrédités selon la norme 15189 version 2022. Cette accréditation doit couvrir le champ des analyses sus-citées ; si ce n'est pas le cas, le laboratoire doit transmettre les demandes pour lesquelles il n'est pas accrédité à un autre laboratoire. Tous les tests de dépistage de l'infection à CMV font l'objet d'un remboursement par l'Assurance Maladie.

Les femmes enceintes bénéficient de ponctions veineuses régulières dans le cadre de leur grossesse (sérologies, numérations, marqueurs...) ; c'est pourquoi les sérologies CMV de dépistage IgG/IgM ne requièrent pas un acte de prélèvement additionnel si elles sont réalisées aux mêmes périodes.

La cinétique des marqueurs de l'infection à CMV au cours de la primo-infection est illustrée sur la figure 2 suivante.

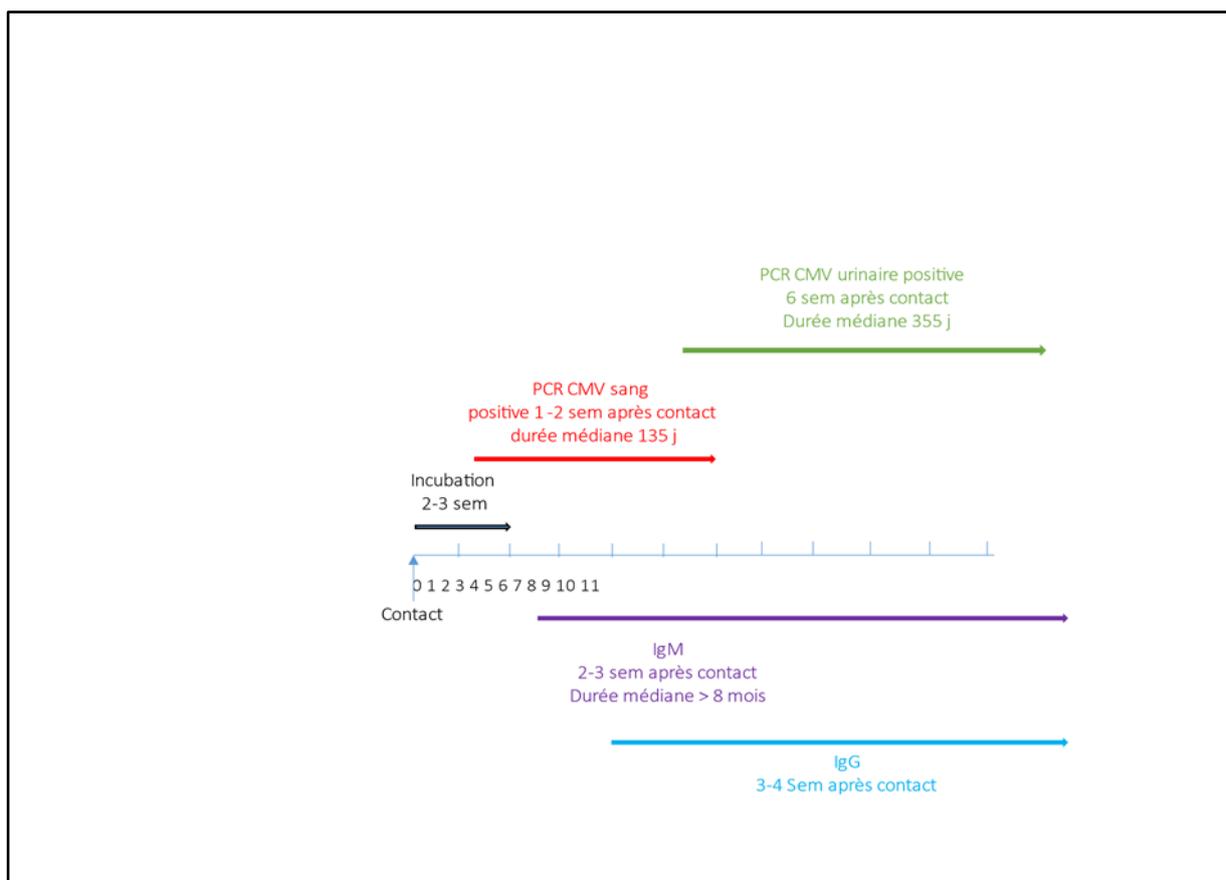


Figure 2. Cinétique théorique des marqueurs au cours de la primo-infection à CMV.

- **Tests initiaux de dépistage : détermination des anticorps anti-CMV de classes IgG et IgM**

Les sérologies du CMV (IgG/IgM) sont des tests usuels et quotidiennement réalisés dans les laboratoires accrédités. Le délai de rendu de ces marqueurs est de 24 à 48 h hors week-end. La réalisation des sérologies est en général automatisée et adaptée aux plateformes haut débit. Les tests sont effectués soit par techniques CLIA (*chemiluminescent immunoassay*), soit par technique ELISA. Les seuils sont déterminés par les fournisseurs et validés par chaque laboratoire utilisateur dans le cadre de l'accréditation (sans pouvoir les modifier).

L'interprétation des cinétiques de marqueurs doit toujours se faire par des tests effectués avec la même technique dans le même laboratoire et, chaque fois que possible, en reprenant les sérums antérieurs avec le nouveau sérum.

- **Anticorps de classe IgG**

Les anticorps de classe IgG apparaissent environ 5 à 8 jours après le début des signes cliniques, et atteignent un plateau en un temps variable selon les individus et la technique utilisée (3 jours à 3 semaines).

**Pour le dépistage chez la femme enceinte, un résultat qualitatif des IgG suffit et il est rapporté une très bonne corrélation entre les résultats qualitatifs des tests automatisés [155].**

Concernant les IgG, la concordance entre les réactifs est de 98 % à 100 %. Leur sensibilité évaluée à 97 % à 100 % et leur spécificité de 96 % à 100 % [155-166].

On manque de travaux avec de véritables études de concordance entre trousse car ces études sont coûteuses, les échantillons sont précieux et en volume limité, des autorisations

individuelles sont requises pour effectuer ces comparaisons et les laboratoires producteurs n'ont pas d'intérêt à se comparer à la concurrence. Ne sont fournis que des pourcentages de concordance, lesquels ne sont pas suffisants pour mesurer la concordance. Il devrait être utilisés des coefficients Kappas ou des corrélations intra-classe.

Pour les anticorps de classe IgG, les résultats discordants entre tests surviennent essentiellement lorsque les titres sont faibles (< 2 fois la valeur du seuil) [162] car tous les tests n'ont pas la même sensibilité analytique. Ces titres faibles représentent environ 5 % des prélèvements et le statut immunitaire peut éventuellement être confirmé ou infirmé grâce à un test basé sur la technique d'immunoblot [167]. En pratique, en cas de détection d'IgG équivoques ou de résultats discordants entre techniques, il est conseillé de considérer une femme enceinte comme non immunisée et de répéter les tests [168].

- **Anticorps de classe IgM**

Les anticorps de classe IgM apparaissent 3 à 5 jours après le début des signes cliniques et disparaissent en général en 4 à 18 semaines mais ils peuvent persister pendant des mois voire des années [169] selon les individus et surtout selon la technique utilisée. Le premier jour des signes cliniques, les IgM sont très fréquemment absentes.

Concernant les IgM, les réactifs de dernière génération affichent une concordance de 83 à 100 % [155–160,163,164,170].

La sensibilité des réactifs IgM varie de 53 à 100 % en fonction des fournisseurs, mais celle des réactifs IgM les plus répandus dans les laboratoires en France varie de 79 à 100 %. Ces réactifs sont très sensibles (> 98 %) pour détecter une PI à CMV de moins de 1 mois, ont une sensibilité de 86 à 97 % pour détecter une PI datant de 1 à 2 mois et de 51 % à 90 % pour détecter une PI datant de 2 à 3 mois [171].

La spécificité des réactifs IgM est comprise entre 96 et 100 % [160,172,173].

Les résultats de l'étude de Sarazini *et al.* [171] suggèrent que les tests sérologiques basés sur les techniques ELISA sont plus spécifiques tandis que ceux basés sur les techniques CLIA sont plus sensibles.

Par ailleurs, il est bien documenté que les IgM ont une faible valeur prédictive positive, comprise entre 8,2 et 41,2 %, pour détecter une PI, que ce soit à l'occasion d'un dépistage universel (16 %) ou à la suite de l'observation de signes évocateurs d'une infection aiguë (35 %) [174,175]. En effet, des IgM sont aussi détectées dans les cas suivants :

- une primo-infection datant de plus de six mois (en particulier avec certaines techniques),
- une infection secondaire (réactivation ou réinfection),
- une stimulation polyclonale du système immunitaire (la grossesse elle-même peut favoriser cette activation),
- une primo-infection avec un autre virus de la même famille (le plus souvent le virus d'Epstein-Barr), par réactivité croisée.

**Compte tenu des performances médiocres des tests IgM anti-CMV pour mettre en évidence une PI, leur positivité ne peut être interprétée que comme une indication à mettre en œuvre d'autres tests de dépistage dits complémentaires** (test d'avidité si IgG positive, détection d'ADN viral dans le sérum, le plasma ou le sang total quand les IgG sont négatives).

- **Performances des tests initiaux de dépistage et de leur interprétation en contexte de vie réelle**  
Afin d'appréhender la performance des réactifs en vie réelle, il est présenté ci-dessous (tableau 1) les performances de laboratoires, (8 et 14 réactifs différents, à l'occasion de leurs évaluations externes de qualité (2018-2023). Les organismes de contrôle qualité sont l'Association de Biologie Praticienne (ABP) et Biologie Prospective. L'accréditation des laboratoires, désormais obligatoire

en France est en partie conditionnée par la participation (pluri)annuelle à des évaluations externes de qualité.

La lecture du tableau 1 montre des performances analytiques de 97,26 % et 99,84 % pour les anticorps de classe IgG anti-CMV, et de 99,47 % et 98,12 % pour les anticorps de classe IgM anti-CMV. À titre de comparaison les résultats pour les anticorps de classes IgG et les IgM anti-toxoplasmose des laboratoires ABP sont respectivement de 89,29 % et 99,13 %.

L'interprétation des résultats est également une obligation. On note que 83,68 % et 86,23 % des laboratoires ont rendu une interprétation correcte pour le CMV contre 89,45 % pour la toxoplasmose. Ainsi, si les performances analytiques des laboratoires pour le CMV sont excellentes dans le cadre de ces contrôles qualité, une marge de progression s'avère nécessaire pour l'interprétation des résultats.

**Tableau 1. Performances de 188 laboratoires (8 et 14 réactifs différents) à l'occasion de leurs évaluations externes de qualité (2018-2023) pour la détection des anticorps de classes IgG et IgM dirigés contre le cytomégalo virus ou l'agent de la toxoplasmose.**

	« Biologie Prospective » (2018-2022)	« Association de Biologie Praticienne » (2019-2023)	
Marqueur	CMV	CMV	Toxoplasmose
Nombre de laboratoires	136 à 179	52 à 80	68 à 105
Nombre de profils évalués	20	15	15
Nombre de techniques évaluées	14	8	9
Anticorps de classe IgG	99,84 % (3 166/3 171)	97,26 %	89,29 %
Anticorps de classe IgM	98,12 % (3 084/3 143)	99,47 %	99,13 %
Interprétation	86,23 % (7 156/8 298)	83,68 %	89,45 %

Les données présentées permettent d'être rassuré quant à la conformité des résultats par rapport à ceux attendus mais ne permettent pas de préjuger de la capacité des biologistes des laboratoires à poser correctement le diagnostic de PIM à CMV chez une femme enceinte en situation courante. On manque d'études dédiées, de grande taille et représentatives des conditions réelles de la prise en charge courante, sur l'exactitude et la fiabilité des tests en période précoce de l'infection par le CMV.

- **Tests complémentaires de dépistage : détermination de l'avidité des anticorps anti-CMV de classe IgG et mesure de l'ADNémie CMV**

En cas d'anticorps de classe IgM positifs ou équivoques, deux examens peuvent permettre de confirmer ou infirmer la primo-infection récente : l'avidité des anticorps anti-CMV de classe IgG et l'ADNémie CMV par PCR quantitative (virémie). Ces examens sont remboursés par l'assurance maladie.

- **Détermination de l'avidité des anticorps de classe IgG vis-à-vis du CMV**

En pratique, c'est l'avidité des IgG qui est le plus souvent utilisée et recommandée à condition que le taux d'IgG soient bien positifs (au moins deux fois la valeur du seuil) [176]. Elle est effectuée sur le même prélèvement sanguin que celui qui a permis de doser les anticorps anti-CMV. Tous les réactifs sont utilisés sur des plateformes automatisées. Le délai de rendu de l'avidité est de 24 à 48 h si elle est réalisée dans le même laboratoire que la sérologie initiale. Si elle est externalisée, le délai de rendu est de 2 à 5 jours. Les seuils d'interprétation de l'avidité

sont fixés par les fournisseurs et peuvent varier significativement d'une trousse diagnostique à l'autre.

Une avidité faible des anticorps est en faveur d'une infection récente (< 3 à 4 mois), une avidité forte est très prédictive d'une infection ancienne (> 3 à 4 mois). Pour les réactifs de dernière génération, la sensibilité du test d'avidité pour exclure une PI datant de moins de 3 mois est supérieure à 94 % [155,164,165,171,177,178]. La spécificité du test d'avidité pour confirmer une primo-infection datant de moins de 3 mois est variable : > 90 % pour les réactifs DiaSorin et bioMérieux mais < 50 % pour les réactifs Abbott et Roche [164,166,171,177-179]. Les indices d'avidité intermédiaires, dont la fréquence d'observation peut être importante avec certaines techniques, doivent être interprétés par un laboratoire expert. Ces laboratoires experts peuvent mettre en œuvre des techniques complémentaires pour dater la primo-infection. Environ 10 % des patientes d'un centre spécialisé avec suspicion de PIM et un profil IgG positif/IgM positif qui présentent des anticorps avec une avidité de niveau intermédiaire vis-à-vis du CMV vont donner naissance à un enfant infecté<sup>6</sup>).

- **Mesure de l'ADNémie CMV**

Réalisée le plus souvent par PCR quantitative, la mesure de la charge virale CMV dans le sang (virémie) est en général préconisée sur plasma ou sang total. Sur cette dernière matrice, la sensibilité est de 94 à 100 % dans le mois qui suit la primo-infection [171,180-183]. En pratique, pour éviter une ponction veineuse supplémentaire, cette PCR peut être réalisée sur sérum. Le délai de rendu est de 24 à 48h si elle est réalisée dans le même laboratoire que la sérologie initiale. Si elle est externalisée, le délai de rendu est de 2 à 5 jours.

La PCR sérique est positive dans 89 % des cas lorsque la PI date d'environ 15 jours (IgM isolées) et dans 65 % des cas lorsque l'infection date de moins de 6 semaines, fenêtre de temps où le titre IgG est faible et l'avidité difficilement interprétable [183]. Des études récentes montrent qu'une virémie positive chez la mère est corrélée au risque de transmission [184]. De plus, une virémie positive est associée à une meilleure efficacité de la prévention de la transmission par l'aciclovir [119]. Dans l'étude de Sarasini *et al.* [171], l'ADN du CMV a été testé positif dans 89 % des échantillons de sang collectés au cours du premier trimestre suivant la découverte de la PIM ; par ailleurs, 18 % des échantillons prélevés 10 mois après le début de l'infection étaient toujours positifs.

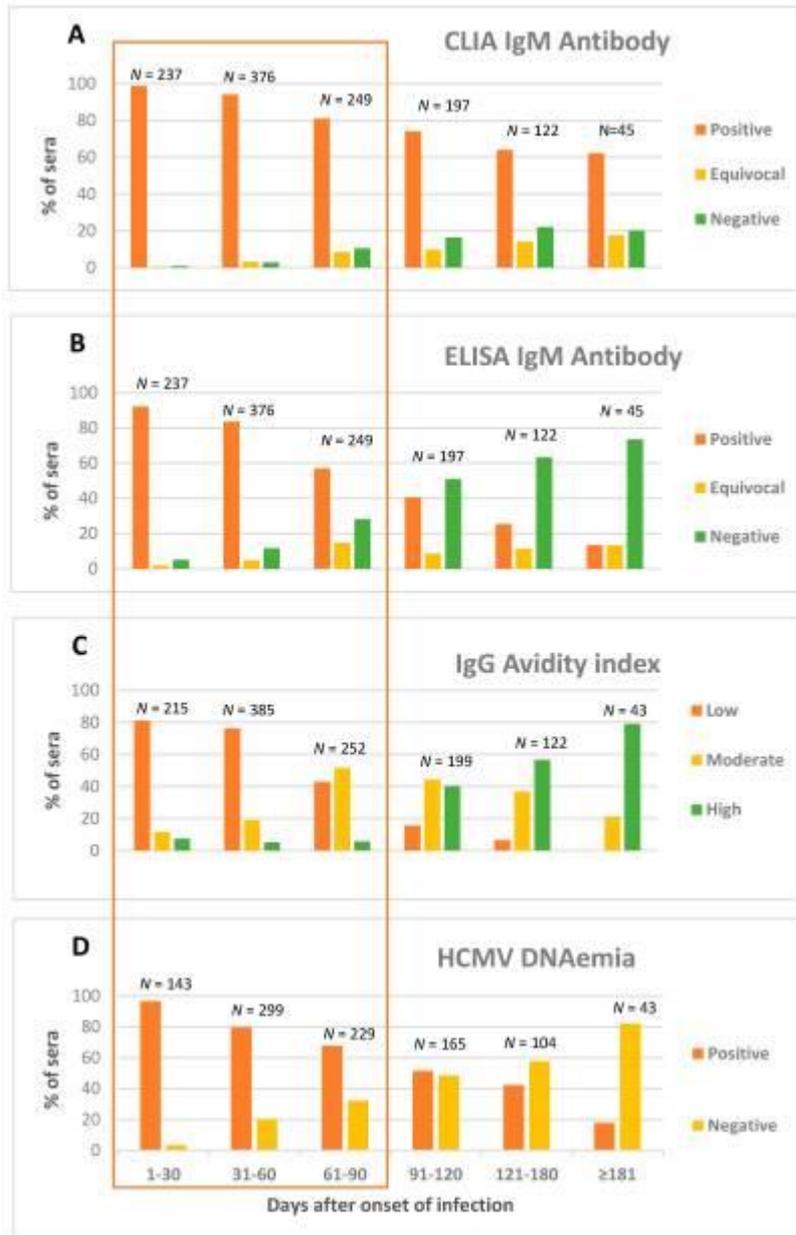
### **Une étude résume les tests de dépistage**

L'étude de Sarasini *et al.* en 2021 [171] a porté sur 1 309 sérums prélevés chez 465 femmes enceintes chez qui une PIM à CMV a été documentée. L'objet de ce travail était de montrer certains pièges de la sérologie. Ainsi, au cours des premiers 3 mois suivant la PI, une absence d'IgM anti-CMV a été observée dans 4,7 % des cas et une maturation rapide de l'avidité des anticorps a été observée dans 6,2 % des cas. La figure 3 montre les principaux résultats de l'étude. Au total, un profil sérologique atypique de PI a été observé dans 11 % des cas de PI documentée.

---

<sup>6</sup> C. Vauloup-Fellous, données personnelles

Figure 3. Sérologie IgM anti-cytomégalovirus humain (HCMV) par chimioluminescence (CLIA) (A) et par ELISA (B), index d'avidité des IgG anti-CMV (C), et ADNémie HCMV (D) obtenu sur des sérums successifs et sur du sang frais, à partir de 465 femmes enceintes présentant un profil bien établi de primo-infection à CMV.



Dans tous les cas où une primo-infection à CMV est suspectée en première moitié de grossesse (Indice d'avidité faible ou intermédiaire et/ou virémie positive sur un échantillon prélevé en première moitié de grossesse), les patientes doivent être adressées sans délai à un CPDPN.

Le Tableau 2 montre pour les différents tests de dépistage sérologique précédemment cités le nombre de résultats annuels qui seraient trouvés faussement positifs ou négatifs sur une population annuelle d'environ 800 000 femmes enceintes en France. À noter que les calculs ont été faits en utilisant les validités des tests des laboratoires. Cette généralisation aurait été plus adaptée si des études en vie réelle étaient disponibles.

Test réalisé	Test 1 (le plus tôt possible 6-7 SA selon équipes spécialisées)			Test 2 (renouvelé à 12SA)
	IgG	IgM	Avidité des IgG	IgG et IgM
Population : nombre attendu = 364 800 séropositives et 435 200 séronégatives IgG	Sur 800 000 femmes	Parmi les 366 317 femmes IgG positives, recherche de PIM récente	Chez 2 909 à 16 569 femmes IgM positives	Parmi les 433 683 femmes IgG négatives, recherche de séroconversion
Sensibilité	99,7 %	79-91 %	83-100 %	Idem 1 <sup>er</sup> test
Spécificité	99,4 %	96-100 %	71-100 % (82-100 % si CNR) Parfois < 50 %	Idem 1 <sup>er</sup> test
Résultats du test	366 317 IgG+ 433 683 IgG-	2 909 à 16 569 IgM+ 349 748 à 363 408 IgM-	2 414 à 5 266 infections récentes Jusqu'à 9 444 infections récentes si spécificité = 50 %	6 900 IgG+ 3 433 à 4 239 IgM+
Nombre de femmes avec tests faussement positifs	2 611	1 à 13 056	1 à 2 350 et Jusqu'à 6 528 considérées à tort comme PIM récente	2 576 considérées comme séroconverties à tort (et donc PIM)
Nombre de femmes avec tests faussement négatifs	1 094	150 à 755	747 à 1 249	190 à 904 sont faux négatifs en IgG ou en IgM

Des algorithmes utilisés par certaines équipes sont proposés en [annexe 9](#) à titre indicatif en fonction des différentes situations de départ de la femme concernée.

### 2.3.2 Description et performances des tests de confirmation : diagnostic prénatal par détection génomique du CMV sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse

Ce diagnostic est réservé aux laboratoires ayant un agrément spécifique pour cette activité. La mise en évidence du virus par méthode PCR sur un prélèvement fœtal atteste du diagnostic d'infection congénitale. Le plus souvent (> 99 % des cas), le prélèvement de choix est un liquide amniotique prélevé par amniocentèse. L'amniocentèse est réalisée entre 17 et 22 SA selon les centres. Le geste est très maîtrisé avec un risque de fausse-couche inférieur à 1 pour 1 000. Le délai de rendu de l'analyse est de 2 à 5 jours. Elle est remboursée par l'assurance maladie.

En l'absence de signes échographiques, un délai de 6 à 8 semaines entre l'infection maternelle et le prélèvement doit être respecté, et le prélèvement (10-20 mL de liquide) doit être effectué à partir de la 20<sup>ème</sup> SA afin que la sensibilité de l'examen soit maximale (> 98 %) [185]. En cas d'anomalies échographiques, le prélèvement de liquide amniotique peut être réalisé sans délai (une sérologie maternelle doit objectiver la présence d'IgG anti-CMV). Actuellement, la PCR en temps réel est la méthode de référence (réactifs norme CE/IVDR) et sa spécificité est voisine de 100 %. Le résultat est qualitatif. Malgré son excellente fiabilité, un diagnostic prénatal négatif n'élimine pas complètement le risque d'infection congénitale, en particulier en cas de prélèvement de liquide amniotique prélevé avant 20 SA et/ou de traitement par valaciclovir. En conséquence, le nouveau-né devra faire l'objet d'un dépistage postnatal [186].

#### Conclusion de l'analyse du critère « fiabilité des tests de dépistage et de confirmation diagnostique »

**Au total**, un dépistage généralisé universel exige des outils diagnostiques simples, faciles à mettre en œuvre et surtout à interpréter. Sous l'angle de la fiabilité des tests disponibles pour parvenir au diagnostic de PIM à CMV au cours du premier trimestre de grossesse, ce qui est la question centrale en matière de diagnostic virologique, il est possible de résumer la situation de la façon suivante :

- les avantages des tests virologiques sont, dans l'ensemble, leurs bonnes performances intrinsèques en matière de sensibilité et de spécificité ( 96 à 100 %) ;
- Le diagnostic de la primo-infection par le CMV chez la femme enceinte repose sur la recherche combinée des IgG et IgM spécifiques et sur une mesure de l'avidité des IgG quand les IgM et les IgG sont positives. Des algorithmes permettent de standardiser les étapes du diagnostic initial et de la confirmation d'une infection par le CMV chez la femme enceinte, chez le fœtus et à la naissance. Ces algorithmes sont lourds.
- en revanche, l'interprétation de la positivité des IgM est délicate et nécessite toujours un examen complémentaire, il persiste des situations qui relèvent d'une expertise hautement spécialisée entre biologistes et cliniciens [187, 188,189,190] et un avis spécialisé :
  - il faut parfois combiner plusieurs tests pour parvenir à une décision éclairée ;
  - la positivité des tests sérologiques IgG n'est pas homogène d'une trousse diagnostique à une autre, ce qui peut représenter un obstacle pour définir le concept de séropositivité CMV chez les femmes avec des taux faibles (< 2 fois le seuil) et, en pratique à les considérer comme séronégatives. Ceci ne constitue pas en soi une perte de chance puisque ces femmes seront sensibilisées/retestées par excès mais ce peut être source d'inquiétude pour les couples ;
  - la valeur prédictive positive des tests IgM pour définir une PI maternelle est médiocre et les IgM ne peuvent être considérées que comme un point d'appel pour réaliser des investigations complémentaires ;
  - les tests d'avidité ont des performances inégales, parfois difficiles à interpréter et nécessitant d'être combinés ou consolidés par des tests PCR, du moins pour la plupart des tests utilisés sur le marché français, même s'il existe des disparités, notamment en ce qui concerne les tests d'avidité des IgG.
- La répétabilité et la reproductibilité entre laboratoires et entre les différents tests disponibles sont mal documentées (ne sont fournis que des pourcentages de concordance, qui ne sont pas suffisants pour mesurer la concordance, au lieu de coefficients Kappa ou

de corrélation intra-classe). Ce défaut de documentation est d'autant plus problématique si une proposition de dépistage concernait tous les laboratoires, étant donné la grande variété des tests disponibles.

- En dehors des résultats du contrôle de qualité, sont nécessaires des études en population, de grande taille et représentatives des conditions réelles de la prise en charge courante ou menées dans des conditions se rapprochant de celles d'un dépistage généralisé, permettant de documenter la fiabilité et l'exactitude des tests et de la stratégie de confirmation de l'infection, en particulier en période précoce de l'infection.
- D'autre part, la sensibilité des tests à la phase précoce de l'infection est mal documentée. Malgré une spécificité considérée comme élevée (96 à 100 %, dont les intervalles de confiance ne sont pas fournis), la réalisation de tests à toutes les femmes auxquelles le dépistage serait proposé est susceptible d'aboutir à un nombre élevé de faux positifs et donc à une mauvaise valeur prédictive positive.
- Ceci est d'autant plus problématique que la réalisation des tests de dépistage impliquerait un grand nombre de laboratoires et une grande variété de trousse de tests.
- En dehors des résultats des contrôles de qualité, on manque d'études dédiées, de grande taille et représentatives des conditions réelles de la prise en charge courante, sur l'exactitude et la fiabilité des tests en période précoce de l'infection par le CMV.
- Malgré la bonne performance intrinsèque des tests de dépistage de l'infection à CMV, la généralisation du dépistage chez toutes les femmes enceintes dont la très grande majorité n'auront pas de PIM conduirait à un nombre élevé de faux positifs. Dans la majorité de ces cas, le diagnostic de PIM serait exclu par les tests de confirmation.

## 2.4 Critère « intervention thérapeutique » : il doit exister une intervention thérapeutique dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées

Ce critère « intervention thérapeutique » peut se décliner de la façon suivante :

- il existe un traitement efficace et bien toléré qui apporte un bénéfice en termes de morbidité, mortalité, améliore la qualité de vie ou modifie le cours de la maladie si elle est détectée précocement et si l'intervention est mise en œuvre précocement,
- ce traitement est accepté par les professionnels de santé et la population ;
- ce traitement doit être disponible et accessible ;
- l'organisation du système de santé permet l'accès à ce traitement à toutes les femmes qui pourraient en tirer bénéfice ;
- le circuit de prise en charge clinique de la maladie est mis en place et fonctionnel avant la mise en place du dépistage généralisé.

Deux traitements ont été évalués dans la prévention de la transmission materno-foetale du CMV lorsqu'administrés pendant la grossesse à des femmes enceintes ayant fait l'objet d'un diagnostic de primo-infection à CMV au cours du premier trimestre de la grossesse : les immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV et le valaciclovir.

Nous avons effectué une analyse de la littérature pour ces 2 interventions thérapeutiques.

### 2.4.1 Analyse de la littérature

Pour répondre aux questions liées à la recherche bibliographique sur la thérapeutique, une recherche a été réalisée sur Pubmed, complétée par *Directory of Open Access Journals (DOAJ)*,

Moteur de recherche *Google Scholar* et le Portail *ScienceDirect* de l'éditeur Elsevier. Tous les types d'études et tous les types d'articles, en français et en anglais, y compris éditoriaux, commentaires, ont été recherchés.

La recherche bibliographique a porté sur les publications parues à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2017 pour compléter les références déjà analysées dans le précédent avis du HCSP de 2018. Nous avons pris en compte toutes les études réalisées chez la femme enceinte en bonne santé, portant sur les traitements et leurs potentiels effets indésirables, quelle que soit leur date de publication. Les mots-clés retenus et les algorithmes de recherche sont détaillés en [annexe 4](#).

Parmi 556 références sélectionnées sur la thérapeutique, 299 ont été considérées comme pertinentes ; 31 portaient uniquement sur le traitement ; 22 ont été analysées sur les différents traitements puis seuls les articles sur les traitements potentiels ont été sélectionnés. Après sélection à partir du titre et du résumé, 17 articles ont été analysés, incluant un essai randomisé de niveau de preuve faible sur la valaciclovir et trois essais sur les immunoglobulines hyperimmunes, dont un de niveau de preuve fort et deux de niveau de preuve faible.

La figure 4 résume le résultat de cette étape de sélection de la littérature.

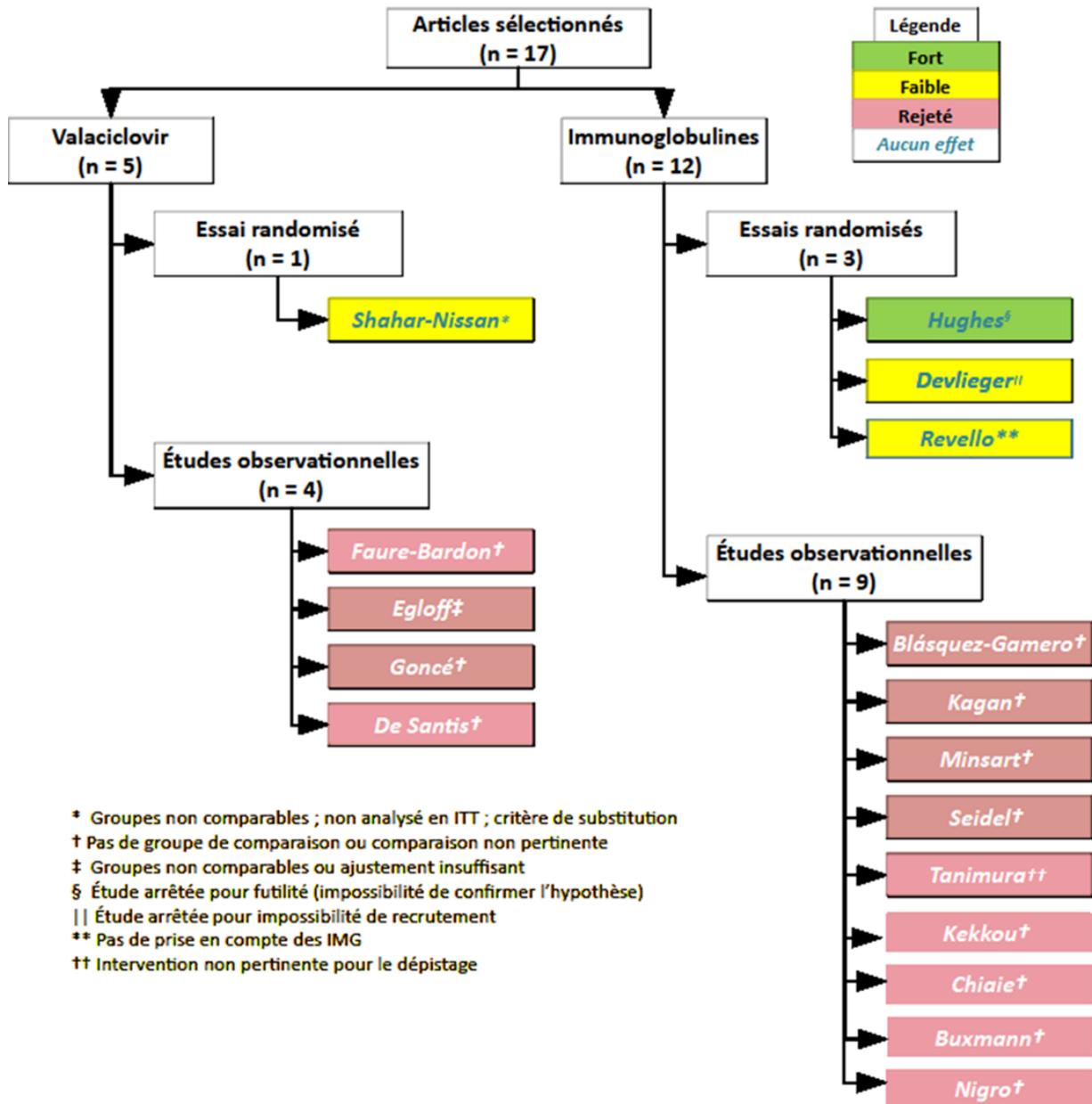


Figure 4. Résultats de l'analyse de la littérature sur l'évaluation clinique des immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV et le valaciclovir. Les niveaux de preuve « fort », « faible » ou « études à rejeter » sont présentés par couleur (respectivement verte, jaune ou rosée).

#### 2.4.2 Efficacité et sécurité des immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV (HIG) dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV

Trois essais randomisés ont été retenus. Deux des trois essais randomisés [1-3] sont en double aveugle, HIG versus placebo, le troisième est un essai ouvert où le groupe témoin est constitué de femmes auxquelles sont proposés un suivi obstétrical de routine et une sérologie CMV de fin de grossesse.

Les études observationnelles n'ont pas été retenues en raison de leurs défauts méthodologiques (absence de groupe témoin, mauvaise définition du critère de jugement, nombre de sujets faibles...) voir [annexe 10](#). Une méta-analyse a été retenue, celle de Fitzpatrick [191].

Dans l'essai randomisé contre placebo de Revello *et al.* [192], le schéma d'administration des HIG était le suivant : une perfusion intraveineuse d'HIG toutes les 4 semaines jusqu'à 36 semaines de grossesse, identification du génome du CMV dans le liquide amniotique ou interruption spontanée de la grossesse. La dose utilisée était de 100 unités/kg d'une préparation d'immunoglobulines hyperimmunes contenant 50 unités d'IgG anti-CMV par millilitre (préparation commerciale Cytotect®). Les HIG ont été administrées à 124 femmes ayant eu une PIM à CMV entre la 5<sup>ème</sup> et la 26<sup>ème</sup> semaine de grossesse. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes en termes de fréquence d'infection congénitale à CMV (30 % sous HIG contre 44 % sous placebo,  $p = 0,13$ ). En revanche, un excès non significatif de complications obstétricales (incluant les naissances prématurées) a été observé dans le groupe HIG (13 % vs 2 %,  $p = 0,06$ ).

Dans l'essai randomisé contre placebo de Hughes *et al.*[193], le schéma d'administration des HIG était le suivant : une perfusion intraveineuse une fois par mois jusqu'à la fin de la grossesse. La dose utilisée était de 100 mg/kg d'HIG contenant un concentré à 50 mg/ml (préparation commerciale de la firme CSL Behring). L'essai a été interrompu pour futilité. L'analyse en intention de traiter (ITT) faite sur les 394 femmes enceintes incluses ayant eu une PIM à CMV avant 23 semaines de grossesse n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes de traitement en termes de transmission maternofoetale du CMV (RR = 1,17, IC 95 % 0,80-1,72 ;  $p=0,42$ ). Il y a eu 4,9 % de morts fœtales ou néonatales dans le groupe HIG, contre 2,6 % dans le groupe placebo (RR = 1,88 ; IC 95 % 0,66 - 5,41) et les naissances prématurées n'étaient pas plus fréquentes dans le groupe HIG (12,2 % vs 8,3 % ; RR = 1,47, IC 95 % 0,81 - 2,67). Une femme du groupe HIG a fait une réaction allergique grave à la première perfusion et les femmes du groupe HIG ont eu une fréquence plus élevée de maux de tête (28,6 % vs. 19,9 %; RR = 1,44; IC 95 % 1,00–2,05) et de frissons (-6 vs 0) pendant les perfusions que les femmes du groupe placebo.

Dans l'essai randomisé ouvert de Devlieger *et al.* [194], le schéma d'administration des HIG était le suivant : deux perfusions intraveineuses espacées de 14 jours, avec une 3<sup>ème</sup> perfusion optionnelle 28 jours plus tard décidée en fonction de l'évolution du titre des anticorps anti-CMV. La dose utilisée était de 200 U/kg (préparation commerciale Cytotect®). Dans cette étude, des femmes enceintes séronégatives pour le CMV, d'âge gestationnel < 14 semaines ont été randomisées 1:1 dans 2 groupes : suivi sérologique CMV mensuel et perfusion d'HIG en cas de séroconversion (groupe traitement), ou suivi prénatal habituel avec sérologie CMV à la fin de la grossesse (groupe témoin). Le critère d'évaluation principal était la proportion de fœtus/nouveaux-nés atteints d'infection congénitale à CMV. L'essai a été interrompu au bout de 8 ans en raison d'un rythme d'inclusions trop faible. Au moment de l'interruption de l'essai, sur les 4 800 femmes randomisées dans le groupe traitement, 52 avaient fait une séroconversion et 45 avaient terminé le suivi ; sur les 4 735 femmes randomisées dans le groupe soins courants, 42 avaient fait une séroconversion, 34 avaient terminé le suivi et 8 avaient demandé à être traitées par HIG. Les taux d'infection congénitale à CMV étaient de 16/45 nouveau-nés (35,6 %) et de 13/28 nouveau-nés (46,4 %) respectivement dans les groupes traitement et témoin ( $p = 0,46$ ). Les manifestations cliniques de l'infection congénitale à CMV chez le nouveau-né étaient le plus souvent peu graves et spontanément résolutes. Il n'a pas été rapporté d'effets indésirables graves attribuables au traitement.

La méta-analyse de Fitzpatrick *et al.* [191] conclut que sur la base des résultats des études randomisées disponibles (seules les 2 premières études ci-dessus ont été prises en compte dans cette méta-analyse), il n'y a pas d'argument en faveur de l'efficacité des HIG administrées au cours de la grossesse pour prévenir l'infection congénitale à CMV après une primo-infection à CMV au cours du premier trimestre de la grossesse. Les auteurs de cette méta-analyse notent que les résultats des études randomisées contrastent avec les résultats des études observationnelles non contrôlées qui sont plutôt en faveur de l'efficacité des HIG.

### Synthèse sur les immunoglobulines

Il n'a pas été montré d'efficacité des HIG sur le devenir des enfants de mère ayant fait une PIM à CMV. Cependant, ces essais conduits montrent qu'un essai randomisé est réalisable, y compris avec des effectifs importants mais le niveau faible d'incidence de PIM limite les possibilités de recrutement.

### 2.4.3 Efficacité et sécurité du valaciclovir dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV

Un seul essai randomisé a comparé l'utilisation du valaciclovir à un placebo chez des femmes enceintes ayant présenté une primo-infection à CMV au cours du premier trimestre de la grossesse (Shahar-Nissan [4]). Cet essai a été retenu pour l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du valaciclovir.

Les études observationnelles n'ont pas été retenues pour l'évaluation de l'efficacité du valaciclovir en raison de leurs défauts méthodologiques (absence de groupe témoin, mauvaise définition du critère de jugement, nombre de sujets faibles...) (voir analyse complète des études observationnelles en [annexe 10](#)). Certaines études ont été retenues pour les informations relatives à la tolérance du traitement (voir [annexe 10](#)). Deux méta-analyses ont été résumées (D'Antonio [195] et Chatzakis [186]) malgré leurs défauts majeurs.

#### *Efficacité du valaciclovir administré au cours de la grossesse pour la prévention de l'infection congénitale à CMV*

L'essai randomisé de Shahar-Nissan [4] (niveau de preuve faible ; voir Annexe 10 qui comporte les analyses complètes des articles en utilisant une grille comportant notamment les critères CONSORT) [8] avait comme objectif, rapporté dans l'article [4] de comparer l'utilisation du valaciclovir (500 mg x 8 comprimés matin et soir par jour, soit 8 g/j) à un placebo chez des femmes enceintes ayant présenté une primo-infection à CMV tôt dans la grossesse pour prévenir la transmission verticale du CMV. À noter que le protocole déposé sur *Clinicaltrials.gov*<sup>7</sup> indique aussi dans l'objectif principal la prévention des lésions fœtales en cas d'infection du fœtus. Le traitement était pris depuis le jour de l'inclusion avant 16 SA jusqu'à l'amniocentèse réalisée à 21 ou 22 SA et pour une durée minimale de 7 semaines. Parmi les 100 femmes incluses du 15 novembre 2015 au 8 octobre 2018, seuls les résultats de 90 femmes ont été fournis.

La transmission materno-fœtale était plus faible dans le groupe traité par valaciclovir ( $p=0,027$  ;  $OR = 0,29$ ,  $[0,09-0,90]$ ), mais il n'y a pas de diminution de la transmission materno-fœtale pour les PIM en période périconceptionnelle (3 parmi 26 valaciclovir et 3/24 placebo). Parmi les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, 2 contaminations fœtales (sur 19 PIM) ont été rapportées dans le groupe valaciclovir contre 11 (sur 23 PIM) dans le groupe placebo ( $p=0,02$  ; les auteurs ne fournissent pas de mesure d'efficacité avec son intervalle de confiance). Il n'a pas été montré d'efficacité du valaciclovir sur les infections congénitales à CMV :  $OR = 0,38$   $[0,09-1,56]$ .

Les effectifs sont insuffisants pour montrer l'impact du délai entre la PIM et la mise en route du traitement, ou celui de la durée du traitement.

Malgré l'utilité d'une étude comparant le traitement à un placebo, le critère de jugement principal de l'étude, la transmission materno-fœtale du CMV, n'est pas le plus pertinent. En effet, ce qui importe c'est le risque de séquelles neuro-sensorielles chez l'enfant. On aurait aimé avoir des données sur l'utilité d'un traitement par valaciclovir en cas de PIM à CMV du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, sur l'incidence et la gravité des séquelles de l'infection congénitale. Connaître le devenir à 5-7 ans des enfants infectés, de même que les IMG est indispensable.

---

<sup>7</sup> Valacyclovir to Prevent Vertical Transmission of Cytomegalovirus After Maternal Primary Infection During Pregnancy : <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02351102?cond=Congenital%20Cytomegalovirus%20Infection&intr=valacyclovir&rank=1>

Les auteurs ont calculé des rapports de cotes, *odds-ratio* (OR), et non pas des risques relatifs (RR) alors que la fréquence de la transmission materno-fœtale est élevée. L'utilisation de l'OR pour estimer un RR n'est pas adaptée dès que la fréquence est élevée. Les calculs repris des RR, à partir des données de l'article, fournissent des résultats moins en faveur du traitement par valaciclovir.

Certaines femmes ont été incluses dans l'essai en violation des critères d'inclusion : 6 femmes ne remplissaient pas les critères de définition de PIM à CMV et avaient une infection ancienne. La datation de la PIM varie selon les tableaux fournis.

L'observance de ce traitement (8 comprimés matin et soir) était faible ou sous-optimale pour 5 femmes du groupe valaciclovir\* (11%) et 9 femmes du groupe placebo (20 %).

La diminution de la transmission materno-fœtale après une PIM du premier trimestre pourrait conduire à la diminution des séquelles chez l'enfant infecté *in utero* mais cela n'est pas démontré à ce jour. Il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.

Une publication était annoncée sur l'impact sur les séquelles à la suite de l'infection congénitale à CMV dans le groupe traité. Trois ans après cette publication, aucune publication n'a été fournie montrant une preuve de l'efficacité sur les séquelles.

#### 2.4.4 Sécurité d'emploi du valaciclovir administré au cours de la grossesse pour la prévention de l'infection congénitale à CMV

##### a) Modalités d'administration du valaciclovir dans les différentes études retenues

Dans l'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.*, le valaciclovir a été administré par voie orale à la dose de 8 g par jour en 2 prises de 4 g, sous la forme de capsules de 500 mg, soit 8 unités de prises matin et soir. Le traitement devait être commencé avant la 16<sup>e</sup> semaine de gestation et poursuivi jusqu'à l'amniocentèse réalisée à 21 ou 22 SA. La durée totale de traitement dans l'essai a été de 6 semaines ou plus [4]. Ce même schéma de traitement a été utilisé dans d'autres études observationnelles [5]. Une répartition de la dose journalière de 8 g en 4 prises de 2 g a également été utilisée [196–199] notamment pour réduire le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (cf. ci-après). Cette dose de 8 g par jour est considérée comme une dose élevée, pour laquelle on dispose de peu d'informations en termes de tolérance et de toxicité dans les autres indications du valaciclovir. Les doses recommandées dans les principales indications de l'AMM du valaciclovir sont de 1,5 à 3 g par jour. La dose de 8 g par jour est celle proposée pour la prévention de l'infection et de la maladie à CMV chez l'adulte après transplantation d'organes.

##### *Les données sur la sécurité et la tolérance du valaciclovir utilisé en prévention de l'infection congénitale à CMV dans les différentes études retenues*

Dans l'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.*, la fréquence des effets indésirables rapportés n'était pas différente chez les femmes ayant reçu valaciclovir et chez les femmes ayant reçu du placebo. Une thrombopénie modérée a été observée chez une des 45 femmes du groupe valaciclovir et chez aucune femme du groupe placebo. Il n'a pas été rapporté d'insuffisance rénale. Les effets secondaires cliniques sont survenus à une fréquence non différente dans les 2 groupes, n'ont jamais été graves et n'ont jamais conduit à une interruption de traitement [4].

Dans la revue systématique et la méta-analyse de 2022 sur l'efficacité et la sécurité de l'administration de valaciclovir au cours de la grossesse en prévention de l'infection congénitale à CMV, l'incidence globale de tous les effets indésirables survenus chez les femmes enceintes était

de 3,2 % (IC 95 % 1,2 – 5,9 % ; 6 études, 210 femmes), l'insuffisance rénale aiguë étant l'événement le plus fréquent, avec une incidence de 1,7 % (IC 95 % 0,4 % – 3,4 %) [195].

Dans une étude observationnelle où le valaciclovir a été utilisé à la dose de 8 g par jour chez des femmes enceintes soit en début de grossesse en prévention secondaire de l'infection congénitale à CMV soit au cours du 2<sup>e</sup> trimestre de la grossesse en prévention tertiaire des séquelles d'infection congénitale à CMV, une insuffisance rénale aiguë est survenue chez 4 % des (2/50) femmes ayant reçu le valaciclovir en 2 prises quotidiennes de 4 g mais chez aucune des 172 femmes ayant reçu le valaciclovir en 4 prises quotidiennes de 2 g (p=0,009). Dans cette étude, les auteurs évoquent l'hypothèse que l'insuffisance rénale aiguë résulte de la précipitation intratubulaire de valaciclovir lorsque la dose unitaire est élevée et suggèrent que la réduction du risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë pourrait passer par la répartition de la dose totale journalière en 4 prises [200]. De Santis *et al.* [197] font la même suggestion, de même que Schurder *et al.* [201] qui insistent sur la nécessité d'une hydratation importante et régulière.

Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), « une toxicité rénale maternelle est possible, y compris en l'absence de pathologie rénale sous-jacente, et les patientes traitées doivent faire l'objet d'une surveillance étroite de leur fonction rénale identique à celle de tout adulte traité par valaciclovir à cette posologie. Un apport hydrique adéquat doit également être assuré tout au long du traitement (cf. RCP (résumé des caractéristiques du produit)) ».

D'autres points de vigilance seraient à prendre en compte dans le cas où le valaciclovir serait prescrit sur des durées longues et à doses élevées : la survenue de leucopénies [202] et l'apparition de résistance à cet antiviral [114].

## b) Tératogénicité – génotoxicité du valaciclovir

Les conséquences embryofœtales d'une exposition à un agent exogène en cours de grossesse sont différentes en fonction du terme gestationnel où celle-ci survient. « En cas d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, en particulier pendant la période critique de l'organogenèse (4 à 12 SA), un effet tératogène (malformatif) peut être craint (Centre de renseignements sur les agents tératogènes CRAT) ».

Dans le RCP du valaciclovir, il est précisé qu'il n'a pas été observé de tératogénicité du valaciclovir chez l'animal, ni chez le rat, ni chez le lapin. L'administration de valaciclovir par voie orale n'a eu aucun impact sur la fertilité chez le rat, mâle ou femelle. Les données disponibles à partir des registres de grossesse et les données post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif ou toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Il faut cependant noter que ces données concernent des traitements de plus courte durée et à une dose plus faible (herpès, etc.).

Il est par ailleurs précisé dans le RCP que « d'autres études menées chez le rat ont mis en évidence des anomalies fœtales et une toxicité maternelle à la suite de l'administration de doses sous-cutanées ayant généré des concentrations plasmatiques d'aciclovir de l'ordre de 100 microgrammes/ml (soit plus de 10 fois supérieures aux concentrations atteintes à la suite de l'administration de valaciclovir à la dose unique de 2 000 mg chez l'homme en présence d'une fonction rénale normale) ».

Selon le CRAT, cette mention du RCP fait probablement suite à la lettre à l'éditeur de Stahlmann [13] « Teratogenicity of Acyclovir in Rats » : « *l'aciclovir possède un potentiel tératogène évident chez les rats lorsqu'il est administré en deux ou trois doses de 100 mg/kg au dixième jour de la gestation. Les malformations affectent la queue et la tête (défauts des yeux, des oreilles et de la mandibule). Plusieurs des rats survivants étaient manifestement aveugles et présentaient des signes de troubles de la fonction auriculaire* ».

Le CRAT détaille « Au sein du premier trimestre, la période à risque malformatif maximal pour l'embryon couvre l'intervalle compris entre 4 et 12 SA. La période exacte d'exposition au 1<sup>er</sup> trimestre n'est pas toujours précisée par les auteurs des publications citées. Sur la base des informations connues, près de 110 grossesses ont été exposées avant 12 SA. Parmi celles-ci aucun effet malformatif attribuable au traitement maternel par valaciclovir 8 g/jour n'est rapporté. »

De plus, de nombreuses femmes ont été traitées au 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres, (près de 950 patientes, dont les 110 vues ci-dessus) sans effet fœtal et/ou néonatal particulier attribuable au traitement maternel par valaciclovir.

#### **2.4.5 Méta-analyses des études sur valaciclovir administré au cours de la grossesse pour la prévention de l'infection congénitale à CMV**

L'étude de D'Antonio [195] est une méta-analyse de données agrégées ayant cumulé six études observationnelles et deux essais thérapeutiques dont les objectifs, les effectifs (de 8 à 147 femmes) et les critères d'inclusion (femmes avec PIM ou infection secondaires ou porteuses de VIH ou fœtus infectés) étaient très variables. Cette grande hétérogénéité ne permet pas de prendre en compte ses résultats.

La méta-analyse de données individuelles de Chatzakis [186] avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du valaciclovir 8 g/j après PIM périconceptionnelle et du 1<sup>er</sup> trimestre sur la transmission materno-fœtale. Les objectifs secondaires étaient l'efficacité sur les IMG et sur l'infection congénitale du nouveau-né et la sécurité du traitement. Un essai randomisé et deux études observationnelles ont été inclus. Afin d'homogénéiser la population d'étude, seules les femmes ayant accepté l'amniocentèse ont été incluses. Les effectifs utilisés ne sont pas conformes à ceux des objectifs annoncés ni à ceux des études incluses (par exemple, inclusion des 90 femmes de l'étude de Shahar-Nissan alors que 7 femmes ont refusé l'amniocentèse et que le RR de la transmission materno-fœtale calculé à partir des seules femmes l'ayant acceptée est non significatif (4/43 versus 11/42 ; RR = 0,3552 [0,1228 à 1,0277]). L'utilisation de l'OR pour estimer un RR surestime l'effet du valaciclovir, excepté pour le calcul du RR pour les IMG où la fréquence des événements est suffisamment faible.

L'analyse de ce type d'étude devrait utiliser un modèle de survie. Cette méta-analyse inclut un essai randomisé mal analysé et deux études de cohortes non comparatives et ne peut nous apporter d'arguments en faveur ou non du traitement par valaciclovir pendant la grossesse.

Le peu de données sur les effets indésirables du valaciclovir à forte dose dans la littérature s'explique par le caractère relativement récent de son utilisation dans ce contexte et à ces posologies et reste une des interrogations majeures de ce traitement.

Pour rappel une recommandation est d'un niveau de preuve de Grade 1 si l'information est issue de méta-analyses bien conduites, combinant de nombreux essais randomisés, ou d'essais randomisés de bonne qualité.

#### **Synthèse valaciclovir**

Au total, un seul essai randomisé contre placebo, de faible niveau de preuve, a pu être réalisé. Les auteurs suggèrent que le valaciclovir pourrait diminuer la transmission materno-fœtale du CMV s'il est administré après une PIM à CMV du premier trimestre de la grossesse. L'effet n'a pas été significatif pour les infections périconceptionnelles. Les auteurs rapportent des infections congénitales à la naissance alors que l'amniocentèse était négative à 20-22 SA. Il s'agit vraisemblablement d'un passage tardif du virus (après 22 SA) dont les conséquences sur le nouveau-né sont plus rares et moins sévères que les infections du 1<sup>er</sup> trimestre. Le valaciclovir n'a pas montré d'efficacité sur les infections fœtales et congénitales et sur les anomalies fœtales après infections fœtales. Bien que les auteurs aient annoncé qu'ils publieraient les données sur le

devenir des enfants nés infectés, on ne dispose pas, trois ans après la publication princeps, de ces données.

La non prise en compte de toutes les interruptions de grossesse rend ininterprétable le résultat (il n'y a pas eu de recherche de CMV systématique, en particulier pour les IMG pour une autre pathologie que le CMV ; cf. analyse complète en [annexe 10](#)).

Ni les études observationnelles ni leurs méta-analyses (en l'absence d'études valides à inclure dans les analyses) ne permettent de conclure sur l'efficacité du valaciclovir dans le traitement de la PIM du 1<sup>er</sup> trimestre pour limiter les séquelles de l'infection fœtale chez l'enfant.

En raison du risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë chez la femme enceinte traitée, même en l'absence d'antécédent néphrologique, les patientes sous valaciclovir à 8 g/jour doivent faire l'objet d'une surveillance hebdomadaire de leur fonction rénale. Des apports hydriques plus élevés qu'habituellement doivent être conseillés aux patientes tout au long du traitement. L'impact probable de la complexité du traitement (doses, durée du traitement, prévention des effets indésirables, inconnue sur les risques et sur l'efficacité, absence d'AMM, etc.) et de son suivi sur l'acceptabilité du traitement et d'un dépistage doit être pris en compte.

Les données de la littérature sur la toxicité fœtale, les effets indésirables du valaciclovir à forte dose et sur une période longue dans la littérature sont actuellement rassurantes mais concernent un faible nombre de grossesses, comparativement aux nombres de femmes enceintes en France. Une surveillance des conséquences de ce traitement devrait être menée en France si le traitement était préconisé dans ces modalités.

Associés aux incertitudes sur la sécurité du traitement à ces doses à court et à long termes, ces éléments ne permettent pas aujourd'hui de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable.

La conduite d'essais randomisés est possible et indispensable.

### **Conclusion de l'analyse du critère sur les interventions thérapeutiques.**

Actuellement, les seuls traitements qui ont fait l'objet d'évaluation sont les immunoglobulines spécifiques intraveineuses et le valaciclovir prescrit à forte dose (8 g/j). Les études sur les immunoglobulines, dont trois essais randomisés qui n'ont pas tous pu être menés à terme (pour futilité ou pour difficultés de recrutement), n'ont pas montré d'efficacité. Le valaciclovir a fait l'objet d'un essai randomisé qui a étudié la transmission materno-fœtale et son impact fœtal mais n'avait pas pour objectif de montrer une diminution du nombre de séquelles graves chez l'enfant. Cet essai a montré une diminution de la fréquence de la transmission materno-fœtale du CMV uniquement après les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre. Mais il n'a pas montré d'efficacité sur la fréquence des infections congénitales à CMV. Ni l'étude randomisée ni les études observationnelles n'ont montré d'efficacité sur la survenue de séquelles chez les enfants infectés *in utero*. La diminution de la transmission materno-fœtale après une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre pourrait conduire à la diminution des séquelles chez l'enfant infecté *in utero* mais cela n'est pas démontré à ce jour. Or, il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime. Aucune étude ne l'a démontré. Associé aux incertitudes sur la sécurité du traitement à ces doses à court et à long termes, ces éléments ne permettent pas aujourd'hui de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable.

Il n'a pas été identifié de traitement efficace sur le devenir des enfants nés de mère ayant fait une primo-infection à CMV. La conduite d'essais randomisés est possible et indispensable.

Il n'a pas été identifié de traitement ayant fait la preuve d'une efficacité et d'une sécurité suffisantes pour être utilisé dans le cadre d'un programme de dépistage systématique. Il n'est pas possible d'exposer un grand nombre de femmes et de fœtus à un traitement n'ayant pas apporté la preuve de son efficacité lorsque des effets indésirables sont possibles.

**2.5 Critère « durée de la phase pré-clinique » : Le temps entre, l'infection maternelle, la contamination du fœtus par le CMV et la survenue d'éventuelles conséquences graves, doit être connu et suffisamment long pour permettre de faire le test de dépistage, d'en obtenir le résultat, de mettre en œuvre une intervention thérapeutique et que celle-ci ait le temps d'agir.**

Pour répondre à la question du temps (connu et suffisamment long) entre l'infection maternelle, la contamination du fœtus par le CMV et la survenue d'éventuelles conséquences graves pour permettre de réaliser le test de dépistage, d'en obtenir le résultat et de mettre en œuvre une intervention thérapeutique et que celle-ci ait le temps d'agir, plusieurs questions se sont posées :

- Selon l'OMS [7] « L'histoire naturelle de la maladie (voir [annexe 5](#)), notamment son développement du stade latent à celui de la maladie déclarée, doit être correctement connue » : si l'histoire naturelle de la primo-infection est bien connue, il persiste de nombreuses inconnues sur l'histoire naturelle des réinfections et réactivations chez les femmes ayant déjà rencontré le CMV avant leur grossesse (cf. critère « problème de santé publique »). De plus aucun test ne permet, en situation courante, de repérer les femmes antérieurement immunisées qui vont se réinfecter ou réactiver leur infection ni leur risque de transmettre le virus à leur fœtus (cf. critère « fiabilité des tests »).

- Selon les critères de l'OMS et de la HAS [7,9], la question qui se pose est la suivante : « La phase latente du développement de la maladie au stade déclaré symptomatique précoce est-elle reconnaissable, c'est-à-dire l'évolution de la maladie allant d'une phase latente à une infection fœtale ou néonatale symptomatique précocement est-elle reconnaissable ?

- Cette interrogation ne concerne pas les PIM du 3ème trimestre qui ne sont pas responsables de séquelles même après transmission et infections congénitales à CMV (cf. critère « problème de santé publique »).

- Les questions du critère « durée de la phase pré-clinique » sur le temps entre la contamination maternelle et les infections congénitales à risque de séquelles graves concernent donc les PIM du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestres. Les infections maternelles du 2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse sont moins souvent responsables de séquelles graves de l'infection du nouveau-né après transmission materno-fœtale (cf. critère « problème de santé publique »).

Nous avons tenté d'évaluer la possibilité et la pertinence de traitement des PIM du 1<sup>er</sup> et du 2<sup>ème</sup> trimestres découvertes à la suite d'un dépistage sérologique en s'appuyant sur :

- les différentes étapes de l'infection par le CMV, la transmission fœtale et les séquelles potentielles
- les différentes étapes d'un dépistage chez la femme enceinte, la prise en charge et la mise en route d'un traitement
- l'étude citée dans la saisine, celle de Shahar-Nissan et des déclinaisons dans la pratique clinique.

**2.5.1 Les différents stades de l'histoire naturelle et les possibilités d'intervention**

Cf. Figure 5

La meilleure prévention reste l'application des mesures d'hygiène qui ont montré leur efficacité (cf. critère « prévention primaire »). Tout au long de la grossesse, ces mesures doivent être rappelées.

Après contact avec le virus, une virémie survient dans un délai moyen de 8 à 15 jours. La persistance de la virémie est de quelques semaines mais très variable d'un individu à l'autre (de 1 semaine à plusieurs mois). Les IgM sont le premier isotype d'anticorps à apparaître entre 15 et 17 jours après le contact infectieux, c'est-à-dire 3 à 5 jours après le début des signes cliniques et disparaissent en général en 4 à 18 semaines (mais peuvent persister pendant des mois voire des années, selon les individus et la technique utilisée). Tandis que les IgG apparaissent entre 18 et

21 jours après ce contact soit environ 5 à 7 jours après le début des signes cliniques et persistent à vie. Le diagnostic est possible au plus tôt au moment où débute la virémie (détection du virus par PCR) mais en général, il survient plutôt à partir de l'apparition des anticorps c'est-à-dire à partir de 15 jours après le contact infectieux. Le diagnostic de PIM repose en général sur la présence d'IgM associées à une avidité faible des IgG ou sur la séroconversion des IgG (= apparition des IgG sur deux prélèvements sanguins consécutifs) (cf. critère « fiabilité des tests »).

À partir de la virémie maternelle, le virus va infecter de nombreux types de cellules présentes dans le trophoblaste, disséminer l'infection dans cet organe jusqu'à atteindre le syncytio-trophoblaste et la circulation fœtale. Chez le fœtus, de la même façon, le virus dissémine par voie sanguine pour atteindre ses organes cibles. L'excrétion urinaire par le fœtus permet de retrouver le virus dans le liquide amniotique ou il va s'accumuler jusqu'à la fin de la grossesse. Le diagnostic de l'infection fœtale est alors possible grâce à une PCR sur prélèvement de liquide amniotique prélevé à l'occasion d'une amniocentèse [47,48] (cf. critères « problème de santé publique » et « fiabilité des tests »).

La succession de ces événements prend 6 à 8 semaines entre le début de la virémie maternelle et l'excrétion virale urinaire dans le liquide amniotique.

Dans l'hypothèse où un traitement préventif de la transmission transplacentaire serait efficace, celui-ci devrait être administré le plus tôt possible après l'exposition maternelle au virus [189].

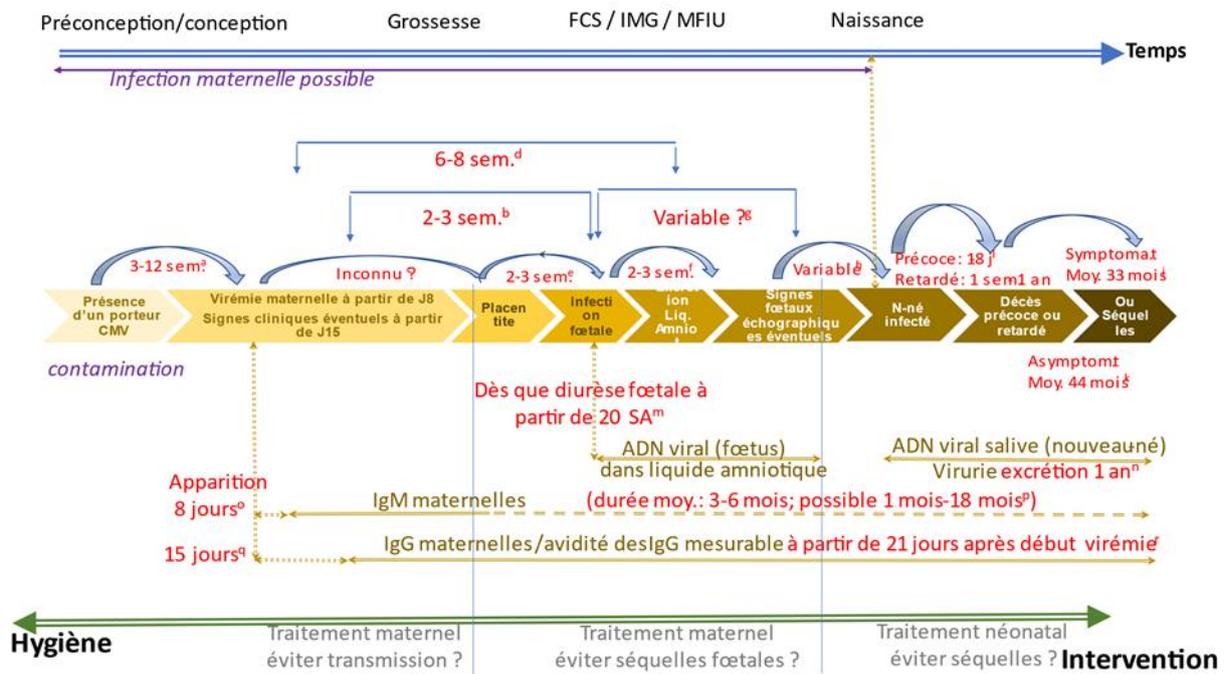


Figure 5 : les différents stades de l'histoire naturelle et les possibilités d'intervention

a. Grangeot-Keros 2002 [203]

b. Revello et Gerna 2004 (délai mère fœtus) [204]

c. Délai connu chez cochon d'Inde mais inconnu chez l'humain. Modalité d'atteinte placentaire [205,206]

d. Enders 2001 (délai infection pnt LA) [207]

e. L'infection fœtale survient deux à trois semaines après l'infection placentaire [208]

f. Revello et Gerna 2004 (délai fœtus virus dans LA) [204]

- g. Délai variable selon signes écho et lésions : de quelques jours à quelques semaines
- h. Variable selon date infection et selon terme accouchement
- i. variable selon date infection et selon terme accouchement
- j. Fowler 2006 [209] (pour séquelles surdité)
- k. Fowler 2006 [209] (pour séquelles surdité)
- l. Williams 2013 [210] (pour décès et mfiu)
- m. Bodeus 2003 [169]: délai excrétion urines = 6 semaines et prélèvement au moins après 20 SA
- n. PCR virurie dans les 3 premières semaines de vie (Benoist 2008)[211] pour différencier des infections post natales
- o. Macé, Prenatal Diag, 2004 et Revello 2002 (pour IgM) [204,212]
- p. IgM max en 3 mois, durée 1 an, voire 18 mois. Revello 2002 [204]
- q. Revello 2002 pour IgG[204]
- r. C. Vauloup-Fellous, J Clin Virol, 2013 [177]  
Revello Clin. Microbiol. Rev 2002 [204]  
Revello J Clin Virol 2010 [213]
- M. Macé , Prenat. Diagn. 2004 [212]
- T. Lazzarotto, 1999 [214]
- M. Bodeus, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2001 [215]
- M.E. Guisasola, APMIS 2010 [216]

## 2.5.2 Les différentes étapes d'un dépistage

Différentes étapes sont à prendre en compte : le délai entre le contact avec le virus et la positivation des marqueurs virologiques ; le temps de la prescription, de l'analyse des résultats ; les rendez-vous avec le prescripteur, puis le délai pour la mise en route d'un traitement qui pourrait être proposé.

