

Maladies infectieuses

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

I. Parent du Châtelet, D. Lévy-Bruhl

Sommaire

Abréviations	2
1. Introduction	3
2. Méthodes	4
2.1 Identification des laboratoires participant à l'enquête	4
2.2 Enquête descriptive	4
2.3 Estimation de l'incidence annuelle nationale	6
2.4 Analyses	7
2.5 Aspects éthiques	7
3. Résultats	8
3.1 Description des cas	8
3.2 Classification des cas	8
3.3 Description des infections congénitales détectées	9
3.4 Description des primo-infections maternelles détectées	12
3.5 Estimation de l'incidence annuelle des infections à CMV détectées pendant la grossesse ou à la naissance	13
4. Discussion	15
5. Conclusions/perspectives	17
Références bibliographiques	18
Annexes	21

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

Auteur du rapport :

I. Parent du Châtelet

Équipe en charge de la mise en œuvre et du suivi de l'enquête à l'InVS :

I. Parent du Châtelet (épidémiologiste), D. Lévy-Bruhl (épidémiologiste), Y. Le Strat (biostatisticien), A. Leblond (moniteur d'étude)

Comité de pilotage de l'enquête :

Y. Aujard¹, F. Freymuth², L. Grangeot-Keros³, F. Jacquemard⁴, P. Lebon⁵, D. Lévy-Bruhl⁶, I. Parent du Châtelet⁶

Liste des laboratoires ayant participé à l'enquête disponible en annexe

Remerciements

- À l'ensemble des biologistes ayant participé à l'enquête et transmis les résultats biologiques
- À l'ensemble des médecins généralistes, pédiatres et gynécologues ayant participé à l'enquête et fourni les données
- Aux membres du comité de pilotage pour leur contribution à l'élaboration du protocole, au suivi de l'étude et l'interprétation des résultats
- Au Dr Véronique Goulet pour sa relecture attentive du rapport
- À messieurs Éric Manck (Biomérieux) et Thierry Vidalenc (Dade Behring) pour leur contribution à l'élaboration de la liste des laboratoires réalisant les tests d'avidité des IgG anti-CMV en France

¹ Service de néonatalogie de l'hôpital R. Debré, Paris

² Laboratoire du CHU Clemenceau, Caen

³ Laboratoire du CH A. Béclère, Clamart

⁴ Service de gynécologie de l'Institut de puériculture, Paris

⁵ Laboratoire du CH Saint-Vincent de Paul, Paris

⁶ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
CMV	Cytomégalovirus
IMG	Interruption médicale de grossesse
InVS	Institut de veille sanitaire
PIM	Primo-infection maternelle
MIC	Maladie des inclusions cytomégaliqes
MFIU	Mort foetale <i>in utero</i>
PCR	Polymerase chain reaction

1. Introduction

Le cytomegalovirus (CMV) est la cause la plus fréquente d'infection congénitale et touche entre 0,3 et 0,5 % des naissances en Europe de l'Ouest [1-3]. Environ 5 à 10 % des enfants infectés *in utero* naissent avec des anomalies [4-6]. L'infection foetale pluriviscérale ou maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC) est rare (5 % des enfants symptomatiques) et touche des organes vitaux (foie, organes hématopoïétiques) dans lesquels le virus se multiplie. À la naissance, l'enfant est hypotrophe, présente un tableau ictéro-hémorragique (hépatosplénomégalie, pétéchies, purpura), peut être microcéphale et présenter des calcifications intracrâniennes ou des dilatations ventriculaires [7]. Environ 10 à 20 % des enfants présentant ce tableau décèdent. L'infection foetale pauci-symptomatique touche 95 % des enfants symptomatiques et concerne les mêmes organes que la MIC. La traduction clinique peut être une hépatomégalie, une thrombopénie avec pétéchies, une microcéphalie, une chorioretinite. Environ 80 à 90 % des enfants symptomatiques survivants présentent des séquelles neurosensorielles (retard psychomoteur, surdité uni ou bilatérale, retard de langage, cécité).

Environ 5-10 % des nouveau-nés infectés asymptomatiques à la naissance, développeront également dans les premiers mois de vie des troubles neurosensoriels notamment auditifs ou de développement psychomoteur [6,8,9].

Une primo-infection survenant en cours de grossesse, conduira à une transmission au fœtus dans 30 à 50 % des cas [10-12]. Le taux de transmission augmente modérément au long de la grossesse (25 à 35 % au 1^{er} trimestre, 35 à 45 % au 2^e, 45 à 75 % au 3^e). Les infections foetales du 1^{er} trimestre sont plus sévères [4,7,13]. Comme d'autres virus du groupe des *Herpesviridae*, le CMV peut s'installer chez l'hôte sous forme latente après une primo-infection et des épisodes de réactivation peuvent survenir par la suite. En cas de réinfection ou de réactivation pendant la grossesse, la transmission au fœtus est peu fréquente, de l'ordre de 0,2 à 2 % [14] mais peut être symptomatique et à l'origine de séquelles neurologiques [15].

Des stratégies de dépistage maternel ou néonatal ont été évaluées à travers différentes études [2,16-19] mais actuellement, aucun pays n'a intégré l'une d'entre elles dans un programme de santé publique. Les limites du dépistage maternel sont principalement liées aux faibles séries de cas des études réalisées sur l'efficacité des traitements antiviraux dans le cadre des infections congénitales [20,21] et aux questions de pratique et d'éthique liées à la prise en charge du diagnostic d'infection maternelle. Celles du dépistage néonatal sont surtout liées à des questions de techniques de diagnostic et de coût-bénéfice [20,22].

En France, l'incidence des infections congénitales à CMV reste peu documentée. Des études ont estimé la prévalence de l'immunité anti-CMV chez la femme enceinte en début de grossesse entre 43 et 51 % [10,11,23,24]. Une étude conduite en France a montré que la séroprévalence maternelle augmente avec l'âge, la parité (rôle de la transmission du virus par les enfants en bas âge) et qu'elle est liée au lieu de naissance

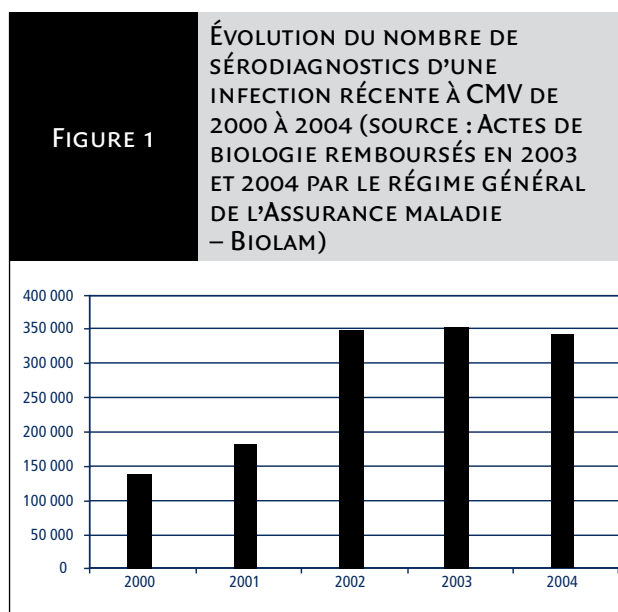
des mères (gradient nord-sud) [24]. Parmi les femmes séronégatives, on estime l'incidence des primo-infections maternelles entre 0,6 et 1,4 %. L'incidence des infections congénitales après réactivations ou réinfections serait inférieure à 1 % parmi les femmes immunes [25].

Une première réflexion au sein d'un groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la pertinence ou non d'un dépistage systématique de l'infection à CMV durant la grossesse a été menée en 2002 mais n'a pas abouti. L'insuffisance de données épidémiologiques et de données sur les pratiques actuelles en cas de suspicion de primo-infection a été un des facteurs limitants dans l'obtention d'un consensus.

Une évaluation spécifique de l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse en France a été effectuée en 2004 par l'Anaes¹, à partir des données de littérature et a confirmé l'absence de recommandation pour un dépistage systématique ou ciblé pendant la grossesse. Cependant, une augmentation importante du nombre de sérologies CMV avait été observée entre 2001 et 2002, probablement en rapport avec la promotion des tests de diagnostic (tests d'avidité des IgG) faite par un fabricant à la même période auprès des professionnels de santé (figure 1). On pouvait estimer qu'en 2004 près de 300 000 sérodiagnostics avaient été réalisés chez des femmes enceintes dans les laboratoires privés (estimations InVS à partir des données CnamTS² et Sniiram³).

Dans ce contexte, une enquête épidémiologique nationale a été conduite afin :

- d'estimer le nombre et les caractéristiques des infections congénitales détectées pendant la grossesse ou à la naissance sur une année en France métropolitaine ;
- et de mieux décrire les pratiques actuelles des biologistes et cliniciens pour le diagnostic maternel, foetal et néonatal de l'infection à CMV et la prise en charge de la grossesse.



¹ Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte en France, septembre 2004.

² Actes de biologie remboursés en 2003 et 2004 par le régime général de l'Assurance maladie – Biolam.

³ Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie.

2. Méthodes

Une enquête prospective a été réalisée sur trois mois entre novembre 2004 et janvier 2005 auprès des biologistes de laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire français métropolitain et auprès de cliniciens en charge du suivi des grossesses et des enfants à la naissance.

2.1 IDENTIFICATION DES LABORATOIRES PARTICIPANT À L'ENQUÊTE

En présence d'IgG, alors que l'absence d'IgM signe une primo-infection ancienne, des IgM positives ne sont pas systématiquement révélatrices d'une séroconversion récente (IgM persistantes ou réactivation).

Une pré-enquête a été réalisée par l'InVS en 2003 afin de documenter les pratiques des laboratoires en matière de diagnostic des infections à CMV chez la femme enceinte en France (données non publiées). Cette enquête a porté sur un échantillon de 427 laboratoires constitué par : un ensemble de 276 laboratoires participant au réseau Rénarub chargé de la surveillance des infections rubéoleuses en cours de grossesse en France (www.invs.sante.fr) et par 151 laboratoires sélectionnés par sondage aléatoire simple dans une liste de 1 018 autres laboratoires référencés à l'Afssaps⁴ comme faisant le diagnostic par sérologie des infections à CMV. Cette enquête a estimé que la présence d'IgM positives chez une femme enceinte conduisait à prescrire une mesure de l'index d'avidité des IgG dans près de 98 % des cas, cette technique permettant de dater la primo-infection [26].

Dans la pratique, la mesure de l'index d'avidité des IgG anti-CMV et/ou le diagnostic direct (culture ou détection de l'ADN viral par PCR) apparaissaient comme les investigations biologiques actuelles contribuant à la confirmation d'une infection à CMV récente chez la femme enceinte ou chez le nouveau-né à la naissance. Les laboratoires spécialisés pratiquant ces techniques centralisent des spécimens maternels, fœtaux ou néonataux à visée diagnostique collectés par d'autres laboratoires notamment des laboratoires d'analyses biomédicales. Un total de 213 laboratoires réalisant au moins un de ces tests a été identifié en France métropolitaine à partir des informations collectées lors de la pré-enquête et d'une liste de laboratoires fournie par les fabricants des kits d'avidité avant le démarrage de l'étude.

2.2 ENQUÊTE DESCRIPTIVE

Échantillon des laboratoires participants

Parmi les 213 laboratoires identifiés en France et réalisant la mesure de l'index d'avidité des IgG anti-CMV et/ou le diagnostic direct (culture ou détection de l'ADN viral par PCR), un échantillon de 71 laboratoires répartis sur l'ensemble du territoire a été constitué : 66 identifiés lors de la pré-enquête et 5 laboratoires de CHU non enquêtés en 2003 mais identifiés par le comité de pilotage. Parmi ces 71 laboratoires, 16 laboratoires étaient privés et 55 laboratoires étaient hospitaliers. Ces laboratoires, d'après l'enquête 2003, réalisaient environ 98 %

des diagnostics d'infections congénitales (cultures ou détections de l'ADN viral par PCR).

Notification des cas par les laboratoires

Les biologistes ont notifié tous les 15 jours sur des questionnaires spécifiques (annexe 1), l'ensemble des cas répondant à des critères biologiques d'inclusion.

- Chez la femme enceinte, les critères d'inclusion étaient ceux d'une primo-infection maternelle (tableau 1).
- Les cas d'infections congénitales étaient inclus soit au moment d'un diagnostic d'infection fœtale ou lors d'un diagnostic chez un nouveau-né de moins de deux semaines (tableau 1).

Des relances étaient faites auprès des différents laboratoires en cas de retard à l'envoi des questionnaires. La majorité des cas ayant été notifiés par des laboratoires spécialisés (recevant des échantillons prélevés dans des laboratoires d'analyse biomédicale en ville ou des laboratoires hospitaliers), les critères d'inclusion étaient souvent incomplets (par exemple résultat du test d'avidité seul) et devaient être recherchés auprès des laboratoires d'origine.

Modalités de suivi des cas notifiés et classification des cas

Si les cas étaient inclus dans l'étude, un questionnaire individuel était adressé aux cliniciens ayant suivi la grossesse et/ou pris en charge l'enfant à la naissance afin de recueillir des données sociodémographiques, biologiques, paracliniques et cliniques sur le suivi et l'issue des grossesses (annexe 2).