En l'absence d'étude sur le dépistage, une seule étude (Shahar-Nissan[4]) a été utilis e pour estimer les étapes nécessaires à un dépistage (cf. ci-après). En effet :

- Il n'y a pas d'étude valid e permettant de montrer l'efficacité d'un traitement pour limiter l'infection placentaire ou pour éviter les atteintes cérébrales du f etus après infection fœtale.
- Aucune étude n'a été r alis e pour montrer l'efficacité d'un traitement pour éviter une réinfection ou réactivation. Le dépistage ne sera pas bénéfique aux femmes séropositives, soit la moitié de la population maternelle française.
- Il n'y a pas d'étude valid e permettant de montrer l'efficacité d'une intervention ou d'un traitement sur les infections congénitales (cf. Shahar-Nissan [4] : pas d'efficacité sur les infections congénitales (cf. critère « intervention thérapeutique »)). Et aucune étude n'a présenté de données montrant l'efficacité sur les anomalies secondaires au CMV (séquelles) chez l'enfant.

Un seul essai randomisé [4] a suggéré une efficacité du valaciclovir sur la transmission materno-fœtale à la suite à d'une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, mais sans montrer d'efficacité sur les PIM péri-conceptionnelles, (définition de l'article : de 3 semaines avant jusqu'à 4 semaines après le début de grossesse) (critère « intervention thérapeutique » : Validité de l'étude discut e au chapitre 2.4 de ce document). C'est donc à partir des rares informations de cette étude et de l'histoire naturelle de la maladie que les délais ont été estimés.

Nous analysons ces délais de prise en charge dans un premier temps de manière théorique, c'est-à-dire sans retard de prise en charge, indépendamment de toutes les autres prescriptions, avec une acceptabilité à 100 %, aucun retard de rendu de résultat, une efficacité à 100 % de ce traitement.

### 2.5.3 Les délais estimés pour avoir une efficacité selon l'essai randomisé de Shahar-Nissan (initiales= S-N) [4]

Afin de proposer un éventuel traitement de la virémie par valaciclovir en vue d'éviter le passage transplacentaire précoce du CMV dans le cas d'une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, vont être étudiés la durée, le début et le délai depuis la PIM. On pourrait s'appuyer sur l'étude de Shahar-Nissan *et al.* (S-N) pour proposer un traitement administré de manière similaire :

Durée théorique du traitement : dans l'étude, le traitement a été donné durant 7 semaines. Cette durée n'est pas justifiée dans les méthodes (cf. procédure Shahar-Nissan)

Date de l'amniocentèse dans cette étude : 21-22 SA (cf. résumé S-N *et al.*), afin de réaliser une PCR CMV sur liquide amniotique pour vérifier l'efficacité du traitement sur l'infection du fœtus. À noter que le risque de faire une amniocentèse est alors de se retrouver en période de viabilité > 22 SA. Les Japonais et Hollandais prennent en charge à partir de 22 SA. En France, on descend de plus en plus à 23 SA.

Début du traitement : le début du traitement devrait donc débiter avant 14 SA (c'est-à-dire la date de l'amniocentèse moins la durée du traitement) (cf. procédure étude Shahar-Nissan).

Toutefois, dans l'hypothèse de limiter une transmission materno-fœtale, dans l'hypothèse d'une efficacité du valaciclovir, celui-ci ne pourra être utile que s'il est proche de la survenue de la PIM. Les intervalles de temps nécessaires pour avoir une efficacité doivent être pris en compte [189]. Cet intervalle est crucial. Pour rappel, le traitement des PIM péri-conceptionnelles n'a pas montré d'efficacité.

En présentant la moyenne et l'écart-type seulement, les auteurs suggèrent l'hypothèse d'une distribution symétrique et normale.

Délai entre PIM et traitement à partir des résultats de l'étude de S-N [4]: Dans le groupe valaciclovir de l'étude citée, les femmes qui avaient eu un fœtus infecté avaient été traitées en moyenne 75 jours après l'infection maternelle, bien après le délai d'infection du fœtus selon l'histoire naturelle (cf. discussion de S-N *et al.*). Le temps moyen entre la PIM péri-conceptionnelle et le début de traitement était de 60,58 jours (8,65 semaines) alors que celui-ci était de 43,84 jours (6,26 sem.) après une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre. Les délais entre une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre et le début du traitement s'évaluaient de 37,47 jours (5,35 semaines) à 50,21 jours (7,17 semaines) (cf. tableau 2 de S-N *et al.*).

Durée de traitement à partir des résultats de l'étude de Shahar-Nissan : un traitement plus long n'avait pas plus d'effet sur le résultat du traitement sur la transmission. La durée de traitement des femmes sans signe d'infection fœtale (amniocentèse négative) était en moyenne de 50,75 jours soit de 45,29 j (6,47 semaines) à 56,21 jours (8,03 semaines) ; alors que celle des femmes avec amniocentèse positive était de 75,60 j de traitement par valaciclovir soit un traitement d'une durée de 60,95 j (8,71 sem.) à 90,25 jours (12,89 semaines), (cf. tableau 3 de Shahar-Nissan *et al.*).

Quelles PIM pourraient bénéficier d'un traitement ? En prenant en compte cet intervalle maximum entre la PIM et le début du traitement, le traitement pourrait être proposé aux seules femmes qui ont une PIM postérieure à 6,7 SA ((21 SA (date maximum de l'amniocentèse) – 8,03 semaines (durée maximum de de traitement efficace) = 12,97 SA) – 6,26 semaines (délai entre PIM et traitement)).

**À noter que les incertitudes sont grandes du fait de la variabilité des effectifs entre tableaux. De plus, l'essai n'a pas été conçu pour comparer un traitement précoce avec un traitement tardif. La comparaison des traitements précoces et des traitement tardifs n'est donc pas randomisée.**

Les données de l'article et une figure résumant et expliquant les délais théoriques et pratiques dans l'étude de Shahar-Nissan sont mises en annexe 11.

### **Algorithmes de dépistage basés sur les données les plus fiables de la littérature [4].**

À partir du seul essai randomisé [4] le groupe de travail propose un algorithme des étapes d'un dépistage. Plusieurs points sont considérés : le test de dépistage, la mise en route du traitement et l'âge gestationnel de la grossesse comme estimé ci-dessus. La mise en route du traitement aura lieu après le diagnostic de la PIM.

Le test de dépistage proposé dans l'étude de Shahar-Nissan est la sérologie des IgG et IgM. La séroconversion récente ou l'avidité faible des IgG en cas de présence d'IgM est le test de référence actuellement pour repérer une PIM (cf. critère « fiabilité des tests »).

Temps nécessaire entre la PIM et le début du traitement : celui-ci comporte, 1) le délai pour l'apparition d'IgM ou d'IgG suite à une séroconversion des IgG chez une femme infectée, le délai entre la consultation, 2) le prélèvement sanguin, 3) le résultat de la sérologie avec contrôle de l'avidité en cas de présence d'IgG et le rendu du résultat, 4) la confirmation du diagnostic, 5) le délai de la 2<sup>ème</sup> consultation, 6) la prise en charge par un CPDPN, 7) puis la prescription de valaciclovir.

- La virémie maternelle est responsable de l'infection du fœtus. Le délai à prendre en compte est donc celui de l'apparition des IgM ou celui de la séroconversion des IgG après la virémie (dans les situations où il y a déjà une sérologie précédente négative). Ce délai est d'environ 7 à 15 jours (cf. ci-dessus).
- Le délai entre le rendez-vous de consultation pour le suivi de la grossesse. En l'absence de données sur les délais de rendez-vous et de rendus de résultat, les délais suivants ont été estimés selon les contraintes en pratique en vie réelle :
  - Après la consultation avec un médecin traitant, un gynécologue ou une sage-femme qui prescrit la sérologie, sont réalisés successivement :
  - Le prélèvement sanguin (1 à 3 jours) : ce délai est celui pour effectuer le prélèvement le lendemain de la consultation ou en cas de consultation le vendredi, le prélèvement est effectué le lundi.
  - Le rendu des résultats à la femme et au médecin. Celui-ci est de 24 à 48 heures. Mais s'ajoute, pour certains laboratoires, l'appel nécessaire d'un centre spécialisé voire d'un centre expert (CNR) (cf. critère « fiabilité des tests »). Soit 1 à 5 jours.
  - La consultation d'interprétation des résultats peut avoir lieu entre 1 et 5 jours plus tard, si le médecin traitant est disponible.
- La femme est alors adressée à un CPDPN pour la mise en route d'une prise en charge, soit 2 à 7 jours. À noter que certains CPDPN ont des délais de consultation plus longs.
  - Le traitement est débuté le lendemain : soit 1 jour.

Au total, le délai entre la PIM et la mise en route du traitement est de 21 à 33 jours, soit 3 à 5 semaines (et une à trois semaines après le diagnostic). À noter que ce délai de 5 semaines est également celui que les équipes de Shahar-Nissan ont eu entre la date de la PIM et la mise en route du traitement (cf. schéma en [annexe 11](#)).

- PIM concernées :

Selon Shahar-Nissan, seules les femmes ayant fait une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre sont à cibler, puisque le traitement par valaciclovir n'a pas été efficace sur les PIM péri-conceptionnelles (de 3 semaines avant jusqu'à 4 semaines après le début de grossesse), et qu'il n'est pas éthique de traiter des femmes sans preuve d'efficacité. Toutefois, en l'absence de données de l'étude de Shahar-Nissan

sur les modes de recrutement, et les résultats imprécis (cf. critère « interventions thérapeutiques »), ces délais suivants sont une estimation.

Selon cette étude et selon les délais calculés ci-dessus, les PIM pour lesquelles le traitement serait efficace sont celles postérieures à 6,3 SA et celles dont le traitement débute au plus tard entre 11 et 13 SA.

Afin de permettre un début de traitement jusqu'à 13 SA maximum, seules les PIM survenues avant 8 à 10 SA (13 moins les délais de 3 à 5 semaines pour le diagnostic et la mise en route du traitement) peuvent être concernées utilement par un dépistage.

Mais ce traitement n'était pas efficace sur la transmission materno-fœtale pour les PIM périconceptionnelles, survenues avant 5 SA (définition des auteurs). Au total, seules les **PIM survenues à 5 à 8-10 SA** peuvent être concernées par ce dépistage.

**Un dépistage systématique idéal des femmes enceintes par sérologie CMV devrait alors être réalisé à 7-12 SA** (en prenant en compte le délai de 10-15 j jusqu'à la séroconversion).

Pour les femmes qui sont venues précocement, à 7-8 SA, si la sérologie est négative ou en présence d'IgM isolées, une deuxième sérologie pourrait être réalisée à 9-12 SA. Dans le supplément de l'article de Shahar-Nissan, on repère effectivement que certaines femmes ont eu deux sérologies (séroconversion des IgG).

Un premier algorithme est donc décrit ci-après (figure 6 et 7).

Au regard de cet algorithme, la fenêtre de traitement est très limitée et le critère « durée de la phase pré-clinique » paraît difficile à remplir. Une réflexion complémentaire a donc été menée dans le paragraphe suivant.

#### 2.5.4 Algorithme de dépistage selon des équipes spécialisées françaises

Certains praticiens prescrivent un traitement plus précoce. Ils s'appuient sur la discussion de l'étude de Shahar-Nissan mais également sur des éléments théoriques cités dans la littérature [189,217]. Si l'hypothèse est séduisante et logique, elle n'est pas vérifiée, en particulier dans le seul essai randomisé, celui de Shahar-Nissan.

Un protocole est diffusé en France. La sérologie est effectuée à 6-7 SA et une amniocentèse est proposée à 17 SA. Les différentes étapes vues ci-dessus sont à nouveau présentées :

- Date de la PIM si sérologie à 6-7 SA : pour montrer une séroconversion ou une PIM récente (délai de 10 à 15 jours depuis la PIM), seules les PIM survenues avant 4 à 5 SA seront repérées.
- Délai entre consultation et mise en route du traitement :

Au regard des estimations ci-dessus, la consultation aura lieu un à trois jours avant la sérologie. La sérologie est réalisée à 6-7 SA. Le délai entre le prélèvement, le rendu du résultat, la confirmation du diagnostic et la mise en route du traitement est d'une à trois semaines.

- Le traitement est donc débuté à 7-10 SA.
- Pour avoir un traitement de 7 semaines, l'amniocentèse aura lieu à 17 SA. Il est noté dans l'algorithme diffusé que le traitement est donné jusqu'au résultat de l'amniocentèse : le traitement dure entre 7 et 10 semaines. Or aucune étude n'a validé de durée supérieure à 7 semaines. (cf.critère « intervention thérapeutique »).
- Si un renouvellement de la sérologie est fait chez les femmes séronégatives, **le renouvellement pourrait être réalisé à 8-10 SA** pour obtenir les résultats et mettre en route le traitement à 12-14 SA. L'amniocentèse sera alors réalisée à 19-21 SA. **Les PIM visées sont celles survenues à 6-8 SA.** L'algorithme propose un renouvellement à 13-14 SA ce qui entraîne un traitement à partir de 14-17 SA, au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Celui-ci n'est pas validé et probablement

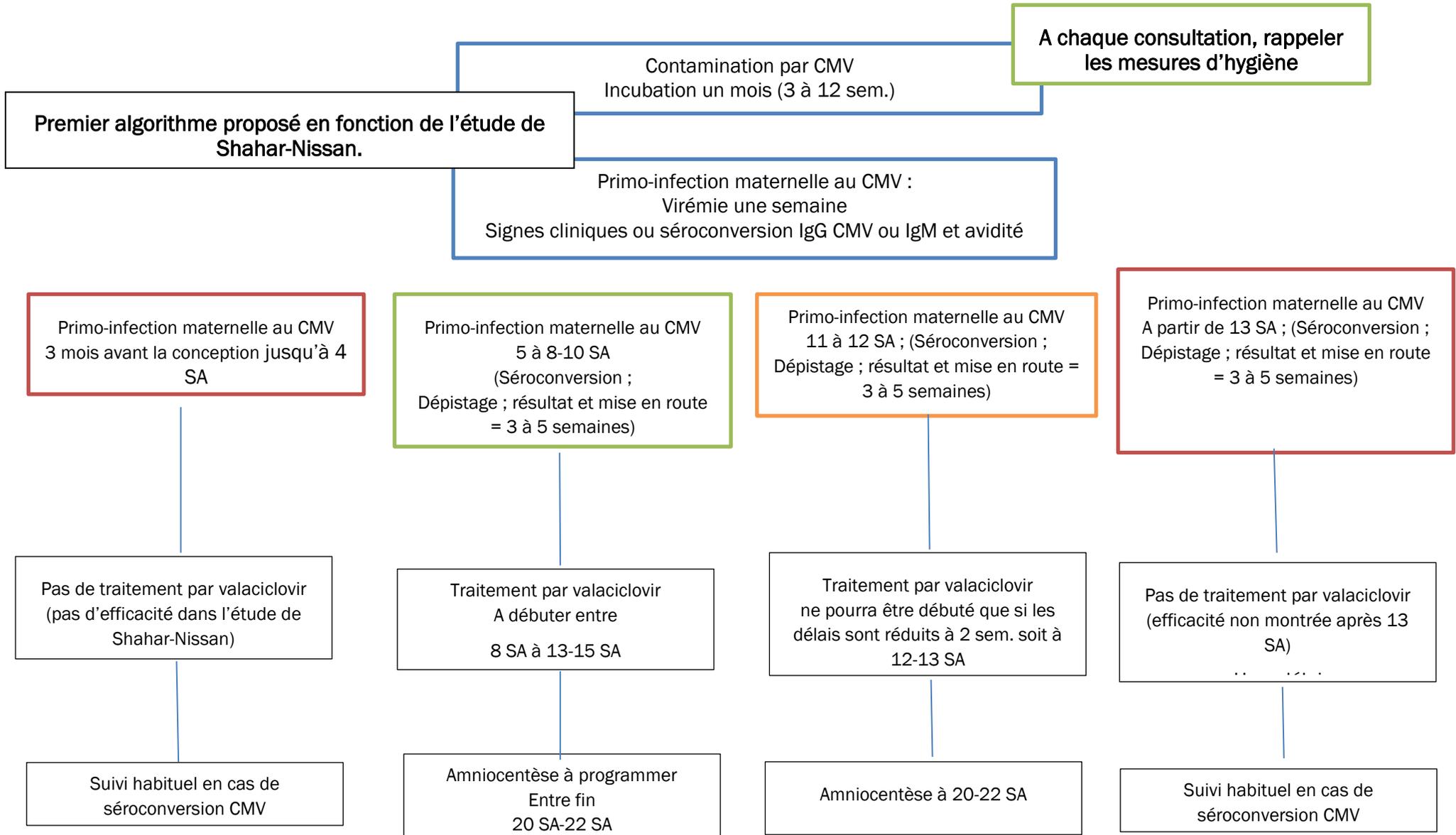
inutile si les conséquences graves des infections congénitales à CMV sont plus rares après une PIM du 2<sup>ème</sup> trimestre.

L'algorithme numéro 2 est présenté ci-après (figure 7)

Les deux algorithmes proposés ci-dessous sont théoriques. La faisabilité est à étudier sur une plus large population que ces études.

**Figure 6 : algorithme numéro 1 proposé en fonction de l'étude de Shahar-Nissan**

**Figure 7 : algorithme numéro 2 proposé en fonction des hypothèses des équipes cliniques**



A chaque consultation rappeler les mesures d'hygiène

Deuxième algorithme proposé en fonction des hypothèses des équipes cliniques.

Contamination par CMV  
Incubation un mois

Primo-infection maternelle au CMV :  
Virémie une semaine

Primo-infection maternelle au CMV  
jusqu'à 4 - 5 SA  
Sérologie à 6 - 7 SA  
Résultat et mise en route du traitement = 1 à 3 semaines

Traitement par valaciclovir  
débuté entre  
8 SA-10 SA

Amniocentèse à programmer  
A 17 SA

Primo-infection maternelle au CMV  
6 à 8 SA  
Séroconversion ;  
Dépistage à 8 - 10 SA ; résultat et mise en route = 1 à 3 sem.

Traitement par valaciclovir  
débuté entre  
9 SA-13 SA

Amniocentèse à programmer  
Entre  
19 SA-22 SA

Primo-infection maternelle au CMV  
9 à 12 SA ;  
Séroconversion 11-14 SA ;  
Dépistage ; résultat et prise en charge = 1 à 3 sem.

Le traitement par valaciclovir ne pourrait être débuté que si les délais sont réduits à 2 sem. soit à 12-13 SA. à partir de 14 SA, prise en charge habituelle, sans

Suivi par un CPDPN

Primo-infection maternelle au CMV  
A partir de 13 SA ;  
Séroconversion ;

Pas de traitement par valaciclovir

Suivi habituel en cas de séroconversion CMV

### 2.5.5 Suivi médical en pratique des femmes en France selon les enquêtes périnatales

Afin d'estimer le nombre de femmes concernées et la diminution des séquelles de l'infection congénitale à CMV, grâce à ce dépistage chez la femme enceinte, les pratiques de suivi de la grossesse ont été analysées. Le nombre de femmes concernées est basé sur un nombre de naissances annuel de 800 000. Le nombre de naissances ayant diminué ces dernières années ; les estimations suivantes seront donc surestimées<sup>8</sup>. L'estimation suivante comporte la pratique potentielle du dépistage et celle de l'efficacité du traitement selon la date de survenue de la PIM.

#### Repérage des PIM par la pratique du dépistage par sérologie de la femme enceinte

La symptomatologie maternelle est extrêmement fruste et n'est généralement pas retrouvée comme motif de consultation [189]. Toutefois, un petit nombre de femmes sera repéré après signes cliniques.

En France, la première consultation de grossesse doit avoir lieu avant la fin de la 14<sup>ème</sup> SA.

Aucune étude n'a été retrouvée en France sur les périodes de consultation chez les couples en France. En particulier, la date à laquelle une femme consulte la première fois un professionnel de santé après la connaissance de sa grossesse est inconnue. Selon la DREES, en 2018 : 90,5 % des femmes ont leur 1<sup>ère</sup> consultation au 1<sup>er</sup> trimestre, 7,1 % au 2<sup>ème</sup> trimestre, 1,3 % au 3<sup>ème</sup> trimestre (données non publiées).

Dans l'enquête périnatale [65] : la déclaration de grossesse est faite au 1<sup>er</sup> trimestre par 93,4 % des femmes en métropole et 90,6 % des femmes dans les DROM (départements et régions d'outre-mer, hors Mayotte) en 2017. En effet, combien de femmes sont certaines d'être enceintes à 6-7 SA et consultent immédiatement ? Cette inconnue ne permet pas d'estimer le nombre de femmes qui échapperont au dépistage, même dans le cas où elles seraient infectées à la période la plus propice à une mise en route de traitement. La nécessité d'un test avant 8 SA n'est pas compatible avec les recommandations actuelles de prise en charge de début de grossesse.

Selon les associations de patients, le parcours classique en milieu rural et périurbain, de même que dans de grandes villes de province, se fait auprès d'un médecin généraliste au 1<sup>er</sup> trimestre puis auprès d'une sage-femme ou d'un médecin généraliste, parfois d'un médecin gynécologue. L'accès aux centres spécialisés ne se fait qu'au 7<sup>ème</sup> ou 8<sup>ème</sup> mois.

Une consultation est généralement prévue lors du dépistage de la trisomie entre 11 et 13 SA + 6 jours. Il s'agit de l'échographie du premier trimestre couplée à l'information sur le dépistage de la trisomie 21. Celle-ci concerne l'examen de la clarté nucale réalisé par 93,9 % des femmes en métropole, 86,2 % des femmes dans les DROM [65].

Afin de repérer toutes les femmes séronégatives, le dépistage doit être proposé à toutes les 800 000 femmes. La mise en place d'un suivi particulier ne sera possible que pour les femmes séronégatives, soit 465 200 femmes [1,50] .

Comme beaucoup de femmes n'ont pas de consultation de début de grossesse aussi précoce que 7-11 SA et surtout à 6-7 SA, une partie des femmes enceintes ne pourront pas bénéficier d'un dépistage.

Les IgM persistent 1 à 18 mois. De plus, elles ne sont pas toujours présentes : une étude a montré que 4,7 % des femmes avec PIM n'avaient pas d'IgM [171].

<sup>8</sup> nombre de naissances en 2022 : 726 000

En 2022, des naissances au plus bas depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale - Insee Focus - 307

### Estimation des femmes pouvant être traitées et efficacité du traitement

Pour rappel, le traitement n'ayant pas montré d'efficacité sur les infections congénitales néonatales à CMV (résultats non significatifs de l'essai randomisé) et sur les séquelles (absence d'étude) (cf. critère « intervention thérapeutique »), seule l'efficacité sur la transmission materno-fœtale est prise en compte.

Selon l'étude de Shahar-Nissan, au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, bien que les objectifs de l'étude n'étaient pas de calculer des intervalles de temps, on constate dans cette étude que :

- si la séroconversion a lieu avant 5 SA, il n'y a aucune efficacité du traitement (résultats de l'étude de S-N)
- si la séroconversion maternelle à CMV a lieu entre 5 et 8-10 SA, les conditions optimales pour dépister, prévenir le passage transplacentaire et réaliser l'amniocentèse seraient réunies
  - o si le dépistage par sérologie maternelle est réalisé entre 7 et 11 SA
  - o **mais pas** si le dépistage a lieu au-delà (absence de données)
- si la séroconversion maternelle à CMV a lieu entre 10 et 11 SA et que le dépistage par sérologie maternelle a lieu entre 12 et 13 SA, les conditions optimales **ne sont plus réunies** pour dépister, prévenir le passage transplacentaire par un traitement et réaliser l'amniocentèse qui sera réalisée entre 21 et 25 SA.
- si la séroconversion maternelle à CMV a lieu à partir de 14 SA et au-delà, les conditions **ne sont plus réunies**. Les conséquences graves de ces PIM plus tardives sont plus rares et cet écueil ne devient plus un problème.

Ces situations sont toutes étudiées en cas de réalisation du dépistage par sérologie maternelle CMV postérieure à la PIM. Dès que la séroconversion a lieu après le dépistage, la PIM ne peut être repérée.

### Conclusion de l'analyse du critère : « durée de la phase pré-clinique »

On manque de données valides, issues de cohortes représentatives, pour estimer la durée des différentes phases de l'infection et la variabilité de ces durées en fonction de la période de contact avec le virus. On manque aussi d'information sur le lien éventuel entre durée de la phase latente et gravité des conséquences. Les études utilisées pour cette analyse sont biaisées dans leur recrutement [189] et à la prise en compte de leurs résultats limite la portée de ces derniers.

Enfin, on manque d'études comparant l'évolution d'enfants infectés à la naissance à celle d'enfants non infectés.

Théoriquement, pour qu'un dépistage ait un intérêt, il faudrait que les PIM soient détectées avant 13 SA pour permettre 7 semaines de traitement au moins jusqu'à l'amniocentèse. Au-delà les PIM sont moins souvent à l'origine de séquelles graves de l'infection congénitale à CMV et le traitement aurait moins d'intérêt. D'après l'histoire naturelle de l'infection à CMV et les données disponibles dans l'étude de Shahar-Nissan *et al.*, il existe des arguments pour penser que l'intervention devrait débuter dans un délai maximum de 8 semaines après l'infection maternelle. Un dépistage systématique à 6-7 SA justifierait de toucher un maximum de femmes. Il est difficile à ce jour de connaître le taux de femmes qui pourrait en bénéficier. L'absence de temps formalisé à cette période ou encore un taux incompressible de diagnostic plus tardif des grossesses risque d'induire

une pénétrance du test hétérogène et potentiellement insuffisante. Un dépistage à partir et au-delà de 12 SA n'aura plus d'utilité.

Or, actuellement, dans la pratique, il s'écoule au mieux 3 à 5 semaines entre la contamination par le CMV et le moment où on pourrait mettre en route le traitement. C'est le temps nécessaire à la séquence : premier recours médical, apparition puis détection des anticorps, confirmation diagnostique, et consultation spécialisée.

**Au regard de ces algorithmes, la fenêtre de traitement est très limitée.**

Ces délais ne sont par ailleurs pas compatibles avec les autres prises en charge de la grossesse. Actuellement, la majorité des examens : bilan de déclaration, dosage des marqueurs biologiques pour le dépistage de la trisomie 21 se font au décours de l'échographie du premier trimestre entre 11 et 13 SA et 6 jours. Ce temps est par ailleurs relativement formalisé dans la prise en charge des femmes.

Certaines patientes sont vues plus tôt dans la grossesse avec un bilan biologique (dosage de béta-hCG ou éléments du bilan de déclaration) et/ou une échographie de datation. Aujourd'hui, ce bilan va plutôt à l'encontre des règles de bonne pratique. Une échographie précoce n'est pas justifiée. Toutefois ces consultations précoces sont un moment privilégié pour donner des informations et des conseil hygiéno-diététiques précocement.

De plus, l'adhésion à un programme de dépistage est variable selon les femmes. Dalmartello [31] montre une moins bonne participation aux tests de dépistage durant la grossesse lorsque la 1<sup>ère</sup> consultation est tardive (OR = 1,20 à 1,66 si réalisée au 1<sup>er</sup> trimestre et 1,6 à 5,88 au 2<sup>ème</sup> trimestre). Les divers retards pouvant survenir dans la population générale (retard de suivi, de déclaration de grossesse, etc.) pourraient conduire à une mise en œuvre tardive du traitement et donc à un impact négatif sur son efficacité.

Les pratiques professionnelles sont variables selon les habitudes ou les centres, et au sein d'un même centre. (Exemple : 17-19 SA ou 20-22 SA pour amniocentèse ; poursuite ou non du traitement après amniocentèse négative ou positive, information aux femmes ; accord parental clair ou non, etc.). La faisabilité du dépistage est problématique, et la mise en œuvre complexe.

**Au total, la fenêtre d'opportunité d'intervention thérapeutique est donc très courte. Il reste de nombreuses incertitudes par manque de connaissance sur l'efficacité du traitement et la période cible. En pratique clinique de routine, la majorité des primo-infections maternelles par le CMV pourrait ne pas être détectée à temps pour la mise en œuvre d'une intervention efficace. La faisabilité est problématique et le dépistage devra se confronter aux difficultés pratiques actuelles du système de santé. Du fait de la rareté du nombre de séquelles graves au regard de la fréquence de l'infection à CMV, le dépistage ne pourra avoir un impact que limité.**

## 2.6 Critère « acceptabilité du dépistage » : acceptabilité d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse : le programme de dépistage doit être acceptable pour toutes les femmes de la population cible (et leurs conjoints)

Cette acceptabilité concerne :

- L'acceptabilité du test [9], des méthodes d'investigation et de traitement efficaces qui donnent de meilleurs résultats si l'affection est détectée avant qu'elle ne devienne symptomatique.

- L'acceptabilité du programme de dépistage : l'ensemble du programme (test, diagnostic, traitement, intervention) est cliniquement acceptable par la famille et les professionnels de santé
- L'acceptabilité par la population
- L'accès au dépistage doit être garanti pour toute la population
- L'éthique :
  - Les principes d'autonomie et de confidentialité doivent être garantis
  - Une information éclairée doit être délivrée pour expliquer les conséquences du dépistage de la maladie recherchée, et de son traitement/prise en charge afin que le patient puisse donner son consentement
  - Le dépistage ne se justifie que s'il y a un bénéfice « direct » pour l'enfant.

**La sensibilisation des parents par la connaissance et la prise de conscience sont des préalables nécessaires à la mise en place de comportements de prévention à l'exposition au CMV par les femmes pendant la grossesse et du dépistage.** À l'heure actuelle, ces comportements d'hygiène constituent la stratégie la plus éprouvée pour prévenir l'infection maternelle. **L'information sur le CMV manque.** Avant de répondre à une enquête publiée en 2022, 85 % des 357 femmes interrogées n'avaient pas entendu parler du CMV congénital [218]. Une étude de 2019 incluant 726 femmes montrait un niveau de connaissances similaire chez les femmes ayant été enceintes et chez celles ne l'ayant jamais été [219]. À Rome, entre novembre 2018 et février 2019, 20 % des 296 femmes enceintes interrogées (52 % de nullipares) n'avaient jamais entendu parler du CMV, 25 % connaissaient au moins une mesure de prévention et seulement 8 % connaissaient toutes les mesures de prévention [220].

Selon l'Enquête Nationale Périnatale de 2021 [65], seulement 16 % des femmes ont déclaré avoir reçu des conseils pour limiter la transmission du CMV. Ce sujet a été abordé dans le critère « prévention primaire » et ne sera pas développé ici.

### 2.6.1 Acceptabilité de la sérologie CMV et de la procédure de dépistage

L'acceptabilité du premier test lui-même, c'est-à-dire la sérologie maternelle du CMV est bonne. En pratique, elle est déjà proposée par certains praticiens. En 2011, 25 % des femmes étaient dépistées CMV avec des variations régionales importantes (44 % de dépistage en Île de France contre 19 % hors Ile de France).

Selon une étude réalisée en 2017 à la foire du Minnesota, 96 % des femmes pensaient que le dépistage devrait être proposé aux femmes enceintes, et 77 % ont indiqué qu'elles choisiraient elles-mêmes le dépistage prénatal si elles étaient enceintes à l'avenir, immédiatement après avoir reçu une information sur l'incidence et les risques du CMV et du cCMV. Les femmes n'ayant jamais été enceintes était plus nombreuses que celles ayant été récemment enceintes à se déclarer tout à fait d'accord avec le fait que le dépistage anténatal devrait être proposé (respectivement 55 % vs. 40 %) [219].

En Italie [31] (province de Trente), le dépistage chez les femmes enceintes est en augmentation (75,4 %, passant de 59,6 % en 2007 à 95,6 % en 2014). Cette augmentation survient alors que le test n'est pas pris en charge. Le dépistage est mieux réalisé si première grossesse (OR (absence de test) = 0,89 [0,85-0,94]), mais moins réalisé entre 26 et 30 ans (OR (absence de test) = 1,31 [1,13-1,51]) ; chez les femmes étrangères (OR (absence de test) = 1,53 [1,44-1,63]) et le faible niveau d'étude (OR (absence de test) = 1,65 [1,53-1,78]) et la prise en charge tardive durant la grossesse.

Une étude canadienne observationnelle, prospective, monocentrique [148], réalisée en 2019, a conclu que les 3/4 des 234 femmes interrogées entre 11 et 16 SA n'étaient pas conscientes du

risque d'infection par le cCMV. Une fois informées, le même pourcentage de femmes (74,4 %, [68,8–80 %]) a répondu qu'elles choisiraient de faire un dépistage sérologique du CMV. À noter que 17,1 % (n = 40) ne savaient pas ou n'ont pas répondu lorsqu'on leur a demandé si elles voulaient un dépistage du CMV. De plus, 70,9 % (n = 166) avaient une attitude positive envers le dépistage sérologique du CMV pendant la grossesse tandis que 20,9 % (n = 49) étaient neutres et 7,3 % (n = 17) avaient une attitude négative. Les participantes qui déclaraient choisir le dépistage du CMV étaient statistiquement plus anxieuses à propos du CMV, percevaient l'infection à CMV comme plus grave et se sentaient plus à risque d'infection au CMV que le groupe de femmes qui ne souhaitaient pas le dépistage.

Une autre étude [221] : parmi 200 participants recrutés à Singapour, 20 % connaissaient le CMV, 62 % souhaitaient avoir la possibilité de faire un dépistage prénatal du CMV et 72 % souhaitaient se faire dépister.

Toutefois les associations de patientes constatent des divergences de réponse des personnels soignants face à des résultats de dépistage sérologique, responsables d'incertitudes pour les patientes. Les femmes font souvent de nombreuses analyses en même temps et ne réalisent le problème qu'en recevant les résultats, qu'elles ne comprennent pas la plupart du temps. Après un résultat positif, certains soignants sont assez factuels et rassurants, tandis que d'autres vont insister sur les risques pour l'enfant en instillant une incertitude. La plupart des femmes ne se posent pas de question face à un résultat négatif, sauf en cas de trace d'infection ancienne, lorsqu'elles ont besoin d'être rassurées. Le résultat négatif n'implique donc pas nécessairement une absence d'explications, en particulier sur les mesures d'hygiène. Les informations à propos du CMV étant trop rares et inégales, le dépistage systématique est également vu comme un moyen d'information et de transfert de connaissances à propos des mesures de prévention.

On notera que dans toutes ces études une minorité de femmes ne souhaitent pas avoir recours au test de dépistage.

Cette attitude, dictée parfois par une incompréhension, mais souvent par un choix délibéré et un moindre sentiment d'anxiété, souligne la nécessité de l'information et du libre choix. Toutefois, si un dépistage est proposé, la proportion de femmes désirant le faire était abaissée. Le dépistage devrait être proposé à l'issue d'une information claire et éclairée sur les risques et les conséquences, ainsi que sur les moyens de prévention existants.

### « De l'intention à l'action »

L'ancrage des habitudes, une information récente qui n'a pas le temps d'être assimilée avant le changement comportemental, l'information noyée dans une somme importante d'informations constituent des limites à un changement réel et/ou systématique de comportement. Ainsi, la couverture nationale d'autres dépistages est à peine au-dessus de 50 % après plus de 30 ans de mise en œuvre (ex : dépistage du cancer du col de l'utérus et dépistage organisé du cancer du sein) Il semble important d'évaluer et/ou de co-construire avec les associations d'utilisateurs la communication qui favorisera la réalisation d'un dépistage consenti et éclairé.

Un effort d'information en s'assurant de la bonne compréhension est nécessaire afin d'expliquer clairement les conséquences d'une sérologie de dépistage sur le suivi de la grossesse.

## 2.6.2 Acceptabilité du traitement

L'acceptabilité par les femmes du traitement par valaciclovir [5] a été de 98 % après avoir été adressées dans une équipe spécialisée française. Cet excellent taux ne doit pas masquer que ces

patientes sont certainement les plus motivées et pro-actives puisque sont prises en charge après avoir été adressées depuis toute la France. L'information sur le taux de refus du valaciclovir n'est pas connue.

En comparaison dans un essai randomisé sur les HIG [194], interrompu au bout de 8 ans en raison d'un rythme d'inclusions trop faible, 86 % des femmes avec séroconversion CMV pendant la grossesse ont accepté le traitement expérimental par immunoglobulines

Selon les associations de patients, la lourdeur du traitement régulièrement proposé (valaciclovir), le manque d'explications en particulier sur les effets indésirables, le fait de prendre de nombreux comprimés chaque jour, pendant quatre ou cinq mois, la survenue d'effets secondaires chez les mères peut entraîner une difficulté à adhérer à ce traitement, en rendant la grossesse ou le quotidien difficile. Les femmes ne vont pas arrêter un traitement qu'elles vivent mal alors que ça va protéger le bébé, mais la grossesse va être difficile. L'information raccourcie que « le traitement va sauver leur enfant » peut conduire à ce que les mesures de prévention ne soient plus suivies. Le risque est que le traitement soit considéré comme évitant l'infection elle-même. De même, la possibilité d'une réinfection est très peu connue. L'absence d'AMM n'est pas satisfaisante et les femmes recevant le traitement CMV ne semblent pas en être informées. Au contraire, le traitement est largement promu en ce moment, ce qui donne parfois le sentiment d'une promotion commerciale. Il est indispensable de s'interroger sur la réaction des usagers si un problème survient sur ce traitement présenté comme la panacée dans des articles manquant parfois quelque peu de nuances.

Les conclusions des études sont toutes en faveur de changements comportementaux pour mettre en œuvre des mesures préventives d'exposition au CMV et de la mise en place d'un dépistage systématique chez les femmes. Toutefois, l'acceptabilité de la suite du dépistage (traitement, amniocentèse, etc) est différente celle d'une sérologie complète (cf. supra).

### 2.6.3 Acceptabilité des professionnels

Systématiser un dépistage au premier trimestre impliquerait de très nombreux professionnels.

En France, comme dans plusieurs pays, une sérologie CMV est prescrite aux femmes par certains praticiens, malgré l'absence de préconisations dans ce sens jusqu'à présent. Les prescriptions de sérologie CMV ont d'ailleurs significativement augmenté, passant de 5,8 % en 2000 à 22 % en 2003 ( $p < 0,001$ ) [28]. En 2011, 25 % des femmes étaient dépistées pour le CMV avec des variations régionales importantes (44 % de dépistage en Île de France contre 19 % hors Île de France)[222]. Depuis, une étude réalisée en France dans le cadre d'une thèse [151], entre septembre 2022 et janvier 2023, auprès de 936 participants soit un peu moins de 3 % des praticiens en exercice (75,4 % de sages-femmes, 21,8 % de gynécologues/obstétriciens, et 2,8 % de médecins généralistes) a montré que (28 %) 262/936 participants rapportaient réaliser une sérologie CMV. Celui-ci était plus souvent pratiqué si c'était un gynéco-obstétricien (38,2 %), qu'une sage-femme (25,4 %) ou un médecin généraliste (19,2 %). Pourtant, selon les associations de patientes, les femmes consultent un spécialiste plus tardivement durant la grossesse, il est donc tout à fait possible que des prescriptions de dépistage soient effectuées au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre.

Il peut sembler plus facile pour le soignant de prescrire une sérologie car cet acte est plus rapide que de donner des conseils ou de chercher des sites à conseiller et des brochures dans un temps de consultation insuffisant [132,133]. De plus les professionnels sont conscients que la masse d'informations données en début de grossesse ne sont pas toutes intégrées, avec deux types de femmes opposées : celles qui appliquent toutes les recommandations de manière drastique ou au contraire celles qui abandonnent les mesures de prévention [223].

Or, un dépistage systématique, s'il paraît acceptable par les femmes et les professionnels de santé ne peut pas se résumer à identifier des situations de séroconversion maternelle à CMV. S'il veut être efficace, il nécessite la poursuite de la prévention pour les femmes séronégatives et implique donc que les professionnels de santé renouvellent et s'assurent de la compréhension des mesures comportementales de prévention.

Les associations de patients signalent qu'il y a peu d'informations relayées.

Le manque d'informations au cours de leur grossesse représente des occasions manquées de réduire le risque de contracter une infection à CMV pendant la grossesse [224].

La question de l'acceptabilité des professionnels peut être aussi évoquée à partir d'une étude française [97], même si ce travail, a été réalisée dans les DROM (densité médicale inférieure à la métropole) et que l'étude a concerné le dépistage de l'infection congénitale, plusieurs écueils ont été relevés par l'équipe. Ces écueils montrent l'importance de connaître réellement les difficultés d'acceptabilité potentielles d'un programme de dépistage, avant toute mise en œuvre systématisée, y compris quand les examens de dépistage sont simples. En effet, le dépistage (par PCR salivaires et urinaires) a été proposé à 22 % (Mayotte) et 44 % (Ile de La Réunion<sup>9</sup>) des naissances en raison du temps nécessaire aux professionnels pour expliquer et les problèmes de langues. Les refus du prélèvement par les parents ont été peu nombreux (moins de 1 % : 7/1 042), mais la confirmation des tests salivaires positifs par les PCR urinaires a été plus difficile à obtenir (environ les 2/3 des parents ne sont pas revenus que ce soit à Mayotte ou à La Réunion). De plus, après une enquête d'opinion auprès des soignants (9 professionnels), le temps passé pour convaincre les familles a été considéré comme acceptable par 56 % des soignants et le dépistage a été considéré comme globalement pertinent par 67 % d'entre eux.

Au Japon [225] alors que la sensibilisation au sujet du CMV était élevée chez les pédiatres (97,6 %) et les obstétriciens (97,1 %), les connaissances correctes des voies de transmission potentielles n'était pas très élevées, même parmi les pédiatres. De plus, 52,5 % des obstétriciens prescrivaient le dépistage des anticorps chez les femmes enceintes dans leur pratique réelle.

En France, les sociétés savantes de la périnatalité n'ont pas émis de préconisations récentes sur le dépistage du CMV au cours de la grossesse.

L'acceptabilité pour la société est abordée dans le critère « acceptabilité des professionnels et du système de santé ».

#### 2.6.4 Acceptabilité du programme dans son ensemble

Aucune étude n'a rapporté l'acceptabilité d'un programme de dépistage des PIM durant la grossesse. Le contenu de l'information donnée ou à donner joue sur l'acceptabilité par les femmes comme les professionnels. Les nuances à apporter sont complexes et il n'est pas certain que l'acceptabilité serait la même après avoir exprimé cette complexité. Toutefois de manière indirecte, il est possible d'estimer cette acceptabilité.

Au vu des activités des laboratoires de virologies et des données des CPDPN, on constate que le dépistage est en augmentation en France, malgré les recommandations de non dépistage. Cette augmentation est en grande partie liée à la communication au grand public et aux professionnels de santé portée par des équipes spécialisées.

---

<sup>9</sup> Mais à l'île de La Réunion, ce dépistage a été arrêté en raison de la pandémie de Covid-19.

Le nombre de diagnostics sur liquide amniotique (LA) ou sang fœtal à la recherche de CMV a plus que doublé depuis 2002, passant de 2,28 ‰ à 5,36 ‰ en 2022. Parallèlement, le taux de positivité du LA après échographie fœtale évocatrice et de 4,3 % en moyenne et reste stable avec un minimum à 3,3 % en 2021 et un maximum à 6 % en 2018. Cette diminution du pourcentage de tests positifs est révélatrice d'une recherche de CMV liée à un dépistage plutôt que d'un diagnostic (voir [annexe 12](#) sur les données des CPDPN et des laboratoires de Virologie).

On retrouve cette augmentation du dépistage en Italie [31].

Toutefois, l'acceptabilité d'un programme dans son ensemble est plus difficile. Dans un essai randomisé sur l'efficacité d'un traitement durant la grossesse [193], avec des équipes calibrées pour faire de la recherche clinique et des moyens importants, presque la moitié des femmes éligibles ne sont pas incluses, pour des raisons variables mais dont certaines sont fréquemment retrouvées dans la pratique clinique habituelle (cf. *flowchart* (diagramme de flux)).

De même, dans un essai randomisé sur les mesures d'hygiène [226] (cf. critère « prévention primaire »), parmi les 1 224 femmes éligibles (après exclusion des femmes multipares ou avec un enfant de plus de 3 ans, non concernées par cet essai), plus de la moitié n'ont pas participé à l'étude pour refus, barrière de la langue, refus de prélèvement ou autres (n=628, soit 51,3 %).

Ces deux exemples révèlent les difficultés inhérentes liées à l'acceptabilité réelle d'un programme.

Les associations de patients militent en faveur de consultations longues de début de grossesse afin d'expliquer l'ensemble du parcours et les examens proposés, permettant aux parents de se positionner sur ceux qu'ils acceptent et ceux qu'ils refusent. En France, la première consultation de grossesse ne peut pas continuer à accumuler des sujets, de plus en plus complexes et exigeant des nuances, alors même que la femme commence à peine à formuler l'idée d'avoir un bébé. La temporalité reste une réelle difficulté.

Le programme doit être expliqué aux femmes. L'information est souvent le parent pauvre des programmes de dépistage, car l'accent est mis sur la connaissance des professionnels, sans s'intéresser au transfert d'information. Par exemple, les associations expliquent que peu de femmes ont accès aux documents autour du dépistage de la trisomie 21. En découle une rupture d'équité entre les femmes systématiquement dépistées, parfois sans même leur avoir fourni d'explication, et celles qui ne sont pas dépistées. Un dépistage systématique devrait donc être accompagné de recommandations sur ce qu'il faut faire précisément et surtout sur les informations précises à délivrer aux femmes. Les femmes, chez qui une infection à CMV est détectée au premier trimestre, sont très inquiètes. Celles qui se rendent sur le forum ou s'adressent aux associations sont celles qui n'ont pas obtenu toutes les réponses à leurs questions, ou qui ont de nouvelles questions, alors qu'elles ne peuvent pas rappeler leur professionnel, non disponible.

Selon les associations, l'information factuelle limite l'inquiétude, de même que la quantification absolue du risque (et non relative) -c'est-à-dire expliquer le nombre de cas et non le rapport parmi 100 000 naissances- et la description précise des risques et des effets, avec des pourcentages. Dans tous les parcours, le refus doit être pris en compte, ce qui implique un descriptif clair et précis des situations. La question des femmes qui n'avaient pas bénéficié d'un dépistage pour de précédentes grossesses alors qu'elles sont dépistées pour la grossesse suivante doit être prise en compte.

Les conséquences délétères d'un dépistage positif, étant donnée la faible incidence des séquelles liées à une infection congénitale à CMV [227] (asymptomatique en particulier), le dépistage peut être considéré comme une odyssee expérimentale en raison des tests supplémentaires. On peut retrouver les mêmes interrogations que lors d'un dépistage néonatal positif. Les parents peuvent ressentir une anxiété accrue et/ou commencer à considérer leur enfant comme malade. Le

sentiment que leur l'enfant est vulnérable, peut avoir des effets néfastes durables sur la relation parent-enfant ; le parent peut faire preuve d'une inquiétude excessive et l'enfant peut développer des symptômes qui renforcent ces anxiétés. Les familles dont la dynamique est conforme au syndrome de l'enfant vulnérable ont des inquiétudes excessives quant à la santé de l'enfant. Cela entraîne une surutilisation des services de santé, avec des visites fréquentes aux soins primaires ou aux soins d'urgence pour des problèmes de santé mineurs.

### 2.6.5 Les conséquences d'un dépistage en ce qui concerne les IVG et IMG

Après un résultat positif, il est possible que l'anxiété augmente les décisions d'IVG ou d'IMG. Cette augmentation a été montrée en Israël par exemple [228,229]. Les associations de patientes notent que les étapes techniques de la prise en charge de la grossesse sont de plus en plus nombreuses, ne permettant pas de s'interroger sur les sujets éthiques (ex. dépistage de la trisomie 21). Concernant le CMV, le traitement, de plus, suscite des questions (en termes d'efficacité et de sécurité ; cf. critère « intervention thérapeutique ») et on peut craindre que le niveau d'angoisse des femmes enceintes soit accentué par ces questions. La technicité augmente l'incertitude sans apporter de réponse. Ces problématiques sont d'ores et déjà soulevées par les dépistages et le suivi existant au cours de la grossesse. Selon les représentants des usagers, en l'absence d'une amélioration de l'information, le stress et l'anxiété des femmes enceintes augmenteront fortement après un résultat positif du dépistage CMV, alors qu'ils sont déjà particulièrement élevés.

Pour estimer cette problématique en France, les données de l'Agence de la biomédecine (ABM) ont été prises en compte.

Au sein des données de l'ABM, les attestations de particulière gravité délivrées par les CPDPN en vue d'une IMG pour motif fœtal pour CMV représentent en 2019, 2020 et 2021 respectivement 83,6 %, 80,3 % et 85,1 % des IMG dans un contexte d'infection. Pour les années antérieures, il n'est pas possible de distinguer la part du CMV parmi les IMG dans un contexte d'infection dans les données des CPDPN. L'analyse a donc été faite, d'une part sur les données du CMV seules, d'autre part sur les données des IMG dans un contexte d'infection, en posant l'hypothèse que le CMV représentait 80% des infections avant 2019.

De plus, l'amélioration continue de la qualité des données de l'ABM a conduit à affiner les indicateurs et à diminuer la part des données manquantes concernant les issues de grossesses. Ainsi une évolution d'un nombre d'IVG peut être liée à un meilleur de cette information.

En particulier jusqu'en 2016, l'information n'était recueillie pour certaines situations (grossesses n'ayant pas fait l'objet d'une demande d'IMG de la part des femmes).

Ces IMG ont surtout lieu en seconde partie de grossesse puisque, sur les échographies fœtales, il ne peut y avoir de conséquences visibles de l'infection fœtale sur le développement cérébral que tardivement (cf. chapitre 2.1.9 « facteurs pronostiques »). Entre 2019 et 2021, les 154 attestations pour IMG fœtale pour CMV sont délivrées dont 132 après 22 SA (71 %) ; celles pour « autres infections » sont plus précoces ( $p=0,046$ ). (Tableau 3)

**Tableau 3 : Nombre d'IMG selon les semaines d'aménorrhée et le type d'infection (données ABM)**

		≤ 14SA	15-21SA	22-27SA	28-31SA	≥ 32SA	Total
2019	Infection	3	9	24	22	15	73
	dont CMV	1	8	19	19	14	61
2020	Infection	0	10	34	6	16	66
	dont CMV	0	7	25	6	15	53
2021	Infection	1	7	20	8	11	47
	dont CMV	1	5	17	6	11	40

Après un dépistage de l'infection maternelle du CMV, et confirmation diagnostique sur un prélèvement du liquide amniotique, et une PCR positive, le dossier est présenté pour discussion au CPDPN à la demande de la femme et si elle le souhaite de l'autre membre du couple. Le CPDPN évalue la gravité de l'affection fœtale au regard des informations biologiques, et échographiques afin de délivrer ou non une attestation de particulière gravité, en concertation avec la femme et si elle le souhaite l'autre membre du couple, qui ouvre la possibilité à une IMG.

Selon les associations de patientes (cf. chapitre 2.6 introduction ; 2.6.1 « acceptabilité de la sérologie et de la procédure de dépistage » ; « de l'intention à l'action » ; 2.6.4 « acceptabilité du programme dans son ensemble »), en l'absence de signes déjà visibles d'infections graves du fœtus, il est très peu probable qu'un CPDPN délivre l'attestation de particulière gravité pour motif fœtal ; à l'exception de certaines situations très spécifiques, par exemple une pathologie psychiatrique anxieuse majeure, qui peuvent conduire à la délivrance d'une attestation pour motif maternel.

De manière générale, l'interruption de grossesse au motif que la poursuite de la grossesse met en péril grave la santé de la femme, est encadrée par la loi de bioéthique et reste une situation exceptionnelle. Une attestation de particulière gravité autorisant l'IMG pour motif maternel a été délivrée pour 1 % des femmes dont le dossier a été examiné durant la grossesse quelle que soit l'indication ; cet indicateur demeure stable sur les 5 ans (source Agence de la biomédecine).

Les « refus d'IMG » ou « la non délivrance d'une attestation en vue d'une IMG, lorsque la pathologie fœtale est considérée comme curable ou ne comportant pas une particulière gravité », sont alors possibles. Les couples peuvent décider, malgré tout, d'interrompre la grossesse (IVG si grossesse avant 14 SA ou avant 16 SA depuis 2022) ou de s'adresser dans un autre centre ou à l'étranger (si la grossesse est plus avancée, au-delà du délai légal).

La littérature n'apporte pas à ce jour d'éléments robustes sur le nombre et les critères de décisions des femmes qui interrompent précocement leur grossesse en dehors du cadre des CPDPN.

Au sein des CPDPN, on retrouve les situations suivantes :

D'après les recueils des CPDPN transmis par l'ABM :

- Concernant les grossesses interrompues dans un contexte de CMV, les données sont limitées aux années 2019-2021 :
  - o un total de 195 interruptions a été enregistré,
  - o dont 154 attestations de particulière gravité en vue d'une IMG, délivrées après décision concertée entre les couples et les équipes des CPDPN,

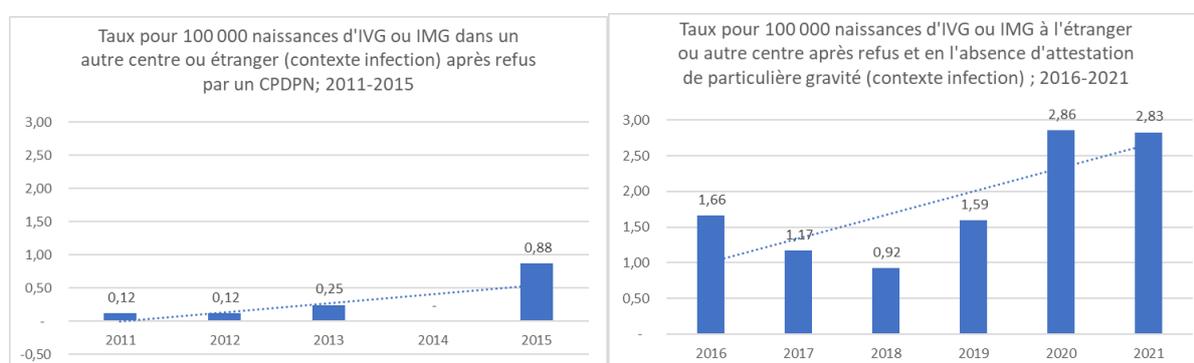
o et 41 interruptions à la demande des couples, incluant 38 IVG dont 11 après non-délivrance d'une attestation de particulière gravité et 3 IMG dans un autre CPDPN ou à l'étranger (en effet, « la femme, lorsqu'elle le souhaite, peut solliciter l'avis d'un second CPDPN ». La délivrance de l'attestation est réalisée à un moment précis de la grossesse. Ainsi, si le pronostic est favorable ou d'évolution incertaine au moment où l'attestation n'est pas délivrée par un CPDPN, une attestation peut être délivrée ultérieurement après évolution de la grossesse.).

- Concernant les grossesses interrompues dans un contexte d'infection sans précision sur la nature de l'agent pathogène (dont une majorité attendue pour CMV), les données sont disponibles depuis 2011 :

o 40 interruptions (par IVG ou IMG dans un autre CPDPN ou à l'étranger) ont été notifiées dans les 8 premières années, de 2011 à 2018

o Puis 54 interruptions dans les 3 dernières années, de 2019 à 2021, dont 12 après non délivrance d'une attestation de gravité par un CPDPN; ces 54 cas incluant les 41 interruptions dans un contexte de CMV décrits supra

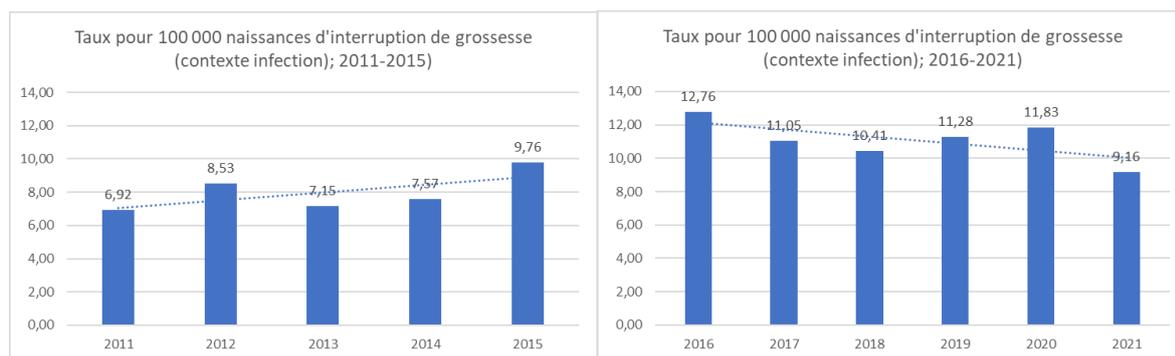
Toutefois la notion d'IVG ou d'IMG, en l'absence de délivrance d'une attestation de particulière gravité par les CPDN (refus ou IMG à l'étranger) a été recueillie de façon différente selon les années (séparément ou ensemble). Si on se limite aux années 2016-2018 (en 3 ans), 29 IVG-IMG ont été recensées et 54 en 2019-2021 (en 3 ans), soit presque le double.



**Figure 8 : taux (pour 100 000 naissances vivantes) d'IVG et d'IMG dans un autre centre, dans un contexte d'infection (dont le CMV), après « refus » ou « non délivrance d'une attestation de particulière gravité » par un CPDPN, entre 2011 et 2015 et entre 2016 et 2021.**

Les taux d'IMG pour infection fœtale et signes de gravité restent stables depuis 2007 : en moyenne 8,64 pour 100 000 (extrêmes : 6,33 et 11,52). On note une diminution non statistiquement significative des IMG dans un contexte d'infection en 2021 (6,33 pour 100 000 ;  $p=0,06$ ) et en cas de CMV (5,39 pour 100 000 ;  $p=0,12$ ) ; ceci peut être liée au Covid-19 et aux mesures barrières (cf. critère « prévention primaire » et les études citées).

Au total, le taux d'interruptions de grossesse dans un contexte d'infection augmente depuis 2011 ( $p=0,00011$ ) (cf. figure 9). Les IVG dans un contexte d'infection sont responsables de cette augmentation.



**Figure 9 : taux d'interruptions de grossesse (ensemble des IMG et IVG+ IMG dans un autre centre ou à l'étranger) dans un contexte d'infection pour 100 000 naissances, entre 2011 et 2015 puis entre 2016 et 2021.**

Les issues péjoratives : entre 2019 et 2021, le nombre de morts fœtales in utero (MIU) (n= 18) ou de mortalité néonatale précoce entre J0 et J7 (n=3) ou tardive entre J7 et J28 (n=6) pour une infection à CMV noté par les CPDPN reste notable : soit 1,16 pour 100 000 naissances. Dans un contexte de l'ensemble des infections totales, ce taux de MIU, mortalités néonatales précoce ou tardive est de 3,21 pour 100 000 entre 2019 et 2020 (et 2,76 depuis 2016). La proportion de MIU et mortalité précoce ou tardive pour CMV parmi les infections (36 %) est bien inférieure à la proportion des dossiers CMV parmi les dossiers dans un contexte d'infection (plus de 80 % sont du CMV). Il n'est pas possible de connaître l'évolution des enfants ni des éventuelles séquelles à partir des rapports de l'ABM.

## Conclusion

Depuis 15 ans, le taux observé de délivrance d'une attestation de particulière gravité en vue d'une IMG dans un contexte d'infection (dont le CMV) est de 8,64 pour 100 000 naissances. Dans les 3 dernières années (2019-2021), ce taux est de  $8,33 \times 10^{-5}$  dont 80 à 85 % sont pour une infection à CMV (taux =  $6,90 \times 10^{-5}$ ).

Entre 2019 et 2021, le taux d'interruptions de grossesse (IVG+IMG) pour CMV est de 8,74 pour 100 000 naissances (celui dans un contexte d'infection (toute infection confondue) est de 10,76). Ce taux est nettement supérieur au nombre attendu d'infections à CMV avec séquelles graves qui est de 2 à 5 pour 100 000 (cf. chapitre 2.1.6 « Gravité et fréquence des séquelles liées au CMV congénital (cCMV) »).

La variabilité de l'expression clinique et la dissociation entre imagerie et séquelles à la naissance conduit à une décision en contexte d'incertitude (cf. chapitre 2.1.9 « facteurs pronostiques »).

**Il persiste des MIU et des décès néonataux dans un contexte d'infection à CMV.**

Il est constaté un nombre important et en augmentation des IVG et IMG pratiquées après diagnostic de CMV et après refus ou non délivrance d'une attestation de particulière gravité par les CPDPN. Cette évolution est difficile à interpréter compte tenu des limites du recueil (sources, indicateurs, données manquantes) et des efforts en matière d'amélioration continue de la qualité des données de l'Agence de la biomédecine. Toutefois, cette augmentation interroge car, selon les données de la littérature et les associations de patientes, le stress des couples après diagnostic de CMV peut conduire à une interruption de grossesse.

## 2.6.6 Les issues de grossesse au Registre du handicap et de l'enfant et Observatoire périnatal.

Le Registre du Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal (Rheop) enregistre les morts fœtales et les interruptions de grossesse depuis 1988 soit 679 897 naissances domiciliées cumulées entre 1988 et 2021. Les données sont recueillies à partir des cahiers d'accouchement des maternités qui complètent les données des CPDPN. Les causes des grossesses interrompues naturellement ou volontairement sont détaillées dans le tableau en [annexe 12](#). Depuis 1988, toute pathologie confondue, 8079 morts fœtales et IMG ont été repérées, soit 2599 morts fœtales (soit 3,8 ‰ naissances totales), 160 IMG avant 22 SA (4,6 ‰) et 2320 IMG après 22 SA (3,4 ‰). L'augmentation des IMG entre 1988 (3,9 ‰) et 2020 (11,4 ‰) est significative.

Parmi celles-ci, 56 l'ont été pour CMV = 0,08 ‰, avec 10 morts fœtales (= 0,4 % des MF), 5 IMG avant 22 SA (= 0,02 % des IMG) (dont 2 probables IVG (12 et 13 SA) et 41 après 22 SA (= 1,7 % des IMG tardives) (la plupart des données renseignées pour IMG après 31 SA). Ce taux d'IMG est stable sur la période étudiée.

À noter que des IMG ont été pratiquées avec d'autres pathologies associées au CMV : 1 IMG pour hypoplasie pulmonaire et PCR amniotique négative, 1 pour corps calleux fin, et 2 pour autre cause et CMV.

### Les IMG dans la littérature

L'augmentation des IMG est notée comme une conséquence néfaste de la mise en route d'un dépistage comme cela a été observé en Israël ou en Italie [229,230] lors de dépistage hors recommandation [231].

Une modélisation [50] s'appuyant sur la littérature et les données de l'Agence de la biomédecine (ABM), avait montré que le dépistage en France serait suivi d'une augmentation du nombre d'interruptions de grossesse, dont une partie concernant des fœtus sans signe d'infection ou de gravité, et cela sans diminution notable du nombre de séquelles liées à l'infection congénitale par le CMV.

Ce risque d'interruption de grossesse sur simple diagnostic de PIM sans évaluation de l'infection et de la gravité chez le fœtus a été retrouvé en Israël. Weil *et al.* [21] évoque un dépistage du CMV fréquent, hors recommandation. Après dépistage et découverte d'une PIM, 5,9 % des grossesses sont suivies d'un avortement (spontané ou IVG/IMG), alors qu'en l'absence de dépistage 1,3 % des grossesses ont donné naissance à un enfant vivant ( $p < 0,0001$ ), soit 4,5 fois plus de grossesses interrompues (OR = 4,5 [2,5-8,6]). D'après les auteurs, une partie de ces interruptions de grossesse sont probablement justifiées par une atteinte fœtale avérée, mais pour d'autres la crainte de malformations en est à l'origine [230,232]. Dans ce même pays, la publication de ne pas recommander le dépistage généralisé a permis de réduire le nombre d'IMG injustifiées, selon les auteurs [229].