En cas de notification sur des critères biologiques maternels, les dossiers cliniques étaient envoyés à la période correspondant à la date présumée de l'accouchement, ou juste après, afin de ne pas influencer les pratiques des cliniciens devant un diagnostic sérologique de primo-infection.

Pour chaque cas de primo-infection maternelle inclus, les données collectées à l'issue de la grossesse permettaient de déterminer si une infection congénitale avait été diagnostiquée ou non et le cas échéant si cette infection était symptomatique ou asymptomatique (figure 2).

Pour chaque cas d'infection congénitale inclus (diagnostic anténatal ou à la naissance), les données recueillies de façon rétrospective visaient à déterminer si l'infection maternelle avait été dépistée ou non et le cas échéant le type d'infection maternelle et le caractère symptomatique ou asymptomatique de l'infection congénitale (figure 2).

Après validation des questionnaires, les cas étaient classés en fonction du type d'infection maternelle et selon le statut infectieux congénital (tableau 1).

⁴ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.

FIGURE 2

SUIVI DES CAS NOTIFIÉS SELON LES CRITÈRES DE PRIMO-INFECTION MATERNELLE OU D'INFECTION CONGÉNITALE

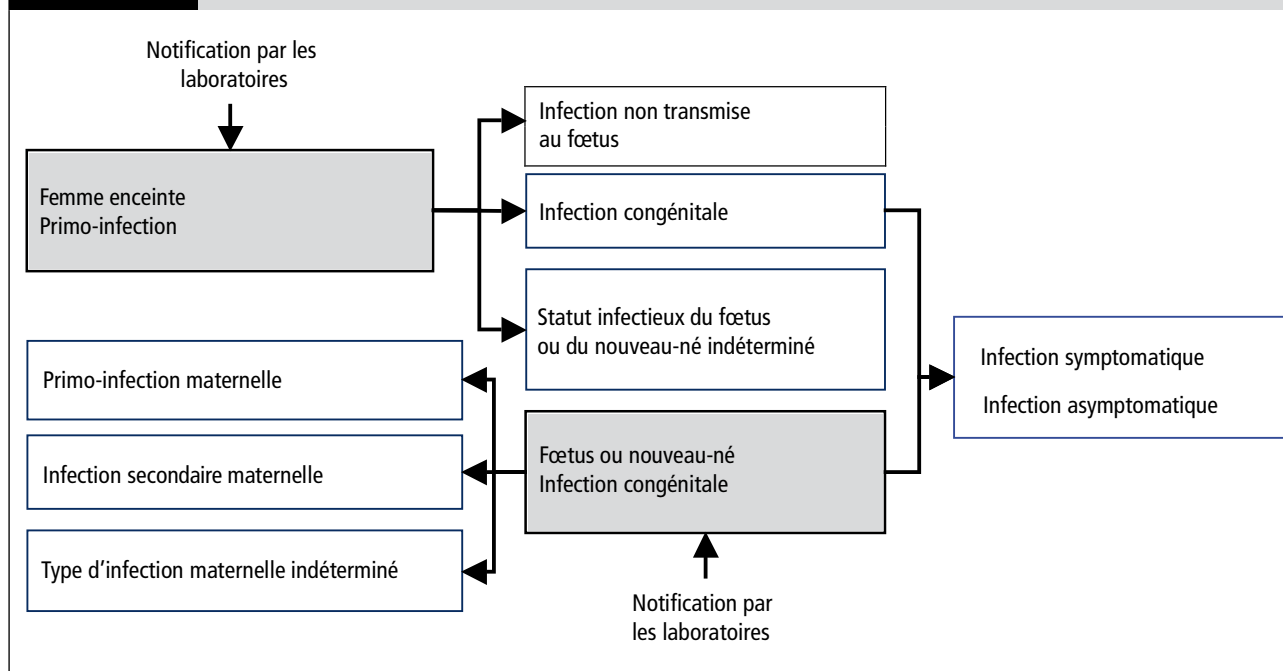


TABLEAU 1

DÉFINITION DES CAS

Statut infectieux maternel	
Primo-infection	Deux des trois critères : - IgM positives - Séroconversion - Index d'avidité des IgG évoquant une infection récente
Infection secondaire (réinfection ou réactivation)	- Immunité préconceptionnelle datée (IgG détectée au moins 3 mois avant le début de grossesse) et - Diagnostic d'infection congénitale du fœtus ou du nouveau-né
Type d'Infection indéterminé	- Résultats sérologiques maternels incomplets ou pas de sérologie maternelle et - Diagnostic d'infection congénitale du fœtus ou du nouveau-né
Statut infectieux congénital	
Infection du fœtus	Détection du virus ou de l'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique (LA), le sang fœtal (SF) ou dans un produit d'expulsion
Infection du nouveau-né (âgé de moins de 2 semaines)	Détection du virus ou de l'ADN viral par PCR dans un liquide biologique (urines, salive, sang, LCR) ou IgM positives après 4 jours de vie
Infection congénitale symptomatique	
	- Infection du fœtus ou du nouveau-né et - Diagnostic de maladie des inclusions cytomégaliqes (MIC) ou - Présence d'au moins une anomalie en faveur d'une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né ou lors de l'examen anatomopathologique du fœtus

2.3 ESTIMATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE NATIONALE

Recueil des données auprès de tous les laboratoires impliqués dans le diagnostic maternel ou congénital

L'échantillon de 71 laboratoires participant à l'enquête descriptive n'étant pas exhaustif, des données agrégées d'activité (nombre de tests et nombre de tests en faveur d'une infection maternelle ou congénitale) chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né ont été recueillies sur questionnaire auprès de l'ensemble des 213 laboratoires susceptibles de poser des diagnostics d'infections maternofoetales à CMV (cf. 2.1).

Les données agrégées mensuelles pour la période d'étude concernaient :

- le nombre de tests IgM réalisés chez des femmes enceintes ou en âge de procréer (15-45 ans) pendant la période d'étude et le nombre de tests IgM positifs ;
- le nombre de recherches virales (cultures et/ou PCR) effectuées sur des prélèvements anténataux (liquide amniotique, sang fœtal, de produit d'expulsion ou d'IMG) pour un diagnostic fœtal ou chez des nouveau-nés pendant la période d'étude et le nombre de tests positifs.

Plusieurs relances ont été faites auprès des différents laboratoires afin d'obtenir ces données agrégées.

Modalités de calcul de l'incidence nationale annuelle

L'estimation des taux d'incidence annuels a pris en compte le nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur la période d'étude par les 71 laboratoires et la proportion de diagnostics positifs posés par ces laboratoires par rapport au nombre total de tests positifs estimé en France (IgM et détection virale positives).

L'estimation du nombre total annuel de tests positifs a reposé sur l'hypothèse d'une absence de saisonnalité de l'infection à CMV et a considéré que les 213 laboratoires de l'échantillon avaient été tirés au sort selon un plan de sondage à quatre strates définies selon le statut du laboratoire (privé ou hospitalier/militaire) et la participation ou non à la notification des cas (enquête descriptive) (annexe 3).

On a affecté à chaque laboratoire de l'échantillon, un poids de sondage prenant en compte le fait que l'étude ne se soit déroulée que sur trois mois et la proportion de laboratoires qui ont effectivement renvoyé les données (laboratoires répondants) dans chaque strate.

Les nombres totaux d'IgM positives chez les femmes en âge de procréer, de diagnostics positifs sur prélèvements d'amniocentèses et de diagnostics positifs chez des nouveau-nés ont été estimés pour l'ensemble des laboratoires. Ils ont été calculés sur une année par l'estimateur pour un plan stratifié de Horvitz & Thompson [27]. Les bornes des intervalles de confiance à 95 % ont été calculées par l'estimateur de Sen-Yates-Grundy [28].

Les résultats figurent dans le tableau 2.

TABLEAU 2 ESTIMATION ANNUELLES DU NOMBRE DE TESTS DIAGNOSTIQUES POSITIFS EN FRANCE (IGM CHEZ LA FEMME ENCEINTE, CULTURE ET/OU PCR CHEZ FŒTUS OU NOUVEAU-NÉ)				
Estimations annuelles	Lab. hospitaliers ou militaires (n=131)	Lab. privés (n=82)	Total (n=213)	IC 95%
IgM + femmes 15-44 ans	1 964	1 892	3 855	[3 378 - 4 333]
Tests + en anténatal	85	14	98	[72 - 125]
Tests + à la naissance	123	114	237	[149 - 326]

L'incidence annuelle des cas détectés N_{inf} a été estimée, pour chaque type d'infection (infections détectées chez la femme enceinte, le fœtus ou le nouveau-né) et en prenant en compte deux strates (hospitaliers-militaires *versus* privés) comme le produit de la proportion de cas répondant aux critères et détectés parmi les tests positifs dans l'échantillon de laboratoires par le nombre total estimé de tests positifs posés en France par, selon la formule :

$$\hat{N}_{inf} = \frac{n_{1+}}{n_1} \cdot \hat{T}_1 + \frac{n_{2+}}{n_2} \cdot \hat{T}_2$$

Avec

- n_{1+} et n_{2+} : nombre de cas notifiés par les laboratoires de l'échantillon dans chaque strate ;
- n_1 et n_2 : nombre de diagnostics positifs relevés dans les tableaux récapitulatifs d'activités par les laboratoires de l'échantillon dans chaque strate ;

\hat{T}_1 et \hat{T}_2 : nombre estimé annuel de diagnostics positifs dans chaque strate.

Les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % ont été estimées par les formules suivantes :

$$\text{Borne Inf}(\hat{N}_{inf}) = \frac{n_{1+}}{n_1} \left[\hat{T}_1 - 1.96\sqrt{\hat{V}(\hat{T}_1)} \right] + \frac{n_{2+}}{n_2} \left[\hat{T}_2 - 1.96\sqrt{\hat{V}(\hat{T}_2)} \right] ;$$

$$\text{Borne Sup}(\hat{N}_{inf}) = \frac{n_{1+}}{n_1} \left[\hat{T}_1 + 1.96\sqrt{\hat{V}(\hat{T}_1)} \right] + \frac{n_{2+}}{n_2} \left[\hat{T}_2 + 1.96\sqrt{\hat{V}(\hat{T}_2)} \right],$$

où $\hat{V}(\hat{T}_1)$ et $\hat{V}(\hat{T}_2)$ sont les estimations des variances du nombre estimé annuel de diagnostics.

Les taux d'incidence ont été calculés en rapportant le nombre de cas au nombre de naissances vivantes estimé en 2004 à 767 816 en France métropolitaine (source : Insee).

2.4 ANALYSES

Les données ont été saisies sur le logiciel EpiData 2.1.b.

L'analyse a été réalisée sous Statasm version 8.2.

Dans l'analyse, les proportions ont été comparées en utilisant le test du χ^2 ou le test exact de Fisher.

Les intervalles de confiance des estimations ont été calculés selon la loi binomiale en prenant un risque d'erreur alpha égal à 5 %.

2.5 ASPECTS ÉTHIQUES

Compte tenu du type d'informations recueillies et notamment le traitement informatique d'informations indirectement nominatives, l'étude relevait de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés complétée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé.

Le protocole et les questionnaires ont reçu un avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et une autorisation de traitement de données à caractère personnel de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Une lettre d'information a été envoyée aux femmes enceintes et mères de fœtus ou de nouveau-nés infectés, par l'intermédiaire des cliniciens recueillant les données. Cette lettre mentionnait la nature des informations traitées dans le cadre de l'enquête, les personnes destinataires des données, le droit d'accès et de rectification et le droit d'opposition et mentionnait un délai de 15 jours avant l'informatisation des données (annexe 4).

Les informations nominatives patients, laboratoires ou médecins n'étaient pas saisies dans la base de données.

3. Résultats

3.1 DESCRIPTION DES CAS

Inclusion des cas

Le taux de participation des 71 laboratoires, estimé chaque quinzaine, a varié entre 97 et 100 %. Parmi 304 notifications reçues, 147 cas ont été inclus dans l'analyse : 81 présentaient les critères de primo-infection maternelle (PIM), 22 ceux d'une infection foetale et 44 ceux d'une infection du nouveau-né (tableau 3).

TABLEAU 3		RÉPARTITION DES CAS INCLUS EN FONCTION DES CRITÈRES D'INCLUSION
Critères d'inclusion		
Primo-infection maternelle		81
Infection du fœtus		22
Infection du nouveau-né		44
Total inclusions		147

Parmi les 157 cas non inclus :

- 26 (17 %) présentaient des éléments sérologiques incomplets ne permettant pas d'affirmer le caractère récent ou pas d'une infection maternelle (présence d'IgG ± IgM et index d'avidité des IgG anti-CMV intermédiaire mesuré à plus de trois mois de grossesse ou IgM associées à un syndrome mononucléosique) ;
- 100 (64 %) présentaient des éléments sérologiques incomplets (IgM seules ou index d'avidité intermédiaire à plus de trois mois de grossesse seul ou dates de début de grossesse inconnues) qui n'ont pu être complétés davantage auprès des biologistes et des cliniciens prescripteurs et n'ont donc pas permis de conclure à une primo-infection maternelle ;
- pour les 31 autres cas, les raisons de non-inclusion étaient l'absence de grossesse (7), une immunité antérieure à la grossesse (21), une

virurie positive sur des prélèvements faits à plus de un mois de vie (2), ou un refus de participation de la mère (1).