### Conclusion de l'analyse du critère « acceptabilité du dépistage »

Au total, aucune étude n'a étudié l'acceptabilité du programme dans son ensemble. La participation aux études randomisées sur des femmes dépistées est révélatrice des difficultés possibles, puisque près de la moitié des femmes ne réalisent pas toutes les étapes du dépistage. Si les tests de dépistage sont facilement acceptés par les couples, ceux-ci les ont souvent mêlés à d'autres tests, sans que les couples connaissent les implications des résultats. Les informations fournies par les professionnels sont inégales et sources d'inquiétude majeure pour les femmes. Ces inquiétudes perdurent tout au long de la grossesse et même au-delà et perturbent la relation

parents – enfants. Le dépistage a augmenté en France depuis 20 ans et les IMG pour infections toutes causes et atteintes graves du fœtus ont augmenté. Mais l'augmentation importante des IVG et IMG après refus des CPDPN est révélatrice des inquiétudes des femmes sur leur enfant. Une information claire et loyale doit être donnée sur les avantages et les inconvénients du dépistage comprenant le parcours, les interrogations sur le traitement et sa lourdeur et sur les facteurs pronostiques est indispensable. La participation à l'ensemble du programme et l'impact sur la prise en charge, les taux d'IVG et d'IMG et la diminution des séquelles graves doivent être étudiés de près.

**L'acceptabilité de toutes les étapes du dépistage doit faire l'objet d'études représentatives qui ne soient pas uniquement des sondages d'opinion, mais des cohortes documentant les obstacles à l'acceptabilité et leurs déterminants, à chaque étape du suivi des femmes enceintes.**

L'acceptabilité du dépistage de l'infection par le CMV pendant la grossesse pourrait être insuffisante et variable aux différentes étapes qui suivent le premier test de détection précoce. Ces difficultés pourraient diminuer l'efficacité potentielle du dépistage et être à l'origine d'une rupture d'équité.

## **2.7 Critère « acceptabilité des professionnels et du système de santé » : les modalités et les ressources engagées dans le programme de dépistage doivent être acceptables par les professionnels concernés et le système de santé**

Selon la HAS [9], le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé.

Selon l'OMS [7], le coût de la recherche des cas (qui inclut un diagnostic et le traitement des patients diagnostiqués) doit être économiquement équilibré, en termes de possibles médicaux dans leur ensemble.

Selon la HAS :

- Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale.
- Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage.

Selon l'OMS, la recherche des cas doit être un processus continu et non une opération conduite une fois pour toute. « Les programmes de dépistage testent un grand nombre de personnes en bonne santé. Ils nécessitent un investissement considérable en équipement, en personnel et en technologies de l'information, qui peuvent mettre à rude épreuve les systèmes de santé. Cela peut (...) entraîner une réaffectation de ressources (telles que des fonds, du temps ou du personnel) au programme de dépistage, au détriment des services de soin. Cela peut affecter les soins aux personnes déjà symptomatiques et/ou malades, et peut engendrer des inégalités malvenues. Le diagnostic précoce, au contraire, est une stratégie axée uniquement sur les personnes présentant des symptômes, qui sont moins nombreuses et nécessitent donc moins de ressources. »

Nous n'avons pas d'élément sur ces trois derniers critères et une réflexion est présentée en fin de chapitre à partir des données de l'ABM et d'une enquête auprès de CPDPN.

### 2.7.1 Études médico-économiques

Les études médico-économiques récemment publiées, réalisées par modélisation, ne parviennent pas à un consensus sur le coût-efficacité d'un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse.

La plupart se base sur le calcul des coûts médicaux directs (hospitalisations, visites médicales) à la naissance et dans les premiers mois de la vie [233]. Rares sont les études qui disposent de données à plus long terme (3 ans, 6 ans) et l'estimation des coûts indirects (par exemple la perte de productivité) est évoquée sans résultats connus. Trois scénarii peuvent être choisis : diagnostic prénatal précoce, dépistage à la naissance, dépistage du CMV chez tous les enfants atteints de surdité [69,234].

Au Japon, une étude médico-économique [235] a comparé le coût-utilité du dépistage néonatal ciblé au dépistage maternel systématique suivi d'un traitement prénatal par le valaciclovir et au dépistage néonatal avec un traitement néonatal par le valganciclovir. Elle a conclu que les stratégies de dépistage maternel et néonatal universel semblent plus rentables qu'un programme de dépistage néonatal ciblé, bien que le dépistage maternel universel doive être étudié davantage car les preuves de son efficacité en cas de faible séroprévalence CMV sont considérées faibles.

Une étude médico-économique française réalisée [233] sur les coûts médicaux directs, du point de vue de l'assurance maladie n'a pas pu conclure à un coût-efficacité en faveur du dépistage systématique, du fait du fort différentiel des coûts entre le dépistage du CMV congénital sur signe d'appel échographique en routine et le dépistage du CMV congénital en population incluant entre autres une sérologie maternelle systématique à 7 et 12 SA, sans usage du valaciclovir\* (respectivement 172 401,54 € et 37 345 343,76€). Cette étude réalise l'évaluation à partir d'une population de 1 million de femmes enceintes ce qui est une estimation forte en population française.

Deux publications ont étudié plus particulièrement les critères de choix du bénéfice coût-efficace d'un dépistage prénatal universel vs un dépistage prénatal ciblé [236,237]. Réalisée aux États-Unis, du point de vue de la femme enceinte, l'étude de Fisher *et al.* [236] a conclu à la non-rentabilité du dépistage universel et la prophylaxie par valaciclovir dans la majorité des scénarii explorés. Dans les deux études, l'analyse de sensibilité (QALY 100 000 \$/femme) montre que le dépistage universel n'est pas coût-efficace pour une incidence de primo-infection de 1 % et des conseils d'hygiène dont l'efficacité est inférieure à 75 %. Le traitement par valaciclovir (8 g/jour jusqu'à la 21 semaine) pourrait être rentable dans certaines conditions non encore démontrées par ces études : incidence des primo-infections supérieure à 2,6 % et risque de transmission verticale du CMV supérieure à 37 %.

L'incidence française est nettement inférieure aux valeurs ci-dessus. Dans la plupart des études, l'incidence est inférieure à 1 % des femmes séronégatives (voir critère « problème de santé publique »). Avec l'application des mesures d'hygiène, cette incidence peut être diminuée de 50 à 85 %, (voir critère « prévention primaire »).

Une étude française récente d'octobre 2023 [238] a estimé le coût du dépistage prénatal comparé aux soins courants (pratique de dépistage non recommandé) et au non-dépistage. Cette étude menée par Périllaud-Dubois *et al.* compare 4 stratégies de dépistage du CMV pendant la grossesse : 1/absence de dépistage ; 2/dépistage anténatal du CMV tel que réalisé dans les pratiques courantes en l'absence de recommandation (25 à 50 % des femmes enceintes en France) ; 3/« dépistage » de toutes les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, appelé à tort ainsi puisqu'il s'agit de tests sans intervention spécifique, en réalisant une sérologie CMV au temps zéro (précocement dans la grossesse) et une à 14 SA si la première sérologie était négative en IgG ; 4/dépistage de toutes les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, associé à un traitement des PIM par valaciclovir. Le modèle tenait compte des coûts de dépistage des PIM du 1<sup>er</sup> trimestre des femmes enceintes, des coûts dus à la prise en charge de toutes les PIM et réinfections/réactivations pendant toute leur vie.

Les résultats de l'étude classaient les stratégies de la moins onéreuse à la plus onéreuse :

- la moins onéreuse était la stratégie 1/ absence de dépistage (coût total de 98 M€),
- puis la stratégie 4/ dépistage des PIM du 1<sup>er</sup> trimestre et valaciclovir (coût total 99 M€),
- suivie de la stratégie 2/ pratiques courantes (coût total 106 M€)
- la plus onéreuse était la stratégie appelée à tort « dépistage » puisqu'il s'agissait des tests sans intervention spécifique 3/ PIM du 1<sup>er</sup> trimestre (coût total 119 M€)

Toutefois, les biais de cette étude ne permettent pas d'en utiliser les résultats :

- Une comparaison coût- efficacité ne peut pas être menée tant que l'efficacité des interventions comparées n'a pas été démontrée
- La stratégie qui utilise le valaciclovir fait l'hypothèse de l'efficacité de cette molécule ce qu'aucune étude n'a démontré
- Or il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution de ce critère est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime. Aucune étude ne l'a démontré.
- le choix des critères est non probant (l'incidence des IMG est sous-estimée, et n'est même pas identique à celles rapportées par les données de l'ABM (activité des CPDPN)), et n'est pas appuyée sur les modélisations réalisées en 2018 qui ont utilisé l'ensemble des études et bases de données internationales ; les données des décès ne sont pas basées sur celle du CépiDc, etc).
- Cette étude n'a pas pris en compte les coûts indirects, ni les coûts induits.

## En conclusion des études médico-économiques

L'amélioration du dépistage néonatal est le plus souvent encouragé et avancé comme plus rentable que le dépistage prénatal systématique pour lequel les résultats fluctuent en fonction de l'incidence de la primo infection par CMV dans la population des femmes enceintes, et en fonction de la réalisation éventuelle et de la qualité du suivi du traitement par Valaciclovir. L'acceptabilité des mesures d'hygiène et l'adhésion à la prévention secondaire chez les femmes enceintes CMV + ne remettent pas en cause ces conclusions encore insuffisantes. Toutes appellent à une meilleure collecte des données cliniques amenant à préciser les conséquences de l'infection pour le fœtus, et pour le nouveau-né à court et à long termes, données qui permettraient de décider du moment où le dépistage serait le plus efficace et de répartir au mieux les ressources pour la prise en charge des enfants cliniquement atteints ou non à la naissance, mais susceptibles de développer un handicap à plus long terme.

### 2.7.2 Opinions et pratiques des CPDPN

Une enquête auprès des CPDPN a été réalisée en mai-juin 2023 pour connaître leurs pratiques, leur opinion et les difficultés auxquelles ils sont confrontés.

Parmi les 48 CPDPN de France entière, 23 ont répondu. Les réponses étaient également réparties au sein du territoire métropolitain ; aucune réponse n'a été reçue des départements d'outre-mer. Depuis 2018, 78,3 % d'entre eux ont constaté une augmentation du dépistage par sérologie du CMV au cours de la grossesse, essentiellement au cours du 1<sup>er</sup> trimestre. Le dépistage est proposé systématiquement à 17,4 % des femmes. Cette augmentation engendre une augmentation du temps passé, d'autant plus que les dossiers sont difficiles à gérer en raison de la complication de l'algorithme de décision et des angoisses des couples.

### 2.7.3 Estimation du nombre d'actes complémentaires si mise en place d'un dépistage généralisé en France

Le dépistage par sérologie durant la grossesse va non seulement augmenter la charge des laboratoires d'analyses biologiques, des médecins traitants, des gynéco-obstétriciens, des sages-femmes, des CPDPN. Il va également être responsable d'une augmentation des examens complémentaires, comme les amniocentèses et les échographies de diagnostic. Dans l'hypothèse où les PIM seront suivies d'un suivi régulier d'une échographie par mois à partir du 5<sup>ème</sup> mois (CNGOF), le nombre d'échographies de diagnostic supplémentaires serait de 7 250 (4 350 PIM, soit 1 450 au 1<sup>er</sup> trimestre, 5 échographies). Le nombre d'amniocentèses serait de 1 450. À titre de comparaison, en 2020, 9 597 amniocentèses et 48 722 échographies de diagnostic ont été réalisées dans le cadre du suivi de dossiers dans les CPDPN <sup>10</sup>. Ces examens supplémentaires représenteraient une augmentation de 15,1 % des amniocentèses et 14,8 % des échographies de diagnostic.

#### Conclusion sur l'analyse de ce critère « acceptabilité des professionnels et du système de santé »

L'efficacité d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte ne peut pas être évaluée tant qu'on ne dispose pas d'une intervention thérapeutique d'efficacité démontrée.

Aucun élément médico-économique valide n'est disponible pour estimer l'acceptabilité par le système de santé du dépistage systématique de l'infection par le CMV au cours de la grossesse.

### 2.8 Critère « rapport avantages /inconvénients » : il faut avoir montré qu'un programme de dépistage a un rapport avantages /inconvénients favorable par rapport à la prise en charge courante

Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions).

La balance bénéfiques/risques impose une grande prudence, car en procédant au dépistage, toute une population se retrouve exposée aux risques, aux contraintes et aux questionnements évoqués précédemment.

Les conséquences négatives du dépistage sur l'ensemble de la population peuvent être plus importantes que l'absence de dépistage, car selon l'OMS 2020 [7], lorsque « la plupart des personnes dépistées ne présentent pas la maladie, un nombre de personnes supérieur à celles qui bénéficient du dépistage peuvent être exposées à ses effets nocifs ». Les tests de dépistage n'étant pas sensibles ou spécifiques à 100 %, il y aura inévitablement des faux positifs et des faux négatifs. Les faux négatifs entraînent un retard (ou une absence) de diagnostic et de prise en charge, d'autant plus que les couples et les professionnels de santé sont faussement rassurés par le résultat négatif. Les faux positifs entraînent des examens et des traitements inutiles et une

<sup>10</sup> ABM. Rapport d'activité des CPDPN

<https://www.agence-biomedecine.fr/Le-rapport-medical-et-scientifique-et-le-rapport-annuel-2020-sont-en-ligne>

<https://rams-archives2020.agence-biomedecine.fr/centres-pluridisciplinaires-de-diagnostic-prenatal>

<https://rams-archives2020.agence-biomedecine.fr/diagnostic-prenatal>

angoisse pour les familles, délétères à long terme. De plus, ils peuvent engendrer un refus des dépistages ultérieurs par rejet de la médicalisation de la grossesse ou de sa prise en charge voire une méfiance vis-à-vis du système de santé [7] (OMS).

Selon la HAS (2023) « Imposer un dépistage qui n'a pas montré son efficacité est une rupture d'équité d'accès aux soins » puisque le dépistage utilise des ressources qui pourraient être utilisées de manière plus utile.

### 2.8.1 Avantages du programme de dépistage

L'avantage dépend de l'efficacité du programme, donc de la réalisation des objectifs, mais également de l'impact favorable sur le système de santé et sur l'ensemble de la population.

Les buts d'un programme de dépistage sont les suivants [7] :

- réduire la mortalité par le dépistage et le traitement précoces d'une maladie ;
- réduire l'incidence d'une maladie en identifiant et en traitant ses précurseurs ;
- réduire la gravité d'une maladie en repérant les personnes qui en sont affectées et en offrant un traitement efficace ;
- élargir les choix de prise en charge par les professionnels et les patients en repérant les maladies ou les facteurs de risque à un stade précoce de la vie, lorsque de nombreuses options existent.

L'un des buts du dépistage prénatal est de détecter des maladies chez le fœtus et de fournir des informations aux parents sur les options de suivi, de traitement et de prise en charge pour qu'ils puissent faire un *choix informé* sur les modalités de poursuite de la grossesse [7].

Afin de connaître l'efficacité d'un programme de dépistage, il est nécessaire d'effectuer des études randomisées comparant un groupe à qui l'on propose le dépistage à un groupe sans dépistage ayant une prise en charge habituelle. Selon la HAS [9], de nombreux facteurs peuvent intervenir sur l'efficacité d'un programme et la faisabilité en vie réelle qui doivent être pris en compte. Dans le cadre de cet avis, on peut citer par exemple les femmes qui refusent le dépistage, les professionnels de santé débordés ou pas convaincus, les facteurs médico-sociaux qui retardent le diagnostic de grossesse et donc la date de l'intervention...

L'intérêt principal du dépistage des PIM par sérologie chez la femme enceinte est de repérer précocement une partie des PIM qui sont les plus à risque de fœtopathies sévères et de repérer une partie des infections congénitales liées à ces PIM. Il permet, dans ces cas, une aide à la prise de décision sur la prolongation de la grossesse en cas de signes d'atteinte neurologique fœtale (IMG ou non) : toutefois, le suivi habituel de la grossesse permet de repérer une partie de ces affections fœtales car elles sont souvent symptomatiques en échographie. Dans l'hypothèse d'un traitement efficace, celui-ci pourrait être prescrit.

Aucun essai randomisé comparant l'effet d'un dépistage pendant la grossesse à la prise en charge courante sur les séquelles graves de l'infection congénitale à CMV n'a été publié au moment de la rédaction de ce rapport. Aucun essai randomisé comparant l'effet d'un dépistage pendant la grossesse à la prise en charge courante ne figure dans les registres d'essais randomisés (*ClinicalTrials.gov* et registres de l'OMS) au moment de la rédaction de ce rapport.

## 2.8.2 Inconvénients d'un programme de dépistage du CMV

Dans le cas d'un dépistage prénatal du CMV, la moitié des femmes ne pourra tirer aucun bénéfice du dépistage : il s'agit des femmes séropositives avant la grossesse. Elles peuvent être, tout comme les professionnels de santé, faussement rassurées par le résultat, et mésestimer le risque pour leur enfant bien qu'il existe (réinfections/réactivations).

Pour l'autre moitié des femmes, celles qui sont séronégatives, selon la validité des tests vue au critère « fiabilité des tests », jusqu'à 22 000 femmes peuvent être inquiétées à tort (fausse positivité de la sérologie) et entre 463 et 1 267 PIM par an peuvent ne pas être repérées (infection de survenue très proche de, ou postérieure à, la date de la sérologie).

On sait que les représentations maternelles et parentales de l'enfant sur le long terme peuvent être perturbées après un dépistage d'une anomalie [239], ce qui représente un potentiel effet néfaste d'un programme de dépistage. Les difficultés liées à l'acceptabilité en vie réelle doivent être prises en compte. En effet, l'acceptabilité du test sérologique est moins bonne lorsque le test est proposé isolément et meilleure, lorsqu'il est proposé en même temps que les autres examens de la grossesse. Mais d'un autre côté, le suivi est moins bon avec 30 % ou 50 % de femmes perdues de vue lorsque le test est fait avec d'autres examens (voir chapitre acceptabilité).

Le dépistage de certaines maladies peut conduire à un surdiagnostic, c'est-à-dire à dépister des maladies qui ne causeront jamais de préjudice à une personne au cours de sa vie. Ce peut être le cas pour des PIM par le CMV qui n'entraînent pas d'infection fœtale ou une infection fœtale asymptomatique et sans séquelle. À ce jour, les facteurs pronostiques des infections fœtales sont insuffisamment connus pour permettre aux couples et aux professionnels de s'assurer que le fœtus et l'enfant n'auront pas de séquelles ou au contraire d'en avoir la certitude. Ainsi, pour ces femmes, les diagnostics de PIM seraient suivis d'examens complémentaires ou de traitement inutiles et coûteux et qui peuvent être responsables d'effets indésirables. Contrairement à d'autres pathologies dépistées pendant la grossesse (la trisomie par exemple), les inconnues sur le devenir du fœtus en cas de PIM sont nombreuses et cette incertitude est une source d'anxiété pour les parents alors que le plus souvent le risque pour l'enfant est faible.

**Les inconvénients du dépistage systématique** de la primo-infection maternelle à CMV sont les suivants :

- de ne pas dépister toutes les femmes à risque de transmission : les femmes séropositives avant la grossesse et les faux négatifs des PIM, (cf. critère « problème de santé publique »).
- d'entraîner un surdiagnostic (c'est-à-dire diagnostiquer des PIM qui n'auraient pas eu de conséquences néfastes pour l'enfant à naître).
- l'interprétation de la positivité des IgM est délicate et les faux positifs de l'interprétation des tests seront d'autant plus nombreux que la fréquence de l'infection est faible (VPP basse) (cf. critère « fiabilité des tests »). De ce point découle :
  - le grand nombre de suspicions de PIM qui augmenterait les recours à des échographies de diagnostic ou à des IRM fœtales,
  - cette augmentation entrainerait une surcharge des praticiens, et en particulier des radiologues (critère « acceptabilité des professionnels et du système de santé »)
- les faux positifs des échographies supplémentaires seront d'autant plus nombreux que les facteurs pronostiques ne sont pas fiables et que les fréquences de l'infection et des séquelles sont faibles (VPP basse).

- Ces éléments entraînent des incertitudes susceptibles de provoquer une anxiété accrue chez les couples, anxiété sur une durée d'autant plus longue que les décisions doivent se prendre tardivement durant la grossesse (facteurs pronostiques insuffisants).
- Cette anxiété peut conduire à un nombre élevé d'IVG et IMG injustifiées demandées par les couples dès l'annonce du résultat en raison de l'incertitude. Les données récentes de l'ABM suggèrent d'ailleurs une augmentation du nombre d'IMG, mais surtout une augmentation du nombre d'IVG et d'IMG après refus d'un CPDPN (voir chapitre acceptabilité), reflétant probablement les inquiétudes des parents malgré les explications des équipes médicales.
- Ces demandes ainsi que le nombre d'examen positifs (vrai et faux positifs) entraîneront un accroissement de la charge des CPDPN.

Tous ces points sont très problématiques pour la mise en place d'un dépistage généralisé.

### 2.8.3 Balance avantages/inconvénients

De manière générale, les professionnels et le grand public disposent de moins d'informations ou de connaissances au sujet des effets nocifs du dépistage [7]. La communication ou l'information ne présente en général que ce qui est attendu, c'est-à-dire les avantages du dépistage. Par exemple, dans son avis de 2018, le HCSP citait certains acteurs qui espéraient que le dépistage permettrait de mieux faire accepter les mesures d'hygiène (même en l'absence d'étude avec ce critère). L'étude des pratiques cliniques de certains centres spécialisés a révélé, au contraire, un abandon de l'information sur les mesures d'hygiène.

#### Résumé de la littérature :

Aucun pays ne recommande le dépistage généralisé chez la femme enceinte (voir chapitre recommandations internationales).

Une des raisons invoquées est la faible fréquence de la pathologie. En Finlande [26] devant la faible prévalence de cCMV confirmé, les auteurs ne recommandent pas de faire le dépistage.

De nombreux auteurs se sont exprimés sur les inconvénients d'un dépistage chez la femme enceinte depuis la parution du seul essai randomisé sur le traitement par valaciclovir [168,240]. Une auteure australienne résume les raisons et les risques de mettre en place un dépistage [241] Selon l'auteure HUI : « Hui : « *Is it time to adopt routine cytomegalovirus screening in pregnancy? No !* ». Ce sont les mêmes arguments que ceux déjà énoncés ci-dessus. La prise en compte d'une possibilité de traitement par valaciclovir ne modifie pas leurs conclusions, car ce traitement n'a pas prouvé une efficacité sur la diminution des infections congénitales à CMV ni une diminution des séquelles.

L'augmentation des IMG est notée comme une conséquence néfaste de la mise en route d'un dépistage [229,230,242-244].

### 2.8.4 Éthique du dépistage

#### Les tensions éthiques liées à la variabilité des choix dans les pratiques du dépistage prénatal du CMV

Dans son avis du 4 mai 2018 relatif à la révision de la recommandation pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né, le HCSP a abordé les quatre principes clés fondateurs des questions éthiques de Childress et Beauchamp [245]. Nous revenons ici sur ces quatre principes, et détaillons en [annexe 13](#) les enjeux qu'ils soulèvent.

**Le principe d'autonomie** nécessite un *choix éclairé reposant sur une information complète et donne le temps à la réflexion*. Une décision éclairée se construit à partir d'informations orales et écrites, de leur reformulation et du cheminement de la pensée de la personne et renvoie également aux relations interpersonnelles. Les soignants n'ont pas à définir ce qui est le bien pour autrui. Le dépistage prénatal du CMV soulève des questions d'autant plus complexes que plusieurs autonomies sont impliquées : mère, conjoint(e), professionnels de santé, et les intérêts de l'enfant qui dépendent, eux, de l'appréciation et donc de l'autonomie des parents. Le fait que la décision engage la femme et le fœtus peut déstabiliser le rapport au savoir ainsi que la persistance d'une rationalité de la décision. Des conflits d'autonomie et de définition du bien peuvent surgir : comment un couple de futurs parents envisage-t-il de refuser une proposition de dépistage quand il est question des intérêts d'un enfant non né ? Le principe d'autonomie impose que les personnes puissent prendre des décisions sur la base des informations disponibles, mais également « *de respecter la personne dans sa volonté de savoir* » : le respect de l'autonomie passe aussi par le devoir d'entendre celle ou celui qui exprime le souhait de ne pas savoir.

Les **principes de bienfaisance et de non-malfaisance** sont mis à mal dans les calculs de la balance bénéfiques/risques. Les conséquences variables et non-prévisibles de la transmission materno-fœtale, la méconnaissance des effets indésirables à moyen et long termes du valaciclovir dans ce cadre de prescription, la délégation de la décision du choix d'un recours à l'IMG posent plusieurs questions en termes de performance du dépistage, de précaution face aux effets nocifs, de transparence des informations communiquées. **Le principe de bienfaisance** appellerait à proposer une réponse aux femmes dépistées positives ; or, *en l'absence de traitement validé et face à une infection fœtale grave, l'incertitude pronostique influence le choix de l'IMG*. Le choix du dépistage et l'incertitude dans l'interprétation des résultats sont eux-mêmes anxiogènes et contraires au **principe de non-malfaisance**. Le diagnostic prénatal ne peut avoir pour finalité ultime le seul bénéfice de savoir sans action pertinente induite. Le dépistage prénatal peut induire *des risques physiques, des risques psychiques* et des questions ultimes sur le choix de l'interruption de grossesse. Cette appréciation concerne le fœtus, au-delà de la personne exposée aux risques et aux contraintes de l'intervention, ce qui, d'emblée, fonde la complexité du dépistage prénatal. De plus, la capacité d'appréhender des informations complexes varie d'une personne à l'autre en fonction de divers facteurs émotionnels, socio-éducationnels, culturels ou encore spirituels. Par ailleurs, annoncer à une femme qu'elle a fait une primo-infection peut déclencher chez elle un sentiment de culpabilité et créer un rapport particulier à son enfant qui, exposé à un événement grave, a survécu. À l'inverse, une femme séropositive dont l'enfant a été infecté pourrait reprocher aux professionnels de ne pas avoir établi de diagnostic.

Enfin, le **principe de justice** renvoie à une dimension collective : devoir d'égalité, pour qu'aucune discrimination ne puisse voir le jour, et le devoir d'équité, en tenant compte des particularités de chacun. Le devoir d'égalité doit apprécier la *capacité à mettre à disposition des mesures de dépistage à grande échelle, incluant les compétences d'interprétation et d'accompagnement des résultats et les moyens de prévention et de traitement sur l'ensemble du territoire*. À cet égard les pratiques de prévention sont efficaces, mais pour certaines personnes, l'incertitude sur leur effet entrave leur adhésion aux normes proposées. Envisager un dépistage prénatal au plus proche du principe de justice signifie que sa mise en place nécessiterait :

(1) la diffusion de dépistage fiable, mais également

(2) la formation de l'ensemble des professionnels de santé à l'interprétation des résultats et des enjeux qu'ils soulèvent et à leur communication aux patients,

(3) la capacité à proposer des moyens de prévention et de traitements sur l'ensemble du territoire. Comme observé dans les parties du critère intervention thérapeutique » sur le traitement et du critère « prévention primaire sur les mesures d'hygiène, cette capacité est aujourd'hui limitée. En

**termes de santé publique**, rappelons que les critères de l'OMS pour la mise en place d'un dépistage respectent les principes éthiques et imposent que les avantages pour la collectivité l'emportent sur les inconvénients, répondant ainsi **au principe de justice**.

Le HCSP est une instance d'expertise d'aide à la décision publique et a pour rôle de stabiliser un consensus pluridisciplinaire pour un intérêt collectif. Il construit des recommandations robustes reposant notamment sur les données de la science et sur une analyse critique et argumentée. Les travaux sont pour le commanditaire (les autorités de santé) qui décide de suivre ou non les recommandations. Aujourd'hui, environ 25 % des professionnels ne suivent pas la recommandation de ne pas procéder systématiquement au dépistage sérologique du CMV. Le fait pour le HCSP d'émettre une recommandation qui n'est pas suivie par les professionnels ne relève pas d'un problème d'éthique, mais de divergence d'interprétation, voire de croyance. Le travail réalisé par le HCSP pour neutraliser cette subjectivité permet justement de surmonter le problème éthique lié à cette même subjectivité. Le problème réel en revanche est qu'une recommandation non appliquée génère des pratiques hors norme, et peut donc mettre des praticiens en porte à faux.

Pour ce qui est de la performance du test, le problème éthique peut se résumer ainsi : savoir insuffisamment ou approximativement n'est pas audible, car la réflexion devient trop mouvante. Dans ce genre de situation, la connaissance génère le questionnement et le doute. Elle vient finalement renforcer l'incertitude quant à l'action à mener. Dans le cadre du dépistage, l'incertitude n'est pas un fait imposé par la maladie ou par une information incidente, mais par les soignants, qui initient la démarche. Dès lors, le rapport bienfaisance/non-malfaisance se tend immédiatement. Le risque est de voir émerger des questions « inutiles », voire des pratiques insuffisamment fondées, comme le recours à une interruption de grossesse. Un test sérologique doit être discriminant, facile à interpréter et présenter le moins d'ambiguïtés possible.

La grossesse est une situation transversale de vulnérabilité accrue. À cet égard, elle exige la plus grande prudence de la part des professionnels de santé. Au-delà, les deux parents sont eux aussi hautement vulnérables à travers une importante asymétrie entre soignés et soignants.

Générer une incertitude ou des questions impossibles à propos d'une interruption de grossesse à partir d'un risque incertain peut influencer les étapes initiales de la construction de la relation entre les parents et l'enfant sur un fond d'attention à l'émergence de signes marqueurs de conséquences de leur réflexion. En cas d'incertitude, le dépistage peut également avoir des effets sur la relation entre les parents par le biais de divergences d'interprétation de l'information pouvant déboucher sur des conflits majeurs.

### **En synthèse de l'aspect éthique**

Le principe d'autonomie nécessite un *choix éclairé reposant sur une information complète et donne le temps à la réflexion*. Il impose que les personnes puissent prendre des décisions sur la base des informations disponibles, mais également « *de respecter la personne dans sa volonté de savoir* » : le respect de l'autonomie passe aussi par le devoir d'entendre celle ou celui qui exprime le souhait de ne pas savoir.

Le principe de bienfaisance appellerait à proposer une réponse aux femmes dépistées positives ; or, en *l'absence de traitement validé et face à une infection fœtale grave, l'incertitude pronostique influence le choix de l'IMG*. Le choix du dépistage et l'incertitude dans l'interprétation des résultats sont eux-mêmes anxiogènes et contraires au principe de non-malfaisance

La capacité d'appréhender des informations complexes varie d'une personne à l'autre en fonction de divers facteurs émotionnels, socio-éducationnels, culturels ou encore spirituels. Par ailleurs,

annoncer à une femme qu'elle a fait une primo-infection peut déclencher chez elle un sentiment de culpabilité et créer un rapport particulier à son enfant qui, exposé à un événement grave, a survécu. À l'inverse, une femme séropositive dont l'enfant a été infecté pourrait reprocher aux professionnels de ne pas avoir établi de diagnostic.

Envisager un dépistage prénatal au plus proche du principe de justice signifie que sa mise en place nécessiterait (1) la diffusion de modalités de dépistage fiable, mais également (2) la formation de l'ensemble des professionnels de santé à l'interprétation des résultats et des enjeux qu'ils soulèvent et à leur communication aux patients, (3) la capacité à proposer des moyens de prévention et de traitements sur l'ensemble du territoire. Comme observé dans la partie (critère « intervention thérapeutique » sur le traitement et critère « prévention primaire » sur les mesures d'hygiène), cette capacité est aujourd'hui limitée. En termes de santé publique, rappelons que les critères de l'OMS pour la mise en place d'un dépistage respectent les principes éthiques et imposent que les avantages pour la collectivité l'emportent sur les inconvénients, répondant ainsi au principe de justice.

### Synthèse de l'analyse du critère « rapport avantage/inconvénient »

En France, certains praticiens proposent le dépistage des PIM dans l'objectif de traiter par valaciclovir pour diminuer la transmission materno-fœtale. Cependant, la mise en place d'un traitement en l'absence de preuve solide d'efficacité sur la transmission materno-fœtale et n'ayant pas montré d'efficacité sur les infections congénitales et leurs séquelles, n'est pas justifiée. En effet, il n'a pas été démontré que le critère de substitution de la transmission materno-fœtale était prédictif de la diminution des séquelles des infections congénitales à CMV. De plus, les effets indésirables (maternels), les incertitudes sur un traitement au long cours et à forte dose sur le devenir du fœtus et la lourdeur du traitement (8 comprimés par jour pendant plusieurs mois) sont des inconvénients notables de ce traitement.

Une généralisation du dépistage ne peut être envisagée à grande échelle étant donné les inconnues sur l'efficacité et sur les effets indésirables du traitement par valaciclovir. Il n'est pas possible d'exposer un grand nombre de fœtus à un traitement n'ayant pas apporté la preuve de son efficacité alors qu'on ne peut garantir l'absence d'effets indésirables. Plusieurs essais randomisés de bon niveau de preuve ayant montré l'efficacité d'un traitement sont nécessaires avant sa mise en œuvre [9].

## 2.9 Recommandations internationales

**À partir des sites des ministères de chacun des pays listés ci-dessous, aucun pays ne recommande le dépistage du CMV durant la grossesse.** La recherche de CMV est proposée à partir de signes cliniques maternels (voir ces recommandations internationales en [annexe 14](#)).

**Tableau 4. Liste des pays analysés par le groupe de travail et les recommandations des autorités officielles**

PAYS	SOURCE	POSITION IDENTIFIÉE	RECOMMANDATION D'UN DEPISTAGE PRENATAL GENERALISE
Allemagne	Institut Robert Koch (RKI), agence gouvernementale de santé	Oui	Non
Australie	Gouvernement, ministère de la Santé et des soins aux aînés	Oui	Non
Belgique	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)	Oui	Non
Brésil	Ministère de la Santé	Oui	Non
Canada/Québec	Gouvernement du Canada et Institut national de santé publique (INSPQ)	Oui	Non
Espagne	Ministère de la Santé, des services sociaux et de l'égalité (MSSI)	Oui	Non
États-Unis	Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC)	Oui	Non
Europe	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)	Non	X
Israël	Ministère de la Santé	Oui	Non
Italie	Institut supérieur de la Santé (ISS)	Oui	Non
Japon	Publication scientifique	Oui	Non
Royaume-Uni	UK National Screening Committee (NSC) et National Health Service (NHS)	Oui	Non
	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Oui	Non
Suisse	Publication scientifique	Oui	Non
International	Organisation mondiale de la Santé (OMS)	Non	X

### Sociétés savantes et associations consultées

La plupart des sociétés savantes ne recommandent pas le dépistage. En Allemagne, une société savante le recommande, et au Canada, la recommandation est optionnelle. Les mesures d'hygiène sont systématiquement recommandées en prévention.

Tableau 5. Recommandations des sociétés savantes selon les pays

PAYS	SOCIETE SAVANTE	POSITION IDENTIFIEE	RECOMMANDATION D'UN DEPISTAGE PRENATAL GENERALISE
Allemagne	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> <sup>11</sup> (AWMF)	Oui	Oui
Australie et Nouvelle-Zélande	<i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i> (RANZCOG)	Oui	Non
Brésil	<i>Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia</i> (FEBRASGO)	Oui	Non
Canada	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i> (SOGC)	Oui	Optionnel (si tests d'avidité des IgG disponibles)
Espagne	<i>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia</i> (SEGO)	Oui	Non
États-Unis	<i>American College of Obstetricians and gynaecologists</i> (ACOG)	Oui	Non
	<i>Society for Maternal Fetal Medicine</i> (SMFM)	Oui	Non
	<i>Central Association of Obstetricians and gynaecologists</i> (CAOG)	Non	X
Europe	<i>European board and College of Obstetrics and Gynaecology</i> (EBCOG)	Cite la recommandation du <a href="#">NICE</a>	X
Italie	<i>Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia"</i>	Oui	Non
Luxembourg	Société Luxembourgeoise de Gynécologie et d'Obstétrique (SLGO)	Non	X
Québec	Association des Obstétriciens et Gynécologues du Québec (AOGQ)	Non	X
Royaume-Uni	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> (RCOG)	Oui	Non
Suisse	Société Suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO)	Oui	Non
International	<i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> (FIGO)	Non	X
	<i>World Association of Perinatal Medicine</i> (WAPM)	Oui	Non
	<i>International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group</i> (ICCRG)	Oui	Non

Des auteurs ont recensé les recommandations [246] d'autres instances ou au sein de leur pays (Royaume-Uni, Australie, Roumanie, Italie, Qatar ou Israël) [21,22,168,240,241,246-248]. Aucun ne recommande le dépistage durant la grossesse. Des équipes souhaiteraient des études interventionnelles afin de vérifier la validité d'un dépistage, comme en Belgique [249], alors que le dépistage n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Ces études devront prendre en compte l'impact des mesures d'hygiène sur l'incidence, réduisant l'intérêt du dépistage [240].

<sup>11</sup> Association des sociétés scientifiques et médicales d'Allemagne

## 2.10 Synthèse de l'analyse des critères d'indication d'un dépistage systématique du CMV

Le dépistage est défini comme la détection anticipée d'une maladie latente par un test, pour permettre une intervention précoce visant à en améliorer le pronostic. Tout programme de dépistage systématique<sup>12</sup>, proposé comme intervention de santé publique, doit comporter une définition précise de la maladie et de la population ciblées, du test ou des tests de détection précoce, de la stratégie de confirmation diagnostique, de l'intervention proposée et une description des modalités opérationnelles du programme, depuis la proposition du ou des tests à la prise en charge de la maladie et des conséquences du dépistage. Il faut de plus démontrer que cette intervention pourra être efficace, sûre et acceptable pour les individus ciblés et pour le système de santé, et pourra être proposée de manière équitable. L'analyse de ces prérequis repose habituellement sur les critères proposés par l'OMS mis à jour en 2020 [7] et adaptés en France par la HAS en 2023 [9] et au Royaume-Uni par *Public Health England* en 2015 [10].

Le critère clé est que le programme de dépistage doit présenter un rapport avantages/inconvénients favorable par rapport à la prise en charge courante. Enfin, il est rappelé qu'en termes de santé publique la mise en place d'un dépistage doit respecter les principes éthiques, ce qui impose que les avantages pour la collectivité et les individus l'emportent sur les inconvénients, afin de satisfaire au principe d'équité.

### 1) L'infection congénitale par le CMV est-elle un problème de santé publique ?

#### Principe

Pour justifier qu'un dépistage soit généralisé sous forme d'un programme ou d'une politique de santé publique, le sujet doit être considéré comme suffisamment important, en termes de fréquence (incidence, prévalence), de gravité (fréquence des complications ou des séquelles graves, importance des incapacités, mortalité) ou d'impact sur le système de santé (fréquence et durée des hospitalisations, coûts).

#### État des connaissances

Au niveau individuel, l'infection congénitale par le CMV peut être grave, du fait des atteintes neurosensorielles et des séquelles graves. Au niveau populationnel, en revanche, les conséquences de l'infection par le CMV sont rares en France (entre 1 et 6 séquelles graves/100 000 nouveau-nés). Les infections congénitales à CMV seraient à l'origine de 5 à 6 % des surdités de l'enfant. Du fait du renforcement des efforts d'information sur les mesures d'hygiène générale, notamment pendant la grossesse, la séroprévalence maternelle du CMV et l'incidence des primo-infections maternelles (PIM) semblent diminuer.

Nous n'avons pas trouvé de cohortes représentatives, notamment de cohortes avec groupe de comparaison, permettant d'estimer de manière valide l'incidence des séquelles graves précoces et tardives et l'impact de l'infection et des séquelles modérées sur le développement psychomoteur des enfants.

En France, où la séroprévalence maternelle est d'environ 50 %, la moitié des séquelles d'infection congénitale à CMV sont observées chez des enfants nés de mères ayant été infectées par le CMV

---

<sup>12</sup> Dépistage généralisé en population

avant la grossesse. Des incertitudes persistent quant au risque de survenue de réinfections/réactivations chez les femmes qui ont déjà été en contact avec le CMV. Les séquelles ont la même fréquence et la même gravité dans ces situations que lorsque l'infection du nouveau-né résulte d'une primo-infection maternelle en péri-conceptionnel et jusqu'à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse.

### **Implications**

Des cohortes représentatives avec un groupe comparateur sont nécessaires afin de documenter les conséquences attribuables à l'infection congénitale par le CMV.

### **Conclusion**

En termes de santé publique, l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais les conséquences de l'infection par le CMV sont rares à l'échelle populationnelle en France.

## **2) Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces ont-elles été mises en œuvre ?**

### **Principes**

Le dépistage étant une intervention de prévention secondaire dont le but est de réduire la gravité des conséquences d'une maladie, il ne doit être envisagé qu'une fois mises en œuvre, dans la mesure du possible, toutes les interventions de prévention primaire disponibles.

### **État des connaissances**

Les mesures d'hygiène générales sont efficaces pour diminuer l'incidence de toutes les infections, dont le CMV pendant la grossesse. Le renforcement de la promotion de ces mesures d'hygiène était une des recommandations principales du HCSP en 2018. Malgré la mise en place de certains outils d'information, seulement une minorité des femmes enceintes déclarent avoir reçu des conseils pour limiter la transmission du CMV.

### **Implications**

Une meilleure application des recommandations de mesures d'hygiène pendant la grossesse est susceptible de diminuer la survenue d'une infection par le CMV au cours de la grossesse.

### **Conclusion**

La promotion des mesures d'hygiène devrait faire l'objet de nouvelles campagnes d'information auprès des professionnels, des femmes enceintes et de leur famille.

## **3) Les tests de dépistage et de confirmation diagnostique sont-ils exacts et fiables ?**

### **Principes**

Les tests utilisés pour détecter et confirmer l'infection par le CMV chez la mère et chez le fœtus doivent être exacts et fiables dans les conditions dans lesquelles le dépistage serait proposé. L'exactitude impose à la fois une sensibilité suffisante pour détecter toutes les formes précoces et une spécificité suffisante pour que le nombre de faux positifs soit le plus faible possible. La fiabilité englobe les notions de répétabilité des tests et de reproductibilité entre laboratoires ou observateurs.

### **État des connaissances**

Le diagnostic de la primo-infection par le CMV chez la femme enceinte repose sur la recherche combinée des IgG et IgM spécifiques et sur une mesure de l'avidité des IgG quand les IgM et les

IgG spécifiques sont positives. Cependant, l'interprétation de la positivité des IgM est délicate et nécessite toujours un examen complémentaire et un avis spécialisé. Des algorithmes permettent de standardiser les étapes du diagnostic initial et de la confirmation d'une infection par le CMV chez la femme enceinte, chez le fœtus et à la naissance. Les performances intrinsèques des tests sérologiques sont bonnes (spécificité et sensibilité de 96 à 100 %). Malgré une spécificité considérée comme élevée, la réalisation de tests à toutes les femmes auxquelles le dépistage serait proposé -dont la très grande majorité n'auront pas de PIM- aboutirait à un nombre élevé de faux positifs et donc à une mauvaise valeur prédictive positive.

En dehors des résultats des contrôles de qualité, on manque d'études dédiées, de grande taille et représentatives des conditions réelles de la prise en charge courante, sur l'exactitude et la fiabilité des tests en période précoce de l'infection par le CMV chez les femmes en début de grossesse.

### **Conclusion**

Malgré la bonne performance intrinsèque des tests de dépistage de l'infection à CMV, la généralisation du dépistage chez toutes les femmes enceintes, dont la très grande majorité n'auront pas de PIM, conduirait à un nombre élevé de faux positifs. Dans la majorité de ces cas, le diagnostic de PIM sera exclu par les tests de confirmation.

## **4) Existe-t-il un traitement ou une autre intervention dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées ?**

### **Principes**

L'efficacité et la sécurité du traitement qui serait réalisé en cas de dépistage positif doivent avoir été démontrées dans un ou, idéalement, plusieurs essais contrôlés randomisés correctement conçus, menés et analysés. L'efficacité est définie par une amélioration de l'évolution de la maladie dépistée par une prise en charge précoce comparativement à la prise en charge habituelle. Les caractéristiques des personnes susceptibles de bénéficier du traitement doivent être définies.

### **État des connaissances**

Actuellement, les seuls traitements qui ont fait l'objet d'évaluation sont les immunoglobulines spécifiques intraveineuses et le valaciclovir à forte dose (8 g/j). Les études sur les immunoglobulines, dont trois essais randomisés qui n'ont pas tous été menés à terme (pour futilité ou pour difficultés de recrutement), n'ont pas montré d'efficacité. Le valaciclovir a fait l'objet d'un seul essai randomisé qui a étudié la transmission materno-fœtale et son impact fœtal mais n'avait pas pour objectif de montrer une diminution du nombre de séquelles graves chez l'enfant. Cet essai a montré une diminution de la fréquence de la transmission materno-fœtale du CMV uniquement après les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre. Mais il n'a pas montré d'efficacité sur la fréquence des infections congénitales à CMV. Ni l'étude randomisée, ni les études observationnelles n'ont montré d'efficacité sur la survenue de séquelles chez les enfants infectés *in utero*. La diminution de la transmission materno-fœtale après une PIM du 1<sup>er</sup> trimestre devrait conduire à la diminution des séquelles chez l'enfant infecté *in utero* mais cela n'est pas démontré à ce jour. Associé aux incertitudes sur la sécurité du traitement à cette dose à court et à long termes, ces éléments ne permettent pas aujourd'hui de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable.

### **Implications**

Il n'a pas été identifié de traitement efficace sur le devenir des enfants nés de mère ayant fait une primo-infection à CMV. La conduite d'essais randomisés visant cet objectif est indispensable.

## Conclusion

Il n'a pas été identifié de traitement ayant fait la preuve d'une efficacité et d'une sécurité suffisantes pour être utilisé dans le cadre d'un programme de dépistage systématique. Il n'est pas possible d'exposer un grand nombre de femmes et de fœtus à un traitement n'ayant pas apporté la preuve de son efficacité alors que des effets indésirables sont possibles.

## 5) La phase préclinique est-elle bien définie et suffisamment longue ?

### Principe

Le temps entre l'infection de la mère puis du fœtus par le CMV et la survenue d'éventuelles conséquences graves doit être connu et suffisamment long pour permettre de faire le test de dépistage, d'obtenir les résultats et ceux des tests de confirmation, et de mettre en œuvre une intervention thérapeutique ; il faut également que cette dernière ait le temps d'exercer un effet.

### État des connaissances

La plupart des infections maternelles sont asymptomatiques. Les IgM apparaissent 3 à 5 jours après le début des signes cliniques et disparaissent en général en 4 à 18 semaines (mais peuvent persister pendant des mois voire des années, selon les individus et la technique utilisée). Les IgG apparaissent environ 5 à 7 jours après le début des signes cliniques et persistent à vie.

Théoriquement, pour qu'un dépistage ait un intérêt, il faudrait que les PIM soient détectées avant 13 SA pour permettre 7 semaines de traitement au moins jusqu'à l'amniocentèse<sup>13</sup>. Au-delà les PIM sont moins souvent à l'origine de séquelles graves de l'infection congénitale à CMV et le traitement aurait moins d'intérêt. D'après l'histoire naturelle de l'infection à CMV et les données disponibles dans le seul essai randomisé ayant utilisé le valaciclovir (étude de Shahar-Nissan *et al.*), il existe des arguments pour penser que l'intervention devrait débuter dans un délai maximum de 8 semaines après l'infection maternelle. Or, actuellement, dans la pratique, il s'écoule au mieux 3 à 5 semaines entre la contamination par le CMV et le moment où l'on pourrait mettre en route le traitement. C'est le temps nécessaire à la séquence : premier recours médical, apparition puis détection des anticorps, confirmation diagnostique, et consultation spécialisée.

### Implications

La fenêtre d'opportunité d'intervention thérapeutique est donc très courte.

### Conclusion

En pratique clinique de routine, la majorité des primo-infections maternelles par le CMV pourrait ne pas être détectée à temps pour la mise en œuvre d'une intervention efficace.

## 6) Le programme proposé serait-il acceptable ?

### Principes

Les femmes enceintes et leurs conjoints doivent considérer que tous les éléments du dépistage sont acceptables. L'évaluation de l'acceptabilité doit couvrir le test initial, tous les éléments de la stratégie de confirmation, l'intervention thérapeutique proposée, les conditions du suivi et toutes les conséquences possibles de la participation au programme de dépistage, y compris la possibilité que le résultat du dépistage soit un faux négatif ou un faux positif. L'acceptabilité doit aussi avoir

---

<sup>13</sup> Dates de l'amniocentèse : 20-22 SA

été étudiée chez tous les professionnels de santé susceptibles d'être impliqués à toutes les étapes du dépistage. Les femmes et leurs conjoints doivent être informés de toutes les étapes du dépistage.

### **État des connaissances**

L'acceptabilité est mal documentée dans les études observationnelles existantes. Ces études suggèrent que le test initial est bien accepté mais qu'au moins 1/3 des femmes testées sont ensuite perdues de vue.

Les associations de patientes constatent qu'en France, comme dans d'autres pays, une sérologie CMV est prescrite aux femmes par certains praticiens, malgré l'absence de recommandations dans ce sens. Elles constatent également des hétérogénéités dans les réponses faites par les professionnels de santé devant le résultat de la sérologie, ce qui est à l'origine d'incertitudes pour les patientes. Plusieurs associations de patientes s'opposent à la réalisation de programmes de dépistages s'ils n'ont pas fait la preuve de leur utilité. L'inquiétude suscitée chez les couples peut conduire à une demande d'IVG ou d'IMG.

Les données disponibles sur l'acceptabilité du dépistage en général (y compris pendant la grossesse) indiquent que l'acceptabilité tend à être moindre chez les sujets les plus à risque de présence de l'affection recherchée.

### **Implications**

L'acceptabilité de toutes les étapes du dépistage doit faire l'objet d'études représentatives qui ne soient pas uniquement des sondages d'opinion, mais des cohortes documentant les obstacles à l'acceptabilité et leurs déterminants, à chaque étape du suivi des femmes enceintes.

### **Conclusion**

L'acceptabilité du dépistage de l'infection par le CMV pendant la grossesse pourrait être insuffisante et variable aux différentes étapes qui suivent le premier test de détection précoce. Ces difficultés pourraient diminuer l'efficacité potentielle du dépistage et être à l'origine d'une rupture d'équité.

## **7) Le coût du programme de dépistage proposé serait-il acceptable pour le système de santé ?**

### **Principes**

Le dépistage organisé se justifie si son efficience (coût-efficacité) relativement à une situation de référence (soins courants) est démontrée et jugée acceptable. Les analyses médico-économiques ne doivent pas se limiter aux coûts directs mais doivent considérer l'impact du programme sur les personnes concernées, la charge pour les professionnels et le système de santé.

### **État des connaissances**

Toutes les analyses médico-économiques sont fondées sur des modélisations sans recueil de données en vie réelle. Les analyses économiques centrent leur calcul d'efficacité sur le coût de prise en charge des conséquences et se fondent principalement sur le calcul des coûts médicaux directs. Les résultats de ces études ne sont pas comparables et ne sont pas convergents sur l'efficience médico-économique. Une étude française indique que la situation actuelle du dépistage hors recommandation est peu efficiente (dépistage généralisé non recommandé, dépistage individuel à l'initiative du praticien).

Par ailleurs, le nombre de consultations et examens supplémentaires, suite à des tests positifs, n'apparaît pas clairement compatible avec la capacité de prise de charge des professionnels

concernés. Plusieurs études internationales suggèrent que le dépistage prénatal systématique ne serait pas coût-efficace.

### **Implications**

L'efficacité d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte ne peut pas être évaluée tant qu'on ne dispose pas d'une intervention thérapeutique d'efficacité démontrée.

### **Conclusion**

Aucun élément médico-économique valide n'est disponible pour estimer l'acceptabilité par le système de santé du dépistage systématique de l'infection par le CMV au cours de la grossesse.

## **8) Le programme de dépistage du CMV chez la femme enceinte a-t-il un rapport avantages/inconvénients favorable par rapport à la prise en charge courante ?**

### **Principe**

L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou de la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité. L'un des buts du dépistage prénatal est de détecter des maladies chez le fœtus et de fournir des informations aux parents sur les options de suivi et de traitement et de prise en charge pour qu'ils puissent faire un choix informé sur les modalités de poursuite de la grossesse.

### **État des connaissances**

Aucun essai randomisé comparant l'effet d'un dépistage pendant la grossesse à la prise en charge courante sur les séquelles graves de l'infection congénitale à CMV n'a été publié au moment de la rédaction de ce rapport. Aucun essai randomisé comparant l'effet d'un dépistage pendant la grossesse à la prise en charge courante ne figure dans les registres d'essais randomisés (*ClinicalTrials.gov* et registres de l'OMS) au moment de la rédaction de ce rapport.

### **Implications**

En l'absence d'essai randomisé, la question de l'indication d'un tel dépistage ne devrait pas être posée. Il était néanmoins intéressant d'analyser l'ensemble des critères d'indication afin de vérifier si les conditions suffisantes sont respectées pour penser qu'un tel programme pourrait éventuellement être envisagé et faire l'objet d'un essai randomisé. La faisabilité d'un essai randomisé doit faire l'objet d'une analyse spécifique.

À notre connaissance, la seule analyse complète des critères d'indication de ce dépistage, en France, est celle que le HCSP a menée en 2018 (publiée en 2019) et que nous actualisons dans ce rapport, et dans laquelle les simulations suggéraient que ce programme de dépistage ne pouvait pas être efficace.

### **Conclusion**

En l'état des connaissances, et en l'absence de démonstration d'une efficacité du dépistage sur les séquelles de l'infection congénitale à CMV, un programme de dépistage de la primo-infection par le CMV chez la femme enceinte ne peut pas être recommandé.

Une recherche-action ou un dépistage systématique ne peuvent être envisagés en raison de l'insuffisance de démonstration de l'efficacité et des inconnues persistantes sur les effets indésirables du dépistage, pour les femmes et pour les fœtus.

## LE HCSP EMET LES RECOMMANDATIONS SUIVANTES

### Considérant

- que le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte pour la prévention des séquelles de l'infection congénitale à CMV ne remplit pas actuellement les critères d'évaluation *a priori* de l'indication d'un programme de dépistage systématique

**1) *L'infection congénitale par le CMV est-elle un problème de santé publique ?***

En termes de santé publique, l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais les conséquences de l'infection par le CMV sont rares à l'échelle populationnelle en France.

**2) *Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces ont-elles été mises en œuvre ?***

La promotion des mesures d'hygiène devrait faire l'objet de nouvelles campagnes d'information auprès des professionnels, des femmes enceintes et de leur famille.

**3) *Les tests de dépistage et de confirmation diagnostique sont-ils exacts et fiables ?***

Malgré la bonne performance intrinsèque des tests de dépistage de l'infection à CMV, la généralisation du dépistage chez toutes les femmes enceintes, dont la très grande majorité n'auront pas de PIM, conduirait à un nombre élevé de faux positifs et dans la majorité de ces cas, le diagnostic de PIM sera exclu secondairement par les tests de confirmation.

**4) *Existe-t-il un traitement ou une autre intervention dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées ?***

Il n'a pas été identifié de traitement ayant fait la preuve d'une efficacité et d'une sécurité suffisantes pour être utilisé dans le cadre d'un programme de dépistage systématique. Il n'est pas possible d'exposer un grand nombre de femmes et de fœtus à un traitement n'ayant pas apporté la preuve de son efficacité alors que des effets indésirables sont possibles.

**5) *La phase préclinique est-elle bien définie et suffisamment longue ?***

En pratique clinique de routine, la majorité des primo-infections maternelles par le CMV pourrait ne pas être détectée à temps pour la mise en œuvre d'une intervention efficace.

**6) *Le programme proposé serait-il acceptable ?***

L'acceptabilité du dépistage de l'infection par le CMV pendant la grossesse pourrait être insuffisante et variable aux différentes étapes qui suivent le premier test de détection précoce. Ces difficultés pourraient diminuer l'efficacité potentielle du dépistage et être à l'origine d'une rupture d'équité.

**7) *Le coût du programme de dépistage proposé serait-il acceptable pour le système de santé ?***

Aucun élément médico-économique valide n'est disponible pour estimer l'acceptabilité par le système de santé du dépistage systématique de l'infection par le CMV au cours de la grossesse.

**8) Le programme de dépistage du CMV chez la femme enceinte a-t-il un rapport avantages/inconvénients favorable par rapport à la prise en charge courante ?**

En l'état des connaissances, et en l'absence de démonstration d'une efficacité du dépistage sur les séquelles de l'infection congénitale à CMV, il n'est pas possible de démontrer que le rapport avantages/inconvénient du dépistage du CMV chez la femme enceinte par rapport à la prise en charge courante est favorable. Ni une recherche-action ni un dépistage systématique ne peuvent être envisagés en raison de l'insuffisance de démonstration de l'efficacité et des inconnues persistantes sur les effets indésirables du dépistage, pour les femmes et pour les fœtus.

- qu'aucune des recommandations émises sur ce sujet par d'autres pays depuis 2018 ne propose la mise en œuvre d'un dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte pour la prévention des séquelles de l'infection congénitale à CMV.

**Ayant pris en compte :**

- l'ensemble de la littérature scientifique parue sur le sujet depuis son précédent avis de 2018,
  - la pratique dans certains centres, hors recommandations professionnelles, du dépistage des primo-infections à CMV du premier trimestre de la grossesse et de l'utilisation du valaciclovir à forte dose chez les femmes chez qui une primo-infection est diagnostiquée, dans le but de prévenir la transmission materno-foetale du CMV,
- le HCSP maintient la recommandation formulée dans son avis de 2018 de ne pas mettre en œuvre un dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes.**

**Le HCSP recommande par ailleurs**

- de renforcer les actions destinées à promouvoir les mesures d'hygiène recommandées dans son avis de 2018 pour la prévention primaire de l'infection à CMV chez les femmes enceintes et d'évaluer ces actions, parmi lesquelles :
  - la diffusion aux professionnels et aux parents de l'enfant à naître de l'information sur l'efficacité des mesures d'hygiène par une communication multi-support répétée,
  - la structuration pour le grand public de campagnes d'information et de formation sur ces mesures d'hygiène, fondées sur les recommandations du HCSP dans son rapport du 1<sup>er</sup> décembre 2022 relatif aux mesures universelles d'hygiène [131] avec l'appui, entre autres, des services de PMI, des services de santé scolaire, des professionnels de crèches et haltes-garderies et des consultations pré-conceptionnelles,
  - une approche adaptée aux femmes les plus à risque d'infection à CMV (situation de précarité, barrière de la langue),
- de poursuivre les efforts de recherche sur la prévention de la primo-infection à CMV chez les femmes enceintes, et sur les infections congénitales et en particulier leurs

séquelles après réinfection ou réactivation du CMV au cours de la grossesse, notamment par :

- des essais thérapeutiques randomisés,
  - des études médico-économiques,
  - la mise en place ou l'utilisation de cohortes existantes représentatives comparant des femmes infectées et non infectées par le CMV et des enfants infectés et non infectés *in utero* par le CMV,
  - l'actualisation des données épidémiologiques sur l'infection à CMV en population générale en France,
  - l'exploitation des bases médico-administratives, en lien avec le système national des données de santé (SNDS),
  - des études de sciences humaines et sociales sur la perception des bénéfices et des risques du dépistage systématique de l'infection par le CMV chez les femmes enceintes,
- de développer, en lien avec le système national de pharmacovigilance, des études des effets indésirables du valaciclovir prescrit à forte dose au cours de la grossesse, chez les femmes enceintes et chez les enfants exposés *in utero*, qu'ils aient été ou non infectés par le CMV,
  - d'accompagner la publication du présent avis d'actions appropriées de communication, notamment en direction :
    - des professionnels et structures prenant en charge des femmes en âge de procréer (gynécologues, médecins généralistes, sages-femmes, médecins de santé au travail, PMI, infirmiers, pharmaciens, structures d'accueil de la petite enfance...),
    - des associations de patients et d'usagers impliquées dans la santé des femmes enceintes.

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

*Rapport rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.*

*Validé le 8 décembre 2023 par la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes », 15 membres présents sur 22, aucun conflit d'intérêts signalé, 15 votes pour, 0 vote contre, 0 abstention.*

## Références

1. HCSP. La prévention de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2018 mai [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=700>
2. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 2019;69(9):1526-32.
3. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics.* août 2019;144(2):e20183095.
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 2020;396(10253):779-85.
5. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2021;58(4):576-81.
6. Wilson JMG JG. Principles and practices of screening for disease. Public Health Papers No 34 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1968 [cité 20 déc 2023]; Disponible sur: [https://wiki.cancer.org.au/policy/Citation:Wilson\\_JMG,\\_Jungner\\_G\\_1968](https://wiki.cancer.org.au/policy/Citation:Wilson_JMG,_Jungner_G_1968)
7. OMS. Programmes de dépistage - guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. [Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm.] [Internet]. Copenhague : Organisation mondiale de la Santé ; 2020. Disponible sur: <https://www.who.int/europe/fr/publications/i/item/9789289054782>
8. Salmi Louis Rachid. Lecture Critique et Communication en Sciences de la Santé (Quatrième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2021 [cité 6 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294773433099899>
9. Haute Autorité de Santé -. Dépistage néonatal : critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance [Internet]. 2023 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3421858/fr/depistage-neonatal-criteres-d-evaluation-pour-l-integration-de-nouvelles-maladies-au-programme-national-du-depistage-a-la-naissance](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421858/fr/depistage-neonatal-criteres-d-evaluation-pour-l-integration-de-nouvelles-maladies-au-programme-national-du-depistage-a-la-naissance)
10. UK National Screening Committee. Criteria for a population screening programme [Internet]. GOV.UK. 2022 [cité 19 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>
11. UK National Screening Committee. Review of Screening for Cytomegalovirus in the Antenatal and/or the Neonatal Periods. Londres: UK National Screening Committee; 2012 avr p. 4.
12. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, LE Strat Y, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* mai 2017;145(7):1471-8.
13. Fowler K, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Grys M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health.* 1 sept 2022;22(1):1659.

14. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* mai 2019;29(3):e2034.
15. Winter JR, Taylor GS, Thomas OG, Jackson C, Lewis JEA, Stagg HR. Factors associated with cytomegalovirus serostatus in young people in England: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 23 nov 2020;20(1):875.
16. Wang S, Wang T, Zhang W, Liu X, Wang X, Wang H, et al. Cohort study on maternal cytomegalovirus seroprevalence and prevalence and clinical manifestations of congenital infection in China. *Medicine (Baltimore).* févr 2017;96(5):e6007.
17. Huang Y, Li T, Yu H, Tang J, Song Q, Guo X, et al. Maternal CMV seroprevalence rate in early gestation and congenital cytomegalovirus infection in a Chinese population. *Emerg Microbes Infect.* déc 2021;10(1):1824-31.
18. Zhou Q, Wang Q, Shen H, Zhang Y, Zhang S, Li X, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus and Associated Factors Among Preconception Women: A Cross-Sectional Nationwide Study in China. *Front Public Health.* 2021;9:631411.
19. Shibamura M, Yamada S, Yoshikawa T, Inagaki T, Nguyen PHA, Fujii H, et al. Longitudinal Trends of Prevalence of Neutralizing Antibody against Human Cytomegalovirus over the Past 30 Years in Japanese Women. *Jpn J Infect Dis.* 22 sept 2022;75(5):496-503.
20. Choi R, Lee S, Lee SG, Lee EH. Seroprevalence of CMV IgG and IgM in Korean women of childbearing age. *J Clin Lab Anal.* avr 2021;35(4):e23716.
21. Weil C, Bilavsky E, Sinha A, Chodick G, Goodman E, Wang WV, et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection in pregnancy in Israel: Real-world data from a large healthcare organization. *J Med Virol.* févr 2022;94(2):713-9.
22. Zemer Tov B, Walfisch A, Schwartz N, Meir H, Kleitman V. Cytomegalovirus seroconversion in pregnant army personnel of the Israel Defense Forces: Trends and risk factors. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* août 2021;154(2):285-90.
23. Mocanu AG, Gorun F, Ciohat I, Navolan D, Malita D, Vilibic-Cavlek T, et al. Simultaneous Seroprevalence to *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Rubella Virus in Childbearing Women from Western Romania. *Med Kaunas Lith.* 2 sept 2021;57(9).
24. Hoehl S, Berger A, Ciesek S, Rabenau HF. Thirty years of CMV seroprevalence-a longitudinal analysis in a German university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* juin 2020;39(6):1095-102.
25. Sakamoto Y, Nishiura H. Time dependent risk of cytomegalovirus infection in Japan. *Math Biosci Eng MBE.* 9 mai 2019;16(5):4082-91.
26. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, Surcel HM, Saxen H. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis Lond Engl.* 2016;48(5):406-10.
27. HCSP. Avis sur le dépistage du cytomégalovirus chez les donneurs de gamètes et d'embryons [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2023 juill [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1323>
28. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2004 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272378/fr/evaluation-de-l-interet-du-depistage-de-l-infection-a-cytomegalovirus-chez-la-femme-enceinte-en-france](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272378/fr/evaluation-de-l-interet-du-depistage-de-l-infection-a-cytomegalovirus-chez-la-femme-enceinte-en-france)

29. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18:1895–9.
30. Kowalzik F, Hitzler W, Runkel S, Marron M. Seroprevalence and Seroconversion of Cytomegalovirus in a Large Group of Healthy, German Blood Donors: Potential Contribution to Transfusion Transmitted Infections. *Clin Lab.* 1 avr 2020;66(4).
31. Dalmartello M, Parazzini F, Pedron M, Pertile R, Collini L, La Vecchia C, et al. Coverage and outcomes of antenatal tests for infections: a population based survey in the Province of Trento, Italy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2019;32(12):2049-55.
32. Lantos PM, Hoffman K, Permar SR, Jackson P, Hughes BL, Kind A, et al. Neighborhood Disadvantage is Associated with High Cytomegalovirus Seroprevalence in Pregnancy. *J Racial Ethn Health Disparities.* août 2018;5(4):782-6.
33. Lantos PM, Hoffman K, Permar SR, Jackson P, Hughes BL, Swamy GK. Geographic Disparities in Cytomegalovirus Infection During Pregnancy. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 1 sept 2017;6(3):e55-61.
34. Ross SA, Arora N, Novak Z, Fowler KB, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *J Infect Dis.* 2010 Feb 1;201(3):386-9. doi: 10.1086/649903. PMID: 20039807; PMCID: PMC2804773.
35. Lilleri D, Tassis B, Pugni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, et al. Prevalence, Outcome, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection in Neonates Born to Women With Preconception Immunity (CHILd Study). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 févr 2023;76(3):513-20.
36. Gatta LA, Rochat E, Weber JM, Valencia S, Erkanli A, Dotters-Katz SK, et al. Clinical factors associated with cytomegalovirus shedding among seropositive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol MFM.* mars 2022;4(2):100560.
37. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The « silent » global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* janv 2013;26(1):86-102.
38. Nicloux M, Peterman L, Parodi M, Magny JF. Outcome and management of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* avr 2020;27(3):160-5.
39. 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(2):166-72.
40. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* nov 2014;134(5):972-82.
41. Hadar E, Yogev Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn.* déc 2010;30(12-13):1213-6.
42. Monif GR, Egan EA, Held B, Eitzman DV. The correlation of maternal cytomegalovirus infection during varying stages in gestation with neonatal involvement. *J Pediatr.* janv 1972;80(1):17-20.
43. Wood AM, Hughes BL. Detection and Prevention of Perinatal Infection: Cytomegalovirus and Zika Virus. *Clin Perinatol.* juin 2018;45(2):307-23.
44. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2020;223(6):870-883.e11.
45. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17(4):253-76.