Le taux de réception de dossiers cliniques totalement ou partiellement complétés pour les cas inclus sur des critères d'infection du fœtus et du nouveau-né a été respectivement de 91 et 89 %. Ce taux a été plus faible quand il s'agissait de dossiers d'infections maternelles (43 %).

3.2 CLASSIFICATION DES CAS

Parmi les 81 infections maternelles notifiées, le suivi prospectif a été documenté pour 35 grossesses et a permis de montrer l'existence d'une transmission foetale, c'est-à-dire d'une infection congénitale pour 9 d'entre elles (26 %).

Parmi les 66 infections congénitales notifiées, le suivi rétrospectif des dossiers a permis de documenter l'existence d'une PIM pour 29 cas, une réinfection pour 4 et le type d'infection n'a pas été déterminé pour 33 (en raison de résultats biologiques ne permettant pas de faire la distinction entre primo-infection ou infection secondaire ou parce qu'il n'y avait pas eu de sérologies maternelles).

Au total, en prenant en compte les informations recueillies, la classification finale des cas selon le statut infectieux maternel conduit à 110 cas de primo-infections maternelles, 4 cas d'infections secondaires, le type d'infection maternelle n'ayant pas été déterminé pour 33 cas. La classification finale en fonction du statut infectieux du fœtus ou du nouveau-né a permis d'identifier un nombre total d'infections congénitales de 75, un nombre d'enfants non infectés de 26, le statut d'infection congénitale étant resté indéterminé pour 46 cas (tableau 4).

TABLEAU 4		CLASSIFICATION FINALE DES CAS SELON LE STATUT INFECTIEUX MATERNEL OU CONGÉNITAL				
Critères d'inclusion des cas	Statut infectieux maternel			Statut infectieux fœtus ou nouveau-né		
	Primo-infection certaine	Réinfection /réactivation certaine	Infection primaire ou secondaire	Infections congénitales	Non infecté	Inconnu
Primo-infection maternelle (n=81)	81	-	-	9	26	46
Infection du fœtus (n=22)	13	1	8	22	-	-
Infection du nouveau-né (n=44)	16	3	25	44	-	-
Total inclusions (n=147)	110	4	33	75	26	46

3.3 DESCRIPTION DES INFECTIONS CONGÉNITALES DÉTECTÉES

Techniques diagnostiques

Pour les 75 infections congénitales identifiées, le diagnostic a été posé en anténatal par amniocentèse pour 28 cas (37,3 %), par détection du virus lors de l'examen du produit d'expulsion après mort fœtale *in utero* pour 1 cas (1,3 %) et à la naissance pour 46 cas (61,3 %).

Contexte du diagnostic

Les contextes de diagnostic (sérologies maternelles antérieures, résultats échographiques et/ou examen clinique des nouveau-nés) ont été renseignés pour 63 cas et sont présentés dans le tableau 5.

Lorsque des anomalies échographiques sont détectées chez le fœtus, la recherche d'une infection congénitale par amniocentèse est pratiquée dans 68 % des cas alors qu'elle n'est effectuée que dans 24 % des cas en l'absence d'anomalies échographiques ($p < 0,001$).

Parmi les 12 cas diagnostiqués suite à la découverte d'anomalies échographiques et pour lesquels on a fait le diagnostic de PIM, le diagnostic sérologique maternel a pu être posé par reprise de sérums prélevés en début de grossesse chez la mère dans 3 cas sur 12 (25 %).

Pour 13 cas, le diagnostic d'infection congénitale n'était la conséquence ni du diagnostic d'une PIM, ni d'anomalies échographiques ou cliniques des nouveau-nés (autres circonstances) et concernait essentiellement des diagnostics posés à la naissance. Pour 7 d'entre eux, on retrouvait des sérologies maternelles sans diagnostic de PIM confirmée, pour les 6 autres, le diagnostic a pu être fait dans le cadre d'un dépistage systématique.

	Diagnostic posé en anténatal	Diagnostic posé à la naissance	Total
PIM et signes d'appel échographiques	9 (35 %)	3 (8 %)	12 (19 %)
Signes d'appel échographiques	8 (30 %)	5 (14 %)	13 (21 %)
PIM	9 (35 %)	13 (35 %)	22 (35 %)
Signes d'infection CMV à la naissance	0 (0 %)	3 (8 %)	3 (5 %)
Autres	0 (0 %)	13 (35 %)	13 (20 %)
Total	26 (100 %)	37 (100 %)	63 (100 %)

Types d'infection maternelle transmise au fœtus

Pour déterminer le type d'infection ayant conduit à une transmission fœtale, ont été pris en compte rétrospectivement les résultats des 66 cas notifiés sur des critères d'infection du fœtus ou du nouveau-né sur la période d'étude.

Des sérologies maternelles avaient été réalisées pendant la grossesse pour 46 d'entre eux. Pour 30 cas l'infection congénitale résultait d'une PIM documentée (65 %), pour 4 d'une réinfection ou d'une réactivation

(9 %) et pour 12 les résultats sérologiques ne permettaient pas de faire la distinction entre primo-infection et infection secondaire (26 %).

Issues des grossesses

L'issue des grossesses a été documentée pour 73 cas parmi lesquels l'infection congénitale a conduit à 15 interruptions de grossesse (20,5 %) : 14 interruptions médicales de grossesse (IMG) et 1 mort fœtale *in utero* (MFIU) (tableau 6).

Issues des grossesses	Pratique d'une amniocentèse					Total
	Oui			Non	Inconnu	
	Résultat positif	Résultat négatif	Résultat Inconnu			
IMG	14	0	0	0	0	14 (19,0 %)
MFIU	0	0	0	1	0	1 (1,5 %)
Accouchement	12	2	1	37	6	58 (79,5 %)
Total	26	2	1	38	6	73 (100,0 %)

Le terme de naissance a été renseigné pour 56 des 58 nouveau-nés et 8 sont nés prématurément, entre 31 et 36 SA (15 %).

Parmi les 26 grossesses pour lesquelles l'issue est connue et au cours desquelles le diagnostic anténatal était positif, 14 (54 %) ont conduit à une IMG (pour 13 d'entre elles, la décision s'appuyait sur le dépistage d'anomalies échographiques évocatrices d'une infection congénitale à CMV) (figure 3). Dans 12 cas le diagnostic anténatal positif n'a pas conduit à une IMG : pour 4 d'entre eux des anomalies échographiques avaient été détectées pendant la grossesse (RCIU : 1 cas, kyste de la zone germinative : 1 cas, hyperéchogénéicité abdominale : 1 cas, anomalies du volume du LA : 3 cas) et pour 8, l'échographie était normale.

Dans 2 cas, l'amniocentèse était négative alors que la recherche de virus dans les urines s'est révélée positive chez les nouveau-nés (1 enfant asymptomatique et 1 pour lequel l'état clinique est inconnu).

Pour 22 des 38 infections congénitales pour lesquels il n'y a pas eu de diagnostic anténatal, on retrouvait la notion de sérologies maternelles avec diagnostic de primo-infection maternelle pour 14 cas (inférieur

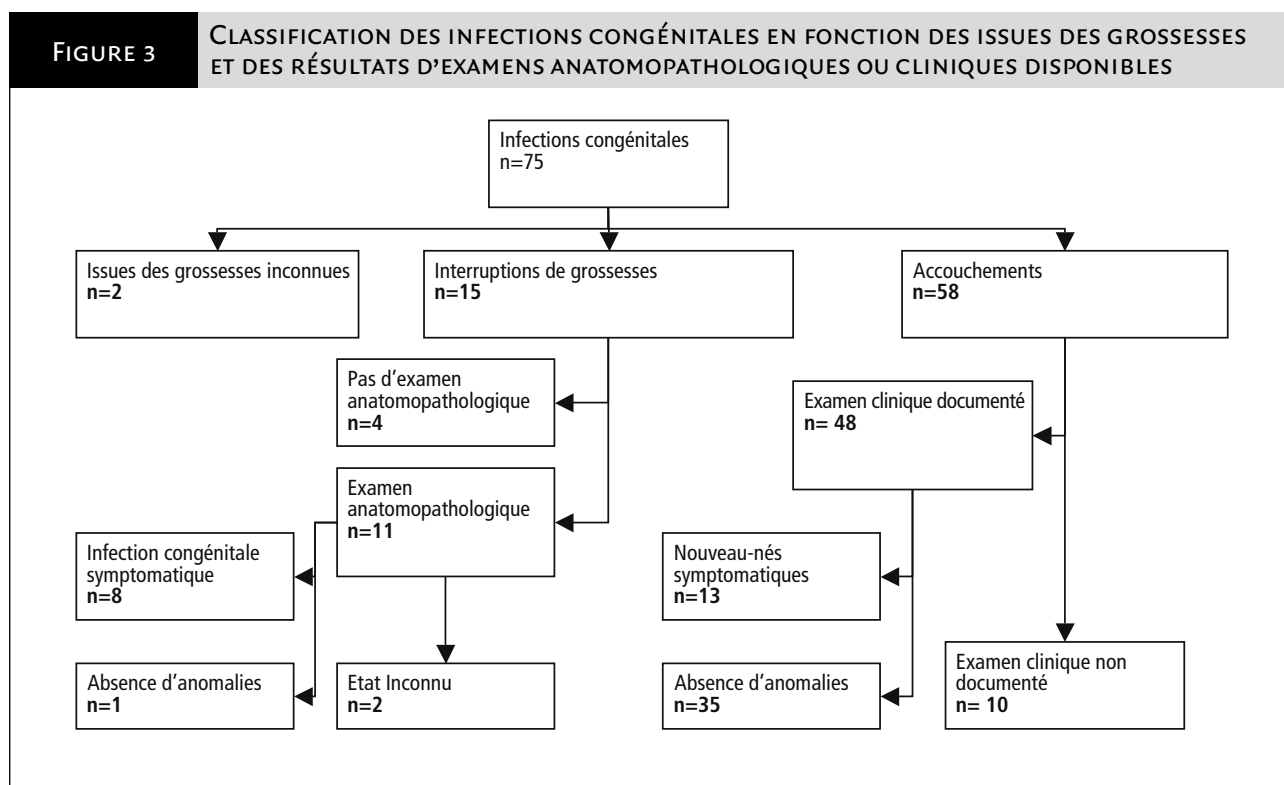
à 16 SA dans 4 cas). Pour 9 de ces 38 infections on retrouvait des anomalies échographiques (échographie normale pour 28 autres et inconnue pour 1).

Examens anatomopathologiques des fœtus et cliniques des nouveau-nés

Grossesses interrompues

Lorsqu'il y a eu interruption de grossesse ou mort fœtale *in utero* (15 cas), un examen anatomopathologique a été fait dans 11 cas (73 %) et les résultats ont été documentés pour 9 (figure 3). Il s'est révélé macroscopiquement pathologique dans 8 cas (89 %) et associé à des anomalies histologiques documentées pour 7 d'entre eux (inclusions virales polyviscérales) (tableau 7).

Pour les 6 cas sans résultats anatomopathologiques ou avec résultats inconnus on avait retrouvé des anomalies échographiques. Un fœtus infecté, pour lequel aucune anomalie échographique n'avait été détectée, présentait à l'examen anatomopathologique une agénésie du corps calleux isolée.



Accouchements

Pour 48 des 58 nouveau-nés, l'examen clinique a été précisément documenté : 1 cas présentait les caractéristiques de la maladie des inclusions cytomégaliqes (MIC) et est décédé, la notion de microcéphalie a été documentée pour 5 (10 %), d'hypotrophie sévère pour 9 (19 %), d'anomalies hématologiques pour 9 (19 %). Au total, 13 nouveau-nés étaient symptomatiques ou présentaient un déficit neurosensoriel à la naissance (23 %) (tableau 7) et 1 est décédé (létalité 8 %). Le descriptif des anomalies relevées à la naissance est présenté en annexe 5.

Pour 3 nouveau-nés parmi les 10 avec dossier clinique incomplet, des anomalies échographiques avaient été rapportées pendant la grossesse (RCIU : 1 cas, kyste de la zone germinative : 1 cas, hyperéchogénéicité abdominale : 1 cas).

TABLEAU 7

PRÉSENCE DE SIGNES ÉVOQUEURS DE CMV EN FONCTION DE L'ISSUE DES GROSSESSES

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

Les examens paracliniques pratiqués juste après la naissance ont été documentés pour 52 nouveau-nés infectés : 20 (38 %) ont bénéficié d'un examen audiométrique dans les jours qui ont suivi la naissance et cet examen a mis en évidence une surdité pour 2 cas ; 31 (59 %) ont bénéficié d'un fond d'œil qui était pathologique dans 1 cas, 42 (81 %) ont bénéficié d'une échographie transfontanellaire qui a révélé des anomalies chez 6 d'entre eux ; et 6 d'une IRM (12 %) qui s'est révélée anormale dans 1 cas.