46. Puhakka L, Renko M, Helminen M, Peltola V, Heiskanen-Kosma T, Lappalainen M, et al. Primary versus non-primary maternal cytomegalovirus infection as a cause of symptomatic congenital infection – register-based. In: study from Finland, *Infectious Diseases* 2017. p. 445–453.
47. Encyclopédie médico-chirurgicale (EMC) [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/em/pages/encyclopedie-medicale/encyclopedie-medico-chirurgicale.html>
48. Gerna G, Revello MG, Baldanti F, Percivalle E, Lilleri D. The pentameric complex of human Cytomegalovirus: cell tropism, virus dissemination, immune response and vaccine development. *J Gen Virol.* sept 2017;98(9):2215-34.
49. Parent du Châtelet I, Grangeot-Keros L, Le Strat Y. Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005. *InVS. Bull Epidemiol Hebd (BEH).* 8 avr 2008;124-7.
50. Billette de Villemeur A, Tattevin P, Salmi LR. Hygiene promotion might be better than serological screening to deal with Cytomegalovirus infection during pregnancy: a methodological appraisal and decision analysis. *BMC Infect Dis.* 16 juin 2020;20(1):418.
51. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussièrès L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2017;65(3):398-404.
52. Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2 août 2021;4(8):e2120736.
53. Inagaki K, Blackshear C, Palmer A, Hobbs CV. Risk Factors, Geographic Distribution, and Healthcare Burden of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection in the United States: Analysis of a Nationally Representative Database, 2000-2012. *J Pediatr.* août 2018;199:118-123.e1.
54. Kadambari S, Pollard AJ, Goldacre MJ, Goldacre R. Congenital viral infections in England over five decades: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* févr 2020;20(2):220-9.
55. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, et al. The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 1 juill 2019;8(3):205-12.
56. Deverell M, Phu A, Zurynski YA, Elliott EJ. Australian Paediatric Surveillance Unit annual report, 2015. *Commun Dis Intell Q Rep.* 30 juin 2017;41(2):E181-5.
57. Teutsch SM, Nunez CA, Morris A, Eslick GD, Elliott EJ. Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU) Annual Surveillance Report 2022. *Commun Dis Intell* 2018. 24 août 2023;47.
58. Afssa. groupe de travail, «*Toxoplasma gondii*». *Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation* [Internet]. Agence française de sécurité sanitaire des aliments; 2005. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>
59. Goulet V, Laurent E. La listériose de la femme enceinte et du nouveau-né en France : évolution de 1984 à 2006. *Bull Épidémiologique Hebd BEH.* 8 avr 2008;(n° 14-15):107-10.
60. Da Silva NJD, Antona D, GEORGES S, Goulet V, JUDLIN P, Lévy-Bruhl D, et al. Infections néonatales à streptocoque B en France : données d'incidence de 1997 à 2006 et pratiques de prévention en maternité. *Bull Épidémiologique Hebd BEH.* 8 avr 2008;(n° 14-15):110-3.
61. NICOLAY N, Bouyssou-Michel A, GALLAY A, NICOLAU J, SEMAILLE C. Combien de cas de syphilis congénitale dans la base PMSI en France en 2004 ? *Bull Épidémiologique Hebd BEH.* 8 avr 2008;(n° 14-15):114-6.

62. Pérel C, Gallay A. La syphilis congénitale est-elle en recrudescence en France ? Enquête à partir du PMSI (2005-2007). Bulletin épidémiologique hebdomadaire. InVS/Santé Publique France. 5 juill 2011;298-300.
63. WARSZAWSKI J, BLANCHE S, BRIAND N, DOLLFUS C, FAYE A, JASSERON C, et al. Transmission mère-enfant du VIH en France : l'impact majeur des stratégies de prévention - Résultats de l'Enquête périnatale française ANRS-EPF. Bull Épidémiologique Hebd BEH. 8 avr 2008;(n° 14-15):98-101.
64. Ameli. Comprendre l'infection par le VIH [Internet]. 2022 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/vih/comprendre-infection-vih>
65. Santé Publique France. Enquête nationale périnatale. Rapport 2021. Les naissances, le suivi à deux mois et les établissements [Internet]. 2022 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>
66. Pichon P, Cazein F. Pichon P, Cazein F, Dollfus C, Lot F. Découvertes d'infection à VIH chez les enfants en 2010-2021. France,. Bull Épidémiol Hebd. Santé Publique France. 2022;463-8.
67. Demortier J, Fourgeaud J, Abasse S, Lambrecht L, Gromand M, Boumahni B, et al. A prospective study evaluating congenital CMV infection in Mayotte and La Reunion Islands (France). J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. mai 2021;138:104793.
68. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, Chung W, Flores M, Blum P, et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. juill 2017;37(7):875-80.
69. Grosse SD, Dollard SC, Ortega-Sanchez IR. Economic assessments of the burden of congenital cytomegalovirus infection and the cost-effectiveness of prevention strategies. Semin Perinatol. avr 2021;45(3):151393.
70. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol. 2007;17(5):355-63.
71. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. mai 2013;56(9):1232-9.
72. Chebib E, Maudoux A, Benoit C, Bernard S, Belarbi N, Parodi M, et al. Predictors of cochleovestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection. Eur J Pediatr. août 2022;181(8):2909-18.
73. Myers EN, Stool S. Cytomegalic inclusion disease of the inner ear. The Laryngoscope. nov 1968;78(11):1904-15.
74. Teissier N, Delezoide AL, Mas AE, Khung-Savatovsky S, Bessières B, Nardelli J, et al. Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. Acta Neuropathol (Berl). déc 2011;122(6):763-74.
75. Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. Rev Med Virol. 6 sept 2017;
76. Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM, et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol. août 2018;39(7):854-64.
77. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, Blum P, Caviness AC, Bialek SR, et al. Hearing Loss in Children With Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. mars 2017;139(3):e20162610.

78. Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992;
79. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* avr 2018;42(3):149-54.
80. Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, Nieminen T, Boppana S, Saxen H, et al. Hearing outcome in congenitally CMV infected children in Finland - Results from follow-up after three years age. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* mai 2022;156:111099.
81. Inserm, La science pour la santé. Troubles de l'audition – Surdités · [Internet]. Inserm. 2023 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-audition-surdites/>
82. Doncarli A, Doncarli A, Tillaut H, Regnault N, Beltzer N, Goulet V. Dépistage universel de la surdité permanente bilatérale néonatale. Évaluation de son déploiement après deux années de fonctionnement en France. [Internet]. Saint-Maurice : Santé publique France; 2019. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/surdite-permanente-neonatale/documents/rapport-synthese/depistage-universel-de-la-surdite-permanente-bilaterale-neonatale-evaluation-de-son-deploiement-apres-deux-annees-de-fonctionnement-en-france>
83. Évaluation du programme national de dépistage de la surdité permanente néonatale - Note de cadrage [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2023 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3458472/fr/evaluation-du-programme-national-de-depistage-de-la-surdite-permanente-neonatale-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3458472/fr/evaluation-du-programme-national-de-depistage-de-la-surdite-permanente-neonatale-note-de-cadrage)
84. Korver AMH, Smith RJH, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MAK, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primer.* 12 janv 2017;3:16094.
85. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear.* 29 juill 2014;18:2331216514541361.
86. Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodruff JL, et al. A Targeted Approach for Congenital Cytomegalovirus Screening Within Newborn Hearing Screening. *Pediatrics.* févr 2017;139(2).
87. Vancor E, Shapiro ED, Loyal J. Results of a Targeted Screening Program for Congenital Cytomegalovirus Infection in Infants Who Fail Newborn Hearing Screening. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 28 mars 2019;8(1):55-9.
88. Avettand-Fenoël V, Marlin S, Vauloup-Fellous C, Loundon N, François M, Couloigner V, et al. Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young French children. *J Pediatr.* mars 2013;162(3):593-9.
89. Palma S, Roversi MF, Bettini M, Mazzoni S, Pietrosemoli P, Lucaccioni L, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection: an 11-year retrospective study based on laboratory database of a tertiary paediatric hospital. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc.* févr 2019;39(1):40-5.
90. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY. Natural History of Congenital Cytomegalovirus Infection in Highly Seropositive Populations. *J Infect Dis.* 5 mars 2020;221(Suppl 1):S15-22.
91. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, et al. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. *PloS One.* 2014;9(2):e89857.
92. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med.* 3 mai 2001;344(18):1366-71.

93. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, et al. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: « The BraCHS Study ». *J Infect Dis.* 8 sept 2018;218(8):1200-4.
94. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2011;52(2):e11-13.
95. Giannattasio A, Di Costanzo P, De Matteis A, Milite P, De Martino D, Bucci L, et al. Outcomes of congenital cytomegalovirus disease following maternal primary and non-primary infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2017;96:32-6.
96. Kobas M, Bickle Graz M, Truttmann AC, Giannoni E, Meylan P, Asner SA. Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14627.
97. Demortier J. Evaluation de l'incidence de l'infection congénitale à cmv dans les départements français de l'océan indien, et de la faisabilité d'un dépistage salivaire universel à la naissance [Internet]. Thèse de pharmacie n° 113; 2020. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02990340v1>
98. Rico A, Dollard SC, Valencia D, Corchuelo S, Tong VT, Laiton-Donato K, et al. Epidemiology of cytomegalovirus Infection among mothers and infants in Colombia. *J Med Virol.* nov 2021;93(11):6393-7.
99. Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L, Calò Carducci FI, Auriti C, et al. A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* mars 2021;34(6):859-66.
100. Demmler-Harrison GJ, Miller JA, Houston Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240172.
101. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* août 2020;129:104518.
102. Balegamire SJ, Renaud C, Mâsse B, Zinszer K, Gantt S, Giguere Y, et al. Frequency, timing and risk factors for primary maternal cytomegalovirus infection during pregnancy in Quebec. *PLoS One.* 2021;16(6):e0252309.
103. Balegamire SJ, McClymont E, Croteau A, Dodin P, Gantt S, Besharati AA, et al. Prevalence, incidence, and risk factors associated with cytomegalovirus infection in healthcare and childcare worker: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 27 juin 2022;11(1):131.
104. Pembrey L, Waiblinger D, Griffiths P, Patel M, Azad R, Wright J. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and varicella zoster virus infection in the first two years of life: a cohort study in Bradford, UK. *BMC Infect Dis.* 21 mars 2017;17(1):220.
105. Lawrence GM, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Enquobahrie DA, Huang JY, Tracy RP, et al. Associations of social environment, socioeconomic position and social mobility with immune response in young adults: the Jerusalem Perinatal Family Follow-Up Study. *BMJ Open.* 21 déc 2017;7(12):e016949.
106. Jin Q, Su J, Wu S. Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Beijing: Seroepidemiological Survey and Intrauterine Transmissions. *J Microbiol Biotechnol.* 28 mai 2017;27(5):1005-9.
107. Alain S, Garnier-Geoffroy F, Labrunie A, Montané A, Marin B, Gatet M, et al. Cytomegalovirus (CMV) Shedding in French Day-Care Centers: A Nationwide Study of Epidemiology, Risk Factors, Centers' Practices, and Parents' Awareness of CMV. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 31 déc 2020;9(6):686-94.

108. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* sept 2010;20(5):311-26.
109. Fowler KB, Ross SA, Shimamura M, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr.* sept 2018;200:196-201.e1.
110. Levit Y, Dym L, Yochpaz S, Manor Y, Adler A, Halutz O, et al. Assessment of Risk Indicators for Targeted Cytomegalovirus Screening in Neonates. *Neonatology.* 2020;117(6):750-5.
111. Haute Autorité de Santé. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus [Internet]. 2015 nov [cité 22 déc 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus)
112. Britt WJ. Human Cytomegalovirus Infection in Women With Preexisting Immunity: Sources of Infection and Mechanisms of Infection in the Presence of Antiviral Immunity. *J Infect Dis.* 5 mars 2020;221(Suppl 1):S1-8.
113. Boucoiran I, Mayer BT, Krantz EM, Marchant A, Pati S, Boppana S, et al. Nonprimary Maternal Cytomegalovirus Infection After Viral Shedding in Infants. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2018;37(7):627-31.
114. Sapuan S, Theodosiou AA, Strang BL, Heath PT, Jones CE. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of human cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women. *Rev Med Virol.* nov 2022;32(6):e2399.
115. Goycochea-Valdivia WA, Baquero-Artigao F, Del Rosal T, Frick MA, Rojo P, Echeverría MJ, et al. Cytomegalovirus DNA Detection by Polymerase Chain Reaction in Cerebrospinal Fluid of Infants With Congenital Infection: Associations With Clinical Evaluation at Birth and Implications for Follow-up. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2017;64(10):1335-42.
116. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guillemainot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2016;215(3):342.e1-9.
117. De Jesus I, Simon E, Potin J, Arlicot C, Perrotin F. [Predictive factors for fetal tolerance to cordocentesis: a monocentric retrospective study]. *Gynecol Obstet Fertil.* déc 2012;40(12):734-40.
118. Diogo MC, Glatter S, Binder J, Kiss H, Prayer D. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* janv 2020;40(1):110-24.
119. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of CMV. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 28 juill 2022;
120. Scaramuzzino F, Di Pastena M, Chiurciu S, Romani L, De Luca M, Lucignani G, et al. Secondary cytomegalovirus infections: How much do we still not know? Comparison of children with symptomatic congenital cytomegalovirus born to mothers with primary and secondary infection. *Front Pediatr.* 2022;10:885926.
121. Keymeulen A, De Leenheer E, Goderis J, Dhooge I, Smets K. Congenital cytomegalovirus infection registry in Flanders: opportunities and pitfalls. *Acta Clin Belg.* juin 2021;76(3):169-76.
122. De Santis M, Apicella M, De Luca C, D'oria L, Valentini P, Sanguinetti M, et al. Negative Cytomegalovirus at birth after prenatal diagnosis of infection and Valacyclovir treatment: false amniotic fluid positivity or viral negativization after prenatal therapy? *Minerva Ginecol.* juin 2020;72(3):179-81.
123. Mappa I, D'Antonio F, Khalil A, De Vito M, Alameddine S, Capannolo G, et al. Prognostic Value of Amniotic Fluid Viral Load to Predict Adverse Outcome in Pregnancies Complicated by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Multicenter Study. *Fetal Diagn Ther.* 2023;50(1):1-7.

124. Huang KL, Lai YJ, Lee CY, Lin YJ, Tsai CC, Chu LC, et al. Seroprevalence and risk factors for cytomegalovirus infection among pregnant women in southern Taiwan, 2014-2015. *Taiwan J Obstet Gynecol.* mars 2022;61(2):323-8.
125. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2009;46 Suppl 4:S49-53.
126. McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, Purcell KJ, Jones CA. Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mars 2011;(3):CD008371.
127. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 6 août 2015;2(9):1205-10.
128. Schleiss MR, Rosendahl S, McCann M, Dollard SC, Lanzieri TM. Assessment of Congenital Cytomegalovirus Prevalence Among Newborns in Minnesota During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 1 sept 2022;5(9):e2230020.
129. Ríos-Barnés M, Fontalvo MA, Liñán N, Plana M, Moreno M, Esteva C, et al. Letter to the Editor on the original article: Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown? *Eur J Pediatr.* 1 mars 2022;181(3):1293-4.
130. Fernandez C, Chasqueira MJ, Marques A, Rodrigues L, Marçal M, Tuna M, et al. Lower prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Portugal: possible impact of COVID-19 lockdown? *Eur J Pediatr.* 1 mars 2022;181(3):1259-62.
131. HCSP. Mesures universelles d'hygiène pour la prévention des principales maladies infectieuses dans la population générale [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2022 déc [cité 17 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=1289>
132. Boccherini C, D'Ambrosio V, Corno S, Vena F, Pajno C, Piccioni MG, et al. An observational study to assess Italian obstetrics providers' knowledge about preventive practices and diagnosis of congenital cytomegalovirus. *J Perinat Med.* 25 août 2020;49(1):67-72.
133. Benou S, Dimitriou G, Papaevangelou V, Gkentzi D. Congenital cytomegalovirus infection: do pregnant women and healthcare providers know enough? A systematic review. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* déc 2022;35(25):6566-75.
134. Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, Star C, Khalil A, Griffiths P, et al. Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions: A Systematic Review and Gap Analysis. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2020;39(10):949-54.
135. Smithers-Sheedy H, Swinburn K, Waight E, King R, Hui L, Jones CA, et al. eLearning significantly improves maternity professionals' knowledge of the congenital cytomegalovirus prevention guidelines. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* juin 2022;62(3):445-52.
136. Pereboom MTR, Manniën J, Spelten ER, Schellevis FG, Hutton EK. Observational study to assess pregnant women's knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 avr 2013;13:98.
137. Price SM, Bonilla E, Zador P, Levis DM, Kilgo CL, Cannon MJ. Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health.* 30 nov 2014;14:144.
138. CDC. About Cytomegalovirus and Congenital CMV Infection | CDC [Internet]. 2023 [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cmV/overview.html>

139. Thackeray R, Magnusson BM. Women's attitudes toward practicing cytomegalovirus prevention behaviors. *Prev Med Rep.* déc 2016;4:517-24.
140. Midgley G, Smithers-Sheedy H, McIntyre S, Badawi N, Keogh J, Jones CA. Congenital Cytomegalovirus Prevention, Awareness and Policy Recommendations - A Scoping Study. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(3):291-302.
141. Levis DM, Hillard CL, Price SM, Reed-Gross E, Bonilla E, Amin M, et al. Using theory-based messages to motivate U.S. pregnant women to prevent cytomegalovirus infection: results from formative research. *BMC Womens Health.* 14 déc 2017;17(1):131.
142. Thackeray R, Magnusson BM, Christensen EM. Effectiveness of message framing on women's intention to perform cytomegalovirus prevention behaviors: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 20 déc 2017;17(1):134.
143. Thackeray R, Magnusson BM, Bennion E, Nielsen NN, Bailey RJ. Attitudes of U.S. Hispanic and non-Hispanic women toward congenital CMV prevention behaviors: a cross sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 24 mai 2018;18(1):181.
144. Hughes BL, Gans KM, Raker C, Hipolito ER, Rouse DJ. A Brief Prenatal Intervention of Behavioral Change to Reduce the Risk of Maternal Cytomegalovirus: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* oct 2017;130(4):726-34.
145. Lazzaro A, Vo ML, Zeltzer J, Rawlinson W, Nassar N, Daly K, et al. Knowledge of congenital cytomegalovirus (CMV) in pregnant women in Australia is low, and improved with education. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* déc 2019;59(6):843-9.
146. Schaefer MR, Holttum J, Olson M, Westenberg D, Rubin N, Schleiss MR, et al. Development and Assessment of a Prenatal Cytomegalovirus (CMV) Educational Survey: Implementation and Impact in a Metropolitan University-Based Clinic. *Int J Womens Health.* 2020;12:1205-14.
147. Kobayashi M, Okahashi A, Okuyama K, Hiraishi N, Morioka I. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among pregnant women and the general public: a web-based survey in Japan. *Environ Health Prev Med.* 21 déc 2021;26(1):117.
148. Beaudoin ML, Renaud C, Boucher M, Kakkar F, Gantt S, Boucoiran I. Perspectives of women on screening and prevention of CMV in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2021;258:409-13.
149. Witte K, Allen M. A meta-analysis of fear appeals: implications for effective public health campaigns. *Health Educ Behav Off Publ Soc Public Health Educ.* oct 2000;27(5):591-615.
150. Witte K. Fear as motivator, fear as inhibitor: Using the extended parallel process model to explain fear appeal successes and failures -. In: *Handbook of communication and emotion: research, theory, applications, and contexts* San Diego: Academic Press; [Internet]. Andersen PA, Guerrero LK, editors. 1998 [cité 20 déc 2023]. p. 423-50. Disponible sur: <https://www.scienceopen.com/document?vid=128d5032-032f-4e5b-8523-77adb6edc750>
151. Brébant D. Évaluation des pratiques de dépistage et de prévention des maladies infectieuses et notamment du HTLV-1 chez les femmes enceintes. Thèse de médecine; 2023.
152. Plotkin SA, Wang D, Oualim A, Diamond DJ, Kotton CN, Mossman S, et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 5 mars 2020;221(Suppl 1):S113-22.
153. Adler SP. Human CMV vaccine trials: what if CMV caused a rash? *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* mars 2008;41(3):231-6.
154. N'Diaye DS, Launay O, Picone O, Tsatsaris V, Azria E, Rozenberg F, et al. Cost-effectiveness of vaccination against cytomegalovirus (CMV) in adolescent girls to prevent infections in pregnant women living in France. *Vaccine.* 28 févr 2018;36(10):1285-96.

155. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol.* juin 2009;47(6):1695-9.
156. Weber B, Berger A, Rabenau H. Human cytomegalovirus infection: diagnostic potential of recombinant antigens for cytomegalovirus antibody detection. *J Virol Methods.* août 2001;96(2):157-70.
157. Owen WE, Martins TB, Litwin CM, Roberts WL. Performance characteristics of six IMMULITE 2000 TORCH assays. *Am J Clin Pathol.* déc 2006;126(6):900-5.
158. Carlier P, Harika N, Bailly R, Vranken G. Laboratory evaluation of the new Access ® cytomegalovirus immunoglobulin IgM and IgG assays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2010;49(3):192-7.
159. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Harring JA. Multiplex detection of IgM and IgG class antibodies to *Toxoplasma gondii*, rubella virus, and cytomegalovirus using a novel multiplex flow immunoassay. *Clin Vaccine Immunol CVI.* nov 2010;17(11):1734-8.
160. Revello MG, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, van Helden J, Dickstein Y, Lipkin I, et al. Clinical evaluation of new automated cytomegalovirus IgM and IgG assays for the Elecsys® analyser platform. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2012;31(12):3331-9.
161. BaAlawi F, Robertson PW, Lahra M, Rawlinson WD. Comparison of five CMV IgM immunoassays with CMV IgG avidity for diagnosis of primary CMV infection. *Pathology (Phila).* juin 2012;44(4):381-3.
162. Juhl D, Vockel A, Luhm J, Ziemann M, Hennig H, Görg S. Comparison of the two fully automated anti-HCMV IgG assays: Abbott Architect CMV IgG assay and Biotest anti-HCMV recombinant IgG ELISA. *Transfus Med Oxf Engl.* juin 2013;23(3):187-94.
163. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol CVI.* oct 2014;21(10):1377-84.
164. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON® CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2015;72:42-5.
165. Chiereghin A, Pavia C, Gabrielli L, Piccirilli G, Squarzone D, Turello G, et al. Clinical evaluation of the new Roche platform of serological and molecular cytomegalovirus-specific assays in the diagnosis and prognosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Virol Methods.* oct 2017;248:250-4.
166. Genco F, Sarasini A, Parea M, Prestia M, Scudeller L, Meroni V. Comparison of the LIAISON®XL and ARCHITECT IgG, IgM, and IgG avidity assays for the diagnosis of *Toxoplasma*, cytomegalovirus, and rubella virus infections. *New Microbiol.* avr 2019;42(2):88-93.
167. Furione M, Sarasini A, Arossa A, Fornara C, Lilleri D, Perez L, et al. False human cytomegalovirus IgG-positivity at prenatal screening. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juill 2018;104:34-8.
168. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 2020;8:13.
169. Bodéus M, Kabamba-Mukadi B. L'infection congénitale à cytomégalovirus : rôle du laboratoire de virologie. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1 sept 2003;18(4):212-7.
170. Seed CR, Piscitelli LM, Maine GT, Lazzarotto T, Doherty K, Stricker R, et al. Validation of an automated immunoglobulin G-only cytomegalovirus (CMV) antibody screening assay and an assessment of the risk of transfusion transmitted CMV from seronegative blood. *Transfusion (Paris).* janv 2009;49(1):134-45.
171. Sarasini A, Arossa A, Zavattoni M, Fornara C, Lilleri D, Spinillo A, et al. Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation. *Diagn Basel Switz.* 26 févr 2021;11(3):396.

172. Genser B, Truschnig-Wilders M, Stünzner D, Landini MP, Halwachs-Baumann G. Evaluation of five commercial enzyme immunoassays for the detection of human cytomegalovirus-specific IgM antibodies in the absence of a commercially available gold standard. *Clin Chem Lab Med.* janv 2001;39(1):62-70.
173. Antsaklis AJ, Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Koutra PT, Michalas SS. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* janv 2000;107(1):84-8.
174. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Jadoui A, Leng AL, Roque-Afonso AM, Vauloup-Fellous C. Positive predictive values of CMV-IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* nov 2020;132:104641.
175. Kaneko M, Ohhashi M, Minematsu T, Muraoka J, Kusumoto K, Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* mars 2017;23(3):173-6.
176. Berth M, Grangeot-Keros L, Heskia F, Dugua JM, Vauloup-Fellous C. Analytical issues possibly affecting the performance of commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* sept 2014;33(9):1579-84.
177. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS® cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* févr 2013;56(2):118-23.
178. Vauloup-Fellous C, Lazzarotto T, Revello MG, Grangeot-Keros L. Clinical evaluation of the Roche Elecsys CMV IgG Avidity assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* août 2014;33(8):1365-9.
179. Lumley S, Patel M, Griffiths PD. The combination of specific IgM antibodies and IgG antibodies of low avidity does not always indicate primary infection with cytomegalovirus. *J Med Virol.* mai 2014;86(5):834-7.
180. Ziemann M, Unmack A, Steppat D, Juhl D, Görg S, Hennig H. The natural course of primary cytomegalovirus infection in blood donors. *Vox Sang.* 1 juill 2010;99(1):24-33.
181. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Stronati M, Bollani L, Middeldorp JM, et al. Human cytomegalovirus immediate-early messenger RNA in blood of pregnant women with primary infection and of congenitally infected newborns. *J Infect Dis.* 15 oct 2001;184(8):1078-81.
182. Berth M, Benoy I, Christensen N. Evaluation of a standardised real-time PCR based DNA-detection method (Realstar®) in whole blood for the diagnosis of primary human cytomegalovirus (CMV) infections in immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* févr 2016;35(2):245-9.
183. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Mouna L, Pirin C, Vieux-Combe C, Picone O, et al. Contribution of Serum Cytomegalovirus PCR to Diagnosis of Early CMV Primary Infection in Pregnant Women. *Viruses.* 28 sept 2022;14(10):2137.
184. Delforge ML, Costa E, Brancart F, Goldman D, Montesinos I, Zaytouni S, et al. Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* mai 2017;90:14-7.
185. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* juin 2000;95(6 Pt 1):881-8.
186. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J, et al. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary

maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 18 juill 2023;S0002-9378(23)00470-2.

187. Tanimura K, Tairaku S, Ebina Y, Morioka I, Nagamata S, Deguchi K, et al. Prediction of Congenital Cytomegalovirus Infection in High-Risk Pregnant Women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2017;64(2):159-65.

188. Kekkou K, Kavatha D, Karalexi M, Galani L, Dimopoulou D, Papaevangelou V, et al. Risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to women with IgG avidity in the grey zone during first trimester of pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* juin 2021;34(12):2025-9.

189. Pass RF. Prenatal Cytomegalovirus Infection: Timing Is Everything. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2019;69(9):1533-4.

190. Iijima S. Pitfalls in the Serological Evaluation of Maternal Cytomegalovirus Infection as a Potential Cause of Fetal and Neonatal Involvements: A Narrative Literature Review. *J Clin Med.* 26 août 2022;11(17):5006.

191. Fitzpatrick A, Cooper C, Vasilunas N, Ritchie B. Describing the Impact of Maternal Hyperimmune Globulin and Valacyclovir on the Outcomes of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 oct 2022;75(8):1467-80.

192. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 3 avr 2014;370(14):1316-26.

193. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 29 juill 2021;385(5):436-44.

194. Devlieger R, Buxmann H, Nigro G, Enders M, Jückstock J, Siklós P, et al. Serial Monitoring and Hyperimmunoglobulin versus Standard of Care to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Phase III Randomized Trial. *Fetal Diagn Ther.* 2021;48(8):611-23.

195. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2023;61(4):436-44.

196. De Santis M, Apicella M, De Luca C, D'Oria L, Valentini P, Sanguinetti M, et al. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: A case-series. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* juin 2020;127:104351.

197. De Santis M, Vitelli TG, Santangelo R, Lanzone A, Tartaglia S. High-dose valacyclovir to prevent congenital cytomegalovirus transmission in pregnancy: is it possible to reduce major side effects? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* avr 2023;61(4):539-40.

198. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* janv 2023;61(1):59-66.

199. Goncé A, Hawkins-Villarreal A, Salazar L, Guirado L, Marcos MA, Mancho JP, et al. Maternal high-dose valacyclovir and its correlation with newborn blood viral load and outcome in congenital cytomegalovirus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 18 oct 2022;35(20):4004-8.

200. Ville Y, Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2021;58(4):637-8.

201. Schurder J, Lazareth H, Mrad J, Thervet E, Benachi A, Vivanti AJ. Acute kidney injury after valacyclovir administration for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. oct 2021;58(4):636-7.
202. Zhang Y, Zhou T, Huang M, Gu G, Xia Q. Prevention of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation: a Bayesian network analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 5 août 2020;19(1):34.
203. Grangeot-Keros L E, Audibert F. CMV et grossesse. EM-Consulte. Masson, Elsevier. 24 nov 2008;8-74.
204. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. oct 2002;15(4):680-715.
205. Griffith BP, McCormick SR, Fong CK, Lavallee JT, Lucia HL, Goff E. The placenta as a site of cytomegalovirus infection in guinea pigs. *J Virol*. août 1985;55(2):402-9.
206. Griffith BP, McCormick SR, Booss J, Hsiung GD. Inbred guinea pig model of intrauterine infection with cytomegalovirus. *Am J Pathol*. janv 1986;122(1):112-9.
207. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn*. mai 2001;21(5):362-77.
208. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol*. août 2000;74(15):6808-20.
209. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. févr 2006;35(2):226-31.
210. Williams EJ, Embleton ND, Clark JE, Bythell M, Ward Platt MP, Berrington JE. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death. *J Pediatr*. août 2013;163(2):424-8.
211. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2008;115(7):823-9.
212. Macé M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn*. nov 2004;24(11):861-3.
213. Revello MG, Genini E, Gorini G, Klersy C, Piralla A, Gerna G. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. août 2010;48(4):255-9.
214. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, et al. Anticytomegalovirus (anti-CMV) immunoglobulin G avidity in identification of pregnant women at risk of transmitting congenital CMV infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. janv 1999;6(1):127-9.
215. Bodéus M, Beulné D, Goubau P. Ability of three IgG-avidity assays to exclude recent cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. avr 2001;20(4):248-52.
216. Guisasola ME, Ramos B, Sanz JC, García-Bermejo I, De Ory Manchón F. Comparison of IgG avidity assays in the confirmation of the diagnosis of cytomegalovirus primary infection. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. déc 2010;118(12):991-3.
217. Ville Y. Advocating for cytomegalovirus maternal serologic screening in the first trimester of pregnancy: if you do not know where you are going, you will wind up somewhere else. *Am J Obstet Gynecol MFM*. juill 2021;3(4):100356.
218. Weber A, Liu M, Embree J, Castillo E, Poliquin V. Knowledge of Congenital CMV, Risk Behaviours for CMV Acquisition, and Acceptance of an Educational Infographic Among Postpartum Women: A Pilot Study. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. févr 2022;44(2):200-3.

219. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221725.
220. Vena F, D'Ambrosio V, Pajno C, Boccherini C, Corno S, Di Mascio D, et al. Pregnant women's knowledge and behaviour to prevent cytomegalovirus infection: an observational study. *J Perinat Med*. 26 mars 2021;49(3):327-32.
221. Lim SL, Tan WC, Tan LK. Awareness of and attitudes toward congenital cytomegalovirus infection among pregnant women in Singapore. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. juin 2012;117(3):268-72.
222. Richaud-Eyraud E, Brouard C. Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011. Numéro thématique. Dépistages au cours de la grossesse et à la naissance : données épidémiologiques récentes. *Bull Epidemiol Hebd. Santé Publique France*. 2015;254-63.
223. Durand Delphine. Les pratiques info-communicationnelles sur les risques infectieux alimentaires pendant la grossesse : médiation des savoirs experts et profanes. Thèse; 2022.
224. Vandrevalla T, Barber V, Mbire-Chigumba E, Calvert A, Star C, Khalil A, et al. Parenting a child with congenital cytomegalovirus infection: a qualitative study. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000844.
225. Okahashi A, Kobayashi M, Okuyama K, Hiraishi N, Morioka I. Survey of physician knowledge of congenital cytomegalovirus infection and clinical practices in Japan: A web-based survey. *Medicine (Baltimore)*. 5 nov 2021;100(44):e27589.
226. Calvert A, Vandrevalla T, Parsons R, Barber V, Book A, Book G, et al. Changing knowledge, attitudes and behaviours towards cytomegalovirus in pregnancy through film-based antenatal education: a feasibility randomised controlled trial of a digital educational intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 18 août 2021;21(1):565.
227. Pesch MH, Danziger P, Ross LF, Antommaria AHM. An Ethical Analysis of Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening. *Pediatrics*. 1 juin 2022;149(6):e202105368.
228. Weil C, Wang WV, Marks MA, Bilavsky E, Sinha A, Chodick G, et al. Health Care Resource Utilization and Economic Burden Associated With Congenital Cytomegalovirus Infection: A Longitudinal Analysis of Data From Clinical Practice at a Large Health Care Provider in Israel. *Clin Ther*. fév 2022;44(2):282-94.
229. Pekar-Zlotin M, Alufi Naim A, Eliassi Revivo P, Kugler N, Melcer Y, Wiener Y, et al. Impact of the Israeli Ministry of Health Cytomegalovirus Guidelines on the Local Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2021;48(1):28-33.
230. Beloosesky R, Feldblum I, Shrim A, Kertes J, Segal J, Bachar R, et al. Trends in Continuity of Pregnancy in Women with Positive Cytomegalovirus IgM during the First Trimester, 2008-2009. *Isr Med Assoc J IMAJ*. août 2017;19(8):484-8.
231. Gray J a. M, Patnick J, Blanks RG. Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ*. 1 mars 2008;336(7642):480-3.
232. Njue A, Marguilis A, Lyall M, Nuabor W, Marks M, Russell K, et al. Congenital Cytomegalovirus: What Are the Rates of Maternal Screening, Diagnostic Amniocentesis, and Elective Termination ? *Open Forum Infect Dis*. 23 oct 2019;6(Suppl 2):S655-6.
233. Seror V, Leruez-Ville M, Özek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. janv 2022;129(2):301-12.
234. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. nov 2009;201(5):466.e1-7.

235. Aoki H, Bitnun A, Kitano T. The cost-effectiveness of maternal and neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Japan. *J Med Virol*. janv 2023;95(1):e28391.
236. Fisher SA, Miller ES, Yee LM, Grobman WA, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 15 juin 2022;4(5):100676.
237. Albright CM, Werner EF, Hughes BL. Cytomegalovirus Screening in Pregnancy: A Cost-Effectiveness and Threshold Analysis. *Am J Perinatol*. juin 2019;36(7):678-87.
238. Périllaud-Dubois C, Hachicha-Maalej N, Lepers C, Letamendia E, Teissier N, Cousien A, et al. Cost-effectiveness of screening and valacyclovir-based treatment strategies for first-trimester cytomegalovirus primary infection in pregnant women in France. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. oct 2023;62(4):573-84.
239. Viaux-Savelon S, Rosenblum O, Mazet P, Dommergues M, Cohen D. La surveillance échographique prénatale des grossesses à suspicion de malformation: étude du retentissement sur les représentations maternelles. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. 1 nov 2007;55(7):413-23.
240. Zammarchi L, Lazzarotto T, Andreoni M, Campolmi I, Pasquini L, Di Tommaso M, et al. Management of cytomegalovirus infection in pregnancy: is it time for valacyclovir? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. sept 2020;26(9):1151-4.
241. Hui L, Shand A. Is it time to adopt routine cytomegalovirus screening in pregnancy? No! *Am J Obstet Gynecol MFM*. juill 2021;3(4):100355.
242. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. avr 2011;50(4):303-7.
243. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2007;196(3):221.e1-6.
244. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol*. sept 2002;100(3):428-33.
245. Beauchamp TL CJ. Principles of Biomedical Ethics - [Internet]. Oxford University Press. 2012 [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://global.oup.com/ushe/product/principles-of-biomedical-ethics-9780190640873>
246. Navti OB, Al-Belushi M, Konje JC. Cytomegalovirus infection in pregnancy - An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2021;258:216-22.
247. Roberts SL, Kendall GS, Edwards S, Pandya P, Peebles D, Nastouli E, et al. Screening policies for cytomegalovirus in pregnancy in the era of antivirals. *Lancet Lond Engl*. 13 août 2022;400(10351):489-90.
248. Ciobanu AM, Gica N, Gica C, Botezatu R, Furtuna M, Peltecu G, et al. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy - Counselling Challenges in the Setting of Generalised Testing. *Maedica*. juin 2020;15(2):253-7.
249. Zaffuto K, Capelle X, De Gottal E, Van Linthout C. [Maternal-fetal cytomegalovirus infection : experience in Liege and new antenatal screening and care strategy]. *Rev Med Liege*. nov 2021;76(11):811-6.
250. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2013;56(10):1428-35.

251. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG*. 2009;10-1111.
252. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PloS One*. 2018;13(7):e0200267.
253. Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E, Marchi S. Seroprevalence of antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in the Apulia region (Italy). *J Prev Med Hyg*. juin 2021;62(2):E372-6.
254. Arapović J, Rajič B, Pati S, Brizić I, Azinović I, Šušak B, et al. Cytomegalovirus Seroprevalence and Birth Prevalence of Congenital CMV Infection in Bosnia and Herzegovina: A Single-Center Experience. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2020;39(2):140-4.
255. Porobic-Jahic H, Skokic F, Ahmetagic S, Piljic D, Jahic R, Petrovic J. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy - Our Experiences. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg*. juin 2019;73(3):149-53.
256. Siennicka J, Dunal-Szcepaniak M, Trzcińska A, Godzik P, Rosińska M. High Seroprevalence of CMV Among Women of Childbearing Age Implicates High Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection in Poland. *Pol J Microbiol*. 2 janv 2017;65(4):425-32.
257. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Goryński P, Bogdan M, Barańska A, Tyszko P. Congenital cytomegalovirus infections in Poland - a national hospital register-based study. *Ann Agric Environ Med AAEM*. 22 déc 2020;27(4):574-8.
258. van Boven M, van de Kasstele J, Korndewal MJ, van Dorp CH, Kretzschmar M, van der Klis F, et al. Infectious reactivation of cytomegalovirus explaining age- and sex-specific patterns of seroprevalence. *PLoS Comput Biol*. sept 2017;13(9):e1005719.
259. Barlinn R, Dudman SG, Trogstad L, Gibory M, Muller F, Magnus P, et al. Maternal and congenital cytomegalovirus infections in a population-based pregnancy cohort study. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. déc 2018;126(12):899-906.
260. Sert Y, Ozgu-Erdinc AS, Saygan S, Engin Ustun Y. Antenatal Cytomegalovirus Infection Screening Results of 32,188 Patients in a Tertiary Referral Center: A Retrospective Cohort Study. *Fetal Pediatr Pathol*. avr 2019;38(2):112-20.
261. Yamaguchi A, Oh-Ishi T, Arai T, Sakata H, Adachi N, Asanuma S, et al. Screening for seemingly healthy newborns with congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine: an observational study. *BMJ Open*. 20 janv 2017;7(1):e013810.
262. Imafuku H, Yamada H, Uchida A, Deguchi M, Shirakawa T, Sasagawa Y, et al. Clinical and ultrasound features associated with congenital cytomegalovirus infection as potential predictors for targeted newborn screening in high-risk pregnancies. *Sci Rep*. 12 nov 2020;10(1):19706.
263. Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, et al. Universal Screening With Use of Immunoglobulin G Avidity for Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 30 oct 2017;65(10):1652-8.
264. Tuon FF, Wollmann LC, Pegoraro D, Gouveia AM, Andrejow AP, Schultz AT, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil. *J Infect Public Health*. avr 2019;12(2):289-91.
265. Costa GB, De Oliveira MC, Gadelha SR, Albuquerque GR, Teixeira M, Raiol MR da S, et al. Infectious diseases during pregnancy in Brazil: seroprevalence and risk factors. *J Infect Dev Ctries*. 31 août 2018;12(8):657-65.
266. Huang Y, Tang J, Wang H, Yu H, Song Q, Guo X, et al. Pre-existing maternal IgG antibodies as a protective factor against congenital cytomegalovirus infection: A mother-child prospective cohort study. *EBioMedicine*. mars 2022;77:103885.

267. Masarweh K, Felszer-Fisch C, Shinwell E, Hasanein J, Peniakov M, Weiner SA, et al. The Yield of Targeted Examination for the Detection of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Isr Med Assoc J IMAJ*. mai 2021;23(5):318-22.
268. Deverell M, Phu A, Zurynski YA, Elliott EJ. Australian Paediatric Surveillance Unit annual report, 2015. *Annu Rep* [Internet]. 2017;41(2). Disponible sur: [https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi4102-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi4102f.pdf](https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi4102-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi4102f.pdf)
269. Teutsch SM, Nunez CA, Morris A, McGregor S, King J, Brotherton JM, et al. Australian Paediatric Surveillance Unit (APSU) Annual Surveillance Report 2019. *Commun Dis Intell* 2018. 17 août 2020;44.
270. Alarcón A, de Vries LS, Parodi A, Arnáez J, Cabañas F, Steggerda SJ, et al. Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 22 sept 2023;fetalneonatal-2023-325790.
271. Mappa I, De Vito M, Flacco ME, di Mascio D, D'Antonio F, Rizzo G. Prenatal predictors of adverse perinatal outcome in congenital cytomegalovirus infection: a retrospective multicenter study. *J Perinat Med*. 27 janv 2023;51(1):102-10.
272. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev*. juill 2023;182:105777.
273. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. févr 2023;61(2):158-67.
274. De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer EMR, Van Hoecke H, Padalko E, et al. Risk Factors for Hearing Loss at Birth in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Otolaryngol– Head Neck Surg*. 1 févr 2023;149(2):122-30.
275. Qiu L, Chen N, Luo H. Fetal periventricular pseudocysts: is MRI evaluation needed? What is the long-term neurodevelopmental outcome? Systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. juin 2023;307(6):1697-711.
276. Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S, Piatti G, et al. Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management controversies to lack of parents' knowledge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. janv 2023;164:111420.
277. Dhondt C, Maes L, Martens S, Vanaudenaerde S, Rombaut L, Sucaet M, et al. Predicting Early Vestibular and Motor Function in Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Laryngoscope*. juill 2023;133(7):1757-65.
278. Auriti C, Bucci S, De Rose DU, Coltella L, Santisi A, Martini L, et al. Maternal-Fetal Infections (Cytomegalovirus, Toxoplasma, Syphilis): Short-Term and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in Children Infected and Uninfected at Birth. *Pathog Basel Switz*. 31 oct 2022;11(11):1278.
279. Vanbuggenhout L, Aertsen M, De Catte L, Naulaers G. Pre- and postnatal brain magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus infection: a case report and a review of the literature. *BMC Pediatr*. 18 mai 2022;22(1):293.
280. Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, et al. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. avr 2021;57(4):551-9.
281. Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 28 mai 2021;10(5):562-8.

282. Craeghs L, Goderis J, Acke F, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, et al. Congenital CMV-Associated Hearing Loss: Can Brain Imaging Predict Hearing Outcome? *Ear Hear.* 2021;42(2):373-80.
283. Dimopoulou D, Kourlaba G, Antoniadou A, Mariolis L, Kavatha D, Stoungioti S, et al. Low birth weight and head circumference as potential biomarkers of sensorineural hearing loss in asymptomatic congenitally CMV-infected infants. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* août 2020;129:104471.
284. Nigro G, Adler SP. High-Dose Cytomegalovirus (CMV) Hyperimmune Globulin and Maternal CMV DNAemia Independently Predict Infant Outcome in Pregnant Women With a Primary CMV Infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 12 sept 2020;71(6):1491-8.
285. Nishida K, Fujioka K, Sugioka Y, Abe S, Ashina M, Fukushima S, et al. Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Cytomegalovirus Infection by Early Postnatal Magnetic Resonance Imaging. *Neonatology.* 2020;117(4):460-6.
286. Kyriakopoulou A, Serghiou S, Dimopoulou D, Arista I, Psaltopoulou T, Dinopoulos A, et al. Antenatal imaging and clinical outcome in congenital CMV infection: A field-wide systematic review and meta-analysis. *J Infect.* avr 2020;80(4):407-18.
287. Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, Weissbach T, De-Castro H, Hoffman C, et al. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* oct 2020;56(4):572-8.
288. Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, Marciano E, Dolce P, Portella G, et al. The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Front Pediatr.* 2020;8:217.
289. Demmler-Harrison GJ, Miller JA, Houston Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240172.
290. Fukushima S, Morioka I, Ohyama S, Nishida K, Iwatani S, Fujioka K, et al. Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment. *Brain Dev.* oct 2019;41(9):743-50.
291. Marsico C, Aban I, Kuo H, James SH, Sanchez PJ, Ahmed A, et al. Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Infect Dis.* 16 avr 2019;219(9):1398-406.
292. Grinberg A, Katorza E, Hoffman D, Ber R, Mayer A, Lipitz S. Volumetric MRI Study of the Brain in Fetuses with Intrauterine Cytomegalovirus Infection and Its Correlation to Neurodevelopmental Outcome. *AJNR Am J Neuroradiol.* févr 2019;40(2):353-8.
293. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Miller J, Edmond JC, Coats DK, Paysse EA, et al. Cortical Visual Impairment in Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 22 mai 2019;56(3):194-202.
294. Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome. *Pediatr Neurol.* juin 2018;83:14-8.
295. Riga M, Korres G, Chouridis P, Naxakis S, Danielides V. Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* déc 2018;115:156-64.
296. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* sept 2017;36(9):877-82.
297. Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol.* déc 2017;97:59-63.

298. Pinninti SG, Rodgers MD, Novak Z, Britt WJ, Fowler KB, Boppana SB, et al. Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. août 2016;35(8):924-6.
299. Forner G, Abate D, Mengoli C, Palù G, Gussetti N. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *J Infect Dis*. 1 juill 2015;212(1):67-71.
300. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. mai 2013;41(5):508-14.
301. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Hernanz A, Quero J, Garcia-Alix A. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. sept 2013;163(3):828-834.e1.
302. Townsend CL, Peckham CS, Tookey PA. Surveillance of congenital cytomegalovirus in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2011;96(6):F398-403.
303. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*. janv 2006;117(1):e76-83.
304. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. oct 2002;110(4):762-7.
305. de Vries JJC, Korver AMH, Verkerk PH, Rusman L, Claas ECJ, Loeber JG, et al. Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors. *J Med Virol*. oct 2011;83(10):1777-82.
306. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011 ; 52 (3) : 244-246.
307. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. *Dtsch Arzteblatt Int*. 27 janv 2017;114(4):45-52.
308. Rothman KJ,, Greenland, S. and Lash, T. *Modern epidemiology*. 3rd éd. Philadelphia, PA: Lippincott-Williams & Wilkins; 2008.
309. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-Benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 17, 31 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2161-3>
310. De Santis M, De Luca C, Apicella M, D'Oria L, Lanzone A, Sanguinetti M, et al. Prenatal valacyclovir treatment of fetal citomegalovirus infection: A case series. *J Infect*. nov 2019;79(5):462-70.
311. Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, et al. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. févr 2019;32(4):617-25.
312. Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, Berg C, et al. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):560-7.
313. Minsart AF, Smiljkovic M, Renaud C, Gagné MP, Lamarre V, Kakkar F, et al. Use of Cytomegalovirus-Specific Hyperimmunoglobulins in Pregnancy: A Retrospective Cohort. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. nov 2018;40(11):1409-16.

314. Seidel V, Hackelöer M, Rancourt RC, Henrich W, Siedentopf JP. Fetal and maternal outcome after hyperimmunoglobulin administration for prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. *Arch Gynecol Obstet.* déc 2020;302(6):1353-9.
315. Tanimura K, Shi Y, Uchida A, Uenaka M, Imafuku H, Ikuta T, et al. Immunoglobulin fetal therapy and neonatal therapy with antiviral drugs improve neurological outcome of infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol.* févr 2021;143:103263.
316. Ewart RM. Primum non nocere and the quality of evidence: rethinking the ethics of screening. *J Am Board Fam Pract.* 2000;13(3):188-96.
317. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* juin 2017;17(6):e177-88.

## Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé en date du 28 avril 2022



SOUS-DIRECTION SANTÉ DES POPULATIONS ET  
PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES  
BUREAU DE LA SANTÉ DES POPULATIONS ET  
DE LA POLITIQUE VACCINALE  
Affaire suivie par : Frédérique DELATOUR  
Tél. 01 40 56.56.18  
Mél. : [frederique.delatour@sante.gouv.fr](mailto:frederique.delatour@sante.gouv.fr)

Nos réf. : D-22-007295

Direction générale de  
la santé

Paris, le 28 AVR. 2022

Le Directeur général de la santé  
à  
Monsieur le Président du  
Haut Conseil de la Santé Publique

**OBJET :** Saisine relative au dépistage systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse

L'infection congénitale par le CMV est la première cause d'infection congénitale d'origine virale et la première cause non héréditaire de perte auditive neurosensorielle et de retard mental dans la petite enfance. La prévalence mondiale est estimée à 0,7% mais est plus élevée dans les pays à haut revenu.

En France, la fréquence de l'infection congénitale à CMV est de 0,43 % des nouveau-nés (0,2 à 0,61 %) et concerne donc environ 3 400 bébés pour 800 000 naissances annuelles. La moitié des infections néonatales est due à une infection maternelle primaire. L'incidence des primo-infections pendant la grossesse est au maximum de 1% parmi les femmes séronégatives en début de grossesse et probablement proche de 0,7 % (selon les *études non représentatives*). En cas de primo-infection, le taux de transmission aux fœtus est de 10 à 40 %.

La stratégie actuelle de prévention du CMV chez la femme enceinte s'appuie sur les recommandations du HCSP de 2018 qui préconisaient de promouvoir les mesures d'hygiène afin de prévenir l'infection (éviter le contact avec la salive, les urines...) par une communication importante et efficace, afin de permettre une appropriation effective de celles-ci par les médecins, les professionnels, les femmes séropositives ou non au CMV et leurs conjoints.

En revanche, les recommandations en 2018 ne préconisaient pas le dépistage sérologique systématique du CMV que ce soit en prévision d'une grossesse, ou pendant la grossesse, cette mesure ne répondant pas à l'ensemble des critères requis pour la mise en place d'un programme de dépistage, notamment pour les raisons suivantes :

- Une fréquence, un risque et une gravité des séquelles identiques après une primo-infection (mère séronégative en début de grossesse) ou infection secondaire (réinfection ou réactivation, mère séropositive en début de grossesse) ;
- Un risque théorique de fausse réassurance en cas de séropositivité (qui pourrait être interprétée à tort comme une protection contre le CMV) ;
- Un dépistage ne permettant pas de repérer les infections secondaires (réinfections ou réactivations chez une femme séropositive avant la grossesse) responsables de plus de la moitié des séquelles liées à une infection congénitale à CMV ;

14 avenue Duquesne – 75350 Paris 07 SP  
Tél. 01 40 56 60 00 - [www.social-sante.gouv.fr](http://www.social-sante.gouv.fr)

Le traitement de vos données est nécessaire à la gestion de votre demande et entre dans le cadre des missions confiées aux ministères sociaux. Conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD), vous pouvez exercer vos droits à l'adresse [cas-rdp@sante.gouv.fr](mailto:cas-rdp@sante.gouv.fr) ou par voie postale. Pour en savoir plus : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/article/donnees-personnelles-et-cookies>

## Dépistage systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse

- Des situations d'interprétation difficile de la sérologie ;
- La forte incertitude diagnostique et pronostique après infection maternelle ;
- L'absence d'un traitement efficace en prénatal sur la survenue de manifestations cliniques chez le bébé ;
- Une évolution le plus souvent favorable chez les nouveau-nés infectés asymptomatiques à la naissance (seuls 10% d'entre eux peuvent développer une surdité jusqu'à l'âge de 5 ans).

Depuis 2018, l'état des connaissances a évolué sur le sujet notamment en raison de divers travaux concluant à :

- L'absence de séquelle neurosensorielle grave lorsque l'infection maternelle survient après le 1er trimestre (1, 2) ;
- Une possible réduction substantielle du taux de transmission du CMV au fœtus chez les femmes présentant une primo-infection au premier trimestre de grossesse et traitées par valaciclovir, d'après les résultats d'un essai randomisé contre placebo et d'une étude observationnelle (3, 4).

Compte tenu de ces éléments, je souhaite que vous me transmettiez un avis actualisé quant à la pertinence de faire évoluer les recommandations de 2018 sur l'intérêt d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse, s'appuyant notamment sur les nouvelles recommandations à l'étranger et les publications actualisées.

Si ce dépistage devait être systématiquement réalisé, je vous remercie de me préciser :

- La nature des tests diagnostiques à réaliser et leur temporalité ;
- La conduite à tenir qui pourrait être proposée aux femmes selon leur statut sérologique de début de grossesse ;
- La prise en charge thérapeutique si nécessaire.

Vous sollicitez, le cas échéant, la participation des équipes des agences concernées (SpF, ANSM, Agence de la biomédecine, HAS...).

Je souhaiterais que vous puissiez me rendre cette analyse au 1er trimestre 2023.

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision.

Jérôme SALOMON

1) Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2019 Oct; 15;69 (9):1526-32.

2) Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatrics. 2019 Aug; 144(2).

3) Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krame I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy. The Lancet. 2020, Vol 396 September 12.

4) V Faure-Bardon, J Fourgeaud, J Stirnemann, M Leruez-Ville, Y Ville. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valaciclovir following maternal primary infection in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol . 2021 Oct;58(4):576-581

## Annexe 2 - Composition du groupe de travail

Agathe BILLETTE de VILLEMEUR, médecin de santé publique et épidémiologiste, pilote du groupe de travail

Bruno HOEN, HCSP, Commission spécialisée « maladies infectieuses et maladies émergentes » (Cs MIME), co-pilote du groupe de travail

Eric BILLAUD, infectiologue, CHU Nantes

Philippe DERUELLE, gynécologue-obstétricien, CHU de Montpellier

Karine GOUESLARD, HCSP, Commission spécialisée « Santé des enfants et des jeunes / approche populationnelle (Cs SEJAP)

Virginie HALLEY des FONTAINES, santé publique

Philippe MINODIER, HCSP, Cs-MIME

Bertrand PARENT, HCSP, Cs-MIME

Bruno POZZETTO, HCSP, Cs-MIME

Matthieu REVEST, HCSP, Cs-MIME

Louis-Rachid SALMI, santé publique

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

Secrétariat général du HCSP :

Marie-France d'ACREMONT, coordinatrice de la Cs-DSMNT

Sylvie FLOREANI, coordinatrice de la Cs-MIME

## Annexe 3 – Auditions et contributions

### Auditions

#### **Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)**

Laurence BARIL, cheffe du Pôle Maladies Infectieuses et Emergentes (MIE) de la Direction Médicale Médicament (DMM2)

Anne FRAGNÉ, évaluatrice clinique

Fabien LAGARDE, évaluateur clinique

Thomas BERBAIN, évaluateur spécialiste « grossesse » de la Direction de la Surveillance

#### **Agence de la Biomédecine**

Marine JEANTET, Directrice générale

et contribution de Pascale LEVY (enquête CPDPN)

#### **Centre d'éthique clinique de l'AP-HP :**

Nicolas FOUREUR, directeur

Célia du PEUTY, psychologue clinicienne

Anne EVRARD, association Bien Naître/CIANE

Thibaud HAASER, éthique médicale, EA 4574 "Sciences, Philosophie, Humanités" Université de Bordeaux-Montaigne

Anne-Hélène LABISSY, présidente de l'Association CMV

Éliane WACH, présidente de l'Association Pour les yeux d'Émilie - Connaissance du CMV

Claire PERILLAUD-DUBOIS, virologue, en thèse de sciences en santé publique au sein de l'École doctorale Pierre Louis de Santé Publique

Yves VILLE, Chef de service de gynécologie-obstétrique, Hôpital Necker-Enfants malades

### Contributions

#### **Centre de renseignements sur les agents tératogènes (CRAT) :**

Delphine BEGHIN, Pharmacien, Pharmacologue, PhD,

Bénédicte COULM, Sage-femme, Epidémiologiste, PhD

Elisabeth ELEFANT, Médecin embryologiste, MD, consultante au CRAT

Mathilde LATOUR, Médecin gynécologue médicale, MD

Catherine VAUZELLE, Médecin généraliste, MD

#### **Registres du handicap de l'enfant (Rh3)**

Malika DELOBEL (analyse des bases de données)

Catherine ARNAUD

#### **Registre du handicap de l'enfant et observatoire périnatal (RHEOP)**

Catherine TRONC (analyse des données)

Marie DAVID (analyse des données)

Anne EGO

Pauline OCCELLI

Jean-François BLATIER

## Annexe 4. Méthode

### Méthodologie

Le GT s'est appuyé sur une analyse de la revue documentaire disponible (annexe 3) ainsi que sur la réalisation d'auditions et sur des demandes de contributions écrites auprès des différentes parties prenantes (annexe 4)

La revue documentaire a été réalisée avec l'appui du Bureau van Dijk Information Management dans le cadre d'un marché public.

Le travail de bibliographie et de recherche documentaire concernant le dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte a été basé sur les points ci-dessous. Une recherche complémentaire a été pratiquée de proche en proche à partir des références bibliographiques des articles lus. De plus, une veille a été menée sur les articles parus entre octobre 2022 et novembre 2023.

**Le GT s'est particulièrement intéressé à certains aspects importants : Questions soulevées pour constituer la bibliographie :**

- Recensement des recommandations internationales, à la fois officielles (autorités de santé) et celles des sociétés savantes en s'appuyant sur le rapport du HCSP de 2018.
- Études sur la thérapeutique : tous types d'intervention (Immunoglobulines...) : Tous types d'études et tous types d'articles y compris éditoriaux, commentaires. Acceptabilité du traitement.
  - o Effets indésirables du valaciclovir sur les femmes enceintes, leur fœtus/enfants à moyen et long terme in utero (y compris en traitement d'autres infections à Herpesvirus comme l'herpès simplex, le virus de la varicelle et du zona) ;
  - o Le devenir des enfants non infectés exposés *in utero* par le valaciclovir ;
  - o Le mode d'action du valaciclovir ;
  - o La durée de la phase de virémie.
- Vaccination
- Évolution de la séroprévalence chez les femmes enceintes et de l'incidence chez les nouveau-nés, notamment pendant l'épidémie de COVID-19 (autres pays ou région, ou hôpital) :
- Modélisation de l'impact du dépistage sur le nombre d'enfants atteints et avec séquelles, et les interruptions médicales de grossesse (IMG).
- Notion d'acceptabilité du dépistage et d'acceptabilité des traitements pendant la grossesse incluant les aspects éthiques (éthique de l'indication de dépistage et de sa systématisation).
- Fiabilité et validité des tests sérologiques de dépistage et de diagnostic : sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative/pour les IgM, les IgG, et l'avidité des IgG.
- Fiabilité et validité de la PCR CMV dans le liquide amniotique.
- Pratiques de dépistage hors recommandations (France, Italie, ...)
- Études d'efficacité de la prévention (règles d'hygiène) et acceptabilité, avec implémentation de ces mesures d'hygiène.
- Mise en place du dépistage dans d'autres pays ou régions ou hôpitaux avec efficacité du dépistage et accès aux tests (dans les TOM...).
- Amélioration du diagnostic de l'infection ou du risque de séquelles dans les conditions de prise en charge actuelle (virologie, échographie, IRM).
- Approches de coûts et de bénéfices du dépistage (en France et dans le monde).

- Sites Internet des ministères de la santé de 13 pays étrangers retenus pour l'analyse : Allemagne, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Espagne, États-Unis, Grèce, Israël, Italie, Japon, Portugal, Royaume-Uni et Suisse.

- Sites Internet d'autorités de santé régionales, nationales, infranationales ou supranationales dont les états des États-Unis

**Mots-clés retenus :**

concernant le CMV : CMV , CCMV HCMV, CYTOMEGALOVIRUS, CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION, TORCH INFECTION ((T) refers to toxoplasmosis, (O) means "others" and includes syphilis, varicella-zoster, parvovirus B19, zika virus (ZIKV), and malaria among others, (R) refers to rubella, (C) relates to cytomegalovirus infection, and (H) to herpes simplex virus infections).

Concernant le dépistage: SCREENING et tous les dérivés (MATERNAL SCREENING, ...)

Concernant la thérapeutique et les vaccins : ADVERSE EFFECTS, SIDE EFFECTS, GANCICLOVIR, MANAGEMENT, IMMUNOTHERAPY, LETERMOVIR, SECURITY, THERAPEUTIC, TREATMENT, TREATMENT WITH "HYPERIMMUNE GLOBULIN", DRUG THERAPY, THERAPY, THERAPEUTIC, VACCINE, VALGANCICLOVIR, VALGANCICLOVIR.

Concernant les tests : AVIDITY, DIAGNOSIS, ASSAY, RELIABILITY, IGG, IGM, CMV PCR IN AMNIOTIC FLUID, PERFORMANCE, SENSIBILITY, SPECIFICITY, POSITIVE AND NEGATIVE PREDICTIVE VALUE, VALIDITY

Concernant l'outcome: ACCEPTABILITY, ACCEPTANCE, AWARENESS, KNOWLEDGE, ATTITUDE, CHOICE, IMPROVEMENT, ADVANTAGE DISAVANTAGE, BENEFIT RISK, COST-BENEFIT ANALYSIS, CONGENITAL ABNORMALITIES, EFFECTIVENESS OF PREVENTION, ETHICS, MISCARRIAGE, PREGNANT, PREGNANCY, IMPACT, INCIDENCE, NEONATAL INFECTION, ABORTION, TOP (TERMINATION OF PREGNANCY), DISABILITY, IMPLEMENTATION, SETTING UP, MODE OF ACTION, MECHANISM, ROLE, MORTALITY, STILLBIRTH, HEARING LOSS, PRONOSTIC, OUTCOME, LATE SEQUELLAE, SEROLOGY, SEROPREVALENCE, FETAL TRANSMISSION, VIREMIA, PREVENTIVE MEASURE

Concernant les recommandations: INFORMATION CAMPAIGNS AND COMMUNICATION ACTIONS, COUNSELING, RECOMMENDATION GUIDELINES, CONSENSUS, SYSTEMATIC SCREENING, ROUTINE CMV SCREENING, UNIVERSAL SCREENING, MATERNAL SCREENING, HYGIENE, HYGIENE MEASURES , THERAPEUTIC TREATMENT, TREATMENT

**Les requêtes ont été faites sur la base de :** (pregnan\* AND (Cytomegalovirus Infections/drug therapy[Mesh] OR Cytomegalovirus Infections/therapy[Mesh])) OR (PREGNAN\* AND (therapeutic treatment OR therapeutics[MeSh] OR drug therapy[sh] OR therapeutic\* OR therap\* OR treatment\* OR drug treatment\* OR drug therap\* OR drug\* OR medication\* OR medicine\* OR pharmacological treatment\* OR pharmacological therap\*))

AND (Cytomegalovirus OR CMV OR cytomegalovirus[majr] OR cytomegalovir\* OR human herpesvirus 5 OR HHV-5 OR HHV 5 OR HHV5 OR HCMV OR Cytomegalovirus infections[majr] OR congenital cytomegalovirus infection\* OR congenital CMV infection\* OR torch infection\*[tiab]))

AND ("2017/01/01"[PDAT]:"2030"[PDAT]), AND (french[Language] OR English[language]), NOT HIV, NOT TRANSPLANT\*, NOT COVID-19, NOT SARS-CoV-2

- Tous types d'études : (PREGNAN\* AND ("Cytomegalovirus Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Cytomegalovirus Infections/therapy"[Mesh])) OR (PREGNAN\* AND (therapeutic treatment) AND Cytomegalovirus) Filters: Humans

- Acceptabilité du traitement : ("Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] AND ("Cytomegalovirus Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Cytomegalovirus Infections/therapy"[Mesh])) OR ((accepta\* OR ethic\*) AND ("Cytomegalovirus Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Cytomegalovirus Infections/therapy"[Mesh])) Filters: Humans

- Vaccination : (VACCIN\*[Title] AND (Cytomegalovirus[Title] OR CMV[Title] OR HCMV[Title])) OR (VACCIN[mesh] AND Cytomegalovirus[mesh]) OR "Cytomegalovirus Vaccines"[Mesh] Filters: Humans

- Effets secondaires valaciclovir : "Valacyclovir/adverse effects"[Mesh] OR (valaciclovir AND "adverse effects") Filters: Humans

- Devenir des enfants non infectés exposés dans les études femmes enceintes avec valaciclovir pour CMV :

"Valacyclovir/pharmacology"[Mesh] OR (("Valacyclovir"[Mesh] OR VALACICLOVIR) AND PREGNAN\*) OR ("Valacyclovir"[Mesh] OR VALACICLOVIR) AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh]) Filters: Humans, Child: birth-18 years

- Autres thérapeutiques : ("Ietermovir"[title] OR "Valganciclovir"[title] OR "Ganciclovir"[title] OR "hyperimmune globulin" OR "Immunotherapy"[Mesh]) AND "Cytomegalovirus"[title] AND ("Cytomegalovirus Infections/therapy"[Majr])

Filters: Humans

- Mode d'action du valaciclovir : ("mode\* of action\*" OR Mechanism\* OR Role\* OR "Clinical Trials, Phase I as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase I" [Publication Type] OR "phase 1 trial") AND (VALACICLOVIR OR "Valacyclovir"[Mesh]) Filters: Humans

- Durée de la phase de virémie :

("Viremia"[Mesh] OR viremia OR DNAemia OR CMVemia OR CMV-emia) AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh] AND PREGNAN\*) OR ("Viremia"[Mesh] OR viremia) AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh] AND PREGNAN\*) Filters: Humans

Evolution de la séroprévalence chez la mère : ("Seroepidemiologic Studies"[Mesh]) AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh] Filters: Humans, Female

- Evolution de l'incidence chez les nouveau-nés :

(outcom\*[Title] OR "Incidence"[Mesh]) AND "Cytomegalovirus Infections"[Mesh] Filters: Humans, Infant: birth-23 months, Preschool Child: 2-5 years

Modélisation de l'impact du dépistage sur le nombre d'enfants atteints et avec séquelles, et les interruptions médicales de grossesse :

Screening AND "Cytomegalovirus Infections"[Majr] AND (impact\* OR "mathematical modeling") Filters: Humans

Notion d'acceptabilité du dépistage pendant la grossesse avec l'aspect éthique :

((screening OR testing) AND (accepta\* OR ethic\*) AND Cytomegalovirus) OR (Screening AND "Cytomegalovirus Infections"[Majr] AND ("Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR accepta\* OR ethic\*)) Filters: Humans

- Notion d'acceptabilité des traitements pendant la grossesse avec l'aspect éthique :

("Patient Acceptance of Health Care"[Mesh] OR accepta\* OR ethic\* OR choice\* OR knowledge\* OR attitude\* OR aware\*) AND ("Cytomegalovirus Infections/drug therapy"[Mesh] OR "Cytomegalovirus Infections/therapy"[Mesh]) Filters: Humans

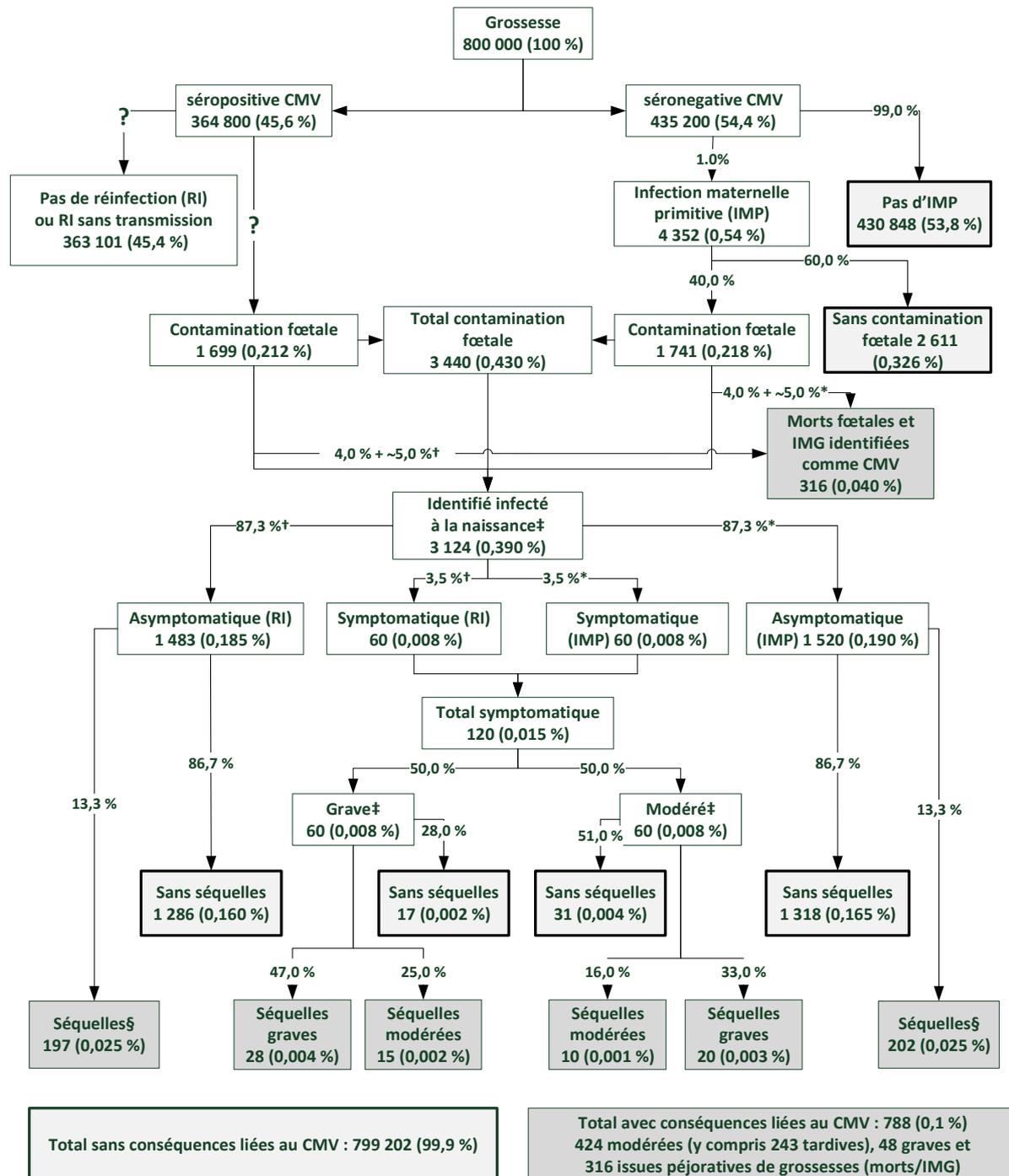
Une recherche complémentaire a été assurée afin de rechercher les facteurs pronostiques sur les séquelles d'une infection fœtale : la recherche avec les mots clefs « congenital cytomegalovirus » et « outcome » a été menée sur la période 2018-2023, pour préciser d'éventuels facteurs prédictifs de séquelles neurosensorielles chez des enfants infectés par le CMV par voie materno-fœtale. Cette recherche complète celle réalisée initialement. D'autres études plus anciennes ont également été incluses pour préciser certains points présentés dans l'avis du HCSP de 2018.

### Annexe 5 : Histoire naturelle de l'infection à CMV

L'histoire naturelle de la maladie, dans le contexte français d'une population d'environ 800 000 naissances annuelles, est estimée et résumée sur la figure 10 suivante.

Figure 10. Histoire naturelle de l'infection à CMV chez la femme enceinte. Estimation basée sur 800 000 grossesses et PIM = 1 % et infection congénitale = 0,43 %.

D'après l'avis du HCSP de 2018 et Billette de Villemeur et al. [1]



## Annexe 6 – Critère « problème de santé publique » : la prévalence des déficiences graves liées au CMV grâce aux données des Registres du handicap

L'intérêt des Registres est de fournir des informations sur les handicaps et de ne pas se limiter à l'infection congénitale à CMV. De plus, l'exhaustivité des données sur une zone géographique définie permet de préciser l'importance du problème. Deux registres existent : le Registre du handicap de l'enfant et observatoire périnatal sur 3 départements (Isère, Savoie et Haute-Savoie), (Rheop) et le Registre du Tarn (Rh31). Aucune donnée n'est disponible pour la France entière.

Seules les données du handicap grave sont recensées. Or les infections congénitales à CMV sont pour la plupart asymptomatiques, ou responsables de séquelles modérées. Comme l'objet de cet avis est de limiter les séquelles graves, ces informations limitées aux cas graves restent pertinentes.

Méthode : le recueil est fait durant la 8<sup>ème</sup> année de vie, et ne permet pas de récupérer les décès entre 1 et 7 ans. Les sources de données sont les Centres hospitaliers (maternités, services d'ophtalmologie, gynécologie, psychiatrie etc. etc.), les maisons départementales pour les personnes handicapées, (MDPH), les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP), les Centres de référence des troubles du langage et des Apprentissages (CRTLA), les Réseaux de soins, le Centre de ressource autisme, le Centre Régional d'Études, d'Actions et d'Informations en faveur des personnes en situation de vulnérabilité (CREAI), l'ODPH (famille).

Toutes les déficiences motrices, le retard mental sévère, les troubles du spectre autistique, les pertes auditives de plus de 70 dB aux deux oreilles avant correction et les déficits visuels avec une acuité visuelle du meilleur œil de moins de 3/10 après correction, sont colligés. Les données liées au CMV sont repérées à partir des codes B25.\* (Maladie à cytomégalo virus), B94.1 Séquelles d'encéphalite virale [Encéphalopathie CMV néo-natale], P00.2 (Fœtus et nouveau-né affectés par des maladies infectieuses et parasitaires de la mère (+ Vérification sur fiche recueil) et P35.1 (Infection congénitale à cytomégalo virus [CMV]).

Parmi les 705 414 enfants des générations nées entre 1980 et 2013, 6768 présentent au moins une déficience sévère, en Isère, Savoie et Haute-Savoie, soit 0,96%. Parmi les 30 3149 enfants des générations nées entre 1995 et 2013, 3435 présentent au moins une déficience grave dans le Tarn (soit 1,13%). Le handicap grave lié au CMV est rare : 33 cas au Rheop depuis 1980 et 26 au Rh31 depuis 1995, soit respectivement un taux de  $5 \cdot 10^{-5}$  et  $9 \cdot 10^{-5}$  enfants résidents. Au total, sur près de 1 million d'enfants (générations 1980 à 2013-2014), 1,01% présentent une déficience sévère, dont 59 CMV soit environ  $6 \cdot 10^{-5}$  handicap grave à 7 ans pour CMV. Les variations entre périodes, avant ou après 2004 ne sont pas significatives (Prévalence Alpes : 1980-2004 = 0,04 ‰ et 2005-2013 = 0,05 ‰. Tarn : 1995-2004 = 0,07 ‰ et 2005-2014 = 0,1 ‰).

Ces déficiences liées au CMV sont le plus souvent multiples : déficiences intellectuelle et/ou motrice, surdité et troubles visuels modérés. Neuf cas parmi les 33 cas du registre Rheop et neuf parmi les 26 cas du registre Rh31 ont une surdité isolée. Le CMV représente respectivement 6 et 5,5 % de toutes les surdités enregistrées dans les deux réseaux. On note des variations importantes selon les départements. Ces variations sont liées à la présence d'établissements de prise en charge dans certains départements (ex : surdité dans le département du Tarn). La sensibilité de la recherche des cas de handicap grave liée au CMV a été étudiée au Rheop et était de 83 % en 2018. Il persistait des faux positifs dans l'étiologie du CMV annoncée car la présence de CMV dans les analyses PCR (urinaire ou salivaire) ne sont pas synonymes de séquelles. Ces faux positifs apparaissent par exemple dans les cas où la sérologie est restée négative chez l'enfant ou qu'une autre pathologie est renseignée sans rapport avec le CMV.

Ces exemples montrent la nécessaire prudence dans l'interprétation des données des études de la littérature. D'autant plus qu'une erreur sur un cas modifie beaucoup l'ensemble des résultats puisque la pathologie est rare.

**Au total, le nombre absolu d'enfants avec séquelles graves liées à l'infection congénitale par le CMV est très faible (ex: Haute-Savoie 2 cas vs Isère 11 cas). Cette prévalence très faible de 6 enfants pour 100 000 est difficile à repérer pour un professionnel de santé.**

Annexe 7 – Tableau comparatif pays prévalence et incidence

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
Monde revue	Zuhair 2019 Rev. Med. Virol.[14]	Revue littérature.	18 % Canada à 100 % Gambie. Europe : 70 %				Étude de Denise Antona (Santé publique France) pas prise en compte pour la France.
Monde 1960-2021	Ssentongo Jama 2021 [52]	Méta-analyse à partir de 77 études et 515 646 enfants.			0,67 % [0,54 %-0,83 %] Dans les pays à hauts revenus 0,48 % ; [0,40 à 0,59]. À noter : 0,79 % [0,63-1,00) si urine ou salive vs 0,31 % [0,22-0,46] si Guthrie. La proportion de cCMV symptomatiques était de 10,85 % [7,40 - 15,65], sans différence entre pays à hauts (10,42 % ; [4,71-21,49]) et bas revenus (11,0 % [7,10 -16,67]).	OR de cCMV = 1,19 ; [1,11-1,28] si séroprévalence maternelle plus élevée.	Les études issues de diagnostic par prélèvement sanguin ou Guthrie ont une fréquence plus faible que celles avec PCR salivaire ou urinaire

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
Monde	Fowler 2022 BMC Public health [13]		24,6-95,7%	IgM : 0,0-4,6 %			La présence d'IgM n'est pas pertinente pour définir une PIM. La VPP des IgM est très faible pour définir une PIM ou une infection secondaire
Europe	Fowler 2022 BMC Public health		45,6-95,7 %	IgM : 1,0-4,6 %			
France : Ile de La Réunion : mars 2020 et Mayotte : avril-septembre 2019	Demortier 2021 J Clin Virol [67]	Dépistage néonatal par PCR CMV salivaire La Réunion : 172 échantillons (6 refus) / 178 nouveau-nés (soit 44 % des naissances)  Mayotte : 854 échantillons (1 refus et 9 échecs) / 864 nouveau-nés (soit 22,4 % des naissances)	La Réunion : 91,7%  Mayotte : 97,4 %		.	100 % après infection secondaire.  La Réunion : cCMV confirmés par PCR urinaire = 1,2 % et cCMV possibles = 1,9 % (uniquement PCR salivaire). 0 % et 3 % symptomatiques.  Mayotte : respectivement 1,6 % et 3,6 %. A noter 2 PCR	2 tests différents selon l'île : m2000 (Abbott) et QIASymphony Qiagen

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
						salivaires positives mais diagnostic infirmé car PCR urinaire négatif. 57,1 % et 29,4 % symptomatiques.	
France 2010	Antona 2017 pour Santé publique France Epidemiol Infect [12]	Prélèvement aux laboratoires d'analyse biologiques. Echantillon aléatoire de laboratoires, puis inclusion successive de 2536 personnes. Dont 1306 femmes entre 15 et 49 ans.	Femmes en âge de procréer = 45,6 % [40,9-50,3] Si femmes nées hors occident = ≥ 98,0 % [91,1-99,6]				Augmentation de la prévalence avec l'âge pour les deux sexes : 15-24 ans = 28,8 % [25,1-32,8] à 25-34 ans = 44,4 % [39,0-49,8] et 35-49 ans = 47,6 % [43,2-52,1], L'étude ne précise pas les résultats isolément chez les femmes.
France octobre 2009 à janvier 2010	N'Diaye 2014 PLoS One [91]	Recrutement consécutif de 826/919 femmes enceintes lors de la pandémie H1N1 ; dans	France entière : 57,0 %, [53,6 %-60,4 %].				

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		3 maternités parisiennes.	Nées en Métropole 43,7 % [39,5 %-47,9 %] Nées autres pays 84,1 % [79,2 %-88,3 %]				
France Paris septembre 2013 à août 2015	Leruez-Ville 2017 Clin Infect Dis. [51]	Inclusion de tous les 11 857 nouveau-nés dans maternités de Necker (Paris) et Bekler (Poissy) . PCR salivaire et en cas de positivité 2 <sup>ème</sup> PCR salivaire et prélèvement de sang du nouveau-né. Et analyse de 11 715 prélèvements (après refus, pertes, ...) .  Maternité de Necker, statut maternel prospectif des IgG, IgM et avidité.  Maternité de Bekler : connaissance rétrospective de la séropositivité de la mère, recherchée si			0,37 % dont 52 % après PIM et 48 % après réinfection ou réactivation.  21 % infections cCMV symptomatiques si PIM et 19 % si infection maternelle secondaire.  Trouble de l'audition = 8,6 % des nouveau-nés infectés si PIM et 9,5 % si infection maternelle secondaire.		PCR salivaire confirmé par PCR salivaire : possible surestimation du nombre de cCMV.  Le recrutement est particulier dans ces maternités, même si 7 infections ont été exclues de l'analyse de la fréquence des infections congénitales car les femmes avaient été adressées spécifiquement pour PIM.  Il a été calculé le risque d'infections congénitales en

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		infection congénitale du nouveau-né.					comparant les femmes séronégatives et séropositives avant la grossesse. Ce calcul a été fait en réincluant les femmes adressées spécifiquement pour PIM. De ce fait, les groupes ne sont pas comparables et ce résultat (multiplication du risque par 4) est contestable.
France Paris sept 2009 à dec 2011	Leruez-Ville 2013 Clin Infect Dis. [250]	Étude rétrospective monocentrique (Necker Paris) des 4 931 femmes enceintes ayant eu un dépistage sérologique durant le 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse, dont 201 avec IgM positive ou zone grise et parmi elles 183 avidités réalisées	58,7 % avidités élevées ; 22,3 % avidités intermédiaires ; 18,9 % avidités faibles				Recrutement particulier
France Poissy 2005-2006	Picone 2009 BJOG. [251]	Étude monocentrique (Poissy). Sérologie en début (12 SA) et fin de	46,8 % si et 53,1 % en	0,46 % durant les 12 premières semaines de	2 fausses couches spontanées (mais sans preuve		Études monocentriques où l'information sur les

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		<p>grossesse (36 SA) ; si refus, sérologie avec avidité en fin de grossesse.</p> <p>Si PIM, recherche de cCMV chez nouveau-nés par PCR urinaire.</p> <p>Inclusion de 4 287 femmes dont 495 avaient déjà connaissance de leur statut sérologique.</p>	<p>prenant en compte les femmes qui connaissent déjà leur statut sérologique</p>	<p>grossesse. Et 0,26 % séroconversions</p>	<p>d'infection à CMV) et 3 infections néonatales.</p> <p>0,26 % cCMV</p> <p>Pas de séquelles</p>		<p>mesures d'hygiène est donnée de façon structurée avec baisse avec le temps des PIM.</p>
<p>Allemagne janv 2009 à dec 2018</p>	<p>Hoehl Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020[24]</p>	<p>Étude rétrospective chez les 31 401 patients de l'hôpital de Francfort (&gt; 1 an) (exclusion de 25 borderline). Et comparaison avec les deux précédentes études de 1988-1997 et 1998-2008</p>	<p>Séroprévalence globale = 65,48 % poursuite de la baisse 1988-1997 = 63,7% (p=0,0881); 1998-2008= 57,27 %.</p> <p>Mais diminution globale significative.</p> <p>Chez les femmes : 59,80 %</p>				

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
			Chez mère de jeunes enfants = 65,95 % plus élevée qu'en 1988-1997 (64,18 % NS p=0,16)				
Allemagne 1988	Lachmann 2018 [252]	6552 dons du sang utilisable (sur 7124 participants) d'un échantillon national de données (GNHIES98)	Femme = 62,3 % [59,8-64,6] 44,1 % [38,8-49,5] à 18-29 ans et 77,6 % à 70-79 ans. Femmes en âge de procréer = 51,7 % Facteurs de risque = âge, région du nord de l'Allemagne, tabac, nombre d'enfants, et niveau d'éducation faible. Pas de risque plus élevé si				Discordance entre le texte et les tableaux

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
			profession avec jeunes enfants.				
Allemagne 2008 à 2010	Kowalzik 2020 Clin Lab [30]	234 192 sérums des 44 779 donneurs de sang dont 21 171 femmes (max 4 dons/an pour les femmes et 6 pour les hommes ; plaquettes : 12 par an max pour les deux sexes). Test architect Abbott. Recherche du CMV par PCR si sérum négatif.	Femmes : 40,1 % à 35,75 ans (+- 13,27). Augmentation avec l'âge (29,7 % à 18-19 ans ; 35,0 % à 25-29 ans ; 42,6 % à 40-44 ans ; 58,3 % à 50-54 ans ; 64,5 % à 65 ans et plus).  Plus élevée chez les femmes que les hommes (OR = 1,29 [1,24 - 1,35])	Séroconversions en 3 ans = 0,4%,			Les auteurs n'ont pas suivi des recommandations du fabricant de test et ajout d'un statut indéterminé.  Les comparaisons multiples, tranche d'âge une par une, ne permettent pas de prendre en compte les comparaisons selon l'âge.
Royaume-Uni (Durham) 2015	Lantos 2017 J Pediatr Infect Dis Soc. [33]  Et lantos 2018 J Racial Ethn Health Disparities. [32]	Cohorte de femmes enceintes de l'essai randomisé sur les immunoglobulines (Hughes) Modélisation spatiale à partir de 5 828 personnes.	55,7 % femmes séropositives [54,1-57,4] femmes non hispaniques = 41,9 %  Hispaniques = 71,7 %	0,65 % [0,41-0,98]			

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
<p>Angleterre fréquence cCMV de 1999 à 2006 et 2007 à 2016</p> <p>Et paire mère-enfant 1998 - 2012</p>	<p>Kadambari 2019 Lancet Infect Dis. [54]</p>	<p>Données de l'assurance maladie : 4 666 265 millions paires mère - enfant</p>			<p>1999-2006 : 6,3 (5,6-7,1) pour 100 000 nouveau-nés</p> <p>2007-2016 (après mise en place dépistage néonatal de la surdité : 12,4 (11,6-13,3) pour 100 000 nouveau-nés</p> <p>En 2016 : 13,7 (11,1-16,9) pour 100 000 nourrissons.</p> <p>Les facteurs associés = petit poids de naissance (OR = 80 [42,8-180,8] si poids &lt; 1kg vs poids &gt; 2,5 Kg), l'âge maternel jeune (&lt; 25 ans), le niveau socio-économique bas (index de déprivation sociale bas (OR = 1,8 [1,2-2,6]) et l'ethnie (noir vs autres ethnies). La parité n'était pas un facteur de risque.</p>		<p>Seuls les nouveau-nés symptomatiques ou après une grossesse à risque sont repérés. L'augmentation vient non seulement de l'implémentation du dépistage de la surdité mais aussi de l'amélioration de la sensibilité des PCR, remplaçant les cultures cellulaires depuis les années 2000.</p>

<b>Pays période</b>	<b>Auteur revue et titre</b>	<b>Méthode dont dépistage</b>	<b>Séroprévalence maternelle</b>	<b>Incidence PIM</b>	<b>Infection congénitale</b>	<b>Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus</b>	<b>Commentaires Qualité de l'étude</b>
Angleterre 2002	Winter 2020 BMC Infect Dis. [15]	Health Survey for England (HSE) : 25 garçons et filles de chaque tranche d'âge entre 11 et 24 ans.  732 jeunes inclus	Prévalence = 26,9 % filles et femmes (vs 20,9 % garçons-hommes)  Soit 23,7 % pour les deux sexes (18,3 % à 11-14 ans ; 28,3 % à 22-24 ans).				
Angleterre 2007-2010	Pembrey 2017 BMC Infect Dis. [104]	Echantillon randomisé de 1000 dans une cohorte de 12 453 femmes enceintes de Bradford, recrutées à 26-28 SA	72,9 %  Femmes blanches = 48,6 %.  1 <sup>ère</sup> grossesse = 62,5 %				
Belgique (Flandres) 2007-2020	Keymeulen 2021 Acta Clin Belg. [121]	Registre multicentrique de 1059 infections congénitales cCMV. Diagnostic par PCR salivaire, urinaire ou Guthrie.			83,9 % après séroconversion maternelle.  Parmi les 648 séroconversions où la date est renseignée : 44,7 % au 1 <sup>er</sup> trim. et 19,4 % au 3 <sup>ème</sup> trim.		Sous-estimation des cCMV issues d'infection secondaire et surestimation des infections congénitales graves selon les auteurs.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
Suisse 1999-2014	Kobas 2019 Swiss Med Wkly [96]	Étude rétrospective analysant 38 423 naissances dont 2 274 ont eu une recherche du CMV par culture urinaire en 1999-2004 et charge virale 2005-2014 et complément avec PCR sur Guthrie.  Analyse rétrospective des sérologies des mères.				50 nouveau-nés avec cCMV	La moitié faisait suite à une primo-infection  Sous-estimation des cCMV. La recherche néonatale de CMV était faite sur signes d'appel, infection maternelle, signes échographiques ou signes cliniques néonataux (petit poids de naissance ou symptômes de cCMV)
Italie 2016-2019	Trombetta J Prev Med Hyg. 2021 [253]	N = 360	70,8 %  <25 ans = 55,6% ;  25-29 ans = 78,9 %  30-34 ans = 68,3 %  35-39 ans = 68,3 %  >=40 ans = 80,6 %	0,8% IgM mais pas d'avidité.	0,15% si nourrissons nés de femmes ≥ 24 ans à 0,51 % chez les nourrissons nés de femmes âgées de moins de 24 ans		La présence d'IgM n'est pas pertinente pour définir une PIM. La VPP des IgM est très faible pour définir une PIM ou une infection secondaire
Italie Sept 2017- oct 2020	Lilleri Clin Infect Dis. 2023 [35]	Étude prospective auprès de 11 222 femmes enceintes dont				Parmi les 9 503 répondantes, dont 1 597 en début de	

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		2 585 avant 14 SA et 8 637 lors de l'accouchement. Sérologie à l'inclusion et PCR salivaire et urinaire chez les nouveau-nés			grossesse, 9 661 nouveau-nés ont été inclus (1 IMG pour CMV). 18 CMV. Incidence = 0,19 % [0,11-0,29].  17 % symptomatiques dont 2/3 avec séquelles. Pas de séquelles à 1 an chez 1/3 symptomatique et aucune si asymptomatique.		
Italie 2007-2014	Dalmartello J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 [31]	39787 dont 38712 accouchements inclus. Dépistage 75,4 % femmes enceintes	64,2 %	Séroconversion = 0,75%	Et 123 infections de 5 à 24 par an	cCMV après réinfection / réactivation = 97 (de 3 en 2008 à 33 en 2013).	Dépistage autres virus = 98 à 99,7% (rubéole, syphilis, toxoplasmose, VIH, VHB, VHC)
Italie (Naples) 2002 à 2015	Giannattasio J Clin Virol. 2017 [95]	Monocentrique dans centre spécialisé de cCMV. Diagnostic par PCR urinaire après signe d'appel (échographie fœtale, signe clinique néonatal, dépistage maternel...). Analyse rétrospective des				Sur 158 cCMV nés 41 % après infection 2 <sup>nd</sup> et 59% après PIM. cCMV symptomatiques = 46,2 % si PIM et	Pas de recrutement des asymptomatiques sauf si dépistage prénatal de PIM. Exclusion de 66 infections cCMV en l'absence de

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		dossiers maternels : PIM = séroconversion ou IgG + IgM. Infection secondaire = IgG avant la grossesse ou IgG et absence d'IgM. Enfants suivis un an. 224 enfants repérés				60 % si infection 2nd	sérologie maternelle. Le diagnostic de la PIM manque de précision car il est basé pour une partie sur la présence d'IgM.
Finlande Septembre 2012 à janvier 2015 (études réalisées à la demande du ministère santé).	Puhakka JPIDS 2019 [55]	Cohorte de près de 19 868 nouveau-nés dépistés CMV représentant 25 % des naissances, a été suivie jusqu'à l'âge de 3 ans (mères comparables à population générale). Dépistage, par PCR sur salive sèche, proposé à 19 868 soit 54 % des nouveau-nés dans 4 hôpitaux et confirmation des tests positifs à 3 mois par PCR salivaire et culture urinaire. Sérologie IgG et IgM à 3 et 12-18 mois. Appariement sur l'âge gestationnel, période de naissance, sexe, unité de soins, avec enfant	71,5 %	Un tiers des PIM ont eu lieu en début de grossesse.	0,2 % [1,4-2,6]. A noter 15/56 faux positifs, soit 26,7 % (soit culture ou PRC négative et IgG maternelles disparues à 18 mois). Parmi les 40, un cCMV symptomatique cliniquement (microcéphalie) et trois symptomatiques à l'IRM (microcalcifications), et un perdu de vue et 15 faux positifs (soit culture ou PRC négative et IgG maternelles disparues à 18 mois).	53 % de mères ayant rencontré le CMV avant la grossesse et les cCMV symptomatiques sont nés pour 50 % de mère séropositives avant la grossesse.	A noter la confirmation nécessaire des PCR salivaires et urinaires puisque dans cette étude plus d'un quart des nouveau-nés avec PCR positives n'avaient finalement pas d'infection congénitale à CMV (16/56 = 29 %). Le bilan échographique cérébral à 3 mois était normal pour un nourrisson infecté, alors que l'IRM était

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		<p>contrôle (négatif CMV). Leur développement psycho-moteur, psycho-social, auditif et visuel a été comparé à partir de l'échelle Griffiths Mental Development Scales, et bilan clinique et audio</p>					<p>pathologique et un développement retardé avec microcéphalie. A l'inverse des bilans échographiques ou IRM pathologiques de huit enfants infectés et de 3 enfants contrôles n'ont pas été suivis de développement anormal. Deux enfants ont un bilan anormal et un développement anormal.</p> <p>Dans l'étude rétrospective des mêmes auteurs, on retrouve également des enfants avec développement normal après imagerie néonatale pathologique et inversement (cf. supplément). Seules la microcéphalie</p>

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
							(p<0,008) et les calcifications à l'échographie cérébrale (p<0,024) étaient prédictives d'un développement neurologique anormal.
Finlande 1992-2002-2012	Puhakka Infectious disease 2016 [26]	Banque de sérums de toutes les femmes enceintes depuis 1983	Baisse de 84,5 % [78,7-89,2 %] en 1992 à 71,5 % [64,7-77,6 %] en 2012 (p<0,007)				
Finlande 2000 à 2012	Puhakka Infectious disease 2017 [46]	Sérum maternel de 26/29 cCMV symptomatiques, récupéré <i>a posteriori</i> .				54 % des cCMV sont nés de mères avec IgG et avidité élevée. 27 % avec PIM du 1 <sup>er</sup> trimestre et 19 % PIM du 2 <sup>ème</sup> trimestre. La surdité a concerné 3/5 des enfants nés après PIM et 5/10 après infection secondaire. Aucune séquelle	

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
						après PIM du 2 <sup>ème</sup> trimestre	
Finlande 2012 à 2015	Puhakka Int J Pediatr Otorhinolaryngol. [80]	Sur les 19 868 naissances, 40 étaient infectés et 32 ont été suivis jusqu'à 3-4 ans.				Les pertes auditives = 16 % des enfants (5/32). 2/10 soit 20 % étaient de mères séronégatives (PIM du 2 <sup>ème</sup> trimestre) et 3/15 soit 20 % de mères séropositives avant la grossesse	
Bosnie Mars 2010- fév 2019  Sang du cordon : juillet 2011 à fév. 2013.  Infection congénitale : nov. 2015 à oct. 2016	Arapovic pediatric inf disease J. 2020 [254]	Étude rétrospective chez les patients du service d'infectiologie de l'hôpital de Mostar. Étude prospective sur sang du cordon lors de l'accouchement et PCR salivaire des nouveau-nés et contrôle à 6 mois si + et suivi à 12-18 mois.	5 222 sérums. Donc prévalence femme = 84,9 % [84-86].  Facteurs de risque = âge (88,4 % à 20-34 ans et 95,2 % à 35-64 ans) et parité  Sang du cordon : n = 2 091. IgG = 92,1 % [90,8-93,1]			2091/2721 nouveau-nés testés sur sang du cordon. 2 nouveau-nés avec PCR CMV = 0,1 % [0,03-0,35]  Et 1293 PCR salivaire = 0,62 % [0,31-1,22].  Pas de séquelle	Population de patients de service d'infectiologie, non représentative de la population générale.  Le sang du cordon montre la transmission materno-fœtale. Les PCR salivaires surestiment la fréquence des cCMV.

<b>Pays période</b>	<b>Auteur revue et titre</b>	<b>Méthode dont dépistage</b>	<b>Séroprévalence maternelle</b>	<b>Incidence PIM</b>	<b>Infection congénitale</b>	<b>Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus</b>	<b>Commentaires Qualité de l'étude</b>
Bosnie juin 2017 - aout 2018	Porobic 2019 Med Arch. [255]	Étude prospective : 300 femmes enceintes avec signes d'infection	90,3 %	IgG et IgM avec avidité élevée = 3 %			Un seul canton : zone géographique réduite
Pologne 2010-2011	Siennicka 2017 Pol J Microbiol. [256]	Banque de sérums nationale comprenant 712 femmes en âge de procréer	81,9 %				Modélisation à partir de la séroprévalence pour estimer les PIM et les cCMV
Pologne	Fowler 2022 BMC Public health [13]	Revue de littérature	57,3 % Toutes femmes en âge de procréer confondues				
Pologne	Fowler 2022 BMC Public health	Revue de littérature	58,0 % si niveau d'études élevé 64,5 % niveau d'étude secondaire 72,9 % si niveau d'étude primaire Cohorte de femmes enceintes	IgM : 2,2 %			La présence d'IgM n'est pas pertinente pour définir une PIM. La VPP des IgM est très faible pour définir une PIM ou une infection secondaire
Pologne 2009-2018	Kanecki 2020 Ann Agric Environ Med [257].	Étude rétrospective sur les bases de données hospitalières polonaises		$48 \times 10^{-5}$ [23,5-73,4]			Uniquement patients hospitalisés.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
Roumanie	Fowler 2022 BMC Public health [13]	Revue de littérature	95,7 %				
Roumanie 2008-2010 (hôpital public)  2015-2018 (laboratoire privé)	Mocanu 2021 Medicina (Kaunas) [23].	Sérologies consécutives : 1451 (public) et 5500 (privé). Techniques différentes	1384/1451 = 94,7 % [93,5-95,8 %] en 2008-2010  5012/5500 = 91,1 % [90,3-91,9 %] en 2015-2018  p < 0,0001	IgM = 0,3 % pas de différence selon les périodes.			Baisse significative de la séroprévalence.  Les techniques d'analyse et les modes de recrutement différaient entre les deux périodes.
Hollande 2006-2007	Van Boven 2017 PLoS Comput Biol [258].	Banque de sérums : échantillon randomisé de 2842 femmes	A 20 ans : 0,30 (0,27-0,33) ; à 40 ans : 0,42 (0,39-0,46) ; à 80 ans : 0,20 [0,55-0,68]				Modélisation à partir de la séroprévalence pour estimer les PIM et les cCMV. Non pertinente pour la France.
Norvège 2008-2014	Barlinn 2018 APMIS [259].	Cohorte de 95 200 femmes enceintes depuis 1988.  1349 participants à la naissance  Enfants infectés comparés à contrôle.	Séroprévalence = 54 %  Facteurs de risque = parité, âge, niveau d'étude faible.	23 séroconversions (3,7 %)  PIM = 30 (2,2 %)	2 cCMV  Prévalence globale = 0,22 %	1 cCMV chez mère séropositive	Intérêt d'avoir vérifié la fiabilité des tests. Les tests IgG utilisés étaient contrôlés avec des variations entre tests de 7,8% et pour un même test de 7,8%.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
							Les variations des tests IgM étaient de 13,2% entre tests et 2,8% pour un même test.
Turquie 2008 à 2017	Sert 2019 Fetal Pediatr Pathol [260].	Étude rétrospective à Ankara sur 32 188 femmes enceintes	62 %	42 femmes avec avidité faible	9 infections fœtales (PCR sur LA) et un enfant cCMV		
Japon 1980 à 2015 2005-2009 et 2010-2015	Shibamura Jpn J Infect Dis. 2022 [19]	Echantillons aléatoires de 50 à 90 femmes selon les périodes de 4 ans à 10 ans	84,6 % (1980-2015) 64,4 % (2005-2009) 78,9 % (2010-2015) Diminution significative de la séroprévalence en 35 ans ( $p < 0,0001$ ). Augmentation de la séroprévalence selon l'âge entre 20 et 40 ans ( $p = 0,043$ ) Confirmées par autres études citées :		2008 à 2010 : cCMV (0,31 %) dont 23 % symptomatiques 2006 à 2008 = 0,95 %		

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
			diminution prévalence de 82,5 à 69,1 % ou de 96,7 % à 78,9 %				
Japon 2008 à 2015	Yamaguchi 2017 BMJ Open [261].	Dépistage de 23 368 nouveau-nés. PCR urinaire entre 0 et 5 jours.			60/23368 ; 0,257 % ; [0,192 % à 0,322 %]. Un cCMV symptomatique et 44/60 anomalies à l'IRM. Pas de contrôle de l'infection pour recherche de faux positifs.		Pas de précision sur la méthode de recrutement ni si recrutement consécutif.
Japon 1996-2009	Sakamoto 2019 Math Biosci Eng [25].	Étude rétrospective dans 5 banques du sang du cordon (22100 échantillons) et sur sérologie maternelle associée. Et registre national de naissances avec PCR urinaire.	73,3 % [72,7-73,8] passant de 82,5 à 70,3 %				Changement du type de tests en 2002 et 2008 selon les centres.
Japon 2010-2019	Imafuku 2020 Sci Rep [262]	Dépistage systématique de tous les 4 613 nouveau-nés de l'hôpital de Kobe (monocentrique) par PCR urinaire. N=5 174 femmes enceintes (4 380 après		3,1% IgM +	32 cCMV soit 0,62 %, dont 20 symptomatiques. 18,8 % après infection secondaire maternelle (pas d'IgM) et 81,2% après PIM (IgM) 2 % parmi les mères qui ont eu un syndrome grippal durant la grossesse.		Recrutement de l'hôpital des femmes avec grossesse pathologique (dont fièvre, contractions utérines, échographie fœtales anormale

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		MIU (448) et autres hôpitaux)				Facteurs de risque = moins de 25 ans (OR= 2,7 [1,1-6,6]), et syndrome grippal (OR=5,4 [2,6-11,2]). VPP échographie fœtale = 3,4 %.	etc.) surestimation des cCMV (Japon = 0,31 %-0,46 %). Exclusion des MIU et IVG ou IMG.  Le diagnostic de PIM et d'infection secondaire est basé uniquement sur la présence d'IgM
Japon	Fowler BMC Public health 2022 [13]		60,2 %	IgM : 0,8			Les IgM ne sont pas forcément des PIM (VPP faible)
Japon fév. 2010 à avril 2016	Tanimura 2017 Clin Infect Dis [263].	Cohorte prospective de l'hôpital de Kobe. Sérologie maternelle et PCR urinaire du nouveau-né	71,2 %		cCMV = 0,64 %		
Amérique latine	Fowler BMC Public health 2022 [13]		58,3 à 94,5 %	IgM : 0,0-0,7			Les IgM ne sont pas toujours des PIM (VPP faible)
Colombie Février 2017- janvier 2018	Rico J med virol 2021 [98]	Multicentrique, prospective dans 13 maternités. Recrutement des 1501 femmes enceintes au 1 <sup>er</sup> trimestre.	98,1 % [97,5-98,8]  FdR= âge, un enfant, niveau d'éducation faible.			6 cCMV. 0,84 % [0,39-1,83]. Dont 2 avec séquelles à un an.	

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		Appariement des nouveau-nés cCMV (PCR urinaire) avec 5 nouveau-nés contrôle.					
Brésil fev 2016-juil 2017	Tuon 2019 J Infect Public Health [264]	578 donneurs du sang	Femme = 95 %				
Brésil	Mussi-Pinhata J Infect Dis 2018 [93]	Étude prospective "Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study" BRACHS study auprès de 2 481 femmes enceintes, après exclusion pour fausse couche spontanée, perdues de vue, etc., 1 952 femmes. Sérologies maternelles avant 18 SA puis au 2 <sup>ème</sup> (20-26 SA) et 3 <sup>ème</sup> (32-36 SA) trimestres. Dépistage des nouveau-nés par PCR	98,1 % ; [97,4 %-98,7 %]	13,9 % [4,8 %-30,6 %] séroconversions sur 36 semaines. Soit un taux annuel de 19,5 %.		(2,8 % ; [0,5 %-14,2 %]) nés de mères initialement séronégatives et (0,5 % ; [0,2 %-1,0 %]) de mères initialement séropositives. cCMV = 0,61%	Avec un tel taux de séroconversions, on peut penser qu'une partie des femmes avec IgG avait une infection récente
Brésil	Costa 2018 J Infect Dev Ctries [265]	726 femmes enceintes de 13 à 44 ans dans plusieurs centres de santé maternelle	95,2% [93,1-96,8]				

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
			Pas de risque avec tabac, alcool, drogue, nombre d'enfants, etc				
États-Unis Canada	Fowler 2022 BMC Public health [13]		58,3 à 94,5 %	IgM : 2,3-4,5 (dont une étude avec 14 à 18 % femmes qui avaient une avidité faible des IgG lorsque les IgM étaient présentes)			Les IgM ne sont pas toujours des PIM. Seule l'étude basée sur l'avidité des IgG est pertinente pour estimer le taux de PIM
États-Unis	Fowler 2022 BMC Public health [13]		57,9 %	IgM : 3 %			Les IgM ne sont pas toujours des PIM.
États-Unis Texas 1982 à 1992	Lanzieri 2017 Pediatrics [77]	32 543 nourrissons dépistés par PCR urinaire à 3 jours.			0,4 %		
États-Unis Alabama Sept 2018 à sept 2020	Gatta Am J Obstet Gynecol MFM 2022 [36]	Étude prospective auprès de 240 femmes enceintes séropositives IgG au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse, dont 53% ont eu trois dosages CMV urinaire trimestriel, 29,6% deux dosages et 17,1% un seul. CT values				75,8 % des femmes ont toujours secrété du virus et 24,2 % n'en ont jamais secrété. Pas de différence selon la profession, l'exposition aux	Les auteurs confirment le non intérêt de dépister le CMV durant la grossesse, puisque la prévalence de l'excrétion virale est élevée.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		> 35,0 = négatif, CT values < 35,0 = positif				jeunes enfants, le niveau de vie. Un enfant infecté = 0,42%	
États-Unis Années 2000 ; 2003 ; 2006 ; 2009 ; 2012 (tous les 3 ans)	Inagaki 2018 J Pediatr [53]	Bases de données hospitalières. Code CIM de cCMV, des signes cliniques et des séquelles possibles.			Sur 19,7 millions d'hospitalisations, 1773 cCMV dont 1349 symptomatiques Soit environ $9 \times 10^{-5}$		Uniquement infections symptomatiques ou avec séquelles
Canada hôpital de Québec Laval 2005 à 2010	Balegamire plos-one 2021 [102]	Biobank prospective « grossesse en santé » 7855 femmes > 10 SA avec prélèvements au 1 <sup>er</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres, soit 4 111 = 52 % des femmes (mais exclusion des fausses-couches, IMG, malformations fœtales)	23,47 % des femmes IgG + [22,18-24,79] Séroprévalence stable depuis 2005 = 31,4 % et stable entre 2006 et 2009 (21,2 à 24,7 %). Facteurs de risque de séroprévalence = parité, pays de naissance et ethnicité (non caucasienne)	4 IgM+ et avidité faible, 5 avidité intermédiaire et 104 avidité élevée. 28 séroconversions sur 3 145 séronégatives. PIM = 1,0 [0,7-1,4] (y compris avec les 4 avidités faibles) ; soit 1,8 pour 100 personnes-années [1,9-2,7].			Cohorte particulière. Selon les auteurs, des difficultés de codage ou de diagnostic pourraient expliquer cette baisse rapide. De plus, la plupart des participantes étaient d'origine caucasienne et nées au Canada ou aux États-Unis. », les femmes enceintes suivies

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
				Facteurs de risque de PIM = 35-45 ans, au moins 2 <sup>ème</sup> enfant, revenus > 60 000 dollars, célibataire, nées au Canada.			durant moins de 3 trimestres, celles avec un fœtus avec anomalies avant 24 SA et celles ayant fait une fausse-couche étaient exclues
Canada	Balegamire plos-one 2021 [102]	Références à d'autres études canadiennes antérieures	Séroprévalences maternelles du CMV estimées à 40 % et 54 % au Québec (cohorte québécoise plus cosmopolite), et à 55 % en Alberta				
Chine 220 comtés de 31 provinces 2010-2012	Zhou 2021 Front Public Health [18]	Étude sur 1 564 649 femmes 6 mois avant la conception (73 % des femmes du programme)	38,6 %. Mais environ 90 % à Pékin.	IgG+ et IgM+ = 0,2 % ; IgM + et IgG- = 0,2 %  La présence d'IgM était variable selon les provinces et la fréquence était plus élevée dans les provinces où la séroprévalence IgG était élevée			Femmes suivies dans un programme préconceptionnel de prévention et d'information  27 % des femmes étaient exclues car elles n'avaient pas fait les sérologies.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
Chine, 2 comtés de Shandong Province Mars 2011 à août 2013	Wang 2017 Medicine (Baltimore) [16]	Dépistage systématique néonatal du CMV et de l'audition (10 933 nourrissons dont 5 020 mères) dans 5 hôpitaux par PCR salivaire, à défaut, Guthrie.  Sérologie maternelle par Doral PCR salivaire ou sur Guthrie	96,2 % [95,6 % - 96,7 %]. Plus élevé en urbain (97 %) qu'en rural (95,2 %) p<0,001			0,7 % [0,5 % - 0,9 %]  Diminution avec l'âge des mères : 0,9 %, 0,6 % et 0,3 % chez les nouveau-nés de mères âgées de 16 à 25 ans, de 26 à 35 ans et de plus de 35 ans, respectivement ; P=0,03.	Possible sous-estimation pour les nouveau-nés testés uniquement par Guthrie (sensibilité de 39,3 % [22,1 % - 59,3 %] (spécificité = 99,9 % [99,8 % - 100,0 %]). Prévalences cCMV de 0,4 % (14/3995) si prélèvement sanguin (Guthrie), 0,6 % (66/10 857) si PCR salivaire, 0,7 % (52/7761) si salive séchée.
Chine Henan Province Juin 2015 à mai 2018	Huang Y. 2021 Emerg Microbes Infect [17]  Et Huang Y 2022 EBioMedicine [266].	Sérologie IgG en début de grossesse puis au 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> trimestres (n=6 729 femmes).  PCR CMV salivaire et urinaire chez nouveau-nés puis confirmation à 21 j.  Prévalence congénitale brute = cas confirmés et	6602/6729 =98,1 %	6 parmi 110 femmes séronégatives, soit 5,45 % [2,52 - 11,39]	48 infections confirmées avant 3 semaines de vie. 83 cCMV au total.  1,32 % (84/6350, [1,07 % - 1,64 %]  Estimé = 1,27 % [1,02 % - 1,57 %]	Chez femmes séronégatives, après PIM = 4/122 (5 perdues), dont 1 seul cCMV confirmé. Soit 0,82 %.  Chez femmes séropositives : 283/6228 (374	Sur les 287 nouveau-nés avec PCR positive, seuls 84 ont été confirmés positifs, montrant l'importance de confirmer les cCMV, même après PCR urinaire.

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		cas suspectés / nouveau-nés prélevés. Estimée = cas confirmés et suspectés en prenant en compte ceux qui n'ont pas validé le 2 <sup>ème</sup> test (nombreux faux positifs)			1 transmission materno-fœtale si PIM (en 2 <sup>ème</sup> partie de grossesse), soit 16,67 %, [3,01-56,35].	perdus de vue) dont 83 cCMV confirmés (32 nouveau-nés perdus de vue). 1,32 % (84/6350, [1,07 %-1,64 %]).	Avec une séroprévalence maternelle élevée, presque tous les nouveau-nés infectés sont nés de femmes déjà séropositives avant leur grossesse
Chine Pékin juin 2010-juin 2015	Jin 2017 J Microbiol Biotechnol.[106]	2 887 femmes 22-44 ans recrutées au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse	94,7 %	13 avidité faible des IgG parmi 37 IgM+. Et 1 séroconversion. PIM = 0,48 %	cCMV = 0,17% chez femmes avec PIM	Pas de recherche d'infection congénitale chez les mères séropositives	
Taiwan Avril 2014-avril 2015	Huang K-L 2021 J Obstet Gynecol. [124]	Recrutement de toutes les 539 femmes enceintes (sauf grossesse pathologique ou autre hôpital). N= 456	87,28% IgG + Seul FdR= âge. La parité,	IgM = 1,32% PIM (avidité faible) = 0,65 % Pas de FdR retrouvé.	Prématurité 7 fois plus fréquente si PIM.		
Israël 1 <sup>er</sup> juillet 2013 au 31 décembre 2017	Weil 2021 J Med Virol [21]	Étude rétrospective sur données de toutes les 84 699 grossesses du fichier de l'assurance maladie (Maccabi) grossesses quelle qu'en	63,4 %. Sérologie réalisée plus souvent si CSP élevée, âge > 35	1,45 % [1,22-1,67]. Si avortement, incidence PIM =			Les femmes réalisent des sérologies CMV en dehors et pendant leur grossesse hors

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		soit l'issue (naissance vivante (76 %), mort fœtale (18,2 %), naissance non liée à une grossesse donnée (0,8 %) et issue inconnue (5 %)). Parmi ces femmes, 83,4 % avaient fait une sérologie. IgG (test Abbott) au 1 <sup>er</sup> trimestre de grossesse.	ans et si issue de grossesse connu	5,91 % [3,45-9,4]			pratique clinique formelle. Maccabi healthcare service couvre un quart de la population israélienne
Israël 2013 à 2017	Weil 2022 Clin Ther. [228]	182 582 enfants du fichier Assurance maladie Maccabi. Suivis jusqu'en fin 2018 (au moins 2 ans) ou 4 ans d'âge.			450 cCMV dont 351 suivis un an au moins, comparés à 11 988 contrôles. Prévalence 0,25 % (min =0,12 ; max = 0,29)		
Israël 2009 à 2019	Zemer Tov 2021. Int J Gynaecol Obstet [22]	Rétrospectif. 7 665 / 10 409 femmes enceintes du service militaire obligatoire testées, y compris celles dont la grossesse s'est arrêtée prématurément (interruption de grossesse, spontanée ou	78 % (baisse depuis 1997 : 84 %)	Séroconversion : 4,15 %. Taux stable mais très variable selon les années entre 0,98 % et 6,70 % (épidémies ?)			

Pays période	Auteur revue et titre	Méthode dont dépistage	Séroprévalence maternelle	Incidence PIM	Infection congénitale	Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus	Commentaires Qualité de l'étude
		volontaire). Tests IgG renouvelés si séronégatives et à chaque grossesse.					
Israël 2007-2009	Lawrence 2017 BMJ Open [105]	Cohorte de suivi de grossesse de Jérusalem	84,4 %				
Israël 2014-2015.	Masarweh 2021. Isr Med Assoc J.[267]	15 433 naissances Étude prospective exhaustive des PCR salivaires et urinaires tous les nouveau-nés suspects de CMV (153 échographies fœtales anormales, 539 anomalies au dépistage de la surdité, dont 56 mères avec PIM) de 2 hôpitaux.			0,11 % [0,07-0,17] Autres zones Israël = 0,7 % [0,5-1 %].		Plusieurs faux positifs du cCMV (PCR salivaire ou urinaire)
Israël juin 2016 - déc 2018	Levit 2021 Neonatology.[110]	Étude rétrospective sur tous les 2623 nouveau-nés suspects de CMV (test surdité, RCIU ou HIV). PCR urinaire. Échantillon aléatoire de 380 témoins et 19 cCMV pour FdR.			Tests = 9,05 % des 28 982 naissances. 63 cCMV = 0,22 % des naissances dont 71 % suspecté durant la grossesse		Nouveau-nés à risque, donc surestimation de l'incidence des cCMV.  Les FdR notés sont pour certains dans les critères d'inclusion (suspicion de CMV).

<b>Pays période</b>	<b>Auteur revue et titre</b>	<b>Méthode dont dépistage</b>	<b>Séroprévalence maternelle</b>	<b>Incidence PIM</b>	<b>Infection congénitale</b>	<b>Infection congénitale si mère a déjà rencontré virus</b>	<b>Commentaires Qualité de l'étude</b>
							Le groupe contrôle est issu des nouveau-nés testés (donc suspects de cCMV également)
Australie 2015	Deverell Australian Paediatric Surveillance Unit annual report 2015 [56,268]	Registre australien des infections congénitales, dont le CMV			6,58 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans.		
Australie 2019	Teutsch 2020 Commun Dis Intell (2018).[57,269]	Surveillance nationale des maladies rares depuis 26 ans par 90 % des pédiatres, le CMV est inclus depuis 1999 ; restriction aux origines infectieuses en 2019			16 signalements dont 12 repérés par PCR urinaire ou Guthrie et 4 ultérieurement, 45 cas en 2021 et 33 en 2022. Soit $5,28 * 10^{-5}$ En 2019 et $14,71 * 10^{-5}$ [10,99-19,71] en 2021 et $11,15 [7,93-15,68$ en 2022. 195 cas en 1999-2009 et 167 en 2010-2019.		Exhaustivité probable des cCMV symptomatiques mais pas des asymptomatiques. Variation annuelle du nombre de cas (de 7 à 45 cas)

**Annexe 8. Principales études (2018-2023) sur les facteurs de risque de séquelles neuro-sensorielles chez des enfants infectés par le CMV par voie materno-fœtale**

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2023 Sep 22 [270]	Alarcón A, de Vries LS, Parodi A, Arnáez J, Cabañas F, Steggerda SJ, et al.  Neuroimaging in infants with congenital cytomegalovirus infection and its correlation with outcome: emphasis on white matter abnormalities.	160 cCMV (64,4 % symptomatique)  IRM cérébrale dans 3 premiers mois (âge réel ou corrigé)  Évaluation neurosensorielle en moyenne à 4 ans	FDR atteinte neurologique modérée à sévère : - Score IRM ≥ 2 (OR 20,0 ; Se 90 %, Sp 69 %, VPP 62,5 %, VPN 92,3 %) - Anomalies de la Substance Blanche (SB) temporale (OR = 7,8 ; Se 77,8 % ; Sp 69,1 % ; VPP 35,0 % ; VPN 93,5 %)	Cohorte rétrospective de 8 hôpitaux européens
Fetal Diagn Ther. 2023;50(1):1-7 [123]	Mappa I, D'Antonio F, Khalil A, De Vito M, Alameddine S, Capannolo G, et al ENSO group.  Prognostic Value of Amniotic Fluid Viral Load to Predict Adverse Outcome in Pregnancies Complicated by Congenital Cytomegalovirus Infection: A Multicenter Study.	104 cCMV avec amniocentèse  Corrélation CV dans LA et anomalies anténatales imagerie (Echo et IRM).  Analyse rétrospective.	Corrélation significative ( $3,3 \times 10^6$ vs $0,7 \times 10^6$ )  Multivarié : CV du LA seul paramètre corrélé (aOR 1,07 [0,99-1,03] ; p = 0,05)  CV > $1,31 \times 10^6$ : Se 66,7 % ; Sp 84,3 % ; RVP 4,24 dans prédiction anomalies imagerie	.