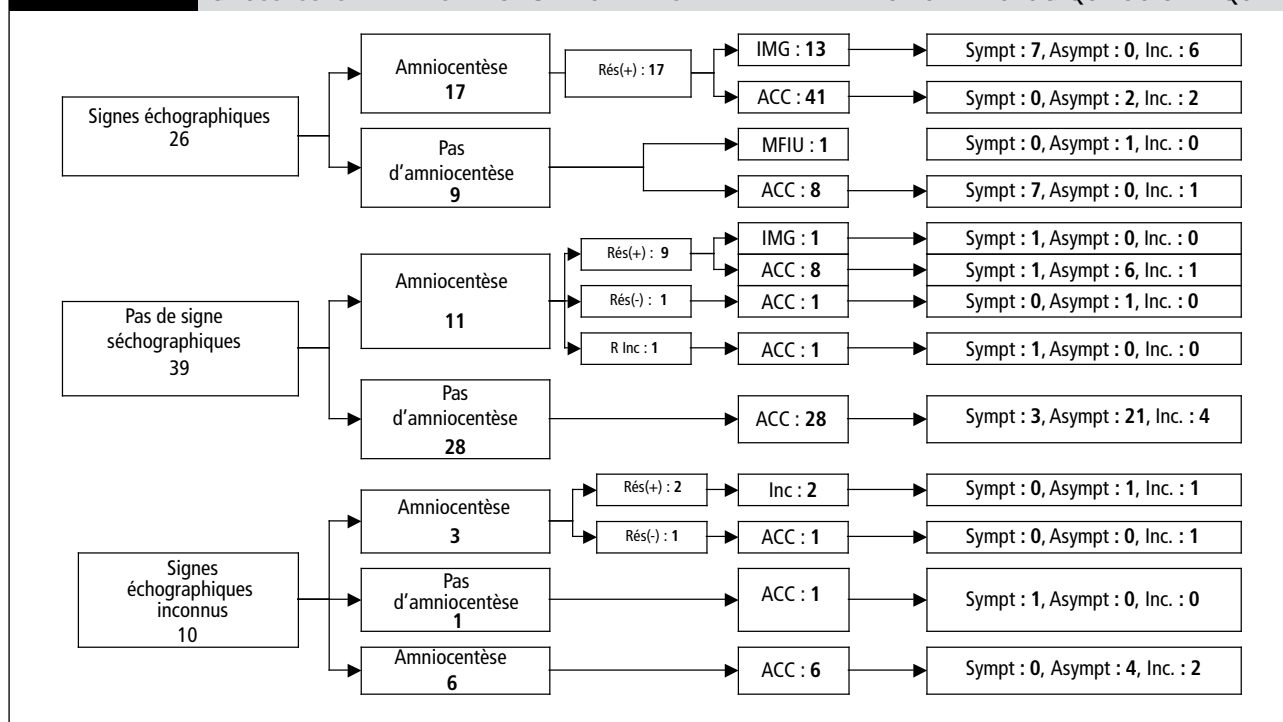
Parmi les 21 cas d'infections congénitales symptomatiques (8 fœtus et 13 nouveau-nés) le type d'infection maternelle est défini pour 10 d'entre eux et il s'agit de PIM. Les 4 réinfections maternelles identifiées ont conduit à la naissance de 3 nouveau-nés normaux et à une IMG (présence d'anomalies échographiques mais examen anatomopathologique non réalisé).

Pour 14 cas parmi les 20 infections symptomatiques pour lesquelles on disposait des résultats échographiques, des anomalies échographiques avaient été dépistées lors du suivi anténatal (70 %).

La présence d'anomalies échographiques évocatrices du CMV (RCIU seul non retenu) a été relevée pour 8 des 16 cas pour lesquels la présence de signes évocateurs d'une infection à CMV est inconnue (6 fœtus et 2 nouveau-nés). Si on fait l'hypothèse que ces 8 cas présentant des anomalies échographiques étaient symptomatiques, on obtient un total de 29 infections congénitales symptomatiques dont 14 fœtus et 15 nouveau-nés. La naissance de 14 enfants symptomatiques a été évitée par une interruption de grossesse (48 %).

FIGURE 4

RÉPARTITION DES CAS D'INFECTIONS CONGÉNITALES (N=75) EN FONCTION DU DÉPISTAGE ÉCHOGRAPHIQUE, DE LA PRATIQUE ET DES RÉSULTATS D'AMNIOCENTÈSE, DES ISSUES DES GROSSESSES ET L'EXISTENCE D'ANOMALIES À L'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE OU CLINIQUE



Rés (+)=résultat positif ; Rés (-)=résultat négatif ; R Inc=résultat inconnu ; IMG=Interruption médicale de grossesse ; MFIU=Mort foetale in utero ; ACC=Accouchement ; Sympt=Nouveau-né ou fœtus symptomatique ; Asympt=Nouveau-né ou fœtus asymptomatique, Inc=État anatomopathologique ou clinique inconnu.

3.4 DESCRIPTION DES PRIMO-INFECTIIONS MATERNELLES DÉTECTÉES

L'âge des femmes enceintes et la parité étaient disponibles pour respectivement 106 et 73 des 110 cas PIM détectés. L'âge moyen et médian des femmes chez lesquelles le diagnostic a été posé était de 30 ans (extrêmes : 17-41) et pour 31 % (23/73) il s'agissait d'une première grossesse (la proportion de primipares observée lors de l'enquête nationale périnatale 2003 était de 34 % [29]).

La notion de contact professionnel avec des enfants en bas âge est renseignée pour 55 femmes et parmi elles 18 (33 %) exercent une profession au contact d'enfants de moins de 3 ans. La notion de

présence d'enfants de moins de 3 ans vivant dans le foyer pendant la grossesse a été renseignée pour 63 femmes et parmi elles 37 (59 %) ont au moins un enfant de 3 ans ou moins vivant au sein du même foyer. Au total, 42 femmes sur 59 ont au moins un enfant de 3 ans ou un contact professionnel avec des enfants soit 71 %.

Parmi les 110 femmes enceintes chez lesquelles a été mise en évidence une primo-infection, 17 (27 %), toutes multipares, avaient bénéficié de sérologies CMV avant le début de la grossesse (négatives).

Le nombre moyen de sérologies réalisées pendant la grossesse était de 2,3 et la médiane de 2 (extrêmes : 1-5) (tableau 8).

TABLEAU 8 NOMBRE DE SÉROLOGIES MATERNELLES RÉALISÉES EN COURS DE GROSSESSE PARMIS LES CAS DE PRIMO-INFECTIION CERTAINE		
Nombre de sérologies maternelles réalisées pendant la grossesse	Effectifs	%
1	20	18
2	55	50
3	18	16
4	15	14
5	2	2
Total	110	100

Le diagnostic reposait sur l'association IgM/avidité faible chez 96 d'entre elles (87 %), la notion d'une séroconversion avec IgM positives chez 10 (9 %) et la présence d'autres éléments associés aux IgM (recherche de virus positive) chez 4 (4 %).

Les motifs de prescription de la 1^{re} sérologie ont été documentés pour 104 grossesses et relevaient du dépistage systématique pour 84 cas (81 %), de la présence de signes cliniques maternels ou la notion de contage pour 12 (11 %) ou de la découverte d'anomalies échographiques pour 8 (8 %).

En reprenant les motifs ou les contextes de prescriptions des différentes sérologies faites au cours de la grossesse, on observe que les diagnostics des 110 primo-infections maternelles ont été posés : après une prescription d'une sérologie à titre systématique pour 80 cas (72 %) (information transmise par le clinicien même si les résultats des échographies n'ont pas été communiqués dans 38 cas) ; dans un contexte de contage ou de signes cliniques maternels dans 15 cas (14 %) ; devant la découverte d'anomalies échographiques dans 15 cas (14 %).

La pratique d'une amniocentèse en cas de diagnostic de PIM n'est pas systématique et a concerné 48 % des grossesses renseignées. Ce pourcentage est de 47 % lorsque le diagnostic de PIM est fait dans un cadre systématique (22/47), de 67 % lorsqu'il y a notion d'anomalies découvertes à l'échographie (10/15) et de 33 % lorsqu'il y a notion de signe clinique ou contage isolée (5/15) (tableau 9).

TABLEAU 9 RÉPARTITION DES CAS DE PIM EN FONCTION DE LA PRATIQUE D'UN DIAGNOSTIC ANTÉNATAL PAR AMNIOCENTÈSE ET DU CONTEXTE DE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNELLE	
	Réalisation d'une amniocentèse
Dépistage	22/47 (47 %)
Signes cliniques/contage	5/15 (33 %)
Anomalies échographiques	10/15 (67 %)
Total	37/77 (48 %)

La pratique de l'amniocentèse n'est pas statistiquement liée au contexte du diagnostic de la PIM ($p=0,18$).

En cas de PIM détectées de façon systématique n'ayant pas conduit à une amniocentèse, la recherche de l'infection chez le nouveau-né n'a été effectuée que dans 64 % des cas (16/25).

La pratique de l'amniocentèse est de 58 % lorsque le terme de l'infection estimé correspond à la période périconceptionnelle ou aux deux premiers trimestres de grossesse (33/57) alors qu'elle est de 0 % au-delà (0/10) (tableau 10). Cette différence est significative après ajustement sur le contexte de diagnostic maternel ($p<0,005$).

TABLEAU 10

PRATIQUE DE L'AMNIOCENTÈSE
SELON LE TERME ESTIMÉ DE
L'INFECTION MATERNELLE

	Amniocentèse
Périconceptionnelle	6/10 (60 %)
<16 SA	20/35 (57 %)
16-28 SA	7/12 (58 %)
>28 SA	0/10 (0 %)
Total	33/67 (49 %)

SA : semaines d'aménorrhée

Transmission maternofoetale du CMV en fonction du contexte de diagnostic

Parmi les 64 PIM détectées pour lesquelles le statut infectieux congénital est documenté, 38 ont conduit à une transmission foetale (59 %) dont 10 symptomatiques (26 %).

Parmi les 38 infections transmises, 20 ont été détectées suite au dépistage systématique d'une PIM (52 %), 6 suite au diagnostic de PIM devant des signes cliniques maternels ou la notion de contagage (16 %) et 12 (32 %) dans un contexte d'anomalies échographiques (tableau 11).

TABLEAU 11

RÉPARTITION DES PIM EN FONCTION DU STATUT CONGÉNITAL ET DU CONTEXTE DE DÉPISTAGE MATERNEL

	Dépistage	Signes cliniques/ contage	Anomalies échographiques	Total
Infection transmise	20 (53 %)	6 (16 %)	12 (32 %)	38 (100 %)
État clinique inconnu	4	0	5	9
Symptomatique	4	0	6	10
Asymptomatique	12	6	1	19
Infection non transmise	17 (65 %)	7 (27 %)	2 (8 %)	26 (100 %)
Total	37 (58 %)	13 (20 %)	14 (22 %)	64 (100 %)

3.5 ESTIMATION DE L'INCIDENCE ANNUELLE DES INFECTIONS À CMV DÉTECTÉES PENDANT LA GROSSESSE OU À LA NAISSANCE

Le détail de l'ensemble des calculs est présenté en annexe 6.

Infections congénitales

Parmi les 22 cas notifiés sur des critères d'infection du fœtus posés au cours de la période d'étude par un diagnostic anténatal, le diagnostic de primo-infection maternelle était documenté dans 13 cas et celui de réinfection maternelle dans 1.

Parmi les 44 cas notifiés sur des critères d'infection du nouveau-né posés au cours de la période d'étude, seuls 40, sans notion de diagnostic anténatal antérieur, ont été pris en compte (4 exclus du fait d'un diagnostic anténatal antérieur à la période d'étude). Le diagnostic de primo-infection maternelle était documenté dans 12 cas et celui de réinfection maternelle dans 3.

À partir de ces chiffres, on a estimé l'incidence des infections maternelles à CMV donnant lieu à une transmission foetale et détectées en cours de grossesse ou à la naissance à 277 cas par an [IC 95% 204-349] soit un taux d'incidence annuel de 35 cas pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 26-46].

- L'incidence des infections congénitales pour lesquelles une primo-infection maternelle a été documentée est estimée à 110 cas par an [IC 95% 80-140].
- L'incidence des infections congénitales pour lesquelles une réinfection/réactivation maternelle a été documentée est estimée à 18 cas par an [IC 95% 14-22].

- L'incidence des infections congénitales sans identification du type d'infection maternelle est estimée à 149 cas par an [IC 95% : 104-187].

Si on exclut les fœtus (interruptions de grossesse spontanées ou provoquées) dont le nombre est estimé à 64 [IC 95% : 50-78], le nombre annuel de nouveau-nés pour lesquels une infection congénitale est détectée pendant la grossesse ou à la naissance est situé autour de 213 [IC 95% : 154-271] ce qui correspond à un taux d'incidence de 28 pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 20-35].

Infections congénitales symptomatiques

Parmi les 21 infections congénitales symptomatiques recensées sur la période d'étude, 4 ont été diagnostiquées au-delà de la période d'étude (suivi de notifications maternelles). On a donc retenu 7 cas notifiés sur des critères d'infection du fœtus et 10 sur des critères d'infection du nouveau-né.

L'incidence des infections congénitales pour lesquelles l'examen du fœtus s'est révélé pathologique (en cas d'IMG) ou donnant naissance à un nouveau-né symptomatique a été estimée à 76 cas par an [IC 95% : 56-95] soit 10 cas pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% 7-12].

Si on exclut les fœtus, le nombre annuel de nouveau-nés infectés symptomatiques a été estimé à 46 [IC 95% : 33-59] soit 6 pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 4-8].

Afin de corriger la sous-estimation liée aux dossiers pour lesquels les informations permettant de classer les cas en symptomatiques et non symptomatiques n'étaient pas disponibles, on a pris en compte les cas pour lesquels avaient été mis en évidence des signes échographiques évoquant une fœtopathie à CMV pendant la grossesse et réalloué

des effectifs pour les données manquantes. On a fait l'hypothèse que la mise en évidence d'un tableau de foetopathie diagnostiqué à l'échographie est de pronostic défavorable et précurseur d'une ou plusieurs manifestations cliniques de l'infection. L'incidence des infections congénitales symptomatiques passerait alors à 113 cas par an [IC 95% : 84-141]. En excluant les fœtus, le nombre de nouveau-nés infectés symptomatiques passerait à 61 cas par an [IC 95% : 43-79] soit 8 pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 6-10].

Primo-infections maternelles

Parmi les 110 cas de PIM recensés sur la période d'étude, 85 ont été diagnostiqués sur critères de primo-infections maternelles posés au cours de la période d'étude (81 notifiées comme telles et 4 retrouvées rétrospectivement après notification d'une infection congénitale).

À partir de ces chiffres, le nombre de PIM diagnostiquées de façon certaine (deux des trois critères : séroconversion, IgM positives, avidité des IgG faible) est estimé à 545 cas par an [IC 95% 490-600] soit un taux d'incidence de 71 pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 63-78].

Parmi les 85 PIM diagnostiquées sur la période d'étude, l'âge maternel était connu pour 81 femmes. En considérant que la répartition par âge des PIM s'applique aux cas pour lesquels l'âge n'est pas connu, on a calculé les taux d'infections par groupes d'âge maternel (tableau 12).

Le taux d'infections à CMV détectées chez la femme enceinte est de 210 cas pour 100 000 naissances vivantes chez les 15-19 ans. Toutes ces jeunes femmes étaient primipares.

TABLEAU 12 TAUX D'INCIDENCE DES PIM DÉTECTÉES PENDANT LA GROSSESSE EN FONCTION DE L'ÂGE MATERNEL		
	Taux d'incidence annuel/100 000 NV	IC 95 %
15-19 ans	210,4	[190,5 - 230,3]
20-24 ans	46,5	[42,2 - 50,8]
25-29 ans	73,8	[66,2 - 81,3]
30-34 ans	78,1	[69,4 - 86,7]
35-39 ans	77,2	[70,5 - 84,0]
Total	71,9	[64,6 - 79,2]

Un total de 26 cas n'a pas été retenu dans l'analyse (cf. paragraphe 3.1) car les résultats sérologiques ne permettaient pas de confirmer un diagnostic de PIM mais ne permettaient pas de l'écarter non plus (notamment avidité intermédiaire testée au-delà du 1^{er} trimestre de grossesse sans recherche sur des sérums prélevés avant ou en début de

grossesse). Si on considère ces cas comme des cas possibles de primo-infections maternelles, le nombre de PIM diagnostiquées par année est estimé à 744 cas par an [IC 95% : 662-826] soit un taux d'incidence de 96 pour 100 000 naissances vivantes [IC 95% : 86-107].

4. Discussion

Ne reposant pas sur la mise en œuvre d'une intervention avec recherche systématique du CMV chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés, nos résultats ne concernent que la partie des cas d'infections maternelles et congénitales à CMV qui sont détectés en France et non l'incidence réelle. Ils permettent de mieux appréhender, dans la pratique actuelle, les infections diagnostiquées notamment dans des contextes de sévérité ou de pratique individuelle du dépistage.

Notre enquête a estimé qu'en France, sur une année, on diagnostique en cours de grossesse ou à la naissance, entre 200 et 350 infections congénitales dues au CMV (277 [IC 95% : 204-349]). Entre 50 et 80 infections conduisent à une interruption de grossesse.

Parmi les 150 à 270 enfants qui naissent infectés et sont détectés (213 [IC 95% : 154-271]), 30 à 60 présentent des anomalies cliniques, biologiques et/ou paracliniques considérées comme liées au CMV et sont à risque de séquelles graves (46 [IC 95% : 33-59]).

La très bonne participation des laboratoires sollicités pour la notification des cas, couplée à l'attribution d'un poids de sondage aux réponses des participants, laisse penser que ces estimations reflètent assez justement les pratiques actuelles. Cependant, le temps nécessaire au suivi et à la complétude des données biologiques au moment de l'inclusion des cas a limité le temps consacré au suivi des dossiers cliniques et à la relance des cliniciens non répondants. Ainsi la proportion de données manquantes sur la symptomatologie des infections congénitales (40 % en cas d'interruption de grossesse et 17 % pour les nouveau-nés) a probablement conduit à une sous-estimation des infections congénitales symptomatiques. Cette sous-estimation a pu être en partie compensée par l'analyse qui a pris en compte d'autres éléments des dossiers (anomalies détectées à l'échographie) en faisant l'hypothèse que des signes de fœtopathie évocateurs du CMV relevés à l'échographie sont précurseurs d'anomalies cliniques. Cette correction a permis d'estimer le nombre annuel d'infections congénitales symptomatiques dues au CMV entre 80 et 140 (113 [IC 95% : 84-141]) et le nombre de nouveau-nés symptomatiques entre 40 et 80 (61 [IC 95% : 43-79]).

Il est difficile de déterminer précisément la proportion d'infections à CMV qui sont détectés pendant la grossesse ou à la naissance par rapport à l'ensemble des infections transmises *in utero*. Un calcul théorique fait à partir de données de prévalence de l'infection chez le nouveau-né disponibles en Europe [1-3] conduit à un nombre attendu d'infections congénitales entre 2 300 et 3 800 par an. D'autres estimations publiées en France aboutissent à des chiffres inférieurs, autour de 1 500, mais utilisent des taux d'incidence des PIM faibles [30,31]. Notre enquête a estimé le nombre d'infections congénitales détectées entre 200 et 350 (277 [IC 95% : 204-349]). Rapportés aux différentes estimations théoriques, nos chiffres conduisent à considérer qu'en France entre 5 à 20 % des infections congénitales à CMV sont identifiées pendant la grossesse ou à la naissance.

Les critères permettant de classer les nouveau-nés en symptomatiques sévères, pauci-symptomatiques ou asymptomatiques varient selon les études [4,32] et rendent les comparaisons difficiles. Nos définitions ont été utilisées dans des programmes de surveillance [33,34]. Il est

admis par certains auteurs que la fréquence et les types de symptômes sont pratiquement similaires suite à une primo-infection maternelle ou une réinfection/réactivation [35] alors que d'autres estiment que la primo-infection maternelle est associée aux formes plus sévères d'infections congénitales [36]. Une revue de données principalement européennes estime que la proportion d'enfants infectés naissant symptomatiques est de 17 % après primo-infection maternelle et de 10 % après infection secondaire et respectivement de 5 % et 4 % pour les atteintes les plus sévères [5]. Une estimation publiée en France rapporte un nombre d'enfants présentant des séquelles de 104 [IC 95% : 55-242] en France chaque année [31].

Ce dernier nombre est proche de notre estimation d'infections congénitales symptomatiques corrigée pour les données manquantes mais prenant en compte les nouveau-nés mais également les fœtus en cas d'interruption de grossesse (113 [IC 95% : 84-141]).

Nos résultats sont donc du même ordre de grandeur que ceux présentés dans la littérature et permettent d'estimer que la plupart des infections congénitales symptomatiques à la naissance, à risque de séquelles graves, sont dans la pratique, détectées pendant la grossesse ou à la naissance.

On a estimé qu'entre 500 et 600 (545 [IC 95% 490-600]) primo-infections certaines sont détectées par année.

Le fait que les laboratoires participants étaient ceux qui réalisaient les tests d'avidité et qu'on ait retrouvé chez 9 % des cas maternels notifiés des résultats sérologiques qui ne permettaient pas de confirmer un diagnostic de PIM mais ne permettaient pas de l'écartier non plus (notamment avidité intermédiaire testée au-delà du 1^{er} trimestre de grossesse sans recherche sur des sérums prélevés avant ou en début de grossesse), a pu conduire à une sous-estimation du nombre des primo-infections maternelles.

Le calcul théorique du nombre annuel de PIM à partir du taux d'incidence estimé par une étude multicentrique réalisée en France entre 1992 et 1998, utilisant les mêmes critères sérologiques que ceux de notre enquête se situe autour de 6 000 [10]. Nos estimations laissent penser que moins de 10 % des séroconversions maternelles sont diagnostiquées pendant la grossesse.

Il est difficile à partir des données de l'enquête d'évaluer les pratiques tant en matière de dépistage que de prise en charge des infections maternelles ou congénitales détectées, du fait de l'absence de référentiel.

Le diagnostic de PIM est posé pour la majorité des cas dans un cadre de dépistage individuel systématique (72 %), dans une moindre mesure en cas de contagio ou signes cliniques maternels (14 %) ou d'anomalies détectées à l'échographie (14 %).

Lorsque la PIM est confirmée, la recherche d'une transmission fœtale par amniocentèse n'est pas systématique (48 %). Elle est surtout pratiquée en cas de dépistage d'anomalies échographiques (67 %) et/ou datation de l'infection maternelle dans les deux premiers

trimestres de grossesse (58 %). Quand l'association PIM et anomalies échographiques n'a pas conduit à une amniocentèse, les anomalies étaient isolées et peu spécifiques du CMV (RCIU pour 3 cas, hydramnios en fin de grossesse, dilatation ventriculaire modérée).

L'enquête a montré que lorsqu'une PIM est dépistée à titre systématique, sans anomalies échographiques et s'il n'y a pas eu indication d'amniocentèse, la recherche de l'infection du nouveau-né à la naissance n'est faite que dans 64 % des cas. Les raisons pour lesquelles cette recherche n'a pas été pas systématique n'ont pu être déterminées par l'enquête.

Le dépistage échographique prénatal notamment au cours du 2^e trimestre est à l'origine d'une partie importante de diagnostics d'infections congénitales symptomatiques et plus des deux tiers des recherches d'infections congénitales à CMV par amniocentèse se font dans un contexte d'anomalies échographiques.

Lorsque des anomalies échographiques sont détectées chez le fœtus (contexte d'infection maternelle détectée ou non), la recherche d'une infection congénitale par amniocentèse est pratiquée dans 68 % des cas. Même si les données ne permettent pas de reconstituer précisément les suivis des grossesses, les anomalies échographiques qui ont conduit à une amniocentèse étaient multiples (17 cas) alors que celles qui n'ont pas conduit à une amniocentèse étaient isolées (8 cas), à l'exception d'un enfant né avec une maladie des inclusions cytomégaliennes (MIC), décédé et dont l'échographie à 31 SA était pluripathologique.

Une étude a montré une forte valeur prédictive positive de l'association d'anomalies échographiques avec un diagnostic anténatal positif, pour le risque de MIC mais la sensibilité du dépistage échographique varie selon le terme de grossesse et le type de dommage causé par l'infection congénitale [37]. Dans notre enquête, on retrouvait des anomalies échographiques pour 70 % des infections symptomatiques. Pour les autres cas non dépistés à l'échographie et symptomatiques à la naissance, le dépistage maternel avait identifié la primo-infection pour certains d'entre eux et les manifestations à la naissance relevaient majoritairement d'anomalies biologiques ou d'anomalies dépistées lors d'examen paracliniques (un cas présentait cependant une microcéphalie).

Le calcul de l'incidence portant sur le nombre de cas notifiés à partir d'un diagnostic anténatal positif (amniocentèse) conduit à estimer qu'entre 70 et 110 (94 [IC 95% : 74-114]) diagnostics anténataux à CMV sont posés par an. Ces chiffres sont compatibles avec ceux, non exhaustifs, fournis par les laboratoires agréés pour le dépistage néonatal du CMV qui sont autour de 60 par an (bilans d'activités de biologie fœtale pour la recherche de maladies infectieuses 2000-2002 transmis à la DGS).

Plus de la moitié des diagnostics anténataux positifs ont conduit à des interruptions de grossesse. Les interruptions de grossesses concernaient essentiellement des cas pour lesquels la sévérité et le risque de séquelles graves étaient documentés notamment par l'échographie. Ces cas

auraient sans doute conduit à la naissance d'enfants symptomatiques puisqu'on retrouve des anomalies anatomopathologiques dans près de 90 % des cas. En l'état actuel, il semble que les naissances de près de la moitié des infections congénitales symptomatiques détectées, sont évitées par une interruption de grossesse. Parmi les 13 enfants qui sont nés infectés et symptomatiques, 6 présentaient des anomalies sévères (MIC ou microcéphalie).

Une infection congénitale après réinfection/réactivation a conduit à une interruption de grossesse après découverte d'anomalies échographiques mais notre enquête n'a pu évaluer la part des infections symptomatiques liées aux infections secondaires du fait de la non-documentation de l'infection maternelle dans plus de la moitié des cas. Des données publiées rapportent des proportions d'infections congénitales liées aux infections secondaires entre 18 et 23 % [17,38]. Nous avons trouvé des chiffres inférieurs (9 %) qu'on explique par un dépistage maternel qui vise surtout à détecter les primo-infections.