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
J Perinat Med 2023 ;51(1) :102-10 [271]	Mappa I, De Vito M, Flacco ME, di Mascio D, D'Antonio F, Rizzo G.  Prenatal predictors of adverse perinatal outcome in congenital cytomegalovirus infection: a retrospective multicenter study.	104 cCMV 96,2 % sur PIM (85,6 % T1) TOP 9,6 % Symptomatique 15,5 % Surdité 7,5 %	FDR anomalies écho ou IRM prénatales : Charge virale LA > 10 <sup>5</sup> copies/ml (aOR = 3,12)  Trimestre ou type d'infection, traitement anténatal par immunoglobuline ou par valaciclovir : Non significatif	Selon les auteurs, nombre de cas insuffisant pour faire des analyses multivariées complémentaires
Early Hum Dev. 2023 ;182: [272]	Keymeulen A, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. Early Hum Dev.	Registre Flandres (Belgique) 753 cCMV avec suivi 495 PIM 65,5 % asymptomatiques à naissance  Séquelles neuro légères (16,9 %), modérées (7,4 %), sévères (5,2 %)	Parmi PIM, plus de séquelles si PIM T1 :  normalité : 59,2 % (T1), 82,5 % (T2), 84,4 % (T3)	
Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 158–167 [273]	Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y.  Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis.	SR et MA 7 études  Femmes avec PIM de 12 semaines avant conception à accouchement, ayant eu amniocentèse	Risque cCMV sévère : 22 % si amnio+ vs 0 % si neg (I <sup>2</sup> : 75 %)  Risque surdité ou trouble neurologique : 14 % si amnio+ vs 0 % si neg (I <sup>2</sup> : 64 %)	L'inclusion d'études si hétérogènes ne permet pas de conclure

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2023;149(2):122-30 [274]	De Cuyper E, Acke F, Keymeulen A, De Leenheer EMR, Van Hoecke H, Padalko E, Boudewyns A, et al.  Risk Factors for Hearing Loss at Birth in Newborns With Congenital Cytomegalovirus Infection.	1033 cCMV 40,3 % symptomatiques 15,4 % surdité (dont 50,3 % isolée) à naissance	FDR de surdité : - Pétéchies (aOR 6,7 [1,9-23,9]) - Kystes périventriculaires à IRM (aOR 4,6 [1,5-14,1]) - PIM 1 <sup>er</sup> trimestre (aOR 3,1 [1,1-9,3])  Pas de risque lié à CV  Risque additionnel (augmente si plus d'un FDR)	
Arch Gynecol Obstet. 2023;307(6):1697-1711 [275]	Qiu L, Chen N, Luo H.  Fetal periventricular pseudocysts: is MRI evaluation needed? What is the long-term neurodevelopmental outcome? Systematic review and meta-analysis.	MA 5 études  136 cCMV avec pseudo-kystes périventriculaires à écho anténatale ayant eu IRM	Développement normal 95 % si pseudo-kystes périventriculaires isolés vs 80,5 % si associés à plusieurs autres anomalies à IRM	Inclusions d'études anciennes et avec peu de cas. Dont études non spécifiques du CMV.
Int J OPediatr Otorhinolar 2023 ;164 :111420 [276]	Aldè M, Caputo E, Di Berardino F, Ambrosetti U, Barozzi S, Piatti G, et al.  Hearing outcomes in children with congenital cytomegalovirus infection: From management	141 cCMV suivis 6 ans dans un centre de référence de l'audition  22,7 % surdité (59,4 % bilatérale, 50 % profonde)	Plus de séquelles neurologiques et auditives, de surdité bilatérale, de surdité sévère à profonde si cCMV symptomatique à la naissance,	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
	controversies to lack of parents' knowledge.		comparativement aux cCMV asymptomatiques.	
Laryngoscope 2023 ;133 :1757-65 [277]	Dhondt C, Maes L, Martens S, Vanaudenaerde S, Rombaut L, Sucaet M, et al. Predicting Early Vestibular and Motor Function in Congenital Cytomegalovirus Infection.	Cohorte prospective 169 cCMV ayant tests vestibulaires avant 18 mois (moyenne à 8,9 mois)	FDR anomalie vestibulaire : kystes périventriculaires à IRM (aOR 14,0), surdité au moment du test (aOR 21,9)	
Pathogens 2022;11 :1278 [278]	Auriti C, Bucci S, De Rose DU, Coltella L, Santisi A, Martini L, et al. Maternal-Fetal Infections (Cytomegalovirus, Toxoplasma, Syphilis): Short-Term and Long-Term Neurodevelopmental Outcomes in Children Infected and Uninfected at Birth.	84 cCMV suivi neurologique	Séquelles à 1 an (n = 84) : 55,2 % si symptomatiques vs 10,9 % si asymptomatiques  Entre 2 et 4 ans (n = 69) : 80,4 % vs 19,0 %	Pas de test statistique
Eur J Pediatr 2022 ;181(8) :209-18 [72]	Emilien Chebib, Audrey Maudoux, Charlotte Benoit, Sophie Bernard, Nadia Belarbi, Marine Parodi, Olivier Picone, Thierry Van Den Abbeele, Sylvette R. Wiener Vacher & Natacha Teissier  Predictors of cochleovestibular dysfunction in children with congenital cytomegalovirus infection	130 cCMV suivis 21 mois (médiane)  64 % atteinte oreille interne cochléaire et/ou vestibulaire	FDR atteinte oreille interne : - Lésions anténatales à imagerie (aOR 8,02 [1,74-60,27]) - PIM 1 <sup>er</sup> et du 2 <sup>ème</sup> trimestres (aOR 4,47 [1,21-19,22])  Non significatifs : Genre, modalités d'infection maternelle, terme ou poids ou	Les PIM du 2 <sup>ème</sup> trimestre étaient rarement associées à une atteinte de l'oreille interne : 4/13 (31%) avec atteinte vestibulaire seule (4/4) et sans perte auditive

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
			périmètre crânien de naissance, caractère symptomatique du cCMV, traitement	
Front Pediatr 2022;10:885926 [120]	Scaramuzzino F, Di Pastena M, Chiurchiu S, Romani L, De Luca M, Lucignani G, et al  Secondary cytomegalovirus infections: How much do we still not know? Comparison of children with symptomatic congenital cytomegalovirus born to mothers with primary and secondary infection.	Étude rétrospective de 175 cCMV repérés car symptomatiques à la naissance ou après diagnostic maternel, dont 145 avec informations maternelles  81,4 % après PIM (45 % T1), suivis 37 mois et 18,6 % après réactivation/réinfection suivis 55 mois.  53 cCMV symptomatiques	Surdité unilatérale (46.2% vs 12.5%), tétraparésie (30.8% vs 0%) et signes neurologiques (46,2 % vs 27,5 %) plus fréquentes si réactivation/réinfection	Trois nouveau-nés de mères infect�es au 2�me trim. (23 %) et un au 3�me trim. (12,5 %) ont présenté des séquelles graves.  Les IMG ne sont pas pr�sent�es ; il est possible que les PIM soient mieux suivies et que ces grossesses soient interrompues en cas de signes fœtaux.
BMC Pediatr 2022 ;22 :293 [279]	Vanbuggenhout L, Aertsen M, De Catte L, Naulaers G. Pre- and postnatal brain magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus infection: a case report and a review of the literature.	Minirevue anomalies imagerie post natale (ETF, IRM) et pronostic neurologique  6 études	FDR de mauvais pronostic neuro : malformations corticales, ventriculomégalies, dysplasie hippocampe, polymicrogyrie, kystes	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
<p>J Matern Fetal Neonatal Med. 2021 Mar;34(6):859-866 [99]</p>	<p>Lucignani G, Rossi Espagnet MC, Napolitano A, Figà Talamanca L, Calò Carducci FI, et al .  A new MRI severity score to predict long-term adverse neurologic outcomes in children with congenital Cytomegalovirus infection.</p>	<p>44 cCMV avec IRM cérébrale  Suivi 2 ans</p>	<p>périventriculaires, anomalies substance blanche</p> <p>FDR anomalie neurologique ou surdité : - anomalie IRM (de la substance blanche ou dilatation ventriculaire) OR = 3,6 - NN symptomatique risque x 3,2 si anomalie IRM, comparativement à asymptomatique.  ... mais 22,2 % sans anomalie IRM ont des séquelles et 59 % des asymptomatiques ont des anomalies IRM.</p>	
<p>Ultrasound Obstet Gynecol 2021; 57: 551-559 [280]</p>	<p>Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, et al  Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis.</p>	<p>SR et MA 26 études 1178 cCMV avec échographies normales au diagnostic cCMV symptomatiques 1,5 % anomalies neuro légères 1,2 % anomalies neuro sévères 1,9 % surdité 6,5 % troubles visuels 1 %</p>	<p>- Anomalies neuro : 5,4 % (PIM T1) 0 % (PIM T2 ou T3), - Surdité : 11,4 % (PIM T1), 7 % (PIM T2), 0 % (PIM T3). A l'inverse, une imagerie normale peut être suivie par une surdité</p>	<p>Faible nombre de cas dans certaines études incluses ; études rétrospectives non randomisées ; absence de critères standardisés ;</p>

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p<0,05)	Commentaires et validité de l'étude
				hétérogénéité des résultats
J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(5):562-568 [281]	Elkan Miller T, Weisz B, Yinon Y, Weissbach T, De Castro H, Avnet H, et al.  Congenital Cytomegalovirus Infection Following Second and Third Trimester Maternal Infection Is Associated With Mild Childhood Adverse Outcome Not Predicted by Prenatal Imaging.	135 cCMV, 107 après PIM T2 et 28 après PIM T1  8 (5,9 %) interruptions de grossesse  PIM T2 : 3 % surdité unilatérale partielle et 5 % léger retard verbal ou moteur  PIM T3 : 3,6 % léger retard moteur	pas de corrélation séquelles / anomalies écho ou IRM anténatales	
Ear Hear. 2021;42(2):373-380 [282]	Craeghs L, Goderis J, Acke F, Keymeulen A, Smets K, Van Hoecke H, et al.  Congenital CMV-Associated Hearing Loss: Can Brain Imaging Predict Hearing Outcome ?.	411 cCMV 40 % symptomatiques  Anomalies : ETF 22,2 %, IRM 26,9 %	Performances pour surdité durant suivi :  ETF : Se 84 %, Sp 43 %, VPN 91 %  IRM : Se 78 %, Sp 39 %, VPN 92 %	
JAMA Netw Open. 2021 Aug; 4(8)[52]	Ssentongo P, Hehnlly C, Birungi P, Roach MA, Spady J et al.  Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis.	SR et MA de 77 études : 515 646 nRS < 3 mois  cCMV 0,67 % (0,54 %-0,83 %) avec 1,42 % dans pays LMIC et 0,48 % dans pays HIC.	Facteurs associés cCMV :  pays LMIC (OR 3.03),  taux séroprévalence �lev�e (OR 1,19),  séroprévalence VIH �lev�e (OR 1,22),	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
			jeune âge maternel protecteur (OR 0,85)	
J Clin Virol 2020 ;129 :1044-71 [283]	Dimopoulou D, Kourlaba G, Antoniadou A, Mariolis L, Kavatha D, Stoungioti S, et al.  Low birth weight and head circumference as potential biomarkers of sensorineural hearing loss in asymptomatic congenitally CMV-infected infants.	70 cCMV asymptomatiques 92 % PIM (36,4 % T1) Médiane suivi 40 mois	Seuls FDR de surdité : - z-score poids naissance (augmentation de 0,1) (aOR 0,81) et - z-score PC néonatal (augmentation de 0,1) (aOR 0,73).  Pas de lien avec le trimestre de grossesse de l'infection	
Clin Infect Dis 2020 ;71 :1491-8 [284]	Nigro G, Adler SP; Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. High-Dose Cytomegalovirus (CMV)  Hyperimmune Globulin and Maternal CMV DNAemia Independently Predict Infant Outcome in Pregnant Women With a Primary CMV Infection.	304 femmes avec PIM, 157 trait�es par HIG 281 enfants vivants 2,3 % TOP 131 cCMV	FDR cCMV : séroconversion < 14 SA (aOR 3,3), absence HIG (aOR 5,2), mère virémique (aOR 2,9), anomalie échographique f�etale (aOR 59)  FDR symptomatique à naissance : absence HIG (aOR 59), anomalie écho (aOR 26)  FDR séquelles : absence HIG (aOR 13,2), contamination précoce	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
			(aOR 0,9), anomalie écho (aOR 7,6)	
Neonatology. 2020;117(4):460-6 [285]	Nishida K, Fujioka K, Sugioka Y et al. Prediction of Neurodevelopmental Impairment in Congenital Cytomegalovirus Infection by Early Postnatal Magnetic Resonance Imaging.	42 cCMV IRM cérébrale dans 3 premiers mois	Anomalies IRM plus fréquentes si cCMV symptomatique (91 % vs 37 %)  Meilleure prédiction troubles neurosensoriels : association d'au moins 2 parmi : ventriculomégalie, kystes périventriculaires, anomalies SB	
J Infect. 2020;80(4):407-418 [286]	Kyriakopoulou A, Serghiou S, Dimopoulou D et al Antenatal imaging and clinical outcome in congenital CMV infection: A field-wide systematic review and meta-analysis.	SR et MA performances écho et IRM anténatales  26 études	Seule microcéphalie corrélée au pronostic : OR 26,16 [1,44-1464,58] (I <sup>2</sup> 19%)	Intervalle de confiance très large
Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 56: 572–578 [287]	Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y et al. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings	123 cCMV après PIM du T1 15 (12,2 %)  15 IMG dont 8 atteintes graves cérébrales à l'échographie fœtale	Analyse multivariée : association anomalies IRM anténatale et troubles neurologiques Pas d'association entre échographie anténatale et séquelles, ou entre IRM et surdité	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
Front Pediatr 2020,8 :217 [288]	Salome S, Gianattasio A, Malesci R et al.  The Natural History of Hearing Disorders in Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection	258 cCMV, 48 % asymptomatiques  64 % surdité chez symptomatiques  102 asymptomatiques suivi > 1 an (chez lesquels 13,7 % surdité fluctuante mais 0 % surdité définitive)	FDR surdité fluctuante chez asymptomatiques si : - Virémie positive à naissance - CV urinaire élevée	
PLOS One 2020 ;15(10) :e0240172v [289]	Demmler-Harrison GJ, Miller JA, Houston congenital cytomegalovirus longitudinal study group.  Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring	237 paires mères enfants (77 cCMV symptomatiques, 109 cCMV asymptomatiques, 51 contrôles négatifs)  Suivi auditif jusqu'à 18 ans	Surdité plus fréquente si cCMV symptomatique (74 % vs 20,2 %), et si PIM (NN symptomatique ou non) (32,9 % vs 7,4 %). Mais pour 79 % des patients inclus, il n'avait pas été possible de déterminer si l'infection faisait suite à une primo-infection ou à une réactivation/réinfection	
Brain Dev 2019 ;41 :743-50 [290]	Fukushima S, Morioka I, Ohyama S et al..  Prediction of poor neurological development in patients with symptomatic congenital	Parmi 27 cCMV symptomatiques, 21 traités par valganciclovir (6 sem. ou 6 mois)	- Association à QD < 70 : SD scores de taille et PC néonataux, microcéphalie - Microcéphalie et/ou petit poids à naissance : meilleur index de Youden (0,63)	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
	cytomegalovirus diseases after oral valganciclovir treatment.	Evaluation à 18 mois d'âge corrigé (quotient de développement (QD))	avec Se 89 % et Sp 75 % pour QD < 70	
J Infect Dis 2019 ;219 :1398-406 [291]	Marsico C, Aban I, Kuo H et al. Blood Viral Load in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection.	114 cCMV symptomatique traités par valganciclovir (6 semaines ou 6 mois) avec virémie néonatale détectable	CV moyenne plus haute si : - anomalie neuro à naissance (3,82 vs 3,32 log) (non significatif sur développement mental ou moteur à 12 ou 24 mois) - surdité à 12 mois (3,93 vs 3,56 log) (non significatif sur surdité à 24 mois)  VPN de CV ≤ 3 log sur surdité : 93 % (mais VPP 32 %)	
Am J Neuroradiol 2019 ;40 :353-8 [292]	Grinberg A, Katorza E, Hoffman D et al. Volumetric MRI Study of the Brain in Fetuses with Intrauterine Cytomegalovirus Infection and Its Correlation to Neurodevelopmental Outcome.	42 cCMV sur PIM périconceptionnelles, T1 ou T2 vs 50 contrôles  Corrélation IRM fœtale 30-34 SA et questionnaire développement Vineland II Adapative Behavior Scale (passé en moyenne à 3.4 ans)	En multivarié, seul paramètre corrélé : volume cérébelleux < -2 DS et performances dans la vie quotidienne	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
Pediatrics 2019 ;144(2) :e20183095 [3]	Foulon I, De Bruker Y, Buyl R et al. Hearing Loss With Congenital Cytomegalovirus Infection	157 cCMV suivi 4 ans 12,7 % surdité	FDR surdité - symptomatique à naissance (44,4 % vs 11 %) - PIM 1 <sup>er</sup> trimestre (29,4 % vs 9,1 % T2 et 4,5 % T3) - anomalies ETF ou IRM néonatales (42,9 % vs 6,6 %)	
Clin Infect Dis 2019 ;69(9) :1526-32 [3]	Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M et al.  Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy	260 cCMV après PIM recrutés par plusieurs centres français. La présence d'anomalies échographiques prénatales, de symptômes prénataux maternels ou d'anomalies chez le nouveau-né a conduit à des tests maternels et congénitaux	Séquelles liées aux PIM de T1 : - Neuro : 12,6 % (T1) vs 0 % (T2 et T3) - Audition : 27,7 % (T1) vs 0 % (T2 et T3)	Selon Pass et al. [189], le recrutement biaisé ne permet pas d'affirmer que seul le 1 <sup>er</sup> trimestre est concerné
J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2019 ;56(3):194-202 [293]	Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Miller J et al. Congenital CMV Longitudinal Group.  Cortical Visual Impairment in Congenital Cytomegalovirus Infection.	186 cCMV (77 symptomatiques) suivi oculaire long terme 14,3 % troubles visuels chez symptomatiques vs 0 % chez asymptomatiques	Facteurs associés à troubles visuels : microcéphalie, calcifications cérébrales, ventriculomégalie, leucomalacie, convulsions néonatales, atrophie optique, cicatrices rétiniennes, strabisme, surdité à la naissance	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
J Ped Infect Dis Society, 2019 ;8(3) :205-212. [55]	Puhakka, The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland	étude à base populationnelle réalisée dans la région d'Helsinki sur les 20 000 enfants suivis. 40 nouveau-nés avec cCMV comparés à des contrôles non infectés.	Le bilan échographique cérébral à 3 mois était normal alors que l'IRM était pathologique et un développement retardé avec microcéphalie. A l'inverse des bilans échographiques ou IRM pathologiques de huit enfants infectés et de 3 enfants contrôles n'ont pas été suivis de développement anormal. Deux enfants ont un bilan anormal et un développement anormal. Seules la microcéphalie (p < 0,008) et les calcifications à l'échographie cérébrale (p < 0,024) étaient prédictive d'un développement neurologique anormal.	Intérêt du groupe contrôle.  On retrouve cette même difficulté de facteurs pronostiques difficiles dans l'étude de Yamagachi [261]
Pediatr Neurol 2018 ;83 :14-8 [294]	Kwak M, Yum MS, Yeh HR et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings of Congenital Cytomegalovirus Infection as a Prognostic Factor for Neurological Outcome	31 cCMV symptomatiques IRM en moyenne à 33 jours de vie [0-375 jours]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retard développement corrélé à polymicrogyrie</li> <li>- Epilepsie corrélée à polymicrogyrie, ventriculomégalie, calcifications ou anomalies de SB</li> </ul>	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
			- Surdité non corr�lee aux anomalies IRM	
Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 Dec;115:156-164. [295]	Riga M, Korres G, Chouridis P et al Congenital cytomegalovirus infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review.	SR audition normale à naissance et suivi audition ≥ 2 ans  11 études 1 089 cCMV, 181 avec surdité retard�e	FDR surdité retard�e : symptomatique à naissance (OR 2,11)	
Rev Med Virol 2017;27:e1938 [75]	Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD et al.  Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review.	Revue systématique 29 études sur surdité, dont 6 avec marqueurs virologiques	Durée excrétion plus courte (< 4 ans), charges virales sanguines �lev�es sont corr�l�es � surdité	
Pediatr Infect Dis J 2017;36(9):877-82 [296]	Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK et al Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection	77 cCMV symptomatiques, 109 cCMV asymptomatiques, 51 contrôles négatifs  Suivi visuel jusqu'à 18 ans	Amblyopie sévère plus fréquente chez cCMV symptomatiques (13 % vs 0 %)  (cécité corticale, strabisme, anomalies segment antérieur, astigmatisme, atrophie optique, lésions rétine également plus fréquentes)	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
J Clin Virol 2017;97:59-63 [297]	Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S et al.  Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection.	48 cCMV 37,5 % symptomatiques  Suivi visuel 34 mois en moyenne	Anomalie FO (39 % vs 0 %) et amblyopie (22 % vs 0 %) plus fréquents si symptomatiques	
Pediatr Infect Dis J 2016;35(8):924-6 [298]	Pinninti SW, Rodgers MD, Novak Z et al.  Clinical Predictors of Sensorineural Hearing Loss and Cognitive Outcome in Infants with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection	160 cCMV symptomatiques non traités  Suivi moyen 4,6 +/- 3,8 ans	Surdité et Qi < 70 plus fréquents si signes cliniques ou radiologiques neurologiques à naissance	
J Infect Dis 2015;212:67-71 [299]	Forner G, Abate D, Mengoli C et al. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy	33 cCMV asymptomatiques après PIM suivis 6 ans  30,3 % séquelles	Virémie à naissance ≥ 12 000 copies/ml : plus de 50 % de séquelles neuro  Virémie à naissance ≥ 17 000 copies/ml : plus de 50 % de séquelles auditives	
Pediatrics 2014 134 (5): 972-982 [40]	Goderis J, De Leenheer E, Smets K et al.  Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review	Revue systématique ; cCMV avec suivi auditif	Surdité plus fréquente en cas de signes à naissance (1/3 vs 1/10)	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
		37 études. Prévalence cCMV pays développés : 0,58 %, surdité 12,6 %		
<p>Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(5):508-14 [300]</p>	<p>Lipitz S, Yinon Y, malinge G et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging</p>	<p>145 cCMV : 71 sur PIM T1, 74 sur PIM T2 Echographies et IRM anténatales 4,8 % interruptions de grossesse</p>	<p>Séquelles - si echo et IRM Normaux : PIM T1 : 15,6 % vs PIM T2 : 2,0 % (surdités partielles surtout) - si echo ou IRM anormales : PIM T1 25 % vs PIM T2 : 16 % - (surdités et anomalies neurologiques) - En multivarié : seul le trimestre de PIM est associé aux séquelles</p>	
<p>J Pediatr 2013 ;163(3) :829-34 [301]</p>	<p>Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabanas F et al Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection</p>	<p>26 cCMV symptomatiques Suivi 8,7+/- 5,3 ans 3 décès</p>	<p>Séquelles neurologiques modérées à graves associées à Microcéphalie &lt; -2DS, taux beta-2 microglobuline LCR et anomalies de neuro-imagerie significatives à la naissance</p>	

Étude	Auteur et titre	Caractéristiques	Facteurs de risque indépendants Ou liens significatifs (p< 0,05)	Commentaires et validité de l'étude
Arch Dis Child Fetal Neonatal 2011;96:F398–F403 [302]	Townsend CL, Peckham CS, Tookay PA.  Surveillance of congenital cytomegalovirus in the UK and Ireland	56 cCMV suivi médian 18 mois 75 % symptomatiques	Séquelles auditives ou neurologiques modérées à graves plus fréquentes si symptomatiques (60 % vs 22 %)	
Pediatrics 2006;117(1):e76-86 [303]	Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V et al.  Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns	50 cCMV suivi un an	Virémie à naissance < 1000 copies /10 <sup>5</sup> PMNL : VPN 95% sur risque de séquelles	
Pediatrics 2002 ;110(4) :762-7 [304]	Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB et al.  Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection	190 cCMV	FDR de surdité : - Pétéchies - RCIU	
J Med Virol. 2011 Oct;83(10):1777-82. doi: 10.1002/jmv.22181. PMID: 21837795 [305]	de Vries JJ, Korver AM, Verkerk PH, Rusman L, Claas EC, Loeber JG, Kroes AC, Vossen AC.  Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: birth prevalence and risk factors.	6500 tests Guthrie Pays Bas cCMV 0,54 %	Facteurs associés cCMV - régions avec tx >15 % d'enfants 0-5 ans (aOR 4,46) - régions avec Tx > 30 % immigrants non occidentaux (aOR 0 ,38)	

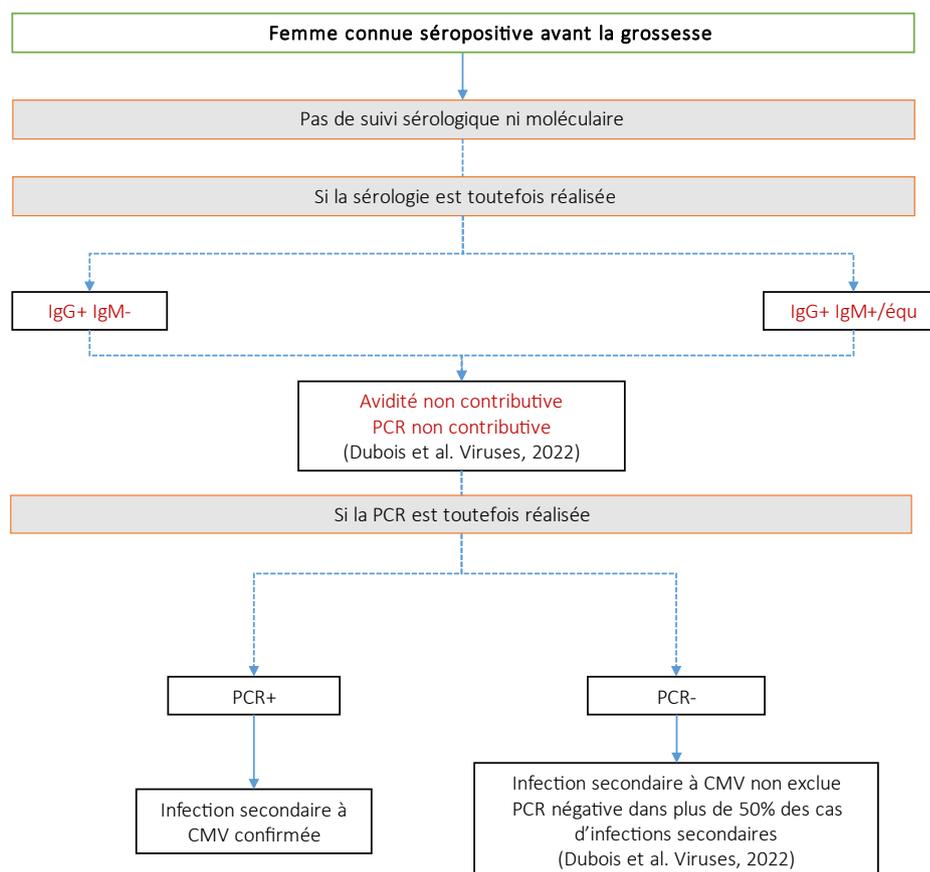
*Abréviations : amnio : amniocentèse. amnio+ : prélèvement sur liquide amniotique positif au CMV après analyse PCR. Amnio- : prélèvement sur liquide amniotique négatif au CMV après analyse PCR. aOR : Odds ratio ajusté. cCMV : infection congénitale par le CMV. CV : charge virale. Echo : échographie. ETF : échographie trans-fontanellaire. FDR : facteurs de risque. FO : fond d'œil. HIC : pays de hauts revenus. HIG : immunoglobulines hyper-immunes. IRM : imagerie par résonance magnétique. LA : liquide amniotique. LCR : liquide céphalo-rachidien. LMIC : pays de faible et moyen revenus. MA : méta-analyse. Neg : négatif. NN : nouveau-né. OR : Odds ratio. PC : périmètre crânien. PIM : primo-infection maternelle. QD : quotient de développement. Qi : quotient intellectuel, RCIU : retard de croissance intra-utérin. RVP : rapport de vraisemblance positif. SB : substance blanche. Se : sensibilité. Sp : spécificité. SR : revue systématique. TOP : interruption de grossesse. T1 : 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. T2 : 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. T3 : 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. VPN : valeur prédictive négative. VPP : valeur prédictive positive*

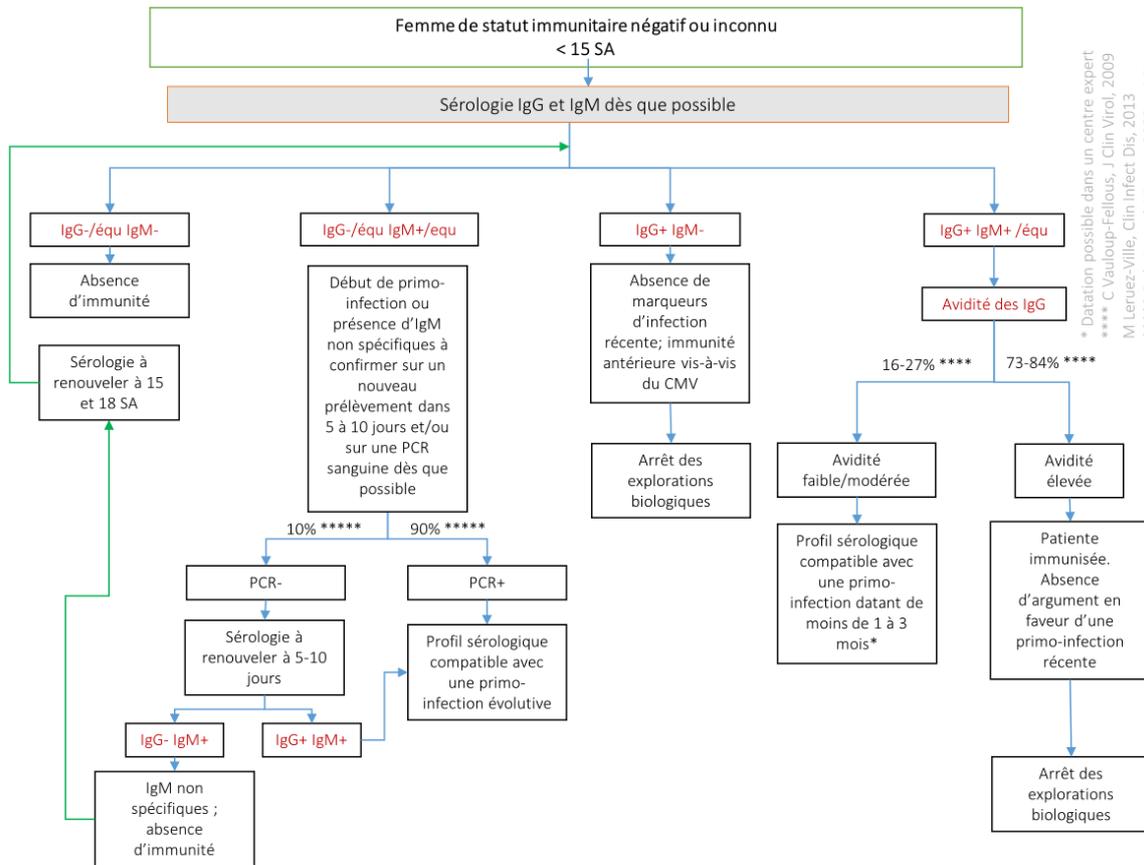
## Annexe 9. Critère « fiabilité des tests de dépistage et de confirmation diagnostique » : tests de dépistage et algorithme

**Figure 11.. Algorithmes proposés à titre indicatif en fonction des différentes situations de départ.**

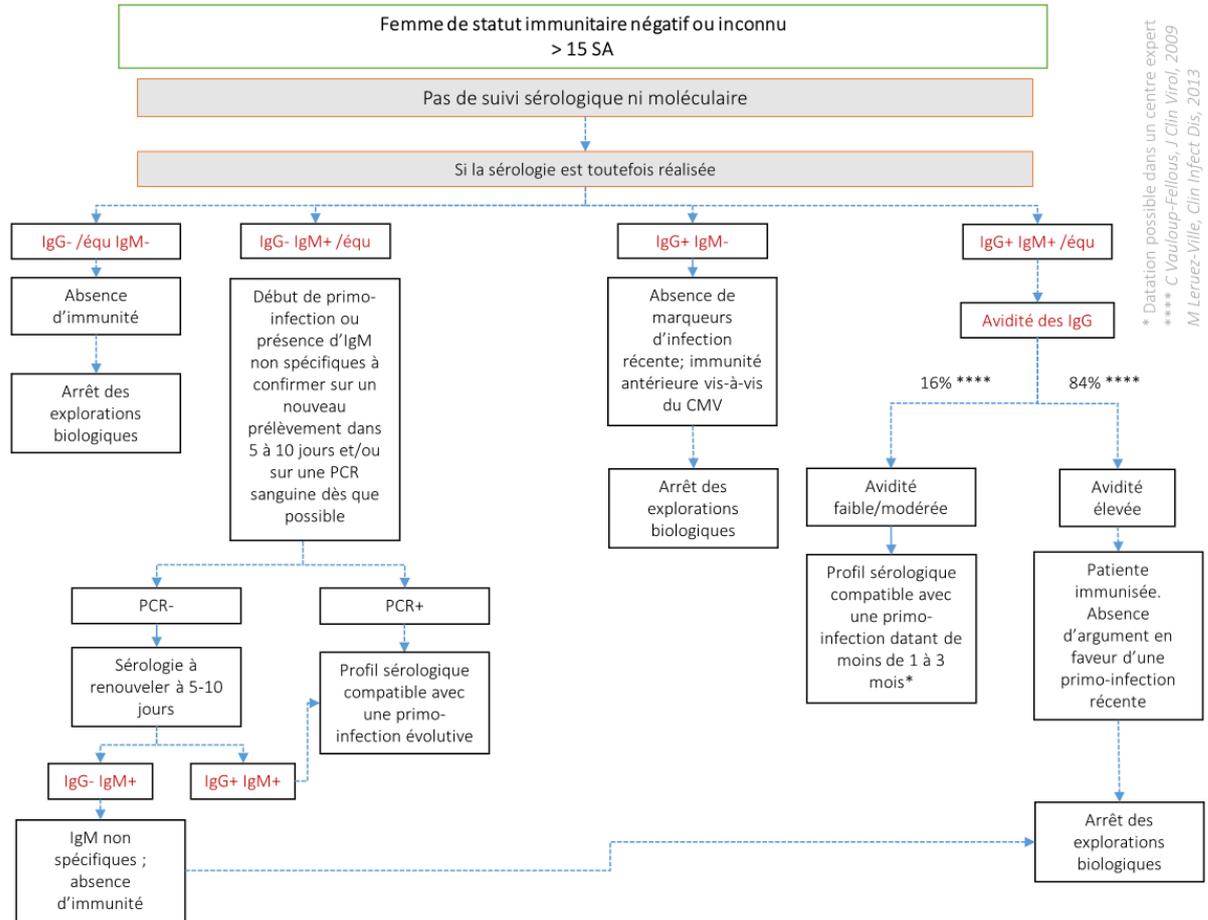
Successivement sont abordés :

- « la femme connue pour être séropositive avant la grossesse »,
- « la femme au statut immunitaire négatif ou inconnu et à moins de 15 SA »,
- « la femme au statut immunitaire négatif ou inconnu et à plus de 15 SA »,
- « la femme au statut immunitaire ou inconnu de plus de 15 SA et avec des signes maternels compatibles avec une infection à CMV »,
- « la présence d'anomalies à l'échographie fœtale »
- « la recherche de l'ADN du CMV dans le liquide amniotique pour un diagnostic prénatal »

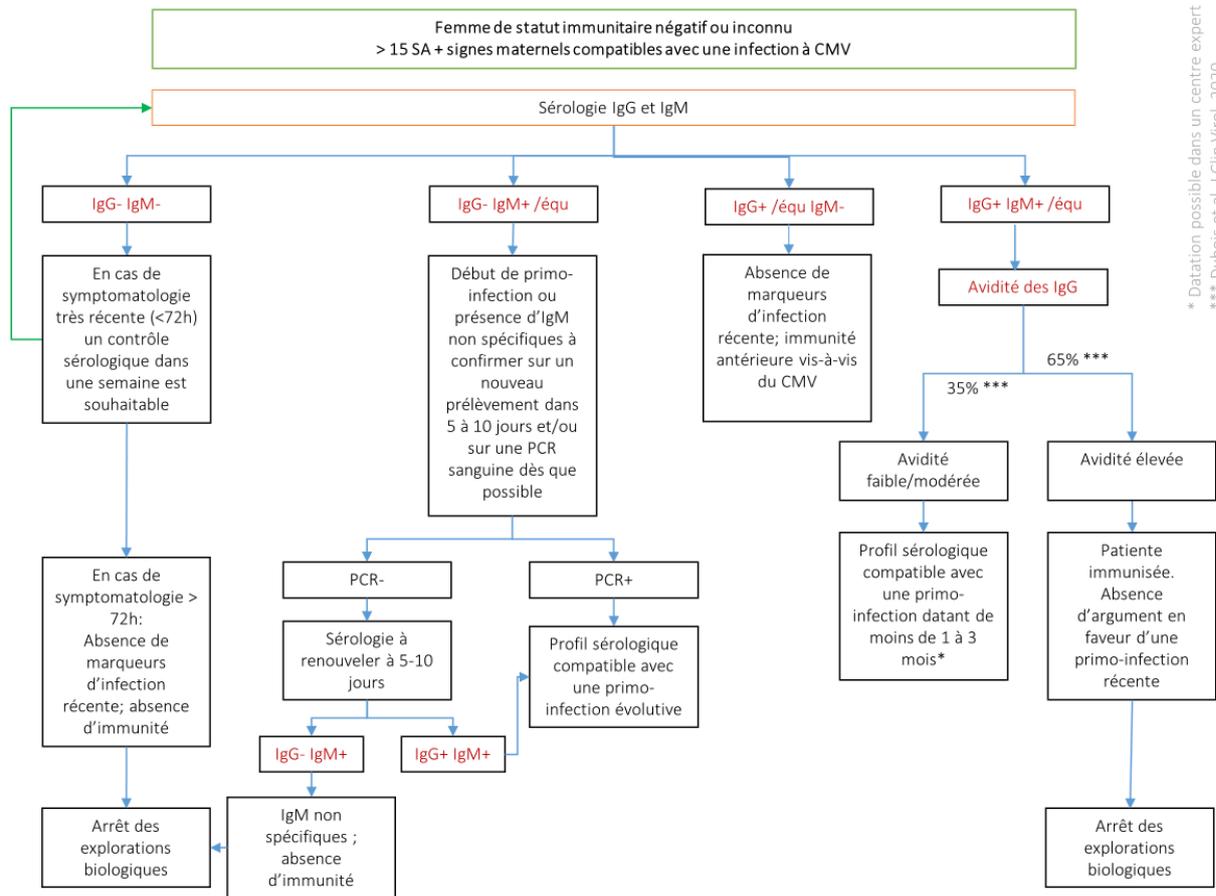




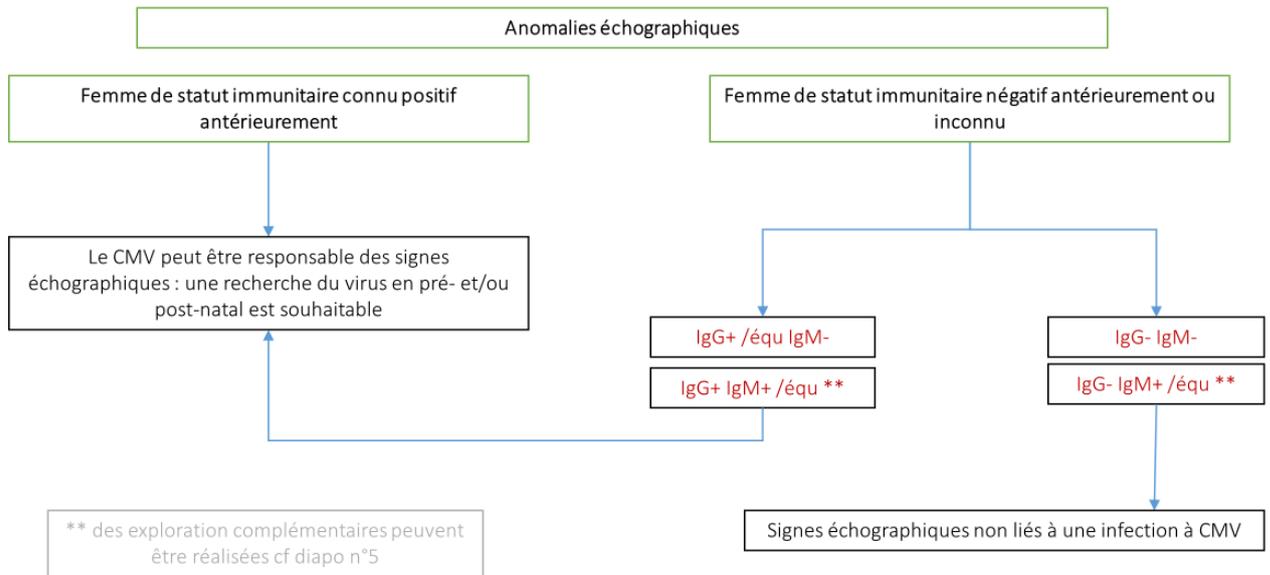
\* Datation possible dans un centre expert  
 \*\*\*\* C. Valouip-Fellous, J. Clin. Virol, 2009  
 M. Lereux-Ville, Clin Infect Dis, 2013  
 \*\*\*\*\* Dubois et al. Viruses, 2022 et M. Lereux-Ville AJOG 2020

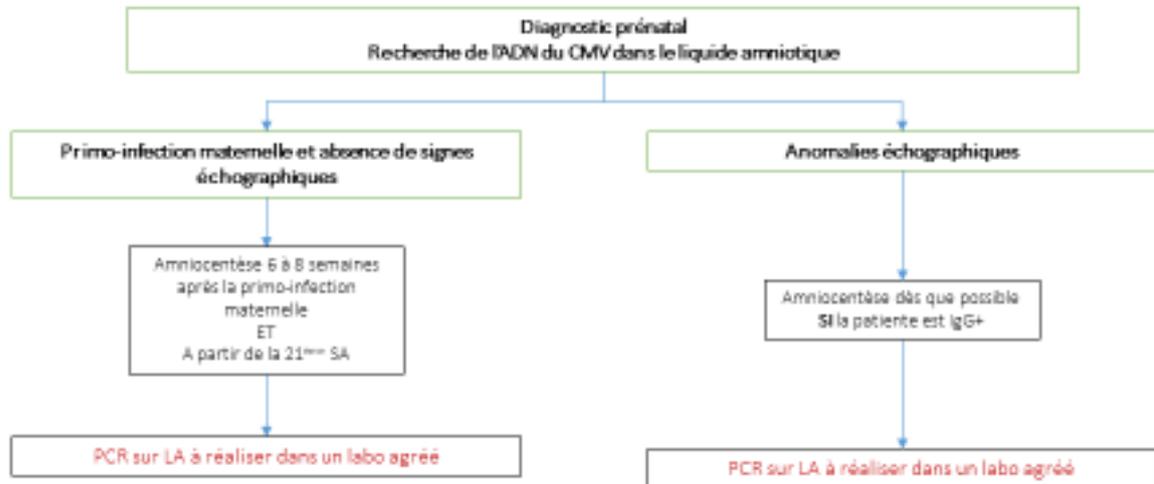


\* Datation possible dans un centre expert  
 \*\*\*\* C Vauloup-Fellous, J Clin Virol, 2009  
 M Lereuz-Ville, Clin Infect Dis, 2013



\* Datation possible dans un centre expert  
\*\*\* Dubois et al. J Clin Virol, 2020





## Annexe 10. Critère « interventions thérapeutiques » : détails des analyses

Un seul essai randomisé, de Shahar-Nissan et al.[4], a comparé l'utilisation du valaciclovir à un placebo chez des femmes enceintes présentant une primo-infection à cytomégalovirus (CMV). Cet essai randomisé avait comme objectif<sup>14</sup> de comparer l'utilisation du valaciclovir (500 mg x 8 comprimés matin et soir / j, soit 8 g/j) à un placebo chez des femmes enceintes présentant une primo-infection à cytomégalovirus afin de réduire les taux de transmission au fœtus et de prévenir les lésions fœtales en cas d'infection du fœtus. Le traitement était pris depuis le jour de l'inclusion avant 16 SA jusqu'à l'amniocentèse à 21 SA et au moins pour une durée de 7 semaines. A défaut d'amniocentèse, l'analyse était faite sur les PCR urinaires néonatales. Parmi les 100 femmes incluses, seuls les résultats de 90 ont été fournis.

Malgré l'intérêt d'une étude comparant le traitement à un placebo [4], le critère de jugement principal de l'étude, la transmission materno-fœtale du CMV, n'est pas l'événement pertinent pour juger de l'utilité du traitement par valaciclovir pendant la grossesse sur l'incidence et la gravité des séquelles d'infection congénitale à CMV chez l'enfant

Toutefois l'objectif de cette étude ne correspond pas à la question de l'intérêt d'un dépistage, qu'il soit systématique ou ciblé. Même si cet essai ne permet pas de répondre à la question de l'intérêt du dépistage, il aurait pu fournir des données sur l'utilité d'un traitement par valaciclovir en cas de primo-infection maternelle CMV du 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, sur l'incidence et la gravité des séquelles de l'infection congénitale, en fonction de la durée du traitement et du moment du début du traitement.

Malheureusement, il comporte les limites majeures suivantes (voir fiche détaillée ci-dessous, la grille comportant notamment les critères CONSORT [8]):

- Le critère jugement (outcome), soit la transmission materno-fœtale n'est pas suffisant pour guider la réflexion clinique. Seule l'infection du nouveau-né et connaître le devenir à 5-7 ans des enfants infectés sont indispensables pour montrer l'intérêt du traitement par valaciclovir.
- Le mode de recrutement des femmes enceintes n'est pas décrit.
- Le critère de jugement principal de cet essai est un critère de substitution : la positivité de la PCR CMV du liquide amniotique sur amniocentèse à 21 SA. Ce critère n'est pas mesuré chez toutes les femmes de la même manière.
- Cette étude ne fournit pas suffisamment de données de sécurité du traitement par valaciclovir avec une posologie très supérieure à d'autres indications de ce traitement et sur une durée beaucoup plus longue.
- L'application en condition réelle de la prise du traitement paraît difficile :

---

<sup>14</sup> Cf sur Clinical trials :

<https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02351102?cond=Congenital%20Cytomegalovirus%20Infection&intr=valaciclovir&rank=1>

## 1. Analyse détaillée Shahar-Nissan *et al.*[4]

### Référence

Shahar-Nissan Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2020; 396: 779–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7

### Lieu et numéro d'enregistrement

ClinicalTrials.gov, NCT02351102

### Résumé

#### Objectif principal ; traitements comparés

Réduction de la transmission materno-fœtale du cytomégalovirus (CMV) chez les femmes enceintes avec primo-infection (PIM) CMV acquise précocement au début de grossesse par valaciclovir (500 mg x **8 comprimés matin et soir** / j, soit 8 g/j) versus placebo (impossible à distinguer) et prévention des lésions fœtales en cas d'infection fœtale ; traitement pris depuis le jour de l'inclusion jusqu'à l'amniocentèse et au moins 7 semaines. Étude réalisée du 15 novembre 2015 au 8 octobre 2018.

#### Schéma d'étude ; méthode de répartition

Essai randomisé contre placebo en double aveugle, monocentrique en Israël. Randomisation générée par ordinateur par bloc de 4, séparément pour les femmes infectées en péri-conceptionnel ou durant le 1<sup>er</sup> trimestre (stratifié). Mais on ne sait pas comment ont été recrutées les participantes (à quelle occasion ?), les auteurs parlent d'un dépistage par certains centres ou de femmes adressées pour une suspicion de CMV (problème de recrutement : le recrutement est très loin des conditions d'un programme de dépistage). Les femmes sont certainement suivies pour des grossesses à risque puisque les pathologies notées sont particulièrement rares et pour lesquelles la fréquence des IMG est particulièrement élevée.

Analyse prévue en per protocole avec les patientes qui ont reçu au moins une dose. Corrélation pour jumeaux, utilisations modèle linéaire mixte.

#### Population étudiée (âge, tests, gravité) et nombre de sujets

Critères d'inclusion : femmes de 18 ans et plus, avant 16 SA afin d'avoir au moins 6 ou 7 semaines de traitement, adressées après connaissance de primo-infection (PIM) par les médecins d'Israël, « acquises tôt durant la grossesse », survenue entre 4 semaines avant la conception jusqu'à 3 semaines après, (Ou inclusion volontairement pour cette étude).

La PIM est caractérisée si séroconversion IgG, ou si présence d'IgG avec avidité des IgG faible et présence d'IgM et avec augmentation significative des titres IgG (avidité faible = test avidité Vidas < 15% = infection depuis moins de 6 semaines et < 35% depuis moins de 12 semaines).

Exclusion des femmes avec difficulté à avaler les capsules, vomissements, pathologie hépatique ou rénale ou immunosuppression.

## Critères de jugement ; variables principales (tests, échelles de mesure)

Le critère de jugement principal de cet essai est un critère de substitution : la positivité de la PCR CMV du liquide amniotique sur amniocentèse à 21 SA. Ce critère n'est pas mesuré chez toutes les femmes de la même manière. Chez les femmes qui ont refusé l'amniocentèse, les auteurs ont utilisé un autre test de substitution : la PCR urinaire du nouveau-né (justifiée par les auteurs car seulement 4-8 % des PCR néonatales sont positives après une amniocentèse négative).

Si PCR positive, suivi échographique et échographie cérébrale neurologique (neurosonography) ; IRM à 32-34 SA ; PCR urinaire néonatal. Suivi des nouveau-nés et enfants, mais aucune durée n'est prévue.

Le critère de jugement (outcome), soit la transmission materno-fœtale n'est pas suffisant pour guider la réflexion clinique. Seules les issues de grossesse non souhaitables, y compris les interruptions médicales de grossesse (IMG) (sans signe de gravité), l'infection du nouveau-né et connaître le devenir à 5-7 ans des enfants infectés sont indispensables pour montrer l'intérêt du traitement par valaciclovir.

L'infection fœtale ne préjuge pas d'un nouveau-né symptomatique ni de séquelles ultérieures, d'autant plus que les signes de gravité sont difficiles à repérer par échographie fœtale (cf. chapitre « problème de santé publique » et les facteurs pronostiques). Il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.

Toxicité sur biologie

Visite toutes les 4 semaines de grossesse.

Adhérence suivie par questionnaire et comprimés restants.

## Résultats principaux

**Recrutement** : le recrutement ne correspond pas au design de l'étude ni à un objectif pertinent Parmi les 100 femmes randomisés, 45 dans chaque groupe ont été incluses dans l'analyse (en per protocole), après exclusion de 3 femmes avec infection ancienne (faux positif des IgM chez les femmes qui n'ont pas monté leurs IgG anti-CMV ; 2 côté valaciclovir et 1 côté placebo), 2 adhérences incomplètes (valaciclovir), 2 avortements (1 IMG et 1 non viable car trisomie 18 côté valaciclovir) et 3 avortements (placebo sans résultats cohérents avec infection CMV).

Le tableau S1 du supplément détaille les sérologies pour chaque femme. Parmi les femmes incluses : 7 femmes l'ont été après séroconversion des IgG côté valaciclovir et 5 femmes coté placebo. Mais 3 femmes côté valaciclovir et 3 côté placebo ont une avidité > 35% et n'auraient pas dû être incluses selon la définition des auteurs.

Ils ont classé les femmes selon infection périconceptionnelle et infection du 1<sup>er</sup> trimestre : (définition périconceptionnelle = de 4 SA avant la conception jusqu'à 3 SA après la conception pour Shahar-Nissan. Cette définition est variable dans la littérature [5,204,306,307].

**À partir d'une comparaison qui ne porte pas sur la population randomisée (puisque l'étude est en per-protocole), les deux groupes diffèrent pour :**

- Femmes enceintes incluses : sérologie faite plus précocement dans le groupe valaciclovir.
- l'âge gestationnel à l'inclusion (placebo : recrutement des deux tiers à 10 et 11 SA ; valaciclovir répartition égale entre 5 et 16 SA). Ceci n'est pas visible dans le tableau 1.
- mais surtout pour l'âge gestationnel lors de la sérologie (plus précoce pour valaciclovir).
- Selon les tableaux, le groupe valaciclovir comporte 11 infections pré ou péri conceptionnelle et 21 avidité très faible, contre 8 et 15 dans le groupe placebo. Ou

14 infections périconceptionnelles côté valaciclovir et 16 côté placebo ; 21 PIM du 1<sup>er</sup> trimestre valaciclovir et 24 PIM du 1<sup>er</sup> trimestre côté placebo. Pour une dizaine de femmes, les dates d'inclusion et la date de la PIM sont difficiles à préciser : il s'agit de celles qui ne remplissent pas les critères d'inclusion et celles pour lesquelles les imprécisions sont importantes. Le nombre d'infections périconceptionnelles n'est pas le même que celui annoncé dans le tableau 1, le tableau 3 ni que celui compté à partir du tableau S1.

Les questions posées par ces incohérences sont : quel impact sur l'efficacité du traitement qui pourrait agir plus tôt ? mais surtout la transmission materno-fœtale est plus faible si l'infection est très précoce (cf. critère « problème de santé publique » et âge gestationnel de transmission materno-fœtale) ; et la durée du traitement est plus longue.

Le tableau 1 ne reprend pas les définitions des auteurs. Des incohérences persistent entre dénominateurs des différents tableaux. L'âge gestationnel moyen à l'inclusion est proche. Mais la médiane est donnée globalement sans pouvoir comparer les deux groupes. Cette difficulté provient probablement de la randomisation en bloc et par petits groupes.

On retrouve des différences entre les deux groupes sur les délais avant la mise en route du traitement, sur l'âge gestationnel au début du traitement et sur la durée de traitement :

Dans tableau 1 : délai depuis la PIM jusqu'au traitement = valaciclovir 53,51 (19,06) jours et placebo 54,06 (20,16) jours. Soit après calcul à partir des déviations standards fournies, le délai du valaciclovir est de 44,95 à 62,09 jours et placebo de 44,99 à 63,13 jours.

Age gestationnel au début du traitement : valaciclovir 80,76 (20,19) jours et placebo 78,21 (16,48) jours. Soit valaciclovir de 71,68 à 89,84 jours et placebo de 70,80 à 85,62 jours.

La durée de traitement n'est pas fournie, or elle doit être différente puisque les inclusions sont plus précoces pour valaciclovir par rapport au début de l'infection. On retrouve indirectement cette idée dans la comparaison des durées de traitement selon la période d'infection : la durée de traitement globale est plus longue si l'infection est périconceptionnelle.

**Efficacité** : La transmission materno-fœtale est moins fréquente chez les femmes ayant pris du valaciclovir pour PIM que chez celles ayant pris un placebo (5 transmissions /45 femmes ou amniocentèses (11 %) contre 14/45 femmes et 47 amniocentèses (30 %). OR = 0,29, [0,09-0,90] p=0,027 ; Les auteurs ont calculé des OR. L'OR n'est pas un bon reflet du RR lorsque la fréquence de la pathologie est élevée [308], les auteurs auraient donc dû calculer des RR puisque la fréquence de la transmission materno-fœtale est élevée. Les calculs repris des RR fournit des résultats moins en faveur du traitement par valaciclovir (voir tableau 6 ci-dessous).

Le RR recalculé parmi les femmes = 0,3571 ; [0,1404 à 0,9086] et RR des amniocentèses positives = 0,3730 ; [0,1463 à 0,9509]).

L'impact du traitement par valaciclovir n'est pas significatif pour les infections périconceptionnelles (3 contaminations fœtales / 26 femmes du groupe valaciclovir vs 3/24 du groupe placebo). Mais l'impact persiste pour les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre : 2 contaminations fœtales (sur 19 PIM) si valaciclovir contre 11 (sur 23 PIM) si placebo p=0,02. Les différences entre tableaux ne permettent pas de préciser ce résultat pour lequel les auteurs ne fournissent pas de mesure d'efficacité avec son intervalle de confiance.

Ces résultats ne changent pas si on exclut les résultats des PCR urinaires du nouveau-né pour les femmes ayant refusé l'amniocentèse. Dans l'analyse post-hoc, il n'y a pas de différence significative en faveur de l'utilisation du valaciclovir sur les infections fœtales parmi les femmes ayant accepté l'amniocentèse (4/43 contre 11/42). RR recalculé = 0,3552 ; [0,1228 à 1,0277]. A

noter que 6 enfants étaient positifs à la naissance alors que l'amniocentèse était négative (2 placebo et 4 valaciclovir)

**Tableau 6 : Résultats calculés avec RR à partir des données des auteurs :**

Analyses (dénominateur)	Valaciclovir		placebo		RR	IC à 95%	
	Num.	Den.	Num.	Den.		Inférieur	Supérieur
Brute (femmes)	5	45	14	45	0,3571	0,1404	0,9086
Sur amniocentèse, IMG post amniocentèse et naissance en l'absence d'amniocentèse (fœtus)	5	45	14	47	0,3730	0,1463	0,9509
Amniocentèse acceptée (fœtus si amniocentèse acceptée)	4	43	11	42	0,3552	0,1228	1,0277
Infection du nouveau-né et fœtus (grossesse à terme et IMG pour CMV)	3	44	7	43	0,4188	0,1158	1,5148
Devenir de l'enfant (femmes en l'absence de dénominateur dans l'article)	2	(45)	5	(45)	0,4000	0,0818	1,9555

Impact du délai après PIM et de la durée de traitement :

Si le début du traitement ne paraît pas différent entre les deux groupes (cf. tableau 1 de l'article mais la significativité n'a pas été calculée par les auteurs), le début du traitement présenté par les auteurs dans le tableau 2 montre un délai plus court de mise en route du traitement chez les femmes du groupe valaciclovir que celles du groupe placebo et la durée du traitement est plus longue dans le groupe valaciclovir que dans le groupe placebo (cf. tableau 3 de l'article). Il persiste un doute sur la méthode de la randomisation. Le délai avant l'initiation du traitement était plus long lorsque l'amniocentèse était positive (mais nombre faible : 5 personnes dans le groupe valaciclovir et variable si placebo et selon les délais (tableau 3).

- Dans tableau 2 : délai entre PIM et début du traitement :  
si valaciclovir : péri-conceptionnel 60,58 (19,29) jours et 1<sup>er</sup> trimestre 43,84 (14,16). Soit (après calcul à partir des déviations standards fournies) péri-conceptionnel de 53,17 à 67,99 jours et 1<sup>er</sup> trimestre de 37,47 jours à 50,21 jours entre PIM et début du traitement. Pour le placebo : péri-conception 66,50 (18,00) jours et 1<sup>er</sup> trimestre 41,09 (12,89) jours. Soit pour les PIM périconceptionnelles de 59,30 à 73,70 jours entre PIM et début du traitement et pour les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre début du placebo entre 35,82 à 46,36 jours.

Délai entre traitement et amniocentèse = durée du traitement qui devait être de 6 ou 7 semaines (selon les lieux du texte, de la méthode). Cette durée est différente entre le groupe placebo et le groupe valaciclovir.

- Dans tableau 3 : Si valaciclovir : amniocentèse négative 50,75 (17,63) jours et amniocentèse positive 75,60 (16,71) jours. Soit de 45,29 à 56,21 jours de valaciclovir si négative et 60,95 à 90,25 jours de valaciclovir si amniocentèse positive. Si placebo : amniocentèse négative 58,76 (21,36) et amniocentèse positive 43 (11,27). Soit de 51,47 à 66,05 jours de placebo si amniocentèse négative et 37,10 à 48,90 jours de placebo si amniocentèse positive.

Les personnes sous valaciclovir ont eu une durée plus longue de traitement que le placebo pour les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre. Ces différences vont dans le sens d'une efficacité meilleure pour le 1<sup>er</sup> trimestre, mais aussi d'une différence entre les deux groupes. Cela pose encore la question du mode de recrutement non décrit.

Outre les différences statistiquement significatives rapportées par les auteurs entre PIM périconceptionnelle et PIM du 1<sup>er</sup> trimestre d'une part, et les amniocentèses négatives et positives d'autre part, on constate une différence statistiquement significative et incohérente entre valaciclovir et placebo chez les femmes ayant une amniocentèse positive.

On note un résultat surprenant dans le tableau 3 : Selon l'hypothèse soulevée par les auteurs, la mise en route précoce du traitement serait associée à un risque moindre d'avoir une amniocentèse positive. Si l'hypothèse était correcte, ce risque moindre devrait être observé sous valaciclovir mais pas sous placebo. Or, on observe une différence inversée par rapport à ce qu'on observe sous valaciclovir. Cette différence pourrait être expliquée par les fluctuations d'échantillonnage mais également par des méthodes différentes d'observation d'un groupe à l'autre, ou être liée à la rupture de la randomisation qu'implique cette analyse secondaire. Une autre hypothèse serait un défaut d'insu que suggère aussi l'adhérence moindre sous placebo que sous valaciclovir.

Dans la discussion, les auteurs précisent que la moyenne de début de traitement pour les infections périconceptionnelles est de 60,58 jours et de 43,84 jours pour 1<sup>er</sup> trimestre ; cette précision n'est pas expliquée dans les résultats. Dans le groupe valaciclovir, les femmes qui ont eu un fœtus infecté, ont été traitées en moyenne 75 jours après l'infection maternelle, bien après le délai d'infection du fœtus.

Les effectifs sont trop faibles pour permettre une comparaison valide sur ces durées de traitement, pourtant pertinentes. A noter que ces estimations réalisées par les auteurs rompent la randomisation. En l'absence de dénominateur pour chaque durée de traitement, il ne nous est pas possible d'estimer le risque de positivité et son association avec la durée du traitement

#### Devenir des fœtus et enfants

Il n'y a pas de différence significative en faveur de l'utilisation du valaciclovir sur les infections congénitales à CMV après traitement des PIM (3 infections /44 femmes vs 7/43).

Dans le groupe valaciclovir : 2 IMG (dont une pour CMV et image pathologique et l'autre pour un problème génétique non lié au CMV. On ne sait pas si le fœtus était infecté). 1 surdité et une atteinte parenchymateuse. Dans le groupe placebo : 5 IMG (dont deux pour CMV et image pathologique, et 3 pour amniocentèse positive). 5 surdités ou pertes auditives. Donc au total 7 % (valaciclovir) et 16 % (placebo) d'atteinte fœtale ou infantile. OR = 0,38 [0,09 à 1,56]. RR recalculé = 0,4188 ; [0,1158 à 1,5148]. L'intervalle de confiance calculé selon la méthode exacte de Fisher n'est pas significatif 0,062-1,112 ; p = 0,0788.

A noter que 6 enfants étaient positifs à la naissance alors que l'amniocentèse était négative (2 dans le groupe placebo et 4 dans le groupe valaciclovir).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur le devenir de l'enfant (2 IMG (dont une pour CMV et image pathologique et l'autre pour un problème génétique non lié au CMV. On ne sait pas si le fœtus était infecté et 2 surdités ou kystes épéndymaires dans le groupe traité (7%) vs 5 pertes auditives et 5 IMG (dont deux pour CMV et image pathologique, et 3 pour amniocentèse positive) dans le groupe placebo (16% ; OR = 0,38 [0,09-1,56]). (Nb : données non précisées, ne permettant pas de calculer le RR).

Tous les événements liés à une infection à CMV auraient dû être comptés de la même manière dans les deux groupes (même si le motif de l'IMG est une trisomie, par exemple).

Si l'hypothèse du mécanisme du valaciclovir est que le traitement par valaciclovir est efficace s'il est débuté très précocement après l'infection, cela impliquerait de pouvoir faire une sérologie très précocement et de pouvoir mettre en route très tôt le traitement : ce qui est compliqué en vie réelle. (Voir une simulation sur rétro calcul du début du traitement et sa durée, délai du résultat ; cf. critère « durée de la phase pré-clinique »)

La non prise en compte de toutes les interruptions de grossesse rend ininterprétables les résultats sur l'efficacité.

Parmi les 12 IMG (3 chez les femmes du groupe valaciclovir et 9 du groupe placebo), 3 ont été réalisées suite à des images anormales à l'échographie fœtale, faisant craindre une atteinte grave. Trois ont été faites sans preuve d'une potentielle gravité de l'infection fœtale à CMV, deux pour une autre raison mais sans recherche/connaissance d'une infection fœtale et 4 ont été faites avant l'amniocentèse. Le nombre d'IMG potentiellement induites par la recherche de CMV est important

**Les effets indésirables (EI)** Cette étude ne fournit pas suffisamment de données de sécurité du traitement par valaciclovir avec une posologie très supérieure à d'autres indications de ce traitement et sur une durée beaucoup plus longue.

Les EI sont décrits et plus fréquents si valaciclovir (non significatif ;  $p=0,49$ ) et aucun ajustement de la dose ou arrêt du traitement n'a été fait (possibilité d'avoir plusieurs EI) :

- thrombocytopénie (un [2 %] des 45 participants côté valaciclovir contre zéro sur 45 placebo, avec une numération plaquettaire de 104 000 par  $\mu\text{L}$  qui a augmenté spontanément sans modification de la dose)
- nausées (13/45 [29 %] vs 10/45 [22 %]),
- maux de tête (9/45 [20 %] des 45 participants contre 6/45 [13 %])
- douleurs abdominales (4/45 [9 %] contre 2/45 [4 %])
- éruption cutanée non spécifique (1/45 [2 %] contre 3/45 [7 %]).

**L'application en condition réelle de la prise du traitement paraît difficile :**

**L'adhérence** est décrite (14/90). Et le nombre de comprimés peut poser problème.

- Deux femmes (côté valaciclovir) sont exclues d'emblée pour n'avoir pris aucun des comprimés.
- L'adhérence était moins bonne côté placebo :
  - o un taux faible d'adhésion (<80 %) chez 3 côté valaciclovir vs 6 femmes côté placebo
  - o taux d'adhésion sous-optimaux (80-89 %) chez 2 femmes coté valaciclovir et 3 femmes côté placebo

Le ciblage précoce pour avoir au moins 6 semaines de traitement est difficile. Selon les auteurs, il nécessite d'avoir connaissance de la PIM « acquise tôt durant la grossesse ». Si le traitement est confirmé comme efficace si pris très tôt dans la grossesse, il ne pourrait être initié que si le diagnostic et donc la sérologie sont précoces

### **Forces et faiblesses**

Essai randomisé contre placebo malgré les difficultés L'analyse en en intention de traiter (ITT) (recommandée dans ce type d'essai) n'a pas été menée et n'était pas prévue dans le protocole. L'analyse des résultats a été faite en per-protocole et non en ITT.

Analyse principale en per protocole. Et l'analyse en ITT n'est pas rapportée. En particulier les avortements et grossesses non viables n'ont pas été analysés pour vérifier l'absence de CMV. Tous

les événements de type CMV auraient dû être comptés de la même manière dans les deux groupes (y compris si trisomie).

Les modalités de recrutement sont insuffisamment décrites, d'une part avant randomisation et d'autre part parmi les femmes randomisées. Les critères d'inclusion ne sont pas clairement définis : il est dit que les femmes avec une PIM acquise précocement durant la grossesse sont ciblées. Puis la définition des PIM est donnée. S'il s'agit bien de critères d'inclusion, ceux-ci ne sont pas systématiquement respectés. Certaines femmes ont été incluses dans l'essai en violation des critères d'inclusion. Malgré la définition des auteurs de la primo-infection, 6 femmes ayant fait une infection ancienne ont été incluses. (Avidité supérieure à 35 % selon la méthode de l'article. Cf. supplément)

La définition des classifications en PIM périconceptionnelle et PIM du 1<sup>er</sup> trimestre n'est pas décrite/fournie ou elle a été modifiée en cours d'analyse.

Le mode de recrutement des femmes enceintes n'est pas décrit. Le recrutement de femmes ayant accepté de se rendre dans un centre spécialisé et donc motivées pour suivre un traitement est un biais dans l'acceptation du traitement et dans l'adhérence au traitement. Il est probable qu'il s'agit d'un centre ultra spécialisé [309], car les femmes sont certainement suivies pour des grossesses à risque puisque les pathologies notées sont particulièrement rares. Le recrutement est très éloigné des conditions d'un programme de dépistage permettant d'envisager un dépistage généralisé à une population bien définie. La sérologie est faite plus précocement dans le groupe valaciclovir. De plus, l'âge gestationnel à l'inclusion est variable selon les groupes (placebo recrutement des deux tiers à 10 et 11 SA ; valaciclovir répartition égale entre 5 et 16 SA). Les deux groupes diffèrent surtout pour l'âge gestationnel lors de la sérologie (plus précoce pour valaciclovir). Cf. supplément S1.

La comparaison des deux groupes est faite sur la base de moyennes alors que l'analyse du tableau S1 détaillé montre que la répartition ne paraît pas aussi aléatoire que ça et qu'une présentation avec les médianes aurait été plus lisible.

Les résultats sont donnés en OR et non pas en RR. Les IC ne sont pas tous calculés (ni calculables par insuffisance de renseignement).

Les deux groupes diffèrent sur la période d'infection PIM, sur le délai avant traitement et sur la durée de traitement. Les seuils des périodes d'infections périconceptionnelles ou du 1<sup>er</sup> trimestre diffèrent selon les analyses présentées dans les résultats.

On note des variations inexplicables des effectifs entre tableaux et les résultats

Les effectifs sont trop faibles pour permettre une comparaison valide sur ces durées de traitement, pourtant pertinentes.

On note l'absence de données de la grossesse : prématurité, poids de naissance etc. (effectifs insuffisants ?)

- Les auteurs ont calculé des rapports de cotes, odds-ratio (OR), et non pas des risques relatifs (RR) alors que la fréquence de la transmission materno-fœtale est élevée. L'utilisation de l'OR pour estimer un RR n'est pas adaptée dès que la fréquence est élevée[308]. Les calculs repris des RR, à partir des données de l'article, fournissent des résultats moins en faveur du traitement par valaciclovir. Par exemple, dans l'analyse post-hoc, le risque relatif de transmission materno-fœtale chez les femmes ayant accepté l'amniocentèse est non significativement en faveur du groupe traité (RR= 0,3552 [0,1228 à 1,0277], contrairement à l'OR (OR = 0,289 [0,0838 à 0,9966]). L'intervalle de confiance

calculé selon la méthode exacte de Fisher n'est pas significatif : 0,062-1,112 ;  $p = 0,0788$ . Les intervalles de confiance ne sont pas tous calculés, ni calculables par insuffisance de renseignements.

- Comme le dépistage du CMV n'est pas recommandé et non fait en Israël [22,228], il aurait été utile de connaître le mode de recrutement des femmes incluses dans l'étude de Shahar-Nissan.

## **Conclusion**

Les auteurs au vu des OR (OR = 0,29, [0,09-0,90]), suggèrent que le que le valaciclovir pourrait diminuer la transmission materno-fœtale du CMV. Cet essai randomisé contre placebo suggèrerait que cette efficacité le serait pour les infections du premier trimestre de grossesse mais pas pour les infections périconceptionnelles.

Le valaciclovir n'aurait pas d'efficacité sur les infections fœtales et congénitales et sur les anomalies fœtales après infections fœtales.

La non prise en compte de toutes les interruptions de grossesse rend ininterprétable le résultat.

Les effectifs sont insuffisants pour montrer l'impact du délai entre la PIM et la mise en route du traitement, ou celui de la durée du traitement. Alors que les auteurs font l'hypothèse que ces variations d'efficacité selon la période d'infection viennent du délai entre la PIM et le début du traitement. Toutefois la transmission materno-fœtale est moins fréquente en période périconceptionnelle (avec des conséquences plus graves pour le fœtus) ce qui limite les possibilités de montrer une efficacité thérapeutique. Le recrutement (probable en l'absence d'information) de femmes ayant accepté de se rendre dans le centre spécialisé et donc motivées pour suivre un traitement est un biais dans l'acceptation du traitement et dans l'adhérence au traitement.

L'absence de suivi et de comparaison de l'ensemble des enfants selon le traitement maternel sur plusieurs années après la naissance nuit à la validité de l'étude. Les auteurs avaient annoncé publier l'impact sur les enfants nés infectés et, trois ans après, on ne dispose pas de données concernant l'évolution à distance des enfants dont les mères ont été incluses dans cette étude (IMG comprises).

Une étude randomisée contre placebo de plus grande ampleur, comparant une sérologie systématique avec l'absence de sérologie maternelle, selon les dates de la PIM, avec le suivi de toute la grossesse (pour voir les infections fœtales post-traitement), le suivi des enfants post-accouchement (pour voir le devenir des enfants infectés) est indispensable avant toute mise en œuvre d'un dépistage systématique des PIM.

Il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.

## **Niveau de gradation**

Niveau faible

### Grille d'analyse

(O = oui, N = non, I = incomplètement, NA =ne s'applique pas, NSP = ne sait pas)

Critère	Niveau	Commentaire
Énoncé clair de la comparaison	Oui	
Méthode de répartition décrite et adéquate	Oui	
Répartition en insu par un centre indépendant	Oui	
Critères d'inclusion décrits et acceptables et bien pris en compte	Incomplet	Problème date PIM mais information insuffisante pour confirmer s'il s'agit d'une infection secondaire pour certaines femmes. Erreur dans les inclusions : inclusion de femmes avec avidité élevée.
Population pertinente pour l'intervention évaluée	Incomplet	Comment sont recrutées les femmes avant Pim (cf. 46 femmes dans tableau S1) quelle est la population d'origine ?  Exclusion des femmes avec IMG ou IVG
Taille d'échantillon calculée et adaptée	Incomplet	38 patients par groupe pour une transmission de 40% si placebo et 10% si valaciclovir ; puissance 80% alpha 5%. Mais critère de jugement non pertinent
Critères de jugement définis et pertinents	Incomplet	Oui pour la définition de la transmission non pour l'impact sur les atteintes fœtales graves. Non pour l'impact sur les séquelles. Critères de substitution : il n'a pas été montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.
Mesure des effets attendus fiable et valide	Incomplet	Faux négatifs des amniocentèses (PCR urinaire +). Données manquantes pour certaines femmes.
Évaluation en insu de l'effet attendu principal	incomplet	Dans le texte des méthodes, les procédures de l'insu sont bien décrites, mais les différences dans résultats du groupe placebo pourraient être compatibles avec une inefficacité de ces mesures d'insu.
Retraits indiqués, expliqués et raisonnables	Non	Pourquoi manquent femmes du tableau S1. Différence nombre d'abandons entre flow chart et discussion. Différences de dénominateurs entre tableaux
Retraits équilibrés entre les groupes	Oui	
Quantité de suivi indiquée et adéquate	Incomplet	Oui pour transmission selon objectif du protocole ; mais non pour séquelles (pour nos objectifs)
Groupes comparés et comparables à l'entrée	Non	Cf. résumé ce ne sont pas les groupes randomisés qui ont été comparée. PP et non pas en ITT Défaut de transparence : incertitude sur la manière dont les résultats sont rapportés.