Le suivi clinique et paraclinique des nouveau-nés infectés n'a été documenté que pour les jours qui ont suivi la naissance. Certains chiffres peuvent apparaître faibles comme la pratique d'un examen audiométrique (moins de 40 %) mais le manque d'informations collectées sur les consultations ultérieures ne permet pas d'interpréter ces résultats.

L'enquête ne permettait pas de calculer la part attribuable des infections détectées aux facteurs de risque connus d'infections à CMV mais le fait de retrouver des facteurs d'exposition professionnels ou familiaux à de jeunes enfants chez plus de 70 % des cas, appuie les résultats des études antérieures. Les femmes séronégatives peuvent contracter l'infection si elles ont un contact rapproché avec des enfants excréteurs du virus [39] ou par contact sexuel. Ce dernier mode de contamination est sans doute le principal chez les femmes jeunes chez lesquelles nous avons observé un taux d'infection trois fois plus élevé que la moyenne et qui étaient toutes primipares [40]. Le plus faible taux d'infection chez les 20-24 ans peut s'expliquer par une moindre fréquence des contacts avec des enfants que pour les femmes plus âgées qui ont des enfants au domicile.

Des pays ont démarré de larges campagnes d'information (exemple des USA) pour la prévention de l'infection maternelle. L'impact de ces mesures de sensibilisation, notamment par rapport au risque d'infection à partir de contacts avec des enfants excréteurs de virus, n'est pas clairement démontré et leur efficacité en fonction de la connaissance des femmes de leur statut sérologique en début de grossesse n'a pas été étudiée. Cependant des études suggèrent que les femmes enceintes perçoivent un risque plus élevé et sont davantage motivées pour adhérer à ces recommandations que les autres [41,42].

En France depuis 2002 des recommandations sont faites pour prévenir la transmission du CMV des enfants vers les femmes enceintes. Lors de l'enquête périnatale 2003, seulement 15 % des femmes interrogées à la maternité après leur accouchement se souvenaient avoir reçu des recommandations pour la prévention de la transmission du CMV [29].

5. Conclusions/perspectives

Les résultats de notre enquête ne sont pas en faveur d'un poids des infections congénitales plus important pour la santé publique que celui considéré et utilisé jusque-là par les experts pour les différentes évaluations de l'intérêt du dépistage maternel. Il n'en demeure pas moins, qu'une infection à CMV est détectée chez environ 200 nouveau-nés sur une année et qu'une cinquantaine d'enfants naissent avec des manifestations cliniques ou biologiques de cette infection. Ces derniers chiffres sont comparables à ceux estimés pour les toxoplasmoses congénitales symptomatiques [43] et ceux des syndromes de rubéole congénitale malformatives dans les années 70 au moment de l'introduction du vaccin anti-rubéoleux [44].

La surveillance postnatale des nouveau-nés infectés notamment asymptomatiques permettant une prise en charge précoce notamment des déficits auditifs et les données récentes sur des traitements antiviraux spécifiques de l'infection congénitale à CMV [45] pourraient conduire à revoir l'intérêt d'un dépistage du nouveau-né. Il est estimé que 25 % des déficits auditifs diagnostiqués avant l'âge d'acquisition de la parole sont liés à des infections congénitales dues au CMV [46]. Même si leurs performances restent encore à évaluer en routine et si des données de coût-bénéfice sont nécessaires, de nouvelles approches diagnostiques comme la PCR sur sang séché (buvard déjà recueilli pour le dépistage génétique) ou prélèvement salivaire à la naissance présentent un intérêt dans le dépistage néonatal. De plus l'arrivée de résultats d'études montrant l'intérêt des traitements

par hyperimmunoglobulines anti-CMV [47] sur la réduction de la transmission fœtale en cas d'infection maternelle conduit certains auteurs à recommander le dépistage maternel en complément du dépistage néonatal [22].

L'enquête a montré une diversité des pratiques actuelles notamment dans le suivi sérologique des grossesses, la pratique de l'amniocentèse dans un contexte de PIM ou d'anomalies échographiques, la recherche de l'infection à la naissance en vue d'une détection précoce d'atteintes neurosensorielles. Ces informations pourraient être utilisées pour compléter l'évaluation de l'intérêt du dépistage maternel de l'infection à CMV notamment dans le cadre d'une étude bénéfices-risques. Elles complètent les connaissances sur les conditions actuelles de suivi prénatal par rapport aux interventions faites en vue du diagnostic (sérologies, suivis échographiques, amniocentèses...) ainsi qu'aux décisions prises à l'issue de ces diagnostics (pratiques des interruptions de grossesse). Cette situation d'observation pourrait ainsi être comparée à des situations de dépistage systématique prénatal, de dépistage ciblé et de dépistage néonatal de l'infection à CMV. Des données épidémiologiques complémentaires de l'infection à CMV, basées sur des enquêtes de séro-épidémiologie en population et de suivi des effets retardés de l'infection congénitale dans les premières années de vie, permettraient sans doute de mieux appréhender l'impact des différentes mesures de prévention notamment dans l'optique de l'arrivée future de vaccins [40,48].

Références bibliographiques

- [1] Barbi M, Binda S, Primache V, Clerici D. Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group. *Eur J Epidemiol* 1998;14(8):791-6.
- [2] Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougateg A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med* 1999;27(2):116-21.
- [3] Griffiths PD, Baboonian C, Rutter D, Peckham C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98(2):135-40.
- [4] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(2):93-9.
- [5] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Apr;57(4):245-56.
- [6] Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982;136(10):896-901.
- [7] Ranger-Rogez S, Venot C, Aubard Y, Denis F, Freymuth F. Cytomegalovirus. Les virus transmissibles de la mère à l'enfant. John Libbey Eurotext ed. 1999. p. 214-39.
- [8] Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc* 1996 May;67(5):273-8.
- [9] Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997;130(4):624-30.
- [10] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, *et al.* Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol* 2001;21(1):47-55.
- [11] Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirol* 1998;41(4-5):158-62.
- [12] Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, *et al.* Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256(14):1904-8.
- [13] Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35(2):216-20.
- [14] Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289(8):1008-11.
- [15] Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55-60.
- [16] Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Engele H, Rosegger H, Folsch B, *et al.* Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: a 5-y study. *Scand J Infect Dis* 2000;32(2):137-42.
- [17] Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146(2):194-7.
- [18] Neto EC, Rubin R, Schulte J, Giugliani R. Newborn screening for congenital infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 2004;10(6):1068-73.
- [19] Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001;8(3):119-24.

- [20] Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33(4):364-6.
- [21] Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, *et al.* Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):782-5.
- [22] Adler SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(12):1105-6.
- [23] Gambarotto K, Ranger-Rogez S, Aubard Y, Piver P, Duffetelle B, Delpeyroux C, *et al.* [Primary cytomegalovirus infection and pregnant women: epidemiological study on 1,100 women at Limoges]. *Pathol Biol (Paris)* 1997;45(6):453-61.
- [24] Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, *et al.* Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998;14(2):147-52.
- [25] Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infection of pregnancy. *N Engl J Med* 1985;313:1270-4.
- [26] Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, *et al.* Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997;175(4):944-6.
- [27] Horvitz DG, Thompson DJ. A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *J Amer Statist Ass* 1952;47,663-85.
- [28] Yates F. and Grundy P.M. Selection without replacement from within strata with probabilities proportional to size. *J Roy Statist Soc* 1953;15:253-61.
- [29] Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale 2003. 2005.
- [30] de Sarcus B. [Cytomegalovirus infections during pregnancy]. *Presse Med* 1996;25(5):211-2.
- [31] Jouk PS, Cans C, Gratacap-Cavallier B. Cytomegalovirus infections at birth: what frequency?. *Presse Med* 1997;26(6):277.
- [32] Ramsay ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991;66(9):1068-9.
- [33] Istas AS, Demmler GJ, Dobbins JG, Stewart JA. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry. *Clin Infect Dis* 1995;20(3):665-70.
- [34] Dobbins JG, Stewart JA, Demmler GJ. Surveillance of congenital cytomegalovirus disease, 1990-1991. Collaborating Registry Group. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992;41(2):35-9.
- [35] Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162(4):248-53.
- [36] 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 5;326(10):663-7.
- [37] Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21(5):362-77.
- [38] Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306(16):945-9.
- [39] Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(8):590-4.
- [40] Arvin AM, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2004;39(2):233-9.
- [41] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(3):240-6.
- [42] Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145(4):485-91.

- [43] Afssa. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Quel est l'impact en termes de santé publique de la toxoplasmose en France (Dr V. Goulet). 2005 Dec.
- [44] Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Six C, Levy-Bruhl D. La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002 : les données du réseau Rénarub. Bull Epidem Hebd 2004;01:2-3.
- [45] Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. J Perinat Med 2005;33(4):364-6.
- [46] Nance WE, Lim BG, Dodson KM. Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. J Clin Virol 2006;35(2):221-5.
- [47] Nigro G, Adler SP, La TR, Best AM. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005;353(13):1350-62.
- [48] Plotkin SA. Is there a formula for an effective CMV vaccine? J Clin Virol 2002;25 Suppl 2:S13-S21.

ANNEXE 1 : QUESTIONNAIRES ADRESSÉS AUX LABORATOIRES

Epidémiologie des infections maternofoetales dues au cytomegalovirus (CMV) et diagnostiquées en France

A renvoyer au Dr I. Parent, InVS, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex ou à faxer au 01 41 79 68 72

Fiche de notification des cas - FEMMES ENCEINTES - Prélèvements faits entre le [] et le []

Code du Laboratoire déclarant [] Nom du Biologiste : []

Critères de notification : grossesse (si statut gravidique inconnu, femme âgée de 15 à 44 ans) et présence d'au moins 2 des 3 critères suivants

- Index d'avidité des IgG anti-CMV évoquant une infection récente
- Séroconversion en IgG anti-CMV sur 2 prélèvements sanguins distants d'au moins 1 semaine
- Présence dans le sérum d'IgM spécifiques au dessus du seuil de positivité

Réactifs* de détection des IgG : [] des IgM : [] Trousse Avidité des IgG : []

Valeurs seuils pour les IgG : [] pour les IgM : []

Nom et Prénoms de la Patiente	Date de naissance (ou âge)	Médecin ou Service prescripteur et/ou Laboratoire d'origine <small>Nom et adresses complètes Numéro de téléphone</small>	Résultats des sérologies					Indications des sérologies	Conclusion du laboratoire
			Date	Statut gravidique 1 = enceinte ND = information non disponible	Terme de grossesse (SA) ou DDR**	IgG (U/ml, UA/ml si quantitatif)	IgM (+, -, douteux) ***		
[]	[] ou []	[] Tél. : []	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[] ou []	[] Tél. : []	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
[]	[] ou []	[] Tél. : []	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

* Pour chaque technique, préciser le réactif qu'utilise votre laboratoire

** En semaines d'aménorrhée (SA), au moment du prélèvement, ou préciser la date des dernières règles (DDR) si inconnu mentionner NSP (ne sait pas)

*** Préciser si le résultat est positif, négatif ou douteux

Cachet du laboratoire

Epidémiologie des infections maternofoetales dues au cytomegalovirus (CMV) et diagnostiquées en France

A renvoyer au Dr I. Parent, InVS, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex ou à faxer au 01 41 79 68 72

Fiche de notification des cas - INFECTION DU NOUVEAU-NÉ - Prélèvements faits entre le [] et le []

Code du Laboratoire déclarant [] Nom du Biologiste : []

Critères d'inclusion : Présence d'au moins un critère de diagnostic biologique dans les 15 premiers jours de vie (30 premiers jours de vie en cas de fœtopathie) :

- CMV-urie (PCR ou culture) ou présence du virus dans la salive ou le LCR
- Virémie diagnostiquée (culture, PCR ou antigénémie pp65)
- Présence dans le sérum d'IgM spécifiques au dessus du seuil de positivité (si prélèvement fait après 4^{ème} jour de vie)

Médecin ou Service prescripteur et/ou Laboratoire d'origine <small>Nom et adresses complètes Numéro de téléphone</small>	Nom et prénoms de la mère	Nouveau-né - Nom et prénom - Date de naissance - Sexe	Indications du diagnostic	IgM anti-CMV *		Examens Virologiques Positifs	
				Date Prél.	Résultat (+, -, douteux)	Date Prél.	Type de prél. ** Technique
[]	Nom : [] Prénoms : [] Tél. : []	Nom : [] Prénom : [] Né(e) le [] Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]
[]	Nom : [] Prénoms : [] Tél. : []	Nom : [] Prénom : [] Né(e) le [] Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]
[]	Nom : [] Prénoms : [] Tél. : []	Nom : [] Prénom : [] Né(e) le [] Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	[]	[]	[]	[]	[]

* Préciser si le résultat positif, négatif ou douteux

** Préciser si prélèvement d'urines, sang, LCR, salive ou autre et technique : PCR, culture rapide, culture standardisée

Cachet du laboratoire



Epidémiologie des infections maternofoetales dues au cytomégalo virus (CMV) et diagnostiquées en France

A renvoyer au Dr I. Parent, InVS, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex ou à faxer au 01 41 79 68 72

Fiche de notification des cas – INFECTION DU FŒTUS - Prélèvements faits entre le [] et le []

Code du Laboratoire déclarant []