		Variation incompréhensible entre tableaux sur effectifs
Analyse en intention de traiter	Non	Prévu en per protocole mais pas d'explication de l'absence de l'analyse en ITT dans l'article. calcul des OR et non pas des RR alors que transmission materno-fœtale fréquente après PIM est élevée
Autres interventions suivies et rapportées	Non	Quid des autres traitements et suivi de grossesse.
Effets indésirables évalués et rapportés	Incomplet	Pas d'information sur les effets sur les fœtus. Pas de suivi pour les éventuelles atteintes fœtales.
Adhérence suivie et rapportée	Oui	Mais adhérences différentes entre les groupes
Variables externes importantes prise en compte	Incomplet	Différence entre les groupes à l'inclusion. Pas d'analyse en ITT
Prise en compte des comparaisons multiples	NA	

## 2. Etudes observationnelles sur valaciclovir

Une étude de De Santis [196] a comparé la transmission materno-fœtale du CMV de 12 femmes traitées par valaciclovir après PIM à celle de 71 femmes d'une cohorte historique (critère de jugement validé par PCR et culture sur liquide amniotique après amniocentèse). Le faible nombre de femmes et la comparaison historique rendent cette étude ininterprétable.

L'étude de Egloff [119] a comparé la transmission materno-fœtale du CMV chez des femmes qui acceptent le traitement (valaciclovir à haute dose (8g/j)) à celle des femmes qui n'acceptent pas ce traitement dans deux hôpitaux parisiens. Cette étude observationnelle rétrospective est fondée sur une comparaison susceptible de maximiser le biais d'indication. La comparaison est faite entre des femmes qui ont accepté ou non le traitement : il existe donc un biais de recrutement et la comparaison ne peut se faire uniquement sur l'efficacité du traitement : on peut s'attendre à ce qu'une femme refuse d'autant plus que le traitement aurait moins de chance d'être efficace. Le choix du score de propension pour analyser les résultats est insuffisant pour réduire les biais de confusion : le score paraît être fait en amont sans avoir regardé les différences entre les deux groupes. Les deux groupes diffèrent sur de nombreux points et on n'a pas les caractéristiques après application du score de propension. Le score de propension ne contient pas de nombreuses variables qui pourraient être différents entre femmes qui acceptent ou celles qui n'acceptent pas. (Ex : tabac : rôle dans infection, dans la grossesse, dans le suivi et l'acceptabilité des mesures de prévention). Il reste des interrogations sur la méthode comme celui de l'appariement.

Les auteurs concluent à l'utilité du traitement par valaciclovir durant les PIM du 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> trimestres de grossesse. Mais les informations sont insuffisantes, en particulier les deux groupes ne sont pas comparables malgré l'utilisation d'un score de propension.

Des éléments sont très utiles pour réaliser un essai randomisé de bon niveau de preuve, qui a toute sa légitimité.

*Le détail de l'analyse est présenté ci-dessous.*

Une étude observationnelle monocentrique de Faure-Bardon *et al.* [5] a inclus 310 femmes enceintes présentant une PIM, ayant accepté l'amniocentèse (269 soit 86,8 %). Parmi ces femmes, 65 (ayant accepté d'être traitées par valaciclovir (8 g/j) ont été comparées avec les femmes ayant refusé le traitement ou celles adressées dans le centre après le 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. L'infection fœtale est repérée lors de l'amniocentèse.

Les auteurs de cette étude observationnelle rétrospective ont fait l'effort d'appariement partiel (*a posteriori*) avec l'utilisation d'un score de propension incomplet permettant de limiter les différences d'inclusion liées à l'âge gestationnel. Mais ce score de propension est insuffisant pour contrôler toutes les variables pertinentes. Malgré l'appariement, il persiste des différences de l'âge à l'amniocentèse. Il y a déjà un biais d'adhésion au départ. Les méthodes de modélisation aboutissant au score de propension ne sont pas suffisamment décrites et on ne comprend pas pourquoi la méthode n'a pas été appliquée à toutes les femmes non traitées. Il manque aussi une comparaison des femmes non traitées incluses et non incluses.

La méthode de cette comparaison historique, malgré l'effort d'utiliser un score de propension, ne permet pas de conclure ni sur l'acceptabilité ni sur l'efficacité du valaciclovir.

*Le détail de l'analyse est présenté ci-dessous.*

**Au total, aucune des études observationnelles ne permet de répondre aux questions de l'intérêt du valaciclovir dans le traitement de la PIM pour limiter les séquelles de l'infection fœtale chez l'enfant.**

## **2.1. Analyse détaillée de l'étude de Egloff *et al.***

### **Référence**

Egloff C. New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of CMV. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 Jul 28. doi: 10.1002/uog.26039. Epub ahead of print. PMID: 35900718 [119]

### **Lieu et numéro d'enregistrement**

Paris Nord biomedical research ethics review committee (CEERB) No. 2020-012.

### **Résumé de l'étude Egloff *et al.* [119]**

#### **Objectif principal ; traitements comparés**

Evaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par valaciclovir à haute dose (8g/j ; la durée varie selon les centres : 6 semaines minimum avant l'amniocentèse ou jusqu'à l'accouchement (selon les centres et les femmes) après une primo-infection maternelle (PIM) sur l'infection congénitale, en fonction du trimestre d'infection. Les femmes ayant accepté le traitement sont comparées à celles ne l'ayant pas accepté.

#### **Schéma d'étude ; méthode de répartition**

Étude observationnelle rétrospective multicentrique française entre novembre 2014 et juin 2021 pour un des hôpitaux et janvier 2018 à juin 2021 pour l'autre. Comparaison avec des femmes qui refusent le traitement avec un score de propension basé sur la période de la PIM et la virémie (charge virale) lors du début du traitement (négative, non quantifiable, quantifiable et inconnue, donc le score ne prend pas en compte cette virémie inconnue), puis régression logistique ajustée sur le score de propension. A noter que la charge virale n'a finalement pas été utilisée dans le score de propension.

## Population étudiée (âge, tests, gravité) et nombre de sujets

Toutes les femmes avec PIM durant la grossesse ou en péri-conceptionnel. Diagnostic confirmé sur :

- Séroconversion des IgG entre deux prélèvements successifs réalisés dans le même laboratoire.
- Ou IgG spécifique et IgM avec avidité des IgG basse (Vidas bioMérieux)

La date de la PIM est estimée selon :

- si IgM + et IgG - : 15 jours avant le diagnostic
- IgM + et IgG + et avidité < 20 % : 2 à 4 semaines avant
- IgM+ et IgG + et avidité de 20 à 40 % : 5 à 7 semaines
- IgM + et IgG + et avidité de 40 à 60 % : 8 à 12 semaines.

Une infection périconceptionnelle = 4 semaines avant grossesse ; 1<sup>er</sup> trimestre = 2 à 14 SA ; 2<sup>ème</sup> trimestre = 14 à 28 SA et 3<sup>ème</sup> trimestre si > 28 SA.

Les femmes qui acceptent le traitement sont comparées à celles qui n'acceptent pas le traitement.

Il n'y a pas d'exclusion des femmes ayant interrompu le traitement.

Exclusion des femmes infectées plus d'un mois avant la grossesse et celles avec une anomalie à l'échographie fœtale.

Une amniocentèse est faite 6 semaines après le traitement et après 21 SA. Le suivi des femmes est mensuel ou hebdomadaire selon les centres. Une échographie fœtale est faite mensuellement.

## Critères de jugement ; variables principales (tests, échelles de mesure)

Principal : Diagnostic d'infection congénitale : PCR urinaire ou salivaire confirmée par PCR sur prélèvement sanguin moins de 24h après la naissance et/ou PCR sur liquide amniotique si amniocentèse (en log).

Secondaire : quantification virale dans le sang du nouveau-né (en log). Effets indésirables maternels ou fœtaux. À noter que la charge virale du sang du cordon du nouveau-né n'a pas de pertinence pour la gravité des séquelles (cf. critère « problème de santé publique », facteurs pronostiques)

## Résultats principaux

Population : Parmi les 230 femmes reçues pour PIM, 87 ont été exclues après remise en cause du diagnostic ou parce que le diagnostic a été fait hors dépistage ou pour traitement par valaciclovir après la transmission materno-fœtale. Soit 59 femmes valaciclovir et 84 refus du traitement. La répartition des exclusions diffère entre les deux groupes (fig 1 de l'article). Les femmes ayant accepté le traitement ont eu une infection plus précoce (24 % péri-conception, 61 % 1<sup>er</sup> trim. 14 % 2<sup>ème</sup> trim), avec une virémie plus fréquemment connue (88 %) et quand elle est connue, plus importante (positive 49 %, quantifiable 41 %, non détectable 8 % et négative 39 %) que les femmes ayant refusé le traitement (respectivement 12 %, 55 % et 32 % ; 26 % ; 33 %, 18 %, 15 % et 29 %). Mais lorsque la virémie est connue, la fréquence des virémies négatives est la même 56 % (29/52) si valaciclovir et 54 % (28/52) si groupe de femmes n'ayant pas accepté le traitement.

On n'a pas la comparaison des deux groupes après l'utilisation du score de propension.

Le traitement a débuté à 13,6 SA (IQR11-17) soit 49,2 j (IQR 36,2-56) après l'infection pour une durée de 72,1 j (IQR 58-105,3). Le résultat de l'amniocentèse n'est pas connu pour 42 % du groupe non acceptant vs 8 % des femmes traitées. Pas de différence sur l'âge de la grossesse à l'amniocentèse.

Efficacité : moins de transmission materno-fœtale dans le groupe valaciclovir (19 %, 11/59) que dans le groupe « refus de traitement » (40 %, 34/84) (p=0,006). Après ajustement avec le score de

propension sur la période de séroconversion, la transmission materno-fœtale est plus faible si traitement par valaciclovir (OR = 0,40 ; IC à 95 % 0,18-0,90, p=0,03) ; si exclusion des 2 infections du 3<sup>ème</sup> trimestre, pas de changement (p= 0,029), (étant donné la fréquence élevée de l'outcome, l'utilisation d'un RR aurait été plus adaptée qu'un OR)

Après une PIM périconceptionnelle, le taux de transmission materno-fœtale à la naissance était de 7 % (1/14) dans le groupe traitement vs 10 % (1/10) dans le groupe « refus de traitement » (p=1,00). Après une PIM du 1<sup>er</sup> trim., la transmission est de 22 % (8/36) contre 41 % (19/46) (p=0,068). Après une PIM du 2<sup>ème</sup> trim., la transmission est de 25 % (2/8) vs 52 % (14/27) (p=0,24). Si on sépare les PIM au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre en précoce (14-28 SA) ou tardive (19-27 SA), la transmission materno-fœtale était respectivement de 0 % (0/3) si traitement par valaciclovir vs 28 % (2/7) si refus de traitement et 40 % (2/5) si valaciclovir et 57% (11/19) si refus de traitement.

Tendance (non significative) à une plus grande efficacité lorsque la virémie maternelle était positive lors de l'instauration du traitement (21 % vs 43 %, p=0,072) vs une virémie négative (22 % vs 17 %, p=0,659). L'instauration du traitement était à 46,2 j de la PIM si virémie positive et à 49,7 j si virémie négative.

La charge virale dans le liquide amniotique n'était pas différente dans les deux groupes, femmes traitées ou non, (5,2 vs 5,9 log copies/mL, p=0,44). La charge virale du sang du cordon du nouveau-né était plus faible dans le groupe traité que dans le groupe non traité (2,9 vs 4,1 log copies/mL; p=0,02).

Il n'y a pas de différence dans les atteintes fœtales (11 % vs 13 %). Et les caractéristiques des atteintes fœtales sont difficiles à comparer en raison des effectifs très faibles (cf. table 2 de l'article). Les IRM du nouveau-né ont été moins réalisées dans le groupe traitement (16 %) que le groupe « refus de traitement » (26 %). La présence d'anomalies est similaire (8 et 10 %) ; difficulté de comparer les caractéristiques de ces anomalies (effectif faible)

À noter :

- Une séroconversion maternelle serait plus fréquente lorsque la virémie est positive (32 % (18/57)) que lorsque la virémie est négative (19 % (9/47)) (OR = 2,7 [95% CI 0,81 à 8,86]). Mais la recherche de la virémie n'est pas systématique et un traitement a été fait sur une partie des patientes.
- Une amniocentèse faux négatif côté traitement (1/44, 2 %) et 2/33 (6 %) côté « refus de traitement » ; les 3 nouveau-nés sont asymptomatiques. Une amniocentèse à 32 SA négative après séroconversion du 2<sup>ème</sup> trimestre (24 SA) et un nouveau-né infecté.

Effets indésirables : non spécifiques, mais absence de comparaison : douleurs dorsales (4/59), troubles du transit (3/59), nausées (3/59), vertiges (1/59) et macrocytose (1/59).

Une insuffisance rénale (1/59) créatinine 291 µmol/L, avec prurit et douleur dorsale après 9,4 j ayant nécessité l'arrêt du traitement. Résolutif après quelques jours. Grossesse à terme et enfant non infecté.

### **Forces et faiblesses**

Étude observationnelle rétrospective dont la comparaison est susceptible de maximiser le biais d'indication : Le traitement est offert aux femmes selon les connaissances sur le bénéfice attendu. La comparaison est faite entre des femmes qui ont accepté ou non le traitement : il existe donc un biais de recrutement et la comparaison ne peut se faire uniquement sur l'efficacité du traitement : on peut s'attendre à ce qu'une femme refuse d'autant plus que le traitement aurait moins de chance d'être efficace.

La durée du traitement est variable (au moins 6 semaines, mais peut durer jusqu'à la fin de la grossesse), de même que la périodicité du suivi des EI potentiels et de la grossesse (hebdomadaire ou mensuel) selon les centres.

Le choix du score paraît être fait en amont sans avoir regardé les différences entre les deux groupes. Les deux groupes diffèrent sur de nombreux points (réalisation de l'amniocentèse, période de l'infection...) et on n'a pas les caractéristiques après application du score de propension. Le score de propension ne contient pas de nombreuses variables qui pourraient être différents entre femmes qui acceptent ou celles qui n'acceptent pas. (Ex : tabac : rôle dans infection, dans grossesse, dans suivi et acceptabilité des mesures de prévention). Il reste des interrogations sur la méthode qui s'apparente à un appariement.

On ne connaît pas les conséquences à long terme des infections fœtales.

Aucune question n'est posée sur les IMG

Intérêt : les difficultés liées à une étude observationnelle ont été étudiées, mais pas éliminées (cf. ci-dessus). Les problèmes d'adhérence n'ont pas impacté l'analyse puisque les femmes sont incluses même si elles ont arrêté le traitement (volonté d'analyser en pseudo ITT).

On repère un effet indésirable (EI) (insuffisance rénale) ; la possibilité d'une infection fœtale et des conséquences même lorsque la PIM est au 2<sup>ème</sup> trimestre. Les questions posées par la virémie maternelle sont pertinentes même s'il manque de comparaison.

#### **Conclusion de l'étude Egloff et al. [119]**

Absence de données sur les effets indésirables du valaciclovir à forte dose dans la littérature.

Les auteurs concluent à l'utilité du traitement par valaciclovir durant les PIM du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. Mais les informations sont insuffisantes, en particulier les deux groupes ne sont pas comparables malgré l'utilisation d'un score de propension.

Des éléments sont très utiles pour réaliser un essai randomisé de bon niveau de preuve, qui a toute sa légitimité.

#### **Niveau de gradation**

A rejeter

### Grille d'analyse de l'étude Egloff et al.

(O = oui, N = non, I = incomplètement, NA =ne s'applique pas, NSP = ne sait pas)

Critère	Niveau	Commentaire
Énoncé clair de la comparaison	Oui	La sélection des deux groupes est basée sur l'acceptabilité du traitement
Méthode de répartition décrite et adéquate	Non	Étude observationnelle
Répartition en insu par un centre indépendant	Non	Observationnelle
Critères d'inclusion décrits et acceptables	Incomplet	Groupes non comparables, manque des informations sur la grossesse et autres aspects liés aux infections (parité, tabac etc)
Population pertinente pour l'intervention évaluée	Incomplet	Observationnelle ; recrutement dans des centres spécialisés. Refus du traitement.
Taille d'échantillon calculée et adaptée	Non	Pas de calcul, observationnel rétrospectif
Critères de jugement définis et pertinents	Incomplet	Oui car les auteurs ont choisi les nouveau-nés, non car quid des grossesses arrêtées (manquent les IMG) et du devenir des enfants (séquelles ?). Il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.
Mesure des effets attendus fiable et valide	Incomplet	Beaucoup de différences dans les examens réalisés. Mais PCR nouveau-né pour tous,.
Évaluation en insu de l'effet attendu principal	Non	observationnel
Retraits indiqués, expliqués et raisonnables	Non	pas d'information sur les pertues de vue.
Retraits équilibrés entre les groupes	Non	Les proportions diffèrent dans le diagramme de flux (20/79 et 67/151). Et impossibilité de confirmer la PIM. Différent entre les 2 groupes.
Quantité de suivi indiquée et adéquate	Incomplet	Groupes différent
Groupes comparés et comparables à l'entrée	Non	Les femmes ayant accepté le traitement ont eu une infection plus précoce avec une virémie plus fréquemment connue et quand elle est connue, plus importante que les femmes ayant refusé le traitement. L'acceptation de l'amniocentèse est différente
Analyse en intention de traiter	NA	observationnel
Autres interventions suivies et rapportées	Non	Suivi de grossesse ? autres actions et problèmes de santé ?
Effets indésirables évalués et rapportés	Oui	
Adhérence suivie et rapportée	Non	Abordés mais pas détaillés
Variables externes importantes prise en compte	Non	Score de propension insuffisant pour contrôler toutes les variables pertinentes

Prise en compte des comparaisons multiples	Non	Analyses en sous-groupe nombreuses sans ajustement du risque alpha
--	-----	--

## 2.2. Analyse détaillée de l'étude de Faure-Bardon et al.

### Référence

Faure-Bardon V. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):576-581. doi: 10.1002/uog.23685. Epub 2021 Sep 13. PMID: 33998084. [5]

### Résumé de l'étude de Faure-Bardon et al [5]

#### Objectif principal ; traitements comparés

Evaluer le dépistage à 11-14 SA par sérologie CMV (qui est couplé au dépistage de la trisomie), l'efficacité du valaciclovir oral à haute dose (8 g/j soit 4 g matin et soir) sur la prévention de l'infection congénitale à CMV (cCMV) entre 2009 et 2020. Les femmes avec primo-infection maternelle (PMI) à moins de 14 SA, arrivées au centre depuis 2019, ont toutes un traitement par valaciclovir jusqu'à l'amniocentèse à 17-22 SA. Le traitement est arrêté si la PCR du LA est négative et poursuivi jusqu'à la fin de la grossesse si la PCR est positive. Le valaciclovir a été prescrit pendant 23 ans à la dose de 8 g/j en 4 prises de 2g ; après la publication de Shahar-Nissan et al. [4], il a été prescrit à la dose de 8 g/j en deux prises.

#### Schéma d'étude ; méthode de répartition

Étude observationnelle monocentrique qui compare les femmes traitées avec celles non traitées. Ces femmes ont été incluses, soit après le même diagnostic de PIM (critère sérologique) et avoir été adressées dans le centre avant octobre 2019 mais au 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, soit car elles ont refusé le traitement (après octobre 2019).

#### Population étudiée et nombre de sujets

Les femmes ayant accepté l'amniocentèse (réalisée au moins 8 semaines après l'infection et après 17 SA) sont incluses dans l'étude. Les femmes traitées sont comparées à celles non traitées, sélectionnées après appariement sur la proportion d'infections périconceptionnelles et l'âge gestationnel lors de l'amniocentèse, avec score de propension, défini comme la probabilité de recevoir le traitement conditionné selon les co-variables ci-dessus.

Une PIM est définie si séroconversion ou IgG + IgM (test LIAISON XL diasorin) et avidité IgG (Vidas). Si avidité < 0,4, la PIM date de moins de 3 mois et si l'avidité > 0,65, la PIM est de plus de 3 mois ; la zone grise est entre les deux. La PIM est périconceptionnelle si elle a eu lieu avant la conception ou si l'avidité est intermédiaire, la PIM est du 1<sup>er</sup> trimestre si elle a lieu entre 0 et 14 SA. Si séroconversion, la date de la PIM est calculée comme la moitié du délai entre les deux sérologies. Si IgM et pas IgG puis séroconversion IgG, la PIM est datée d'une semaine avant le 1<sup>er</sup> dépistage.

Exclusion des femmes avec PIM et avidité haute.

#### Variables principales

L'infection fœtale est définie par la présence de l'ADN viral sur la PCR du liquide amniotique (LA) récupérée par amniocentèse entre 17-22 SA (18 SA).

Parmi 310 PIM (critère sérologique), 269 (86,8 %) ont accepté une amniocentèse. Parmi les 269, 65/66 ont accepté le traitement par valaciclovir dont 28 infections périconceptionnelles et 37 au 1<sup>er</sup> trimestre (204 refus dont 193 entre 2009 et 2019 et 11 depuis octobre 2019) et ont été

comparées à 65 femmes contrôle (femmes ayant refusé le traitement ou celles adressées dans le centre après le 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse) dont 26 infections périconceptionnelles et 39 au 1<sup>er</sup> trimestre.

Le valaciclovir a été débuté à 12,71 SA (médiane ; IQR 10-13,86). La médiane de durée du traitement était de 35 jours (IQR 26-54 jours).

L'amniocentèse est faite 5 jours plus tôt chez les femmes traitées 17,6 SA (17,1-18,1) que non traitées 18,3 SA (17,6-19,3)  $p < 0,001$ .

L'infection fœtale était plus faible dans le groupe traité (8/65 soit 12 %) que dans le groupe non traité (19/65 = 29 %)  $p = 0,029$  ; OR ajusté = 0,318 [0,12-0,841]  $p=0,021$ . Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes si l'infection était périconceptionnelle (1/28 vs 2/26 ;  $p=0,6$ ). Si l'infection PIM était au 1<sup>er</sup> trimestre, il y avait 7/37 (19 %) infections fœtales dans le groupe traité vs 17/39 (44 %) dans le groupe non traité ;  $p= 0,027$ . La prévention de l'infection augmente avec la durée du traitement. On remarque dans les figures 2 de l'article que les transmissions sont plus visibles lorsqu'on est loin du début du traitement.

L'OR de la transmission, ajusté sur la proportion d'infection périconceptionnelle et l'âge gestationnel lors de l'amniocentèse, lorsque l'infection est périconceptionnelle est = 0,122 [0,0338-0,439] ( $p=0,001$ ). Mais ce résultat est contredit par le texte qui précise que la transmission materno-fœtale n'est pas significativement plus faible lorsque la PIM est périconceptionnelle ( $p=0,6$ ). Il y a une erreur dans le texte. De plus, comme les femmes sont appariées sur les mêmes variables d'ajustement, il pourrait y avoir sur-appariement.

Effets indésirables (EI) = une femme a développé une insuffisance rénale 4 semaines après le début du traitement (12 SA à 16 SA), résolue en 5 jours après arrêt du traitement. Une infection fœtale a été découverte à l'amniocentèse réalisée à 18 SA.

Nb : Le bilan rénal et hépatique au début et tous les 15 jours (fréquence élevée). Dans la discussion, les auteurs notent que le traitement avec 8 g en 4 prises de 2 g/j était bien toléré par les 350 femmes vues en 23 ans. Ces insuffisances rénales ont été notées après le changement du traitement à 8 g/j en 2 prises. Les auteurs vont reprendre le traitement par 8 g/j en 4 prises car ils suspectent que cette répartition journalière des prises est la cause de l'insuffisance rénale.

### **Forces et faiblesses**

Étude observationnelle rétrospective :

- L'appariement (*a posteriori*) permet de limiter les différences d'inclusion liées à l'âge gestationnel mais aucune des autres variables potentielles (parité, autres problèmes de santé, âge maternel, décisions vis-à-vis du traitement ou décision ou pas d'IMG, et tout ce qui peut avoir une conséquence sur l'infection (promiscuité, tabac...) ou sur la grossesse (tabac, âge...), etc.) Mais malgré l'appariement, il persiste des différences de l'âge à l'amniocentèse. Cet effort d'appariement, partiel avec score de propensions incomplet est insuffisant pour contrôler toutes les variables pertinentes (listées ci-dessus telle que la parité etc). Il y a déjà un biais d'adhésion au départ : les femmes qui viennent dans ce centre spécialisé le font pour avoir un traitement.
- Le choix des 65 personnes du groupe contrôle parmi les 204 qui ont refusé le traitement n'est pas expliqué. Les méthodes de modélisation aboutissant au score de propension ne sont pas suffisamment décrites et on ne comprend pas pourquoi la méthode n'a pas été appliquée à toutes les femmes non traitées.
- Il manque aussi une comparaison des femmes non traitées incluses et non incluses.
- La date de l'amniocentèse est trop précoce et risque de ne pas repérer des infections fœtales (baisse de sensibilité de la non-efficacité du traitement). Normalement l'amniocentèse est faite au moins après 20 SA. La possibilité de rater une infection fœtale est plus élevée dans le groupe traité, puisque les amniocentèses ont été faites plus précocement dans ce groupe.

- Étant donné la fréquence de l'outcome, un RR aurait été plus adapté que le calcul d'un OR.
- Il existe quelques incohérences dans les résultats.
- Le mode de traitement diffère selon la période avant et après octobre 2019. La variable 'période' aurait dû être considérée dans le modèle pour tenir compte des changements de dose.
- L'absence de randomisation est un vrai problème, pas de traitement comparatif (pas de placebo)

#### **Conclusion de l'étude de Faure-Bardon et al [5]**

La méthode de cette comparaison historique, malgré l'effort d'utiliser un score de propension, ne permet pas de conclure ni sur l'acceptabilité ni sur l'efficacité. Avec néanmoins 1 conséquence grave sur 65, la tolérance du traitement pourrait être problématique.

#### **Niveau de gradation**

A rejeter

### Grille d'analyse de Faure-Bardon et al

(O = oui, N = non, I = incomplètement, NA =ne s'applique pas, NSP = ne sait pas)

Critère	Niveau	Commentaire
Énoncé clair de la comparaison	Oui	Comparaison <i>a posteriori</i> ; choix du groupe contrôle
Méthode de répartition décrite et adéquate	Non	Comparaison <i>a posteriori</i> ; groupe contrôle mal défini
Répartition en insu par un centre indépendant	Non	
Critères d'inclusion décrits et acceptables	Oui	Sérologie ; la notion de périconceptionnelle ou 1 <sup>er</sup> trimestre est différente d'autres études.
Population pertinente pour l'intervention évaluée	Incomplet	Choix du groupe contrôle non expliqué. Groupes non comparables, manque des informations sur la grossesse et autres aspects liés aux infections (parité, tabac etc)
Taille d'échantillon calculée et adaptée	Non	Ce n'est pas un essai. Ils ont pris toutes femmes traitées. Pas de calcul, observationnel rétrospectif
Critères de jugement définis et pertinents	Incomplet	Oui car les auteurs ont choisi les nouveau-nés et le fait d'avoir une infection fœtale a une valeur pronostique faible. Non car quid des grossesses arrêtées ; manquent les effectifs des IMG qui sont prévus dans les méthodes. Non car quid du devenir des enfants (séquelles ?). Il faudrait fonder une décision sur un résultat à partir d'un critère de substitution, seulement après avoir montré que la diminution du critère de substitution est effectivement prédictive d'une diminution du critère ultime.
Mesure des effets attendus fiable et valide	Oui	
Évaluation en insu de l'effet attendu principal	Non	Étude observationnelle rétrospective
Retraits indiqués, expliqués et raisonnables	Non	Pas d'information sur les pertues de vue. Pas d'explication des refus, même les récents
Retraits équilibrés entre les groupes	Ne sait pas	Pas d'information sur les pertues de vue. Retrait pour amniocentèse non faite : refus, contre-indication ?
Quantité de suivi indiquée et adéquate	Incomplet	Dates différentes de l'amniocentèse
Groupes comparés et comparables à l'entrée	Incomplet	Cf. ci-dessus. Il manque aussi beaucoup d'autres variables
Analyse en intention de traiter	Ne s'applique pas	Étude observationnelle
Autres interventions suivies et rapportées	Non	Bilan hépatique et rénal maternel. Autre suivi de la grossesse non rapporté ou problème de santé inconnu

Effets indésirables évalués et rapportés	Incomplet	Manque les EI modérés (cf. mal de tête dans d'autres études)
Adhérence suivie et rapportée	Incomplet	On ne sait pas si le traitement est pris correctement
Variables externes importantes prise en compte	Incomplet	Ajustement par score de propension incomplet
Prise en compte des comparaisons multiples	Ne s'applique pas	Pas ou peu d'analyses secondaires

---

Tableau 7 : synthèse des études sur le traitement par le valaciclovir

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observational, essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gratification du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Shahar-Nissan et al.[4] Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial Lancet 2020; 396: 779–85. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7	Israël  2015 à 2018	Essai randomisé contre placebo  En aveugle  Analyse en per protocole  <b>Comparative</b>	valaciclovir  500mg x 8 comprimés matin et soir / j, soit 8g/j  Placebo	100 femmes enceintes de moins de 16 SA ;  avec PIM à CMV survenue tôt durant la grossesse (séroconversion, augmentation IgG ou avidité des IgG <35%, en présence d'IgM).	Analyse sur 45 femmes/groupe, dont 3 femmes /groupe avaient avidité >35. Exclusion si IMG  Sérologie plus précoce dans le groupe valaciclovir.  Incohérence dates infections	PCR sur liquide amniotique. Amniocentèse à 21 SA.  A défaut PCR urinaire du nouveau-né	valaciclovir : 5/45 PCR+ vs placebo : 14/47  OR = 0,29, [0,09-0,90].  Non significatif si PIM péri-conceptionnel.  Au 1 <sup>er</sup> trim., 2/19 vs 11/23 p=0,02.  Atteinte fœtale ou enfant : OR = 0,38 [0,09-1,56].	Thrombocytopénie (2% vs 0%).  Nausées (29% vs 22%), maux de tête (20% vs 13%), douleurs abdominales (9% vs 4%), éruption cutanée (2% vs 7%)	Pas d'analyse en ITT.  Exclusion de femmes avec IMG.  Critère de jugement de substitution ET variable (PCR sur LA ou urine).  Pas de suivi des nouveau-nés.  Erreurs ou incohérences	Faible	Preuve insuffisante de l'efficacité du valaciclovir, même pour les infections du 1 <sup>er</sup> trim.  OR non significatif sur notre intérêt (atteinte de l'enfant).  EI à prendre en compte.  Amniocentèse : faux

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitemen t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
					péri- conceptio n ou 1 <sup>er</sup> trim.  6 refus amniocen tèse (7 fœtus)  OR utilisé au lieu de RR (patholog ie fréquente dans ces groupes)		6 faux négatifs de l'amniocent èse.		es dans les tableaux.		négatifs possibles.  Adhérence : perte de 10%.
Faure-Bardon [5] V. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus	Franc e	Étude observatio nnelle monocentri	valaciclov ir oral à haute dose	Femmes avec PIM lors d'un dépistage	65 femmes (/66) ayant	Infection fœtale définie par PCR +	Infection fœtale si groupe traité (8/65	Une insuffisanc e rénale après 4	Pas de mode de recruteme nt	A rejeter	L'amnioc entèse a été acceptée par < 87%.

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitem t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Oct;58(4):576-581. doi: 10.1002/uog.23685. Epub 2021 Sep 13. PMID: 33998084	Entre 2009 et 2020	que rétrospecti ve  <b>Comparais on femmes traitées à femmes non traitées comparais on historique (avant oct. 2019) ou ayant refusé le traitement (post oct. 2019)</b>	(8g/j en 4 prises de 2009 à 2019 puis en 2 prises 4g matin et soir de 2019- 2020).  Traitement entre la PIM (max 14 SA) et l'amnioce ntèse à 17-22 SA ou jusqu'à la fin	systématiq ue à 11-14 SA.  PIM = séroconve rsion IgG ou avidité si < 0,4, PIM < 3 mois ; > 0,65, PIM > 3 mois ; la zone grise = 0,4 à 0,65.  Ayant accepté l'amnioce ntèse à > 17 SA (au moins 8 sem. après	accepté le traitemen t dont 28 PIM péri- conception et 37 1 <sup>er</sup> trim. Début traitemen t 12,71 SA (IQR 10- 13,86). Durée traitemen t médiann : 35 j (IQR 26-54).  65 non traitées	dans liquide amniotiq ue (LA) entre 17- 22 SA	= 12 %) ; non traité (19/65 = 29%) ; p = 0,029 ; OR ajusté = 0,318 [0,12- 0,841] p=0,021.  Si PIM du 1 <sup>er</sup> trim. 19% si gp traité vs 44% si gp non traité (p=0,027)  Pas de différence si PIM péri- conception (8% vs 4%,	sem. résolue en 5 jours après arrêt traitement	Patientes adressées sur dépistage hors recomman dation. Biais : celles qui font la démarche c'est parce qu'elles veulent prendre le traitement (Appariem ent sur 2 variables seulement . Pas de placebo ou		Le traitement est accepté par 65/66 femmes.  Recherch e bilan rénal et hépatique au début et tous les 15 jours. La méthode de cette étude ne permet pas de conclure ni sur l'acceptab ilité ni sur

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la populatio n éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Grada tion du niveau de preuve	Conclusio n pour notre saisine
			grossesse si PCR +  Comparé à femmes non traitées	PIM). 310 dont 269 femmes (86,8%) ont eu amniocent èse	(dont 26 PIM péri- conception et 37 1 <sup>er</sup> trim) apparié sur période PIM (péri conception ou 1 <sup>er</sup> trim.) et âge gestation nel de l'amniocent èse.		NS) mais OR ajusté péri- conception nel = 0,122 [0,0338- 0,439) p=0,001.  Erreur dans le texte ?		traitement comparé. Comparaison inadapté (traitement accepté ou non)  Critères de jugement non adapté (infection vs séquelles)  Amniocent èse plus précoce si traitement. Date de l'amniocent èse trop		l'efficacité .

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitem t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
									tôt et risque de ne pas repérer des infections foétales (perte de sensibilité) Normalem ent c'est au mois après 20 SA.  Traitement modifié au cours de l'étude, non pris en compte.  Résultats contradict		

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitemen t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
									oires entre tableau et texte. Et ajustemen t sur les mêmes variables que l'appariem ent (sur- apparieme nt )		
Egloff C. [119]New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of CMV. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022 Jul 28. doi: 10.1002/uog.26039.	FR  Nov. 2014 et juin 2021 pour un des	Observatio nnelle rétrospecti ve multicentri que (3 hôpitaux)  <b>Comparais on femmes</b>	VAL oral à haute dose (8g/j)  Comparai son avec femmes non traitées	PIM durant la grossesse ou en péri- conceptio nnel  PIM datée selon :  -si IgM + et IgG - : 15 j	59 F VAL  84 F refus traitemen t	Transmis sion materno- fœtale du CMV définie par une PCR CMV + dans les 1 <sup>ères</sup>	Transmissio n Materno- fœtale  VAL 19% refus traitement (TMF) 40%  P=0,006	Fréquence EI non comparée entre groupes  Une IRA Créat 291 µmol/L, après 9,4 j ayant	Biais d'indicatio n lié au mode de constitutio n des groupes  On ne sait pas comment	A rejeter	Étude observatio nnelle insuffisant e pour conclure sur l'effet du traitement .

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitemen t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
Epub ahead of print. PMID: 35900718	hôpital aux et janv. 2018 à juin 2021 pour l'autr e	<b>traitées vs femmes ayant refusé le traitement pendant la même période</b>		avant diagnostic  -si IgM + et IgG + et avidité < 20% : 2-4 sem. avant  -si IgM+ et IgG + et avidité de 20 à 40% : 5-7 sem.  -si IgM + et IgG + et avidité de 40 à 60% : 8-12 sem.  Infection périconce ption = 4 sem. avant		24h de vie sur échantillo n de salive, urine ou sang	Après ajust sur score de propension  TMF plus faible si VAL (OR = 0,40 ; IC à 95% 0,18-0,90, p=0,03)	nécessité l'arrêt du traitement. Résolutif après qq jours. Grossesse menée à terme et enfant non infecté.	le modèle de propensio n, qui semble insuffisant , a été construit		Infection au 2 <sup>ème</sup> trim possible avec conséquen ce. Charge virale dans LA pas différente dans les deux groupes mais dépend de la durée PIM à amniocent èse.. Charge virale du sang du

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la populatio n éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Grada tion du niveau de preuve	Conclusio n pour notre saisine
				grossesse ; 1 <sup>er</sup> trim. = 2-14 SA ; 2 <sup>ème</sup> trim. = 14-28 SA et 3 <sup>ème</sup> trim. si > 28 SA							cordon nouveau- né plus faible dans le groupe traité que dans le groupe non traité p=0.02)
De Santis. [122,196,310]  Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission: a case-series.  DOI: <a href="https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104351">10.1016/j.jcv.2020.104351</a>	Italie  6/2016 à 2/2017	Étude observati onnelle non comparativ e  <b>Comparais on à une série historique de 71 FE avec PIM-</b>	VAL oral à (8g/j) en 4 prises depuis le diagnosti c de PIM jusqu'à l'amnioce ntèse (jusqu'à l'accouch ement si	FE avec PIM-CMV diagnostiq uée pendant la 1 <sup>ère</sup> moitié de la grossesse qui accepte amniocent èse.	12 FE	TME  IC à la naissanc e. (PCR urinaire/ salive <= 3 sem. de vie).  cCMV symptôm es.	TME chez 2/12 à l'amniocent èse (17%)  5 IC (dont 3 après arrêt amniocentè se négative)  Tous n-nés asymptoma	Pas d'EI rapportés	Choix du groupe contrôle ?  Hétérogén ité dates PIM (depuis conception au 2 <sup>ème</sup> trim.. Chez 3 FE, le VAL a	A rejeter	Mise en évidence d'un contrôle de la réplication du CMV pendant la durée du traitement par VAL. 3 amniocent

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Compar aison	Définition de la populatio n éligible	Echantill on sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugemen t	Résultats efficacité	Résultats effets indésirabl es (EI) (traitem t vs placebo)	Comment aires	Grada tion du nivea u de preuv e	Conclusio n pour notre saisine
		<b>CMV confirmée</b>	Inf. Fœtale)  Durée traitemen t 4 à 16 sem	(séroconv ersion ou IgG et IgM avidité (Liaison) faible si <0,15 ; forte si >0,25)			tiques (1 RCIU).  TME 37% dans la série historique  Suivi à 5 et 28 mois : 2 troubles audition (faible /modéré) unilatéraux		permis le contrôle de la réplication virale mais n'a pas empêché la TME (rebond de réplication après l'arrêt de VAL). Une toxoplasm ose péri- conception		èses négatives et nouveau- nés infectés
<b>Études sur le traitement de l'infection fœtale chez la femme enceinte (et pas de la prévention de l'infection fœtale)</b>											
Goncé A [199]  Maternal high-dose valacyclovir and its	Espa gne  SP  1/17	Étude observatio nnelle	VAL oral à (8g/j) en 4 prises depuis le diagnosti	Infection fœtale démontrée par	8 grossess es consécuti ves,	Tolérance du traitemen t chez la mère,	Pas de progression de la fœtopathie (en écho)	Pas d'EI rapportés	CMV détectable à la naissance	A rejeter	Sujet différent : traitement des infections

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (observati onnel, essai randomis é, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la populatio n éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Grada tion du niveau de preuve	Conclusio n pour notre saisine
correlation with newborn blood viral load and outcome in congenital cytomegalovirus infection  <a href="https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1843016">https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1843016</a>	à 5/18	<b>Non comparative</b>	c d'Infectio n Fœtale jusqu'à l'accouchement  Durée traitement 4 à 16 sem	amniocent èse  Fœtopathi e absente ou modérée au moment du début du Rx	repérées après anomalie s'écho fœtales ou dépistage au 1 <sup>er</sup> trim.	évolution du fœtus  CV CMV plasmati que n-né	4/8 n-nés asymptoma tiques		chez 7/8 n-nés.  Pas de comparai son		fœtales constituées.  Nb : pas de différence de charge virale nouveau- né selon image écho fœtale

**Tableau 8. Synthèse des études sur les immunoglobulines**

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Hughes BL.[193] A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. N Engl J Med. 2021 Jul 29;385(5):436-444. doi: 10.1056/NEJMoa1913569. PMID: 34320288; PMCID: PMC8363945	États-Unis  2012 à 2018	Essai randomisé multicentrique (16 centres) en double aveugle 1:1.  <b>comparative</b>	Immunoglobulines spécifiques CMV mensuelles à 100 mg/kg (concentré à 50 mg/ml) (HIG)  Placebo non distinguable  Injection sur 2 à 6h à chaque fois	Dépistage de femmes enceintes < 23 SA non gémellaire et inclusion des PIM (IgG > 6,0 AU/ml IgM >1,000 index et avidité < 50 % ; ou séroconversion).  Exclusion des infections anciennes et des fœtus déjà infectés et des IMG.	ITT 206 082 femmes dépistées ; 712 PIM (0,35 %) ; 399 (56 %) randomisées.  13 % de moins de 12 SA, quel que soit le traitement	Composé de l'infection fœtale ou du nouveau-né ou le décès ou l'IMG jusqu'à 3 semaines de vie.  PCR sur liquide amniotique ou urinaire/salivaire.  2 <sup>nd</sup> : décès, âge gestationnel à naissance, prématurité, poids naissance	Fœtus ou nouveau-né atteint : 46/203 femmes (22,7 %) dans le groupe traité vs 37/191 (19,4 %) dans le groupe placebo. RR = 1,17 [0,8-1,72 ; p= 0,42). Arrêt pour futilité.  Décès : 4,9 % (10 dont 5 IMG) si HIG vs	Allergie grave à 1 <sup>ère</sup> injection dans le groupe HIG et 2 hypotensions dans le groupe placebo. Céphalées : 28,6% si HIG vs 19,9% si placebo. RR = 1,44; 95% CI, 1.00 à	Étude arrêtée pour futilité.  L'utilisation d'un composite comme objectif est délicate.  Méthode de randomisation pas développée.  Peu de transmissions materno-fœtales	Fort	Essai randomisé en double aveugle 1:1. Montre qu'un essai est possible, exclusions nombreuses (liées à HIG et fœtus déjà atteints ou IMG). Mais le rendement du dépistage ne pourrait pas être important

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdue de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
							2,6 % (5 dont 2 IMG) si placebo (RR =1.88; 95% CI, 0.66 to 5.41).	2,05 ; frissons : 6 vs 0	comparativement à d'autres études..		à ce niveau d'incidence.  Le délai de 25 j entre PIM et traitement ne permet pas d'atteindre une virémie qui dure une à deux semaines

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Devlieger R, [194]  Serial Monitoring and Hyperimmunoglobulin versus Standard of Care to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection: A Phase III Randomized Trial. Fetal Diagn Ther. 2021;48(8):611-623. doi: 10.1159/000518508. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34569538; PMCID: PMC8619771	Europe Belgique, Allemagne, Italie, Hongrie, France (hors France)  2008 à 2016 (mais prévue 12 ans)	Essai randomisé ouvert multicentrique (137 centres de recrutement et 16 de traitement) 1:1 avec <b>comparaison</b> un groupe <b>de femmes dépistées</b> chaque semaine et à 36 SA et 6j ( <b>et traitement</b> si séroconve	Une dose de 200 U/kg en IV, deux fois à 14 jours d'intervalle. HIG 50 mg/ml de protéine plasmatique humaine avec >95 % d'IgG et de >70 U/mL d'IgG spécifiques du CMV.  Une 3 <sup>ème</sup> dose optionnelle administrée à 28 j plus	Femmes enceintes de 18-45 ans avant 14 SA séronégatives CMV à l'inclusion.  Exclusion : gémellaire, accouchement à domicile, Cl au traitement	ITT 15474 femmes dépistées dont 38,4% positives.  9535 séronégatives = 4800 suivies et 4735 soins courants.  Suivies = 52 (1,08%) PIM ; HIG pour 45 (pas HIG	PCR sur liquide amniotique (LA) ou urinaire nouveau-né (< 7j).  Suivi à 24 mois	Traitement =16/45 (35,6%) [CI 27.51; 66.13]  Soins courants = 12/27 (44,4%) ; 1 avec cytotect : 46,4% (13/28) [CI 21.87; 51.22]).  P=0,46.  A 24 mois, 3/7 et 5/7 enfants suivis pas	Préma : 4 (9%) vs 0.  Césarienne : 9 (20%) vs 4 (12%).  Fatigue, céphalée, trouble respiratoire mineur chez 15 femmes dont 6 liés au traitement.	Essai randomisé mais en ouvert. financé par un laboratoire qui fournit les HIG. Le taux de femmes séropositives est moins élevé qu'attendu (On ne sait pas si c'est parce qu'on ne leur a pas proposé ou si elles	Faible	Étude arrêtée prématurément après 8 ans car pas assez de recrutement  Étude européenne est possible (dommage pas la France).  Séroconversions tardives (22+6 SA et 35+2

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats de efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
		rsion) et <b>un groupe en soin courant</b> = sérologie à 36 SA et 6j (un traitement par Cytotect n'est proposé que si signe clinique)	tard, selon avidité des IgG		car 1 IMG et trop tard).  Soins courants = 42 (0.89 %) PIM ; 10 signes cliniques dont 4 avec Cytotect On n'a pas les comparai sons entre les deux groupes traitemen		de signes cliniques.	se avaient déjà séropositiv es.)  Analyse en ITT. Étude sur séroconver sion (et non pas des PIM avec datation a <i>posteriori</i> ). Participati on inégale des centres. On a des femmes qui ont		SA) suivies d'enfants avec séquelles.  À noter qu'il existe un conflit d'intérêt pour les tests par certains des auteurs	

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats de efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gratification du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
					t et non traitées				échappé alors que PIM, pas d'inclusions consécutives. Suivi jusqu'à 2 ans.  Echantillon inférieur à l'attendu.  Méthode randomisation en ouvert et insuffisamment détaillée. Problème comparabilité		

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdue de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats de efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
									groupes. Les tests (sérologie, avidité) diffèrent selon les centres. La réalisation de l'amniocentèse est faite selon le désir des médecins.		

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Blázquez-Gamero D. [311] Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid.  J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Feb;32(4):617-625. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890. Epub 2017 Oct 26. PMID: 28978246	Espagne  2009-2015	Étude rétrospective multicentrique observationnelle  <b>Pas de groupe comparateur</b>	HIG 100 UI/kg (cytotec) mensuel si PIM.  Si présence de CMV dans le LA, dose supplémentaire de 200 UI/kg.  Si signe écho fœtale une dose 200 UI/kg.  Nouveaux-nés traités par valganciclovir	Femmes avec sérologie à 9-11 SA, 24-26 SA et 34-35 SA	36 femmes avec au moins une injection de HIG. Dont 17 PMI (et 1 IMG); 19 CMV dans LA;	Examens cliniques et auditifs à la naissance et à 12 mois	Groupe PIM : 6/16 nouveaux-nés cCMV dont 1/6 (16,7 %) symptomatique et 1 surdité à la naissance et à un an.  Groupe CMV dans LA : 18/19 cCMV dont 8 (50 %) symptomatiques 4/16 (25 %) surdité et 3/16 (18,8 %)	Pas de naissance plus précoce qu'en Europe.  Une céphalée pdt injection .	Pas de groupe comparateur. Pas de définition de la population cible. Le traitement annoncé n'est pas administré.  Intérêt d'avoir suivi les enfants jusqu'à un an	A rejeter	CMV dans LA n'est pas toujours signe d'infection congénitale (5 % ici)  L'enfant peut avoir guéri, mais l'ADN demeure présent dans le liquide amniotique et les urines.

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
							troubles moteurs				

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Kagan KO.[312] Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study.  Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Apr;57(4):560-567. doi: 10.1002/uog.23596. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33491819	Allemagne  2013 à juin 2020	Étude observationnelle prospective multicentrique  <b>Pas de groupe comparateur</b>	Hyperimmunoglobulines CMV (HIG) IV (200 UI/kg tous les 15 jours jusqu'à 18 SA).  Comparaison avec littérature, même pas avec leurs autres patientes.  Les nouveau-nés peuvent avoir	Femmes enceintes avec PIM récente. Tests différents selon hôp. PIM périconceptionnelle si < 8 SA ; si PIM de 8 à 14 SA, le classement est fait selon résultat avidité : <= 20 % = 1er trim. et si > 20 % = périconception.	Inclusion de femmes limite. 165 femmes (169 fœtus) et après exclusion (de fausses-couches, trisomie, EI et refus amniocentèse), 149 (90 %) grossesses soit 153 fœtus : Le	Transmission materno-fœtale : PCR le liquide amniotique LA ; amniocentèse à 20 SA. Méthodes variables selon hôp.  PCR urinaire/salivaire/sang total	Infections fœtales = 143/153 fœtus (6,5 % ; IC 3.2-11.7)	18 % ont eu EI. Une allergie avec arrêt traitement. 24 ont eu symptômes grippaux, fatigue, céphalée, rash surtout après la 1 <sup>ère</sup> inj. ; disparition en 1 j.	Le traitement est plus important (200 au lieu de 100 et deux fois plus fréquent) que celui de Hughes [193] et donné plus proche de l'infection (<= 14 SA).  En l'absence de groupe comparateur, cette étude	A rejeter	2 cCMV après amniocentèse négative.  Même en essayant de stratifier et ajuster, une étude observationnelle ne permet pas de répondre aux questions posées.

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats de efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gratification du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
			Valganciclovir		taux médian des IgG = 5,7U/mL, des IgM de 2,5 et l'avidité des IgG médians de 22,3 %.				observationnelle n'est pas utilisable. Tests diagnostique différents selon hôpitaux		

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Minsart AF [313]. Use of Cytomegalovirus- Specific Hyperimmunoglobulins in Pregnancy: A Retrospective Cohort.  J Obstet Gynaecol Can. 2018 Nov;40(11):1409- 1416. doi: 10.1016/j.jogc.2018.0 3.013. Epub 2018 Jun 21. PMID: 29937136	Québec  2005 à 2016	Étude observati onnelle monocent rique rétrospect ive <b>comparati ve</b>  <b>Entre femmes traitées après infection fœtale et celles dont le fœtus n'est pas infecté.</b>	Immunoglo bulines hyper immunes (HIG) en IV (150 mg/kg à 0,3 ml/kg/h durant 30 mn, puis 0,6 ml/kg/h 30 mn puis 1,2 ml/kg/h et 75 ml/Kg/h)  Comparais on : absence de traitement (par	Femmes enceintes : groupe « prévention » (GP) = sérologie positive PIM et avidité faible sans signe anomalie fœtale ni CMV dans LA.  Groupe « traitement » (GT) = sérologie positive et signes échographiq ues fœtaux	92 femmes avec PIM dont 21 perdues de vue (soit 71).  16 femmes HIG. Stratifié sur groupe GP (5 HIG et 26 pas de traitemen t) et GT (PCR+ : 6 HIG et 6 pas de traitemen	Tolérance : signes vitaux température, saturation O <sub>2</sub> suivis chaque demi-heure et heure et les issues de grossesse (taux de PCR positifs sur LA au moins 6 semaines après infection et à 21 SA ; culture (avant 2008) PCR urinaire/salivair e/spinale ; symptômes post- nataux, anomalies	2 IMG groupe HIG et 6 groupe pas de traitement. Aucune différence entre les groupes sur le risque de cCMV ou dans les symptômes.  31 enfants avec cCMV dont 5 diagnostics par culture  Groupe GP : Pas de différence entre cCMV	: 4 femmes ont eu nausée, vomisse ment, frissons ou douleur abdomin ale.	Changeme nt du critère d'inclusion en 2012, et de jugement en 2008. Intérêt du suivi sur > 2 ans après naissance.  Comparais on pas claire.  Le groupe de comparais on est mal choisi et l'absence	A rejeter	Un nouveau- né est infecté malgré une amniocent èse négative

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats de efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
			appariement)	ou PCR+ dans LA.  Exclusion si IgG avant grossesse ou avidité élevée. Suspect si pas de test avidité (avant 2012)	t ; signes écho : 11 HIG et 29 pas de traitement).  Apparié sur amniocenteses, anomalies écho, période des anomalies (1 <sup>er</sup> ou 2 <sup>nd</sup> trim.) et de la PIM (péri- conception, avant	neurologiques durant 26,4 mois	ou symptômes (20 % vs 38,5 % ; p=0,631. 20 % vs 8 % p=0,433		de traitement n'est pas justifié.  Ne montre pas d'effet des HIG		

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
					ou après 20 SA).  Comparaison 55 sans traitement.		entales (45,5 % vs 17,2 % ; p= 0,013				

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Seidel V. [314]  Fetal and maternal outcome after hyperimmunoglobulin administration for prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus during pregnancy: retrospective cohort analysis. Arch Gynecol Obstet. 2020 Dec;302(6):1353-1359. doi: 10.1007/s00404-020-05728-7. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754858; PMCID: PMC7584525	Allemagne  2010 à 2017	Étude observationnelle rétrospective monocentrique  <b>Comparatif avec des femmes avec autre pathologie</b>	HIG (200 UI/kg, une ou deux IV à deux semaines d'intervalle puis une 3 <sup>ème</sup> dose si avidité reste stable.  Groupe contrôle apparié de femmes suivies dans le centre spécialisé pour pathologie infectieuse	PIM (séroconversion ou IgG / IgM et avidité)  Femmes enceintes qui demandent le traitement	62 femmes HIG. Dont 33 (72 %) PIM au 1 <sup>er</sup> trim. intervalle entre PIM et traitement = 23 j.  6 femmes ont eu 3 doses (avidité faible)  4 femmes perdues de vue après amniocentèse	Avidité 2 sem. après la perfusion de HIG (pour une éventuelle 3 <sup>ème</sup> dose).  Infection foetale ou néonatale : PCR dans liquide amniotique (LA) ou dans urine à la naissance. échographie foetale  Pour sécurité : Hypertension, prééclampsie, éclampsie, naissance prématurée, petit poids de naissance, durée	21 (parmi 46 ou 62 ?) ont eu amniocentèse dont 2 étaient positives. Pour 34 naissances, 10 PCR urinaires positives. Un enfant était positif à la naissance (et asymptomatique) alors que le LA était négatif à 19 SA.	82 femmes pour les EI : Aucune allergie, bonne tolérance. Pas de différence avec le groupe contrôle	Comparaison avec des femmes qui ont une autre pathologie (inadapté) ou avec la littérature (pas de comparaison).  Tests non homogènes.	A rejeter.  Ne permet pas de conclure.	Un enfant était positif à la naissance (et asymptomatique) alors que le LA était négatif à 19 SA

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
			et pour problème cardiaque (ou la femme qui accouche juste avant ou juste après)		négative et un abandon après amniocentèse négative	de la grossesse, mode d'accouchement , poids de naissance, périmètre crânien et taille, pH du cordon et complications	39 enfants suivis en moyenne jusqu'à 26 mois (5-88 mois). Parmi les 11 avec cCMV, 1 a un trouble auditif. 5 ont eu traitement antiviral. 1 a des séquelles graves (retard mental et microcéphalie)				

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs. , essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo )	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
							avec transmission avant 23 SA (14 amniocentèses), la transmission était de 7,1 % si HIG et 35,2 % si « historic German Belgian control group » (p= 0,027)				

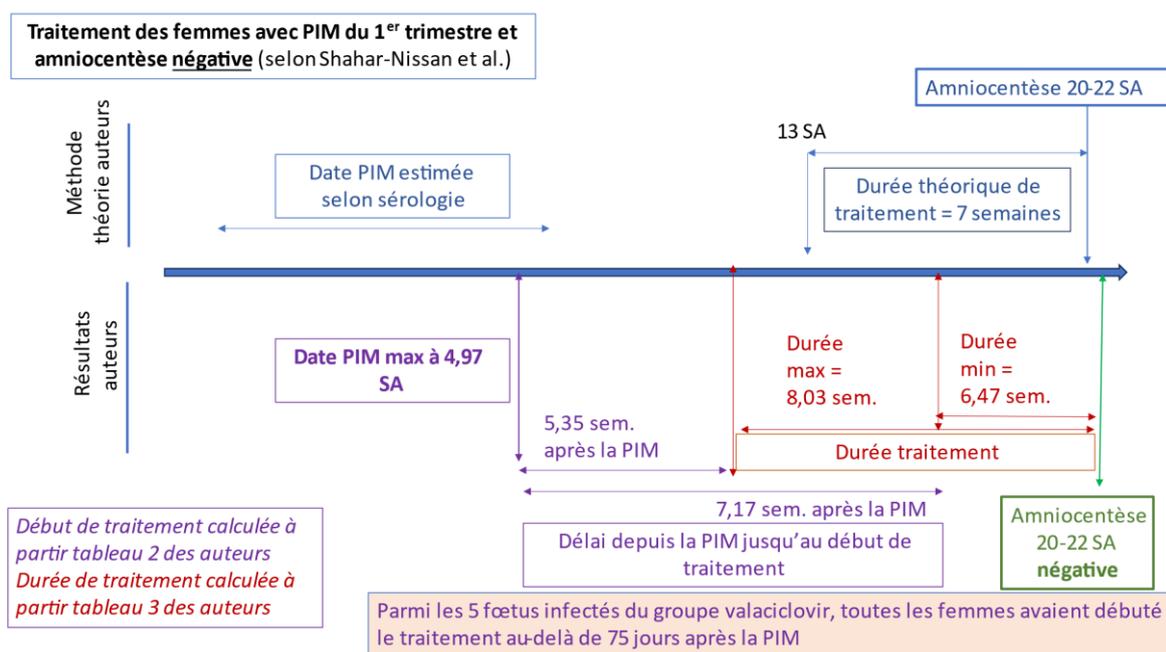
Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gradation du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
Tanimura K. [315] Immunoglobulin fetal therapy and neonatal therapy with antiviral drugs improve neurological outcome of infants with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Reprod Immunol. 2021 Feb;143:103263. doi: 10.1016/j.jri.2020.103263.	Japon  2009 à 2019	Étude observationnelle monocentrique prospective comparative; non randomisée  <b>Comparaison de femmes sans infection fœtale et de femmes avec</b>	Groupe Fœtale Thérapie (FT): femmes enceintes: IG 2,5 à 5 g/j x 3 j 1-2 sem. en IV, associé à IG 1-2 g /sem ou 2 sem chez fœtus ou IG 2,5-5g / sem ou 2 sem. chez fœtus (cavité péritonéale) ET valganciclovir oral ou	Inclusion de fœtus avec images échographiques et CMV dans le LA  Exclusion nouveau-nés avec autre cause de troubles neuro, surdité ou épilepsie et des décès néonataux.  Choriorétinites dont diagnostic	Analyse sur 15 femmes (FT) et 19 nouveau-nés (NT)	IMG.  cCMV sur PCR urinaire, symptômes. Examen mensuel puis biannuel. QI. Le devenir des bébés à 18 mois (séquelles neurologiques)	Groupe FT : deux bébés décédés et 2 ont < 18 mois. Parmi les 11 enfants (> 18 mois) 45,5 % normaux, 36,4 % séquelles modérées et 18,2 % séquelles graves.  Groupe NT : un bb décédé, un refus de suivi, un de moins de 18	Non décrits  Absence de randomisation  Pas de description du choix des groupes. Possible que le traitement par Ig, associé à un traitement par valganciclovir participe à une moindre	A rejeter	Étude pas compatible avec une problématique de dépistage systématisé car le traitement est trop lourd.	

Auteur Titre DOI	Pays  Période	Schéma d'étude (obs., essai randomisé, ...)	Traitement et dose  Comparaison	Définition de la population éligible	Echantillon sur lequel a porté l'analyse (perdu de vue, ITT ou non)	Critères de jugement	Résultats efficacité	Résultats effets indésirables (EI) (traitement vs placebo)	Commentaires	Gratification du niveau de preuve	Conclusion pour notre saisine
		<b>fœtus déjà infectés</b>	ganciclovir IV  Groupe Néonatal Thérapie (NT) ; antiviraux nouveau-nés seuls (valganciclovir oral ou ganciclovir IV)	impossible avant la grossesse			mois et 2 ont choriorétinites. Parmi 14 enfants (>18 mois), 21,4 % normaux, 14,3 % séquelles modérées et 64,3 % séquelles graves.		gravité des séquelles chez des enfants infectés et symptomatiques. Mais n'a pas d'efficacité pour avoir des enfants normaux.		

**Annexe 11. Critère « durée de la phase préclinique » : la phase préclinique est-elle bien définie et suffisamment longue pour permettre de faire le test de dépistage, d'en obtenir le résultat, de mettre en œuvre une intervention thérapeutique : délais selon étude de Shahar-Nissan [4]**

À partir de la seule étude dont l'hypothèse serait une efficacité du valaciclovir, l'étude de Shahar-Nissan [4], le délai nécessaire pour mettre en route un traitement a été estimé (cf figure 12 et tableau 9).

**Figure 12. Représentation du délai nécessaire estimé pour mettre en route un traitement**



Dans Shahar-Nissan [4] :

Résumé : amniocentèse à 21-22 SA (pas dit dans le texte)

Méthode : 6 semaines de traitement prévu, mais dans procédure 7 semaines de traitement fait

Une avidité des IgG inférieure à 15 % impliquait un début d'infection moins de 6 semaines auparavant. Une avidité inférieure à 35 % indiquait une infection primaire contractée moins de 12 semaines auparavant.

Périsconception définition = de -3 jusqu'à 4 semaines après le début de grossesse.

Dans procédure : Le traitement a été initié lors de la visite de recrutement jusqu'au jour de l'amniocentèse et a été effectué au moins 7 semaines après la date estimée de l'infection maternelle et « après » (la traduction littérale est « après », mais probablement « avant ») la 21<sup>ème</sup> semaine de gestation.

Dans résultat : deuxième paragraphe = Pas de différence de transmission materno-fœtale si PIM périsconceptionnelle

	Placebo				Valaciclovir				
	1er trimestre		Périsconception		1er trimestre		Périsconception		
	Jours	Semaines	Jours	Semaines	Jours	Semaines	Jours	Semaines	
Moyenne	41,09	5,87	66,50	9,50	43,84	6,26	60,58	8,65	
ET	12,89	1,84	18,00	2,57	14,16	2,02	19,29	2,76	
P2,5%	15,83	2,26	31,22	4,46	16,09	2,30	22,77	3,25	
P97,5%	66,35	9,48	101,78	14,54	71,59	10,23	98,39	14,06	
n	23		24		19		26		
IC inf.	35,82	5,12	59,30	8,47	37,47	5,35	53,17	7,60	
IC sup.	46,36	6,62	73,70	10,53	50,21	7,17	67,99	9,71	
	Amnio neg		Amnio pos		Amnio neg		Amnio pos		
	Moyenne	58,76	8,39	43,00	6,14	50,75	7,25	75,60	10,80
	ET	21,36	3,05	11,27	1,61	17,63	2,52	16,71	2,39
	P2,5%	16,89	2,41	20,91	2,99	16,20	2,31	42,85	6,12
	P97,5%	100,63	14,38	65,09	9,30	85,30	12,19	108,35	15,48
	n	33		14		40		5	
	IC inf.	51,47	7,35	37,10	5,30	45,29	6,47	60,95	8,71
	IC sup.	66,05	9,44	48,90	6,99	56,21	8,03	90,25	12,89

P2,5% et P97,5% : sous l'hypothèse de normalité et donc de symétrie de la distribution, représente la variabilité des délais avant mise sous traitement

Cellules grisées = statistiquement significatif

**Tableau 9 : A partir des tableaux 2 et 3 de l'étude de Shahar-Nissan, délais entre infection maternelle et début du traitement.**

Calcul des bornes supérieures et inférieures des intervalles à partir des déviations standards des moyennes de temps fournies par les auteurs, Shahar-Nissan et al [4]. Selon l'hypothèse soulevée par les auteurs, la mise en route précoce du traitement serait associée à un risque moindre d'avoir une amniocentèse positive. Si l'hypothèse était correcte, ce risque moindre devrait être observé sous valaciclovir mais pas sous placebo. Or, on observe une différence inversée par rapport à ce qu'on observe sous valaciclovir.

Dans le tableau 1 de l'étude de Shahar-Nisan:

- Délai depuis la PIM jusqu'au traitement = valaciclovir 53,51 (19,06) jours et placebo 54,06 (20,16) jours. Soit valaciclovir de 44,95 à 62,09 jours et placebo de 44,99 à 63,13 jours.
- Âge gestationnel au début du traitement : valaciclovir 80,76 (20,19) jours et placebo 78,21 (16,48) jours. Soit valaciclovir de 71,68 à 89,84 jours et placebo de 70,80 à 85,62 jours.

Dans le tableau 2 de l'étude de Shahar-Nisan:

- délai entre PIM et début du traitement : si valaciclovir : péri-conceptionnel 60,58 (19,29) jours et 1<sup>er</sup> trimestre 43,84 (14,16). Soit péri-conceptionnel de 53,17 à 67,99 jours et 1<sup>er</sup> trimestre de 37,47 jours à 50,21 jours entre PIM et début du traitement. Pour le placebo : péri-conception 66,50 (18,00) jours et 1<sup>er</sup> trimestre 41,09 (12,89) jours. Soit péri-conception de 59,30 à 73,70 jours entre PIM et début du traitement et pour les PIM du 1<sup>er</sup> trimestre début du placebo entre 35,82 à 46,36 jours.

Dans le tableau 3 de l'étude de Shahar-Nisan:

- Délai entre traitement et amniocentèse = durée du traitement qui devait être de 6 ou 7 semaines selon les lieux du texte, de la méthode. Si valaciclovir : amniocentèse négative 50,75 (17,63) jours et amniocentèse positive 75,60 (16,71) jours. Soit de 45,29 j (6,47 semaines) à 56,21 jours (8,03 semaines) de valaciclovir si négative et 60,95 j (8,71 sem.) à 90,25 jours (12,89 semaines) de valaciclovir si amniocentèse positive. Si placebo : amniocentèse négative 58,76 (21,36) et amniocentèse positive 43 (11,27). Soit de 51,47 à 66,05 jours de placebo si amniocentèse négative et 37,10 à 48,90 jours de placebo si amniocentèse positive.

Dans la discussion de l'étude de Shahar-Nisan :

Moyenne de début de traitement après la PIM périconceptionnel = 60,58 jours (8,65 semaines) et pour 1<sup>er</sup> trimestre = 43,84 jours (6,26 sem.).

Dans le groupe valaciclovir, les femmes qui ont eu un fœtus infecté, ont été traitées en moyenne 75 jours après l'infection maternelle, bien après le délai d'infection du fœtus.

## Annexe 12 « Critère acceptabilité »

Pour ce critère, sont présentés successivement en complément du chapitre de l'argumentaire principal,

- les activités des CPDPN et des laboratoires de virologie
- l'évolution des demandes d'IVG et d'IMG (y a-t-il une augmentation des demandes d'interruptions de grossesse, en l'absence de signes d'atteinte fœtale grave ?)
- les aspects éthiques détaillés

### 1. Activité actuelle des CPDPN

Le nombre de naissances vivantes n'a cessé de diminuer avec 832 799 en 2010 et 742 052 en 2021.

Parallèlement, le nombre d'IMG a augmenté passant de 0,81% à 0,97% des naissances (vivantes) ( $p < 10^{-5}$ ), (figure 13)

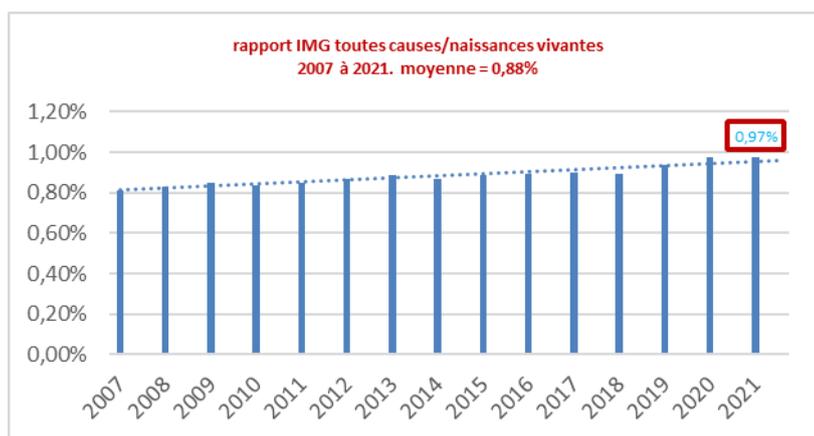


Figure 13. Rapport IMG toutes causes/naissances vivantes (ABM)

La sollicitation des CPDPN a augmenté également et la part de femmes enceintes vues en CPDPN augmente de 2013 à 2021, passant de 3,3 % à 5,17 % ( $p < 10^{-5}$ ). Cette augmentation est régulière, passant de 33 154 en 2016 à 36 736 en 2020, soit + 10,8%.

« Lorsqu'une anomalie fœtale est détectée, il appartient aux CPDPN d'attester qu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité réputée comme incurable au moment du diagnostic. Cette attestation permet, si la femme enceinte le décide, de réaliser une interruption volontaire de la grossesse pour motif médical (IMG). Lorsque la grossesse est poursuivie, les CPDPN ont la charge de participer à son suivi, à l'accouchement et à la prise en charge du nouveau-né dans les meilleures conditions de soins possibles »

L'accès à un CPDPN est inégal en France : par exemple, en 2020, en moyenne 47,6 femmes pour 1000 naissances sont vues par un CPDPN, mais varie entre un minimum en Guyane (15) et un maximum à La Réunion (60). L'île de France est particulièrement attractive. Attention une femme peut voir deux CPDPN et donc être comptée aussi en Ile de France (10 CPDPN dont 4 à Paris, Poissy, Clamart, beuilly, Bondy, Créteil, Pontoise). Certaines régions ont plusieurs CPDN (En Rhône-Alpes, 7 CPDPN dont 4 à Lyon) et d'autres deux (Bourgogne Franche-Comté : 2 CPDPN (Dijon et

Besançon) Centre-Val-de-Loire : 2 (Tours et Orléans))<sup>15</sup>. Par exemple en 2020, on retrouve évidemment que les CPDPN de l'Île-de-France voient plus de couples/femmes que la France entière (6,03 % vs 4,82 %) et font plus d'échographies à visée diagnostique (17,34 % vs 13,28 %) et d'IMG (1,2 % vs 0,98 %), en raison du tropisme parisien<sup>16</sup>.

Deux sources de données ont été analysées :

- Les laboratoires qui réalisent des sérologies du LA après sérologie maternelle ou PCR sur sang fœtal et des sérologies du LA (ou sang fœtal) après sérologie positive et échographie fœtale présentant un signe d'appel.
  - o Les informations concernant le CMV sont la part des prélèvements positifs et la part des résultats positifs ayant entraîné une IMG
  - o À défaut : la virologie totale (parvovirus, varicelle, Zika, rubéole, SARS-CoV-2) ou même les diagnostics totaux pour infection (y compris toxoplasmose).
- Les CPDPN qui fournissent les données des grossesses suivies pour :
  - o Toute pathologie confondue (y compris trisomie, etc.)
  - o Les dossiers pour infection (y compris toxoplasmose)
  - o Les issus de grossesse : naissance vivante, MFIU, IMG, IVG, mortalité néonatale précoce, ou tardive.

Depuis l'avis du HCSP de 2018, le CMV est isolé des autres activités des CPDPN.

## 2. Les données d'activité de virologie ABM

La part du CMV est élevée. En 2022, les activités de virologies ont concerné pour près de la moitié une recherche de CMV suivi par le parvovirus (PB19). Les analyses après séroconversion maternelle CMV isolée représentent 88 % des autres analyses après séroconversion. Le CMV, le PB19, le virus de la Rubéole (R), le virus Varicelle-Zona (VZV), le virus Herpès simplex (HSV), l'Entérovirus (EV) et le virus Zika sont les virus ayant fait l'objet de la quasi-totalité des recherches virologiques sur des prélèvements fœtaux (tableau 10 ci-dessous).

---

<sup>15</sup> Bretagne : 3 CPDPN (Rennes, Saint Briec, Brest) ; Grand est 3 (Reims, Nancy, Schiltigheim -Strasbourg); Guadeloupe:1 ; Martinique: 1 ; La Réunion :1 ; Hauts-de France : 3 (Lille, Lens, Amiens) ; Normandie : 3 (Caen, Le Havre, Rouen) ; Nouvelle-Aquitaine : 5 (dont 2 à Limoges, 2 à Bordeaux, Poitiers) ; Occitanie : 3 (Nîmes, Toulouse, Montpellier) ; Pays-de-la Loire : 3 (Nantes, Angers, Le Mans) ; Paca : 3 (2 à Marseille, Nice).

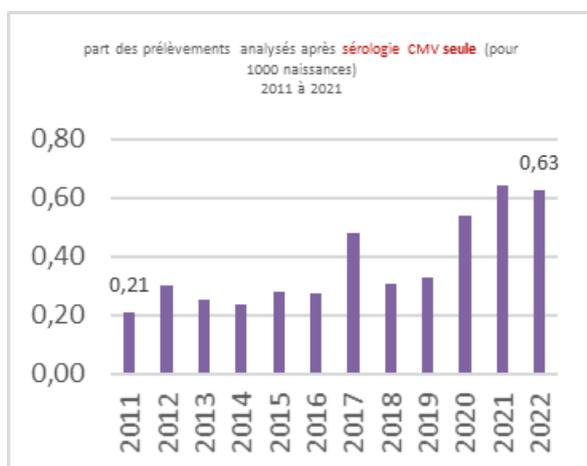
<sup>16</sup> cf. page 26 du rapport CPDPN 2020 par région

**Tableau 10. Description de l'activité de virologie en 2022**

	Séroconversion maternelle seule			Signes d'appel échographiques avec ou sans séroconversion maternelle		
	Nombre de prélèvements analysés	Prélèvements positifs		Nombre de prélèvements analysés	Prélèvements positifs	
		Nombre	%		Nombre	%
Cytomégalovirus (CMV)	454	55	12,1	3423	87	2,5
Parvovirus B19 (PB19)	8	0	0,0	1254	3	0,2
Rubéole (R)	5	0	0,0	69	0	0,0
Virus Varicelle Zona (VZV)	15	0	0,0	174	0	0,0
Herpès simplex (HSV)	3	0	0,0	186	0	0,0
Entérovirus (EV)	20	0	0,0	290	1	0,3
Zika	2	0	0,0	18	1	5,6
Autre	8	0	0,0	146	1	0,7

(1) Liquide amniotique ou sang fœtal

Les analyses sur liquide amniotique ou ponction de sang fœtal pratiquées après sérologies maternelles pour CMV isolées augmentent depuis 2011 (pas de données jusqu'en 2010 ; 2011 (0,21 ‰ à 2022 0,63 ‰ :  $p < 10^{-5}$ ) avec un doublement et même triplement chaque année depuis 2018 du nombre d'analyses du LA qui sont adressées aux laboratoires après sérologies CMV isolées (figure 14). Le taux de positivité des tests réalisés après sérologie CMV isolée baissent depuis 2011 ( $p = 0,0012$ ), passant de 18,3 % en 2011 à 12,1 % en 2022 révélant une activité de dépistage croissante (figure 15).



**Figure 14. Part des prélèvements analysés après sérologie CMV isolée**

**Figure 15. Taux de positifs CMV après sérologie isolée**

En 2022, 6 075 examens virologiques ont été effectués chez 3 834 fœtus, la recherche de plusieurs virus pouvant être effectuée chez un même fœtus. On observe en 2022 une diminution à la fois du nombre total des analyses (-5,3% comparée à 2021) et du nombre de fœtus étudiés (- 4,2 % comparée à 2021) ; le nombre global de fœtus étudiés étant en hausse de 20 % par rapport aux chiffres de 2018. A noter qu'en 2022, il n'a pas été rapporté la réalisation d'examens recherchant le coronavirus SARS-CoV-2 à partir de prélèvements fœtaux (Tableaux 11 et 12).

**Tableau 11 : Évolution de l'activité de virologie de 2018 à 2022**

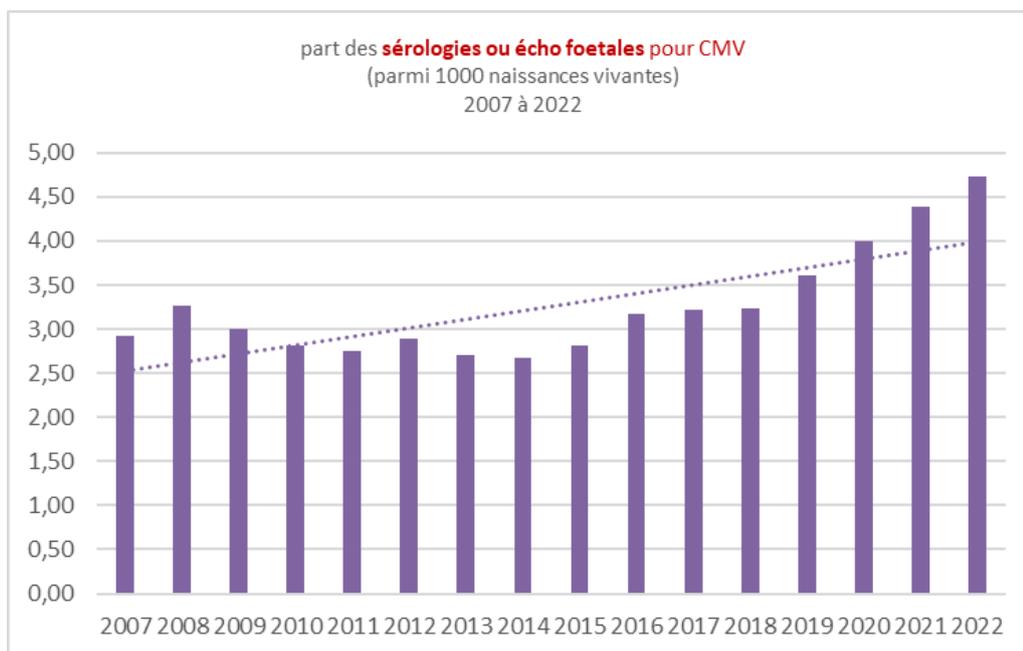
	2018	2019	2020	2021	2022
Nombre de fœtus étudiés	3194	3094	3608	4002	3834
Nombre total d'analyses	4768	4996	5487	6418	6075
Nombre de prélèvements positifs	190	149	165	129	148

**Tableau 12 : Évolution des examens diagnostiques prénataux de CMV de 2018 à 2022 (source : laboratoires de diagnostic prénatal)**

	Séroconversion maternelle seule			Signes d'appel échographiques avec ou sans séroconversion maternelle		
	Nombre de prélèvements analysés <sup>(1)</sup>	Prélèvements positifs		Nombre de prélèvements analysés <sup>(1)</sup>	Prélèvements positifs	
		Nombre	%		Nombre	%
2018	232	45	19,4	2459	117	4,8
2019	249	32	12,9	2713	102	3,8
2020	395	50	12,7	2943	101	3,4
2021	477	38	8,0	3259	85	2,6
2022	454	55	12,1	3423	87	2,5
<b>Total</b>	<b>1807</b>	<b>220</b>	<b>12,2</b>	<b>14797</b>	<b>492</b>	<b>3,3</b>

Le nombre d'analyses réalisées pour 1000 naissances par les laboratoires après signes échographiques fœtaux, avec ou sans séroconversion maternelle pour CMV diminue de 2007 (2,93 ‰) jusqu'en 2015 (2,67 ‰ ;  $p < 10^{-5}$ ) puis augmente jusqu'en 2022 avec 4,73 ‰ examens pour 1000 naissances (de 2007 à 2022  $p < 10^{-5}$ ) (figure 16).

Figure 16. Part d'analyses réalisées par les laboratoires (sérologies ou échographies fœtales) pour CMV pour 1000 naissances vivantes



Au total, le nombre de diagnostics sur liquide amniotique ou sang fœtal a plus que doublé depuis 2002, passant de 2,28 ‰ à 5,36 ‰ en 2022.

Le taux de positivité du LA après échographie fœtale évocatrice est de 4,3 % en moyenne et reste stable avec un minimum à 3,3 % en 2021 et un maximum à 6 % en 2018.

Dans les années où le nombre d'IMG a été demandé/renseigné pour le CMV : entre 19,2 % (2013) à 43 % (2009) des fœtus atteints auraient conduit à une IMG. Mais les données sont souvent manquantes. Si on s'intéresse aux données renseignées, entre 50 % (2014) et 61 % (2012) des situations auraient conduit à une IMG.

### 3. Les issues de grossesse au Registre du handicap et de l'enfant et observatoire périnatal.

Le Registre du Handicap de l'Enfant et Observatoire Périnatal (Rheop) enregistre les morts fœtales et les interruptions de grossesse depuis 1988. Les périodes de recueil sont différentes selon les départements (Isère 1988 à 2021 ; Savoie : depuis 2005 ; Haute-Savoie : 2005 à 2014) représentant 679897 naissances domiciliées cumulées entre 1988 et 2021. Les données sont recueillies à partir des cahiers d'accouchement des maternités qui complètent les données des CPDPN. Les causes des grossesses interrompues naturellement ou volontairement sont détaillées dans le tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13. Code des causes d'arrêt des grossesses

B25.*	Maladie à cytomégalovirus
B94.1	Séquelles d'encéphalite virale [Encéphalopathie CMV néo-natale]
O98.5	Autres maladies virales compliquant la grossesse, l'accouchement et la puerpéralité ( + Vérification sur fiche recueil)
O35.3	Soins maternels pour lésions fœtales (présumées) résultant d'une maladie virale de la mère ( + Vérification sur fiche recueil)
P00.2	Fœtus et nouveau-né affectés par des maladies infectieuses et parasitaires de la mère ( + Vérification sur fiche recueil)
P35.1	Infection congénitale à cytomégalovirus [CMV]

Depuis 1988, toute pathologie confondue, 8079 morts fœtales et IMG ont été repérées, soit 2599 morts fœtales (soit 3,8 ‰ naissances totales), 160 IMG avant 22 SA (4,6 ‰) et 2320 IMG après 22 SA (3,4 ‰). L'augmentation des IMG entre 1988 (3,9 ‰) et 2020 (11,4 ‰) est significative.

Parmi celles-ci, 56 l'ont été pour CMV = 0,08 ‰, avec 10 morts fœtales (= 0,4 % des MF), 5 IMG avant 22 SA (= 0,02 % des IMG) (dont 2 probables IVG (12 et 13 SA) et 41 après 22 SA (= 1,7 % des IMG tardives) (la plupart des données renseignées pour IMG après 31 SA). Ce taux d'IMG est stable sur la période étudiée.

À noter que des IMG ont été pratiquées avec d'autres pathologies associées au CMV : 1 IMG pour hypoplasie pulmonaire et PCR amniotique négative, 1 pour corps calleux fin, et 2 pour autre cause et CMV.

## Annexe 13 . Éthique [245,316]

### La subjectivité de l'interprétation et l'incertitude prospective

Face aux bénéfices de procédures encore insuffisamment évalués, la proposition de dépistage recèle une part irréductible de subjectivité dans l'interprétation des données.

Qui peut exprimer le bien des patients ? À l'heure de la circulation rapide de l'information et de l'atomisation des individus vis-à-vis des problématiques de santé, la proposition d'un dépistage relève le plus souvent de la réflexion médicale. La littérature bioéthique emploie le terme très juste de « décisions silencieuses ». Les professionnels de santé doivent intégrer que l'interprétation des informations fournies peut diverger d'une personne à l'autre et que l'intérêt de l'une peut ne pas être celui des autres. L'appréciation des données chiffrées sur le risque de transmission ou le risque de séquelles reste individuel. De même, l'appréciation de l'accueil d'un enfant potentiellement atteint d'un handicap séquentaire d'une infection est elle aussi très variable selon les personnes.

### Le recours à la performance du dépistage

Les conséquences variables et non-prévisibles de la transmission materno-fœtale, la méconnaissance des effets indésirables à moyen et long terme du valaciclovir dans ce cadre de prescription, la délégation de la décision du choix d'un recours à l'IMG posent plusieurs questions en termes de performance du dépistage, de précaution face aux effets nocifs, de transparence des informations communiquées et de la juste répartition des ressources allouées.

Un dépistage doit impacter une proportion significative d'individus. La performance n'est pas une valeur éthique en soi, mais elle est nécessaire pour appréhender les enjeux éthiques et les limites d'un dépistage à grande échelle. La prescription du test sérologique et l'interprétation de ses résultats déterminent les actions ultérieures. L'information apportée par le dépistage doit être suffisamment discriminante pour que son interprétation aboutisse au geste clinique ou à l'arrêt des investigations en cas d'un résultat rassurant. Dans le cadre du dépistage, *l'incertitude n'est pas le fait de la maladie mais peut naître quand les résultats du test sérologique sont ambigus*. Stopper les investigations ou les modalités de suivi si le résultat est rassurant n'est possible que sur la base d'une information robuste et les autres démarches – les mesures de suivi, l'interruption de grossesse – doivent être proportionnées.

Dans l'intérêt commun, l'incidence de la pathologie dépistée doit être suffisamment importante et la séquence infection maternelle-transmission fœtale-séquelles fœtales clairement identifiée pour justifier le dépistage. *La mise en place d'un dépistage pour une maladie à faible incidence (comme pour les séquelles du CMV congénital) n'est pas recevable*.

### La vulnérabilité et la capacité de choisir

La prise en compte de la triade mère-fœtus-conjoint renvoie à la notion de vulnérabilité pour chacun de ces acteurs ainsi que pour chacune des interactions personnelles mobilisées. La grossesse est une situation transversale de vulnérabilité accrue. A cet égard, elle exige la plus grande prudence de la part des professionnels de santé. Les deux parents sont eux aussi vulnérables en raison de l'asymétrie des rôles des soignés et des soignants. En outre, les projections sociales et les normes culturelles s'additionnent aux nombreuses recommandations médicales et dépistages déjà disponibles (diabète gestationnel, toxoplasmose, trisomie 21, etc.) et rendent plus difficiles l'intégration d'informations nuancées ou complexes, comme celles portant sur la CMV.

Le risque physique ne doit pas être abordé sans tenir compte du risque psychique et des conflits soulevés par les « questions impossibles ». En situation extrême, il peut être illusoire de conserver la capacité de dire « non ». Générer des questionnements aussi vifs dans un contexte de grande subjectivité et une incertitude résiduelle doit être très prudemment pesée par les professionnels de santé. Les principes éthiques sont également destinés au fœtus qui n'est pas encore une personne au sens juridique, mais qui a des intérêts qu'il convient d'identifier et de défendre. La possibilité d'interrompre la grossesse rend cette question particulièrement aiguë.

Générer une incertitude ou être en situation d'opter ou non pour interruption de grossesse à partir d'un risque peu défini peut influencer les étapes initiales de la construction de la relation entre les parents et l'enfant. Il convient de savoir détecter l'émergence de signes marqueurs de conséquences du choix. En situation d'incertitude, la relation entre les parents est menacée par les divergences d'interprétation des informations données et peut enclencher des conflits majeurs. S'agissant des liens entre les soignés et les soignants, il faut s'assurer que les actes de soins renforcent la confiance de la population dans le système de soins.

### **Comment les valeurs éthiques font-elles varier les pratiques professionnelles ?**

Les soignants subissent l'accélération des techniques et son pouvoir d'attraction vers le « dépistage d'opportunité » fondé sur l'illusion de l'accroissement des chances. 25 % des professionnels n'appliquent pas la recommandation de 2018 de non-dépistage systématique. Une recommandation éclaire les professionnels mais ils ne la suivent pas forcément. Non appliquée elle génère des pratiques hors normes. Le passage de la règle à l'application soulève inévitablement des interrogations. Le jugement porte sur les conséquences d'une tension entre les pratiques adoptées et la règle collective, choisie en principe pour le bien du plus grand nombre. La règle collective retenue remet-elle en question ce bien commun ? « Il n'est pas possible de tirer des valeurs directement des faits. Un travail de transition doit s'opérer entre les valeurs, les recommandations et les actes » (David Hume). Les préconisations non suivies poseront des questions de pertinence, de faisabilité, de réceptivité qui mobiliseront les positions éthiques des professionnels.

Dans le cadre du dépistage prénatal, l'interprétation peut rester subjective si les mesures ultérieures ne sont pas évaluées de manière robuste. Cette subjectivité est essentielle, puisqu'elle permet aux soignants de s'engager dans l'alliance thérapeutique. Elle doit faire l'objet d'un travail de fond pour mieux exposer les enjeux éthiques de telle ou telle recommandation. La démarche passe par une réglementation fine et intelligible ainsi que par l'établissement d'un dialogue argumenté.

### **L'appropriation de la règle collective**

Il faut définir l'éthique de l'appropriation par la reconnaissance de valeurs communes produisant un sentiment d'appartenance à une communauté : pouvoir se juger estimable au regard de ses actions produit une situation de grande tension sur le plan éthique (Paul Ricoeur).

Ainsi la tension évoquée entre les pratiques adoptées et la règle collective reflète en réalité le débat éthique entre les individus. La recommandation d'une instance publique est un outil d'éclairage professionnel, mais elle est aussi un objet réflexif et éthique pour les soignants. Eriger une bonne pratique tout comme ériger une valeur morale n'est pas neutre pour les individus. Qu'une recommandation soit suivie ou pas, des négociations continueront sur les points appelant des ajustements : les obstacles au parcours de soins des femmes primo-infectées par rapport aux femmes séropositives ; la bonne réception des informations données par les professionnels ; les limites réelles ou supposées de la prescription du valaciclovir ; l'efficacité des mesures de

prévention mises en place : la surveillance des nouveau-nés et les risques à terme liés à une infection passée inaperçue.

La collectivité considère les prises de position favorables au dépistage, les mesures de dépistage prénatal du CMV prises dans les pays voisins, en les comparant aux inégalités de chance territoriales ; au suivi à long terme des enfants dépistés positifs ; à la possibilité pour les femmes d'être entendues dans l'expression de leurs inquiétudes et souhaits.

Les responsables politiques ont à s'entendre sur un cadre éthique avant de décider de mettre en œuvre un programme de dépistage. Une analyse coût-bénéfice privilégie un coût raisonnable selon un principe dit d'utilité. Plus systématiquement déontologique est l'attitude qui consiste à exclure tout choix acceptant un risque d'effets nocifs. Chaque pays se réfère à son propre système de valeurs communes et dresse une liste de principes qui influencent le choix entre l'impact mesuré des effets d'un dépistage prénatal et l'appréciation des risques de nocivité à terme (Programmes de dépistage, Guide succinct, Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs OMS Europe 2020) [7].

## Annexe 14. Recommandations internationales

## ÉTAT DES LIEUX DES STRATEGIES DE DEPISTAGE ET PREVENTION DE L'INFECTION A CMV – SOCIETES SAVANTES ET ASSOCIATIONS

	Allemagne	Australie	Brésil	Canada	Espagne	Etats-Unis		Italie	Royaume-Uni	Suisse	International	
	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)*  *(cf. composition ci-dessous).	Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RNZCOG)	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)	Sociedad Española de Ginecología y Obstetrícia (SEGO)	American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM)	Gruppo multidisciplinare "Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia"	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)	Société Suisse de gynécologie et d'obstétrique (SSGO)	World Association of Perinatal Medicine (WAPM)	International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group (ICCRG)
Date de la mise à jour	2021	2022	2016	2021	2018	2015	2016	2012  <i>Les recommandations des sociétés savantes italiennes sont en cours d'évolution</i>	2017	2019	2007	2017
Dépistage prénatal généralisé	Recommande chez toutes les femmes enceintes qu'au moment où la grossesse est confirmée, le statut sérologique IgG du CMV soit testé afin de permettre une évaluation du risque	Universal routine serological screening for CMV in pregnancy is not recommended  Pre-pregnancy or early pregnancy	Le dépistage du cytomégalo virus lors des soins prénataux n'est pas recommandé, car il n'y a pas d'immunité permanente	Dans les provinces où il est possible de mesurer l'avidité des immunoglobulines G anti-cytomégalo virus, on peut offrir un dépistage de la primo-infection à	Il n'est pas nécessaire de réaliser un dépistage systématique du cytomégalo virus : le dépistage	Routine serologic screening of pregnant women for CMV is not recommended.	Routine screening of all pregnant women for evidence of primary CMV Infection is not recommended (GRADE 1B).	Les lignes directrices nationales ne proposent pas le dépistage sérologique à toutes les femmes enceintes, uniquement à celles à risque (...).	Since routine CMV screening does not meet several of the criteria for an effective screening test, not least	Pas recommandé actuellement en raison de la possibilité d'une réinfection, de l'interprétation parfois problématique des sérologies et de l'absence	Systematic study of all pregnant women is not recommended. CMV infection should be excluded in the presence	Universal screening of all pregnant women to assist in the diagnosis of primary cytomegalovirus infection is currently not recommended.

<p>individuel et de la prévention.</p> <p>Le statut sérologique complet CMV-IgG/IgM ne doit être obtenu que chez les femmes enceintes qui présentent un risque accru d'infection en raison d'une exposition familiale ou professionnelle au CMV (par ex, contact avec des enfants de moins de 3 ans). De plus, en cas de détection positive des IgM, l'avidité des IgG doit être effectuée afin de délimiter le moment de l'infection.</p> <p>La détermination du statut sérologique peut-être supprimée si le statut infectieux a été déterminé avant la grossesse</p>	<p>screening with CMV IgG only may be considered for women who are high risk of infection. Early determination of CMV serostatus may aid in distinguishing between primary infection and reactivation/reinfection during pregnancy if clinically indicated, but does not remove the need to follow recommended hygiene measures.</p>	<p>contre cette infection et aucun traitement pouvant être utilisé pendant la grossesse.</p> <p>(...) En raison des complexités entourant le diagnostic maternel et foetale du cytomégalo virus et le manque d'interventions disponibles pour prévenir la transmission ou développement d'une maladie congénitale à CMV, le dépistage prénatal n'est pas recommandé pour le moment.</p>	<p>cytomégalo virus au premier trimestre (par détection des immunoglobulines G et M anti-cytomégalo virus, suivie d'un test d'avidité des immunoglobulines G si la patiente est positive pour les immunoglobulines M, surtout chez les femmes à risque élevé (c.-à-d. celles qui ont un enfant de moins de 3 ans à la maison). Le dépistage du cytomégalo virus pendant la grossesse n'est pas recommandé dans les provinces où il n'est pas possible de mesurer l'avidité des immunoglobulines G anti-cytomégalo virus (niveau C, faible)</p>	<p>prénatal du cytomégalo virus ne répond pas aux critères nécessaires pour être considéré comme efficace. Des mesures préventives doivent être recommandées à toutes les femmes enceintes, en particulier si elles sont en contact avec des enfants de moins de deux ans.</p>	<p>The limitations of maternal IgM antibody screening in differentiating primary from recurrent infection makes the results difficult to use in counseling patients about fetal risk. In addition, maternal immunity does not eliminate the possibility of fetal infection given that up to 75%</p>		<p>Or il y a un dépistage « spontané » et non homogène dans différentes régions, ce qui implique la nécessité de mettre en place une procédure pour la gestion des grossesses compliquées par une infection à CMV.</p> <p>---</p> <p>Dans le cas d'un diagnostic d'infection à CMV primaire chez les femmes planifiant une grossesse, celle-ci devrait être reportée d'au moins six mois (11-2).</p>	<p>the fact that until now there has been no effective routine prenatal screening is not recommended outside the research setting.</p>	<p>d'options thérapeutiques avérées et garanties.</p> <p>Une revue publiée dans la Rev Med Suisse [2] en 2022 indique que la SGGO propose depuis 2021 que toutes les femmes enceintes (au premier trimestre) ou qui envisagent une grossesse soient informées de la possibilité d'évaluer le statut sérologique pour le CMV.</p>	<p>of suggestive clinical features or any cause of immunodeficiency (HIV infection).</p>
---	--	---	--	--	---	--	--	--	--	--

	<p>ou dans le cadre d'une grossesse précédente et si la femme enceinte présente un statut sérologique positif dans le sens d'une infection latente par le CMV.</p>			<p>Si la primo-infection maternelle à cytomégalovirus est diagnostiquée pendant la grossesse ou que des résultats échographiques anormaux évoquent une infection congénitale à cytomégalovirus, il est recommandé d'offrir une amniocentèse à la patiente enceinte pour confirmer l'infection congénitale foetale au moins huit semaines après le moment estimé de l'infection maternelle (B, élevé).</p>		<p>of congenital CMV infections worldwide may be due to reactivation of latent virus or reinfection with a new viral strain.</p>		<p>Au moins deux tests virologiques doivent être effectués sur le liquide amniotique (III, C). La réalisation de chaque examen virologique sur le liquide amniotique nécessite le traitement d'au moins 1 ml de liquide total (III, C, II-3, B). La collecte de sang foetal ne fournit pas d'informations supplémentaires pour le diagnostic mais peut contribuer à une évaluation pronostique (II-2, B).</p> <p>* L'échographie prénatale devrait être réalisée par des échographistes</p>				
--	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	--

								experts. L'apparition éventuelle de signes échographiques d'infection se produit après au moins 6 semaines d'infection maternelle (III, C). La surveillance par échographie implique une échographie à 20-21 semaines de grossesse pour les infections contractées au cours du premier trimestre et des contrôles périodiques (III, C).				
Hygiène	Indépendamment du statut sérologique, les femmes enceintes doivent être informées des mesures d'hygiène. Il est prouvé que les conseils d'hygiène font partie des	Hygiene practices to reduce infection should be recommended to all pregnant women and women trying to conceive, regardless of	X	Il est recommandé d'informer toutes les patientes et de discuter avec elles des mesures d'hygiène afin de prévenir l'infection à cytomégalovirus, peu importe leur statut sérologique	No hay medidas que puedan eliminar todos los riesgos de infectarse por el CMV, sin embargo,	Some have suggested that pregnant women should be instructed on the importance of personal	Prevention: Education on personal hygiene	Etant donné qu'il n'y a pas, à ce jour, de vaccin pour immuniser les femmes en âge de procréer, la prévention de l'infection chez les femmes enceintes ne peut se faire	Simple hygiene-based measures that have been shown to reduce the risk of CMV acquisition include	Toutes les femmes enceintes devraient faire l'objet d'une sensibilisation aux risques d'une infection au CMV et recevoir des recommandations	X	All pregnant women and health-care providers should be educated about congenital cytomegalovirus infection and

	<p>mesures les plus efficaces pour réduire le taux de primo-infection à CMV chez les femmes enceintes séronégatives.</p>	<p>their CMV serology status.</p> <p>The 5 key hygiene messages are: o Do not share food, drinks, or utensils used by young children (less than o 3 years of age) o Do not put a child's dummy in your mouth o Avoid contact with saliva when kissing a child o Attention to hand hygiene, when changing nappies or when in contact with urine.</p> <p>Thoroughly wash hands with soap and water for 15–20 seconds, especially after changing nappies/, feeding a young child, or wiping a young</p>		<p>avant la conception et tout au long de la grossesse, surtout en début de période ante partum (B, élevé).</p>	<p>hay maneras de reducir la propagación de la enfermedad : – Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón, especialmente después de cambiar pañales. – Lávese bien las manos durante 15 a 20 segundos. – No bese a los niños menores de 5 o 6 años de edad en la boca ni en las mejillas. En su lugar, béselos en la cabeza o deles un</p>	<p>hygiene and safe-handling techniques (eg, the use of latex or nonlatex gloves and rigorous hand washing after exposure to potentially infected articles, such as diapers, or respiratory secretions), as well as avoidance of sharing utensils with or kissing young children if saliva is present. Such</p>		<p>que par l'utilisation de certaines règles d'hygiène pour éviter les sources possibles d'infection ou tout contact direct avec toute matière organique.</p> <p>* La femme séronégative pour le CMV qui planifie une grossesse ou qui est enceinte doit être informée des risques de contracter l'infection et de la transmettre au fœtus. Les règles hygiéno-comportementales doivent être expliquées de manière compréhensible pour prévenir l'infection primaire (II-2, B). Les gynécologues, obstétriciens,</p>	<p>handwashing after contact with urine or saliva, and avoiding sharing utensils, drinks or food with young children. However, most of the studies which have investigated such measures in pregnancy have been underpowered or nonrandomised. It has been reported that such educational interventions are more likely to be effective during</p>	<p>sur la prévention par l'hygiène.</p> <p>Mesures de prévention recommandées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se laver soigneusement les mains avec de l'eau et du savon après tout contact avec des sécrétions de l'enfant</li> <li>- Eviter de partager avec les enfants les ustensiles d'alimentation et de toilette</li> <li>- Eviter d'embrasser les enfants en bas âge</li> <li>- Nettoyer les surfaces en contact avec les sécrétions des enfants</li> <li>- Utiliser des gants à usage unique et des désinfectants pour les mains dans les situations à risques.</li> </ul>	<p>preventive measures</p>
--	--	--	--	---	---	---	--	--	--	--	----------------------------

		child's nose or saliva o Clean toys, countertops, and other surfaces that come into contact with children's urine or saliva, and not sharing a toothbrush with a young child			abrazo afectuoso. – No compartía la comida, las bebidas o los utensilios (cucharas o tenedores) con niños pequeños. – Si está embarazada y trabaja en una guardería, para reducir su riesgo de contraer el CMV trabaje con niños de más de 2 ½ años de edad, especialmente si nunca ha sido infectada por este virus o no está segura	guidelines may be difficult to implement because they often are considered impractical or burdensome. At present, such patient instruction remains unproven as a method to reduce the risk of congenital CMV infection.		infectiologues, microbiologistes, les médecins généralistes et les pédiatres/néonatalogues sont les professions responsables de la prévention primaire (III, C).	pregnancy than before, probably because pregnant women are more motivated to adhere to these recommendations.		
--	--	--	--	--	---	---	--	--	---	--	--

					de haberlo sido.							
Traitement	Les infections primaires à CMV en début de grossesse sont associées à un risque particulièrement élevé de maladie fœtale. Le diagnostic de l'infection primaire à CMV à cette période par la détermination des IgM CMV avec une avidité faible pour les IgG CMV ou une séroconversion permet de donner des conseils appropriés sur les risques d'infection fœtale et d'appliquer éventuellement une immunoglobuline ou du valaciclovir pour prévenir la transmission intra-utérine.	A vaccine trial (CMVictory) will be starting at UNSW/RHW in March 2022.	L'utilisation d'antiviraux chez les adultes immunocompétents, y compris les femmes enceintes, n'est pas indiquée.  Tant qu'il n'existe pas de prévention efficace de l'infection congénitale à CMV ou de traitement modifiant définitivement son évolution lors des soins prénatals, il est indispensable qu'après la naissance, les enfants soient identifiés comme porteurs d'une	Il est déconseillé d'utiliser des globulines hyperimmunes spécifiques au cytomégalovirus pour prévenir le cytomégalovirus congénital lorsqu'une primo-infection à cytomégalovirus est diagnostiquée pendant la grossesse (B, faible).  Dans le cas d'une primo-infection confirmée à cytomégalovirus au premier trimestre, il est possible d'envisager un traitement précoce par le valaciclovir (B, moyen).	X	The lack of a proven treatment to prevent congenital transmission further diminishes the potential benefit of universal screening	Antenatal treatment with ganciclovir or valacyclovir not recommended; and we recommend that any antenatal therapy, either with antivirals or CMV HIG, should only be offered as part of a research protocol. (Best Practice).	Pour les femmes enceintes qui contractent l'infection, il y a un manque de médicaments spécifiques qui pourraient être utilisés pendant la période prénatale qui peuvent réduire le risque de transmission verticale ou traiter le fœtus in utero.	A randomised controlled trial would be the ideal method to confirm whether valaciclovir should be recommended routinely to pregnant women carrying a fetus with mild congenital CMV infection, in order to reduce the risk of symptomatic congenital CMV disease.  HIG is not routinely recommended for the treatment of women with primary CMV infection in pregnancy, and should be reserved for use in the	x	L'efficacité d'un traitement préventif de la transmission ou d'un traitement intra-utérin à l'hyperimmunoglobuline n'est pas garantie à ce jour. Un traitement antiviral avec le valaciclovir n'est pas encore suffisamment avéré. Il n'existe donc aucune option thérapeutique avérée pour prévenir la transmission ou pour un traitement intra-utérin. 3. Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le CMV et on doute à ce jour de la fiabilité de l'immunité en	Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin should not be routinely administered to pregnant women with primary cytomegalovirus infection to prevent fetal cytomegalovirus infection. •  Routine antiviral therapy to prevent congenital cytomegalovirus infection during pregnancy is not recommended.  Cytomegalovirus hyperimmunoglobulin treatment

			infection congénitale afin qu'ils puissent être traités, accompagnés et que leurs éventuelles déficiences soient minimisées par stimulation précoce, que ce soit auditif ou neuromoteur.						research setting.  There is no licensed vaccine for CMV, and while candidate vaccines are progressing through clinical trials, a vaccine for use in routine clinical practice remains a distant prospect.	raison du risque de réinfection. 4. Il peut être difficile d'évaluer le moment de l'infection dans le cas des primo-infections et de prédire les lésions possibles dans le cas d'une transmission		should not be routinely administered for fetal cytomegalovirus infection.  Routine antiviral therapy to treat fetal cytomegalovirus infection during pregnancy is not recommended.
Lien	<a href="#">Lien</a>  <a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>  <a href="#">Lien (2)</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Rawlinson et al.</a> [317]
Autres	Composé du : — Gesellschaft für Virologie (GfV) — Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)	Further information can be obtained from the Australasian Society of Infectious Diseases (ASID)						Composé du : — Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI) — Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</li> <li>— Berufsverband der Frauenärzte (BVF)</li> <li>— Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, (DGPI)</li> <li>— Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)</li> <li>— Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), etc.</li> </ul>	Management of perinatal infections:						<ul style="list-style-type: none"> <li>(SIGO)</li> <li>Società Interdisciplinare delle Malattie Sessualmente Trasmissibili (SIMaST)</li> <li>— Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT),</li> <li>Società Italiana di Neonatologia (SIN)</li> <li>— Società Italiana di Pediatria (SIP)</li> </ul>				
--	---	-------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ÉTAT DES LIEUX DES STRATEGIES DE DEPISTAGE ET PREVENTION DE L'INFECTION A CMV – AUTORITES OFFICIELLES

	Allemagne	Australie	Belgique	Brésil	Canada / Québec	Espagne	Etats-Unis	Israël	Italie	Japon	Royaume-Uni		Suisse
Source	Robert Koch Institute (RKI)*  *agence gouvernementale de santé	Australian Government – Department of Health and Aged Care	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)	Note technique sur la santé de la femme enceinte pendant la grossesse, l'accouchement et le post-partum	Institut national de santé publique (INSPQ) et Gouvernement du Canada	Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI)	Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	Ministry of Health	Istituto Superiore di Sanità (ISS) et Ministero della Salute	Publication dans le « Journal of Clinical Medicine » (2022)	UK National Screening Committee (NSC) et National Health Service (NHS)	National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Publication dans la « Revue Médical Suisse » (2022)
Date de la mise à jour	2014	2019	2015	2019	2020	2014	2020	2011	2020 et 2011	2022	(UK NSC) 2017	— 2016 (position recensée sur le dépistage) — 2021 (pas de position sur le dépistage)	2022

<p>Dépistage prénatal (avec éléments d'argumentaires)</p>	<p>Le comité d'experts "Infection virale et grossesse" de l'Association allemande pour la lutte contre les maladies virales, la Société de virologie et la Société des maladies infectieuses pédiatriques (DGPI) » recommande les mesures préventives énumérées (cf hygiène).</p> <p>Le manuel de la DGPI « Infections de l'enfant et de l'adolescent » rappelle que les femmes enceintes doivent faire déterminer leur statut d'anticorps anti-CMV avant le début de la grossesse si possible. Cependant, les directives maternité actuellement en vigueur ne prévoient pas d'examen du statut sérologique CMV chez</p>	<p>There is limited evidence to support universal testing of pregnant women for cytomegalovirus</p> <p>Offer testing for cytomegalovirus to women who come into frequent contact with large numbers of very young children (eg child care workers), using serology (cytomegalovirus-specific IgG only).</p>	<p>There is insufficient evidence to support routine screening in all pregnant women for cytomegalovirus infection. A single serological test preferably prior to pregnancy may be useful as it may encourage (non-immune) women, to take preventive measures and it can reassure (at least partially) those who are immune.</p>	<p>Il n'y a pas de consensus sur le dépistage prénatal systématique du CMV, puisque le diagnostic de maladie est extrêmement difficile. De plus, la plupart des infections fœtales se produisent par réactivation chez les femmes précédemment exposées, et par conséquent, les patientes avec des IgG</p>	<p>Au Québec, le CMV congénital ne fait pas l'objet de dépistage systématique ni chez la mère ni chez le bébé.</p> <p>Le dépistage systématique de l'infection à CMV durant la grossesse n'est recommandé par aucun organisme émetteur de lignes directrices.</p>	<p>Se recomienda no realizar un cribado de cytomegalovirus en el embarazo (recomendación fuerte)</p>	<p>Routine screening for primary CMV infection during pregnancy is not recommended in the United States for several reasons:</p> <p>—Most laboratory tests currently available to identify a first-time infection can be difficult to interpret,</p> <p>—Current tests cannot predict if the fetus may become infected</p>	<p>The screening protocol is not to perform routine tests for CMV virus detection in pregnant women, and this should be particularly avoided after the first trimester.</p>	<p>Le dépistage de l'infection à cytomégalovirus ne doit pas être proposé aux femmes enceintes car il n'y a aucune preuve d'efficacité pour soutenir l'intervention. Le diagnostic d'infection fœtale en soi n'est pas un indicateur de la maladie.</p>	<p>In Japan, universal screening for CMV primary infections among pregnant women is not recommended, though random screening has been conducted in some institutions.</p>	<p>In pregnancy screening is not recommended because:</p> <p>—There is still no reliable screening test to detect cytomegalovirus infection during pregnancy</p> <p>—No treatment was identified that could prevent the developing baby in the womb getting cytomegalovirus infection from their mother.</p>	<p>(2016) The available evidence does not support routine cytomegalovirus screening in pregnant women and it should not be offered. [1]</p>	<p>Actuellement, il n'y a pas de recommandation de dépistage systématique en Suisse.</p>
---	--	---	--	--	---	--	--	---	---	---	--	---	--

	les femmes qui souhaitent avoir des enfants ou chez les femmes enceintes, de sorte que cet examen ne correspond à aucune des prestations de routine remboursées par les caisses d'assurance maladie et est offert uniquement en tant que service de santé individuel.	Offer testing for cytomegalovirus to pregnant women if they have symptoms suggestive of cytomegalovirus that are not attributable to another specific infection or when imaging findings suggest fetal infection.	In case serological tests for CMV infections are offered, pregnant women and their partners should be informed in detail about all the possible consequences and asked for their consent.  Strength of recommendation : weak  Level of evidence : very low	positives ne sont pas exemptés.			or harmed by infection,  —The lack of a proven treatment to prevent or treat infection of the fetus reduces the potential benefits of prenatal screening.						
Hygiène	Pour les femmes enceintes séronégatives qui ont un contact étroit avec de jeunes enfants (par exemple, le personnel	The current focus is on giving women advice about hygiene measures that	Despite a lack of clearly proven benefit, discuss primary	X	Les précautions d'hygiène et les modifications de	Se sugiere informar a la mujer de una serie de medidas higienicas	Women may be able to lessen their risk of getting	Raising awareness and knowledge about the disease	Actuellement, le meilleur moyen de limiter le risque de contagion est une hygiène	X	The best way to reduce the chance of getting CMV during	(2021) At the first antenatal (booking) appointment	X

<p>médical et les éducateurs), il est très important qu'une hygiène des mains constante et soignée soit effectuée afin de maintenir une probabilité de transmission du virus aussi faible que possible.</p> <p>Étant donné que l'infection virale ne provoque généralement aucun symptôme et que le virus peut être excrété par intermittence par les enfants via l'urine et la salive, le risque de transmission est souvent difficile à identifier. Selon l'avis des sociétés spécialisées, par exemple la Société allemande pour les maladies infectieuses pédiatriques, il n'est pas nécessaire d'exclure les enfants</p>	<p>help to reduce their risk of infection during pregnancy.</p>	<p>prevention measures with pregnant women to reduce the risk of cytomegalovirus infection, such as [new KCE 2015]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Regularly wash your hands, especially after contact with saliva or urine of small children (e.g. changing diapers) or wear protective gloves when changing diapers or handling children's dirty laundry.</li> <li>o Clean toys, countertops, and other surfaces that</li> </ul>		<p>comportement qui pourraient prévenir l'infection au CMV des femmes enceintes, basées sur des données publiées. Ne pas partager de la nourriture, des boissons ou des ustensiles utilisés par de jeunes enfants; Ne pas mettre la suce (dummy, soother, pacifier) d'un enfant dans votre bouche; Éviter les contacts avec la salive en</p>	<p>dirigidas a evitar la exposicion a la saliva y a la orina que pueden contener el citomegalovirus.</p>	<p>CMV by reducing contact with saliva and urine from babies and young children. Some ways to do this are: kissing children on the cheek or head, rather than the lips, and washing hands after changing diapers. These cannot eliminate your risk of getting CMV, but your chances of getting it.</p>	<p>among women and their caregivers in the health system constitutes first step and of significant importance in the prevention of congenital disease. In particular if it is known that she has not been infected with CMV in the past (seronegative) the pregnant woman planning a pregnancy</p>	<p>corporelle soignée, notamment pour les catégories de personnes les plus vulnérables à la maladie (femmes enceintes, personnes immunodéprimées, jeunes enfants ou nouveau-nés). C'est toujours une bonne idée de se laver les mains avec de l'eau tiède savonneuse avant de manger et de préparer et de servir de la nourriture, après avoir changé les bébés, après être allé aux toilettes et</p>			<p>pregnancy is to:</p> <p>wash your hands using soap and water – especially after changing nappies, feeding young children or wiping their nose regularly wash toys or other items that may have young children's saliva or urine on them</p> <p>avoid sharing food, cutlery and drinking glasses or putting a child's dummy in your mouth avoid kissing young</p>	<p>(and later if appropriate), discuss and give information on: infections that can impact on the baby in pregnancy or during birth (such as group B streptococcus, herpes simplex and cytomegalovirus). [2]</p>	
---	---	--	--	--	--	--	--	---	--	--	---	--	--

<p>atteints de CMV de la maternelle ou de l'école. Il n'est pas non plus nécessaire d'isoler ces enfants à l'hôpital, par exemple dans la zone néonatale, où l'interruption des voies de transmission les plus importantes par une hygiène de base cohérente et des soins barrières avec le port généralisé de gants et de blouses de protection (dites gants et entretien de la blouse) est considérée comme une mesure préventive appropriée.</p> <p>Les femmes enceintes séronégatives qui sont en contact direct avec de jeunes enfants doivent être informées du risque d'infection à CMV et des mesures d'hygiène qui en découlent et les suivre sans faute, car</p>			<p>come into contact with young children's bodily fluid.</p> <p>Strength of recommendation : strong</p> <p>Level of evidence : very low</p>		<p>embrassant un enfant; Se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau pendant 15-20 secondes, spécialement après avoir changé des couches, alimenté un jeune enfant, ou essuyé ses sécrétions nasales ou la salive; Autres précautions qui peuvent être considérées, mais dont les effets sur la prévention de l'infection sont moins probables : laver les</p>		<p>Child care workers have a higher risk of CMV infection because they work closely with many young children and should be counseled about CMV and its risks.</p>	<p>must observe the following hygiene rules:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wash your hands with soap and water after every contact with titles or children's backs.</li> <li>- Avoid kissing children under 6 years of age on the lips or in the face area.</li> <li>- Avoid putting children's pacifiers in the mouth.</li> <li>- Avoid eating or drinking together with children from the same</li> </ul>	<p>après tout contact avec des fluides corporels. Il est conseillé d'éviter d'échanger les couverts ou autres ustensiles pendant les repas, surtout avec de jeunes enfants.</p> <p>Plus généralement, le nettoyage de la maison et notamment des surfaces contaminées par des fluides corporels (comme la salive, l'urine, les matières fécales, les liquides séminaux et le sang) facilite la prévention des infections.</p>		<p>children on their mouth</p>		
--	--	--	---	--	---	--	---	--	---	--	--------------------------------	--	--

	<p>elles risquent d'être infectées par le CMV.</p> <p>Afin de réduire le risque de transmission, notamment en cas de contact avec des enfants, il est important de veiller à respecter les mesures d'hygiène suivantes :</p> <p>Une hygiène approfondie des mains doit être effectuée après une exposition potentielle, comme le changement de couches, le lavage, l'alimentation, l'essuyage des larmes, le mouchage et le contact avec des jouets qui ont été placés dans votre bouche.</p> <p>Les baisers sur la bouche doivent être évités car cela peut également transmettre le virus. De plus, la</p>				<p>jouets, les comptoirs et les autres surfaces qui viennent en contact avec l'urine ou la salive des enfants, et ne pas partager la brosse à dents avec un jeune enfant.</p>			<p>plate, cup or cutlery.</p> <p>There is no need to screen children or exclude children known to excrete the virus from a day care center where a pregnant woman works.</p>					
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--

	vaisselle, les couverts, les brosses à dents, les serviettes et les débarbouillettes ne doivent pas être partagés.												
Traitement	<p>Un vaccin contre le CMV n'est pas disponible actuellement. L'administration de globuline hyperimmune CMV aux femmes enceintes atteintes d'infections primaires est actuellement en cours d'évaluation dans des études cliniques.</p> <p>Le traitement des femmes enceintes et allaitantes avec les antiviraux mentionnés (sont mentionnés : valganciclovir, foscavir, cidofovir) n'est pas recommandé.</p>	<p>Cytomegalovirus hyperimmune globulin and intravenous immunoglobulin treatment do not significantly reduce the risk of congenital infection (Blazquez-Gamero et al 2017; Hamilton et al 2014; Revello et al 2014). The evidence for cytomegalovirus antiviral therapy as prophylaxis or treatment of</p>	<p>Some interventions such as antiviral therapies (e.g; valacyclovir) and intravenous hyperimmune globulin have been suggested to reduce fetal infection and fetal morbidity, but their efficacy and safety remain insufficiently proven. Current approach is mainly based on the identification</p>	X	<p>Comme l'infection à CMV disparaît spontanément chez les patients en santé, il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement antiviral.</p> <p>Il n'existe aucun vaccin approuvé pour la prévention de l'infection à cytomégalo virus.</p>	<p>No hay estudios que sugieran que los programas de cribado y/o de tratamiento del citomegalovirus prevengan su infección (AJOG-Coonrod, 2008).</p>	<p>No treatment is currently indicated for CMV infection in healthy people.</p>	<p>In the absence of sufficiently valid research regarding the benefit and harm of CMV-specific hyperimmune globulin treatment in pregnant women with primary CMV infection, the use of this intervention as a routine treatment is</p>	<p>Les données provenant d'études observationnelles sur la prophylaxie ou le traitement par gammaglobuline anti-CMV spécifiques disponibles n'ont pas été confirmées par des essais contrôlés randomisés.</p> <p>Les médicaments antiviraux qui peuvent être utilisés pour l'infection se sont révélés</p>	X	<p>There's currently no vaccine for CMV.</p>	X	X

		pregnant women is too limited for conclusions to be drawn (Hamilton et al 2014; Leruez-Ville et al 2016).	of severely affected fetuses and proposing termination of pregnancy.					not recommended.	tératogènes chez les animaux et les études sur leur utilisation pendant la grossesse font défaut.  À ce jour, il n'existe aucun traitement prénatal efficace et sûr pour prévenir la transmission de l'infection de la mère au fœtus.  La personne immunocompétente qui contracte une infection à CMV n'a généralement pas besoin de traitement antiviral.				
<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien (1)</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien (1)</a>	<a href="#">Lien (1)</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien</a>	<a href="#">Lien (1)</a>	<a href="#">Lien (1)</a>	<a href="#">Lien</a>

					<a href="#">Lien (2)</a>		<a href="#">Lien (2)</a>	<a href="#">Lien (2)</a>	<a href="#">Lien</a>			<a href="#">Lien [2]</a>	
Autres								Toujours en vigueur selon une <a href="#">publication scientifique de 2021</a> [229]					

## Annexe 15. Liste des critères HAS et OMS

	Adaptation HAS 2023	Critères OMS
1	Les répercussions de la maladie sur l'individu et la société doivent avoir été mesurées (en termes de morbidité/mortalité et d'impact socio-économique)	La maladie doit représenter un important problème de santé publique
2	L'épidémiologie et l'histoire naturelle de la maladie doivent être suffisamment connues (y compris le développement de la maladie du stade latent au stade déclaré)	Il doit exister une phase latente ou symptomatique précoce reconnaissable
3	Toutes les interventions de prévention primaire coût-efficaces doivent, autant que possible, avoir été mises en œuvre	
4	Un test de dépistage simple à mettre en œuvre, fiable, reproductible et valide doit être disponible.	Il doit exister un test ou un examen approprié
5	Le test doit être acceptable par la population	
6	Un accord est nécessaire dans la communauté scientifique sur les investigations diagnostiques à poursuivre chez les personnes dont le test est positif et sur les choix disponibles pour ces individus	Les équipements de diagnostic et de traitement doivent être disponibles
7	Une intervention doit être efficace pour les patients identifiés précocement, avec la preuve qu'une intervention plus précoce apporte de meilleurs résultats qu'une intervention plus tardive	Il doit exister un traitement accepté pour les patients ayant une maladie reconnue
8	Une politique consensuelle et fondée sur les preuves d'identification des individus susceptibles de bénéficier de l'intervention est nécessaire, ainsi que des interventions adaptées susceptibles d'être dispensées	Il doit exister une politique convenue spécifiant les patients à traiter
9	L'efficacité du programme de dépistage sur la réduction de la mortalité ou la morbidité doit être prouvée par des essais contrôlés randomisés de haute qualité, ou faire l'objet d'un consensus international	
10	Les avantages du programme de dépistage doivent dépasser les inconvénients (causés par le test, les procédures diagnostiques et les interventions)	
11	Le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence (absence de dépistage ou dépistage individuel) et au regard de ce que le financeur est disposé à payer pour privilégier cette intervention de santé	Le coût de la recherche des cas (qui inclut un diagnostic et le traitement diagnostiqués) doit être économiquement équilibré, en termes de possibles médicaux dans leur ensemble
12	Il doit y avoir un plan de gestion et de contrôle du programme de dépistage et un ensemble de standards d'assurance qualité reconnus par la communauté médicale	

13	Une dotation adéquate en personnel et en équipements pour la pratique du test, le diagnostic, le traitement et la gestion de programme doit être disponible avant le commencement du programme de dépistage	La recherche des cas doit être un processus continu et non une opération conduite une fois pour toute
14	Toutes les autres possibilités pour gérer la maladie doivent avoir été considérées (par exemple, amélioration de la prise en charge globale)	Le test doit être acceptable pour la population
?	Un consensus doit exister sur le groupe cible d'individus à traiter	

## GLOSSAIRE

ABM : Agence de la Biomédecine

ACOG : *The American College of Obstetricians and Gynecologists*

ACV : aciclovir

ADN : acide désoxyribonucléique

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

Ag : antigène

AGREE : *Appraisal of guidelines for research & evaluation instrument*

AMM : autorisation de mise sur le marché

Amnio : amniocentèse

Amnio+ : prélèvement sur liquide amniotique positif au CMV après analyse PCR.

Amnio- : prélèvement sur liquide amniotique négatif au CMV après analyse PCR

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

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANRS | Maladies infectieuses émergentes : Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales

aOR : Odds ratio ajusté

AP-HP : Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ARN: acide ribonucléique

ASRM: *American Society of Reproductive Medicine*

ATSEM : Agent Territorial Spécialisé des Écoles Maternelles

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AWMF : *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Allemagne)*

BAAP: *British Association of Audiovestibular Physicians*

BDSP : Banque de données en Santé Publique

BU-ECBU : Bandelette urinaire et examen cytot bactériologique des urines

CAMSP : Centre d'action médico-sociale précoce

CCL-2 : chemokine ligand 2 (cytokine)

CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CE : Communauté Européenne

Cépi DC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès

CERMES : Centre de recherche médecine, sciences, santé, santé mentale, société

CH : centre hospitalier

CHU : centre hospitalier inter-universitaire

CIANE : Collectif Inter-associatif autour de la Naissance

CIM : classification internationale des maladies  
CLIA : *chemiluminescent immunoassay*  
CMV : cytomégalovirus  
CMVc (ou cCMV) : infection congénitale à cytomégalovirus  
CMVH : cytomégalovirus humain  
CNEOF : Conférence Nationale de l'Echographie Obstétricale et Fœtale  
CNGOF : Collège national des gynéco-obstétriciens de France  
CNR : Centre national de référence  
CONSORT : *CoNsolidated Standards Of Reporting Trials*  
CPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal  
CPSP : *Canadian Paediatric Surveillance Program*  
CSHPF : Conseil supérieur d'hygiène publique de France  
CSP : code de la santé publique  
CTE : Comité Technique de l'Echographie de dépistage prénatal  
CV : charge virale  
dB : décibel  
DGS : Direction générale de la santé  
DMDIV : dispositifs médicaux de diagnostic in vitro  
DOM : Département d'Outre-Mer  
DPI : diagnostic pré-implantatoire  
DPN : diagnostic prénatal  
DREES : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques  
DROM : Département et région d'Outre-Mer  
EBV : virus d'Epstein-Barr  
ECDC : *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies)  
Echo : échographie  
ETF : échographie trans-fontanelle  
EI : effets indésirables  
ELISA : *Enzyme linked immunosorbent Assay* (dosage immuno-enzymatique sur support solide)  
EMC : Encyclopédie Médico-chirurgicale  
ETF : échographie transfontanelle  
EV : Entérovirus  
FE : femme enceinte  
FCS : fausse couche spontanée  
FDR : facteurs de risque

FO : fond d'œil  
Gamma GT : gamma-glutamyltranspeptidase  
GB : Grande-Bretagne  
GCV : ganciclovir  
GRRAS : *Guidelines for reporting reliability and agreement studies*  
GT : groupe de travail  
HAS : Haute Autorité de santé  
HCSP : Haut Conseil de la santé publique  
HSE : *Health Survey for England*  
HIC : pays de hauts revenus  
HIG : immunoglobulines hyper-immunes anti CMV  
HSV : Herpès simplex  
HTA : hypertension artérielle  
IC : intervalle de confiance  
Ig : immunoglobulines  
IgG : immunoglobuline G  
IgG + : immunoglobuline G positive  
IgG - : immunoglobuline G négative  
IgM : immunoglobuline M  
IgM + : immunoglobuline M positive  
IgM- : immunoglobuline M négative  
IMC : indice de masse corporelle  
IMG : interruption médicale de grossesse  
INCa : Institut National du Cancer  
Infection secondaire : infection non primaire : réinfection ou réactivation  
Insee : Institut national de la statistique et des études économiques  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IQR : écart interquartile  
IRM : imagerie par résonance magnétique  
ITT : intention de traiter  
IV : intraveineux  
IVG : interruption volontaire de grossesse  
JO : Journal Officiel  
KCE : Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (Belgique)  
LA : liquide amniotique  
LAP : Liste des Actes et Prestations

LCR : liquide céphalo-rachidien  
LCS : liquide cérébrospinal  
LMIC : pays de faible et moyen revenus.  
MA : méta-analyse  
MDPH : maisons départementales pour les personnes handicapées  
MF : mort fœtale  
MFIU ou MFU : morts fœtales in utero  
NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale  
Neg : négatif  
NFS : numération-formule sanguine  
NHS : *National Health Service* (Royaume-Uni)  
NICE : *The National Institute for Health and Care Excellence* (UK)  
NK : *Natural killer* (lymphocytes)  
NN : nouveau-né  
NSC : *National Screening Committee* (Royaume-Uni)  
OMS : Organisation mondiale de la Santé  
OR : odds-ratio  
ORL : oto-rhino-laryngologiste  
OEAA : otoémissions acoustiques automatisés  
PB19 : Parvovirus B19  
PC : périmètre crânien  
PCR : Réaction en chaîne par polymérase  
PEA : Potentiels évoqués auditifs  
PI : primo-infection  
PICO : *Population, Intervention, Comparison, Outcome*  
PIM : primo-infection maternelle  
PMA : procréation médicalement assistée  
PMI : Protection Maternelle et Infantile  
PEAA : potentiels évoqués auditifs automatisés  
PO : per os  
PP : per-protocole  
PSF : ponction de sang fœtal  
QALY : année de vie pondérée par la qualité (de l'anglais *quality-adjusted life year*),  
QD : quotient de développement  
QI : quotient intellectuel  
RAI : Recherche d'Agglutinines Irrégulières

RANKZCOG : *Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*

RCIU (ou RCU) : retard de croissance intra-utérin

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCT : Essai randomisé contrôlé

Rh31 : Registre du handicap du Tarn

Rheop : Registre du handicap de l'enfant et observatoire périnatal

RR : risque relatif

RVP : rapport de vraisemblance positif

SA : Semaine d'aménorrhée

SARS-CoV-2 : *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SB : substance blanche

SAE : signes d'appel échographique

Se : sensibilité

SEVE : suivi des enfants vulnérables

S-N : Shahar-Nissan

SIGN : *SIGN 50 Checklist for Randomised Control Trials* (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>),

SMS: short message service/minimessage

SNC : système nerveux central

Sp : spécificité.

SPBN : Surdité Permanente Bilat rale Néonatale

SPUN : Surdité permanente unilatérale n o-natale

SR : revue systématique

STARD: Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies

Streptocoque B (SGB)

STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*

T1 : 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse

T2 : 2<sup>eme</sup> trimestre de grossesse

T3 : 3<sup>eme</sup> trimestre de grossesse

TME ou TMF : transmission materno-f etale

TNF : *tumor necrosive factor* (facteur de nécrose tumorale)

TOP : interruption de grossesse

TRIPOD: *Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis*

UE : Union européenne

VGCV : valganciclovir

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VRS : virus respiratoire syncytial

VZV : virus Varicelle Zona

WHO : *World Health Organisation* (OMS)

Rapport produit par le HCSP

Le 8 décembre 2023

**Haut Conseil de la santé publique**

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)