Nom du Biologiste :

Critères de notification : Présence d'au moins un critère de diagnostic biologique

- Détection du génome viral par PCR et/ou culture positive du CMV dans le liquide amniotique (LA) ou le sang fœtal (SF)
- Détection du génome viral par PCR et/ou culture positive du CMV dans un produit d'expulsion ou d'examen fœto-pathologique

Pour chaque cas, compléter le tableau suivant avec l'ensemble des résultats disponibles

Médecin ou service prescripteur et/ou Laboratoire d'origine Noms et adresses complètes Numéro de téléphone	Nom, prénoms de la mère	Issue de grossesse* (ITG ou MFIU)	Terme de grossesse (SA)	Indications du diagnostic prénatal	Prélèvements positifs** et techniques utilisées***	
					Date Prél.	Type de Prél. et Technique
..... Tél. : []				[]	PCR <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/>
..... Tél. : []				[]	PCR <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/>
..... Tél. : []				[]	PCR <input type="checkbox"/> CS <input type="checkbox"/> CR <input type="checkbox"/>

* ITG : interruption thérapeutique de grossesse MFIU : mort fœtale in utero
 ** Préciser si prélèvement de liquide amniotique (LA), sang fœtal (SF) ou autres
 *** Préciser si technique de culture rapide (CR), culture standard (CS), PCR

Cachet du laboratoire



Epidémiologie des infections maternofoetales dues au cytomégalo virus (CMV) et diagnostiquées en France

A renvoyer au Dr I. Parent, InVS, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex ou à faxer au 01 41 79 68 72

Fiche Laboratoire Individuelle - FEMME ENCEINTE

Code du Laboratoire déclarant []

Nom et adresse du laboratoire déclarant :

CP : [] Ville :

Nom et prénom de la patiente :

Date de naissance : [] ou âge : []

Nom du Biologiste :

Adresse du laboratoire :

CP : [] Ville :

Réactifs* de détection des IgG : des IgM : Trousse Avidité des IgG :

Valeurs seuils pour les IgG : pour les IgM :

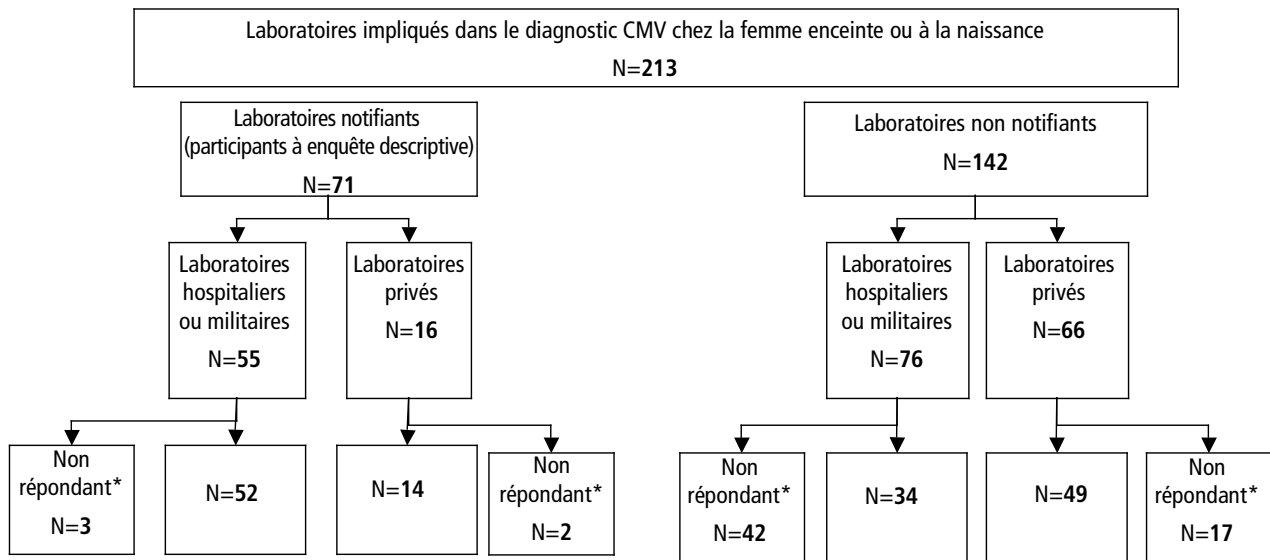
Compléter le tableau suivant avec l'ensemble des résultats sérologiques disponibles sur la patiente, y compris au cours de la période précédant la grossesse

Médecin ou service prescripteur Nom et adresses complètes Numéro de téléphone	Résultats des sérologies			Statut gravidique 1 = enceinte 2 = non enceinte ND = information non disponible	Si enceinte Terme de grossesse (SA) ou DDR ***	Conclusion
	Date	IgG (UI/ml, UA/ml si quantitatif)	IgM **			
..... Tél. : []	[]					
..... Tél. : []	[]					
..... Tél. : []	[]					
..... Tél. : []	[]					

* pour chaque technique, préciser le réactif qu'utilise votre laboratoire
 ** préciser si le résultat positif, négatif ou douteux
 *** en semaines d'aménorrhée, au moment du prélèvement, ou date des dernières règles, si inconnu mentionner NSP (ne sait pas)

Cachet du laboratoire

ANNEXE 3 : BASE DE SONDAGE DES LABORATOIRES POUR L'ENQUÊTE D'ACTIVITÉ GLOBALE



*Dossiers non renvoyés ou inexploitable ou refus de participation

ANNEXE 4 : LETTRES D'INFORMATIONS AUX MÈRES

En cas de notification d'une infection maternelle par le laboratoire

Madame,

Vous avez bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-cytomégalovirus (CMV) alors que vous étiez enceinte. C'est pourquoi, dans le cadre d'une enquête épidémiologique sur les infections à CMV qui surviennent chez les femmes enceintes, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a sollicité votre médecin pour remplir une fiche d'enquête vous concernant.

Cette enquête a pour but de mieux connaître l'ampleur des infections maternelles et congénitales à CMV en France, de décrire le devenir des grossesses et les pratiques actuelles en matière de dépistage, de diagnostics de laboratoire, de prise en charge des suspicions d'infection.

La fiche d'enquête recueille des renseignements socio-démographiques, des informations sur le déroulement de votre dernière grossesse et son issue, et relève les résultats des différents examens qui ont été pratiqués pour le cytomégalovirus au cours de votre grossesse. Les informations recueillies seront réceptionnées à l'InVS par le médecin en charge du projet et la confidentialité de ces données est garantie par le secret médical.

Les informations seront rendues anonymes avant d'être saisies dans une base de données informatique et toutes les données directement nominatives figurant sur la fiche seront retirées ou effacées.

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés complétée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, vous garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant ainsi qu'un droit d'opposition. Ce droit peut être exercé auprès du responsable de la mise en œuvre de l'étude, Dr Isabelle Parent du Châtelet, Institut de veille sanitaire, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, téléphone : 01 41 79 67 41.

Aucune saisie informatique de données vous concernant ne sera réalisée dans les 15 jours qui suivent l'envoi de ce courrier. Passé ce délai et si vous n'avez pas manifesté un refus de participer à cette étude, l'InVS procédera à l'informatisation de ces données (rendues anonymes préalablement).

Nous vous remercions pour l'attention que vous avez portée à cette note d'information.

En cas de notification d'une infection congénitale par le laboratoire

Madame,

Un diagnostic d'infection à cytomégalovirus (CMV) a été posé au cours ou au décours de votre dernière grossesse. C'est pourquoi, dans le cadre d'une enquête épidémiologique sur les infections à CMV qui surviennent chez les femmes enceintes, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a sollicité votre médecin pour remplir une fiche d'enquête vous concernant.

Cette enquête a pour but de mieux connaître l'ampleur des infections maternelles et congénitales à CMV en France, de décrire le devenir des grossesses et les pratiques actuelles en matière de dépistage, de diagnostics de laboratoire, de prise en charge des suspicions d'infection.

La fiche d'enquête recueille des renseignements socio-démographiques, des informations sur le déroulement de votre dernière grossesse et son issue, et relève les résultats des différents examens qui ont été pratiqués pour le cytomégalovirus au cours de votre grossesse. Les informations recueillies seront réceptionnées à l'InVS par le médecin en charge du projet et la confidentialité de ces données est garantie par le secret médical.

Les informations seront rendues anonymes avant d'être saisies dans une base de données informatique et toutes les données directement nominatives figurant sur la fiche seront retirées ou effacées.

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés complétée par la loi n° 94-548 du 1^{er} juillet 1994 relative au traitement de données nominatives ayant pour fin la recherche dans le domaine de la santé, vous garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant ainsi qu'un droit d'opposition. Ce droit peut être exercé auprès du responsable de la mise en œuvre de l'étude, Dr Isabelle Parent du Châtelet, Institut de veille sanitaire, 12 rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, téléphone : 01 41 79 67 41.

Aucune saisie informatique de données vous concernant ne sera réalisée dans les 15 jours qui suivent l'envoi de ce courrier. Passé ce délai et si vous n'avez pas manifesté un refus de participer à cette étude, l'InVS procédera à l'informatisation de ces données (qui auront été rendues anonymes préalablement).

Nous vous remercions pour l'attention que vous avez portée à cette note d'information.

ANNEXE 6 : DÉTAIL DES CALCULS DES TAUX D'INCIDENCE DES INFECTIONS CONGÉNITALES ET MATERNELLES À CMV

	Notifiants		Non notifiants		Total observé (échantillon)	Estimation annuelle Hospitaliers + militaires	Estimation annuelle privés	Estimation annuelle Total	Variance estimée Hospitaliers	Variance estimée Notifiants privés	Variance estimée non notifiants hospitaliers	Variance estimée non notifiants privés	Variance du total	IC 95%	
	Hospitaliers + militaires	privés	Hospitaliers + militaires	privés										Borne Inf	Borne Sup
N	55	16	76	66	213										
n (répondants)	52	14	34	49	149										
Poids de sondage	4,23	4,57	8,94	5,39											
$N_h \cdot (N_h - n_h) / n_h$	3	2	94	23	122										
estimation du nombre total de diagnostics posés par les laboratoires	6394	6293	755	4952	18394										
IgM	386	237	37	150	810	33802	55448	89250	1841,51	19307,08	46,17	222,38	59400	3378	4333
IgM+	413	192	0	12	617	1984	1892	3865							
Diagnostic anténatal +	20	3	0	0	23	1747	942	2690	45,16	16,00	0,00	0,00	180	72	125
NN PCR	1013	718	51	0	1782	4742	3282	8024	18,66	856,00	0,08	0,00	2024	149	326
NN PCR +	27	25	1	0	53	123	114	237							
Estimation du nombre total d'infections congénitales détectées															
Diagnostic anténatal +	19	3			22	80	14	94						74	114
Diagnostic chez le nouveau-né	20				40	91	91	183						131	235
Total (Incidence)	39	23			62	172	105	277						204	349
Estimation du nombre total d'infections congénitales pour lesquelles une primo infection maternelle a été détectée															
Diagnostic anténatal +	12	1			13	51	5	55						45	66
Diagnostic chez le nouveau-né	4	8			12	18	37	55						35	74
Total (Incidence)	16	9			25	69	41	110						80	140
Estimation du nombre total d'infections congénitales pour lesquelles une réinfection maternelle a été détectée															
Diagnostic anténatal +	1	0			1	4	0	4						4	5
Diagnostic chez le nouveau-né	2	1			3	9	5	14						11	17
Total (Incidence)	3	1			4	13	5	18						14	22
Estimation du nombre total d'infections congénitales pour lesquelles aucune infection maternelle n'a été détectée															
Diagnostic anténatal +	6	2			8	25	9	35						19	44
Diagnostic chez le nouveau-né	14	11			25	64	50	114						85	144
Total (Incidence)	20	13			33	89	59	149						104	187
Estimation du nombre total d'infections congénitales détectées (Interruptions de grossesse exclues)															
Diagnostic anténatal +	6	1			7	25	5	30						23	37
Diagnostic chez le nouveau-né	20	20			40	91	91	183						131	235
Total (Incidence)	26	21			47	117	96	213						154	271
Estimation du nombre total de primo-infections maternelles à CMV indépendamment de l'existence d'une transmission fœtale															
Primo-infection certaine notifiée (IgM+)	46	39			85	234	311	545						490	600
Primo-infection possible notifiée (IgM+)	3	23			26	15	184	199						172	226
Total confirmé + possible	49	62			111	249	495	744						662	826
Estimation du nombre total de nouveau-nés infectés et asymptomatiques à la naissance															
Diagnostic chez le nouveau-né	5	5			10	23	23	46						33	59
Estimation du nombre de nouveau-nés ou de fœtus infectés et asymptomatiques															
Diagnostic anténatal +	6	1			7	25	5	30						23	37
Diagnostic chez le nouveau-né	5	5			10	23	23	46						33	59
Total (Incidence)	11	6			17	48	27	76						56	95
Estimation du nombre total de nouveau-nés infectés et asymptomatiques ou pour lesquels des anomalies échographiques ont été détectées															
Diagnostic chez le nouveau-né	5	7			12	23	32	55						37	72
Estimation du nombre de nouveau-nés ou de fœtus infectés et asymptomatiques ou pour lesquels des anomalies échographiques ont été détectées															
Diagnostic anténatal +	10	3			13	42	14	56						42	70
Diagnostic chez le nouveau-né	5	5			10	23	23	46						33	59
Total (Incidence)	15	8			23	65	37	102						74	129

ANNEXE 7 : LISTE DES LABORATOIRES AYANT PARTICIPÉ À L'ENQUÊTE

Laboratoires notifiants

CH BOURG-EN-BRESSE, 01 ; LABM NIVELON, BELLERIVE-SUR-ALLIER, 03 ; CENTRE DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS, MANOSQUE, 04 ; CH PASTEUR, NICE, 06 ; CH CHARLEVILLE-MÉZIÈRES, 08 ; CH TROYES, 10 ; HÔPITAL DE LA TIMONE, MARSEILLE, 13 ; CHU CLEMENCEAU, CAEN, 14 ; HÔPITAL DU BOCAGE, DIJON, 21 ; HOSPITAL ST-JACQUES, BESANÇON CEDEX, 25 ; CHU, BREST, 29 ; CHU PURPAN, TOULOUSE, 31 ; CH PELLEGRIN, BORDEAUX, 33 ; CH ST-ÉLOI, MONTPELLIER, 34 ; CHU, RENNES, 35 ; LABM CHERPI-GAILLIOT, FOUGERES, 35 ; LABM LESCAROUX-CAMENEN-JAMET, CHATEAUROUX, 36 ; CHR BRETONNEAU, TOURS, 37 ; CHRU MICHALLON, GRENOBLE, 38 ; CHU - HÔPITAL NORD, SAINT-ÉTIENNE CEDEX 2, 42 ; CHR HÔTEL DIEU, NANTES, 44 ; CHU ANGERS, 49 ; CHU ROBERT DEBRÉ, REIMS, 51 ; CHU BRABOIS, VANDŒUVRE-LES-NANCY, 54 ; LABM SCM BIOLOR, NANCY, 54 ; LABM THOUVENIN-GONTHIER, TOUL, 54 ; MATERNITÉ RÉGIONALE A. PINARD, NANCY, 54 ; CH, FORBACH, 57 ; CHR, THIONVILLE, 57 ; LABM STAHL-KUNTZEL, METZ, 57 ; CH DOUAI, 59 ; CHR, LILLE, 59 ; HÔPITAL SAINT-VINCENT-DE-PAUL, LILLE, 59 ; INSTITUT PASTEUR DE LILLE, LILLE, 59 ; LABM LEPELIER-BAUDEN-GRISARD, FLERS, 61 ; CH, BOULOGNE-SUR-MER, 62 ; CHRU HÔPITAL ST-JACQUES, CLERMONT-FERRAND, 63 ; CH, BAYONNE, 64 ; UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR, STRASBOURG, 67 ; LABM MARCEL MÉRIEUX, LYON, 69 ; LABM ORFEUVRE, LYON, 69 ; UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD, LYON, 69 ; CHU LARIBOISIÈRE, PARIS, 75 ; HÔPITAL BICHAT CL. BERNARD, PARIS, 75 ; HÔPITAL NECKER ENFANTS MALADES, PARIS, 75 ; HÔPITAL PITIÉ SALPÊTRIÈRE, PARIS, 75 ; HÔPITAL ST-VINCENT-DE-PAUL, PARIS, 75 ; INSTITUT DE PUÉRICULTURE, PARIS, 75 ; NOTRE DAME DU BON SECOURS, PARIS, 75 ; CHU CHARLES NICOLLE, ROUEN, 76 ; HÔPITAL JACQUES MONOD, LE HAVRE, 76 ; LABM MORNET, NIORT, 79 ; HÔPITAL SUD, AMIENS, 80 ; CHIC CASTRES MAZAMET, CASTRES, 81 ; CITÉ HOSPITALIÈRE LA MILETRIE, POITIERS, 86 ; LABM PAYARD ET GRAU, POITIERS, 86 ; CHRU DUPUYTREN, LIMOGES, 87 ; CH ÉPINAL, 88 ; CH DOURDAN, 91 ; LABM CHAMPAGNAT DESMOULINS, PALAISEAU, 91 ; HÔPITAL ANTOINE BÉCLÈRE, CLAMART, 92 ; HÔPITAL JEAN VERDIER, BONDY, 93 ; CHU DE BICÊTRE, LE KREMLIN-BICÊTRE, 94 ; HIA DES ARMÉES BÉGIN, SAINT-MANDÉ, 94 ; HÔPITAL HENRI MONDOR, CRÉTEIL, 94 ; HÔPITAL INTERCOMMUNAL, CRÉTEIL, 94 ; LABM LCL, IVRY-SUR-SEINE, 94 ; CH GONESSE, 95 ; CH VICTOR DUPOUY, ARGENTEUIL, 95 ; LABM PASTEUR CERBA, ST-OUEN-L'AUMÔNE, 95.

Laboratoires ayant contribué à l'enquête d'activités

CH LAON, 02 ; CH SAINT-QUENTIN, 02 ; LABM-COEZ ROSSI, SISTERON, 04 ; SCM MONGE, CHARLEVILLE MÉZIÈRES, 08 ; DYNALAB SELCA, TROYES, 10 ; CH DU PAYS D'AIX, AIX-EN-PROVENCE, 13 ; CHG, SALON-DE-PROVENCE, 13 ; LABM-EVANGELISTA, CHATEAURENARD, 13 ; CH BASTIA CEDEX, 20 ; LABM-COLONNA D'ISTRIA DE CINARCA, AJACCIO, 20 ; LABM-CASTEL, GUINGAMP, 22 ; CHG, GUÉRET, 23 ; CHIC EURE SEINE, ÉVREUX, 27 ; LABM-CHAUVIN, ÉPERNON, 28 ; LABM FADAT MALLET, CHARTRES, 28 ; LABM-MORVAN, MAINTENON, 28 ; CHI DE CORNOUAILLE, CONCARNEAU, 29 ; LABM GUESNIER - LE FAUCHEUX, SAINT-POL-DE-LÉON, 29 ; LABM-RUFFIE, BORDEAUX, 33 ; LABM-BRESSY BLACHON, PÉZENAS, 34 ; LABM-DASPREMONT, BRUZ, 35 ; LABM-PATTON, RENNES, 35 ; LABM-BOUSCHON FERNANDEZ, MONTBRISON, 42 ; LABM-MICOL MARTIN, SAINT-CHAMOND, 42 ; CH DEZARNAULDS, GIEN, 45 ; SELARL MEDIBIO, MONTARGIS, 45 ; CH LOUIS PASTEUR, CHERBOURG, 50 ; SCP DU LABORATOIRE ROQUILLY MORVAN, SAINT-LO, 50 ; LABM-SCHMIT - BODENREIDER, MAYENNE, 53 ; CH SAINT-NICOLAS, VERDUN, 55 ; LABM-VARIN DUMUR, BAR-LE-DUC, 55 ; LABM-BONNET, VANNES, 56 ; LABM-DEMAZURE, BAUD, 56 ; LABM-PESSSEL, PONTIVY, 56 ; HIA LEGOUEST, METZ ARMÉES, 57 ; LABM-DORY, SARREGUEMINES, 57 ; LABM-FERRAND JANKOVIC RAKOVER, NEVERS, 58 ; CH VALENCIENNES, 59 ; LABM-ARTUS - DAUCHY - GOUDAERT, CAMBRAI, 59 ; LABM-FICHEUX, DUNKERQUE, 59 ; LABM-SAINT MÉDARD, CREIL, 60 ; LABM-EUGÈNE ET CAMPET, ARGENTAN, 61 ; CH ARRAS, 62 ; CH PAU CEDEX, 64 ; CH HAGUENAU, 67 ; LABM-DE MUNDOLSHEIM, MUNDOLSHEIM, 67 ; LABM-LARTAUD, SAINT-JEAN-D'ARDIÈRES, 69 ; CH LE MANS, 72 ; LABM-SEL 3BJLM, BASSENS, 73 ; HIA DU VAL-DE-GRACE, PARIS CEDEX 05, 75 ; CH SAINT-ANTOINE, PARIS, 75 ; LABM-COHEN - SPONTINI, PARIS, 75 ; LABM-DENIS - SKIADA, PARIS, 75 ; CH LAGNY-SUR-MARNE, 77 ; CH MEAUX CEDEX, 77 ; LABM-ROSTOKER, BUSSY-ST-GEORGES, 77 ; CH FONT-PRÉ, TOULON, 83 ; CH HENRI DUFFAUT, AVIGNON, 84 ; CHD, LA-ROCHE-SUR-YON CEDEX, 85 ; LABM-GRILLET CHARBIT, TONNERRE, 89 ; CH GÉNÉRAL, BELFORT, 90 ; LABM-AYMARD, CORBEIL-ESSONNES, 91 ; LABM-DES IRIS, RIS ORANGIS, 91 ; LABM-GRANDVAL-DEFECQUES, MENNECY, 91 ; LABM-GUICHEN, CHILLY-MAZARIN, 91 ; LABM-JOHAIS, VIGNEUX-SUR-SEINE, 91 ; LABM-ZINS BAR, SAINT-MICHEL-SUR-ORGE, 91 ; HIA PERCY, CLAMART, 92 ; CH FOCH, SURESNES, 92 ; LABM-DESTRÉE, ISSY-LES-MOULINEAUX, 92 ; LABM-GOMEZ, RUEIL-MALMAISON, 92 ; LABM-OLIVIER, ASNIÈRES, 92 ; CHG, AULNAY-SOUS-BOIS, 93 ; CH AVICENNE, BOBIGNY CEDEX, 93 ; CH DE VILLE ÉVRARD, NEUILLY-SUR-MARNE, 93 ; LABM-BOADAS JOURNO, LES LILAS, 93 ; HÔPITAL NATIONAL SAINT-MAURICE CEDEX, 94 ; LABM-SAINT-MAURICE, SAINT-MAURICE, 94 ; CH RENÉ DUBOIS, PONTOISE, 95 ; LABM-BICHON-DANON, SANNOIS, 95 ; LABM-DURAND, SAINT-BRICE-SOUS-FORET, 95 ; LABM SAINT-ANDRÉ, PONTOISE, 95.

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

I. Parent du Châtelet

L'importance des infections maternelles et congénitales à CMV est peu documentée en France. Entre novembre 2004 et janvier 2005, une enquête nationale prospective a été conduite afin d'estimer l'incidence des infections maternelles à CMV et des infections transmises au fœtus et détectées pendant la grossesse ou à la naissance. Elle visait également à décrire les contextes clinique et biologique qui ont conduit les cliniciens à réaliser la recherche de l'infection à CMV.

En 2003, une première enquête avait montré que la mesure de l'index d'avidité des IgG était réalisée chez 98 % des femmes enceintes chez lesquelles étaient détectées des IgM spécifiques, en vue de mieux dater la primo-infection. Tous les laboratoires réalisant les tests d'avidité ou la recherche directe du virus en France ont fourni des données agrégées sur les diagnostics d'infections à CMV posés chez des femmes enceintes, les fœtus ou les nouveau-nés au cours de la période d'étude. Une notification systématique des cas était faite par un sous-échantillon de laboratoires puis les données démographiques et cliniques étaient collectées auprès des cliniciens. Afin d'estimer l'incidence annuelle, nous avons pris en compte les nouveaux cas diagnostiqués et notifiés par les laboratoires du sous-échantillon et la proportion de ces cas sur l'ensemble des diagnostics posés en France.

Un total de 75 infections congénitales ont été identifiées à travers les notifications des laboratoires. Parmi elles, 21 étaient symptomatiques (8 confirmées à l'examen anatomopathologique et 13 par l'examen clinique des nouveau-nés) et des anomalies échographiques ont été détectées pendant la grossesse pour 70 % de ces cas. Le nombre annuel d'infections congénitales détectées pendant la grossesse ou à la naissance a été estimé à 277 [IC 95 % : 204-349]. Parmi ces cas, 30 [IC 95 % : 23-37] ont conduit à des interruptions de grossesse avec examen anatomopathologique anormal et 46 [IC 95 % : 33-59] à la naissance d'enfants symptomatiques ce qui correspond à un taux d'incidence de 6 nouveau-nés atteints pour 100 000 naissances vivantes [IC 95 % : 4-8]. Sur la période d'étude, 110 primo-infections maternelles (PIM) ont été identifiées, la plupart d'entre elles (73 %) suite à un dépistage sérologique systématique. Le nombre annuel des PIM diagnostiquées en France a été estimé à 545 [IC 95 % : 490-600].

L'enquête a mis en évidence une diversité des pratiques dans le suivi des PIM et la pratique de l'amniocentèse. Cependant nos résultats permettent d'estimer que la plupart des infections congénitales symptomatiques sont détectées en France pendant la grossesse ou à la naissance. Les données de l'enquête, avec des données complémentaires sur le suivi des nouveau-nés infectés seraient utiles pour compléter l'analyse de l'intérêt du dépistage maternel et/ou néonatal systématique en France.

Survey on congenital CMV infections detected during pregnancy or at birth in metropolitan France

I. Parent du Châtelet

The disease burden of maternal and congenital CMV infection is scarcely documented in France. From November 2004 to January 2005, a national prospective laboratory based study was undertaken to estimate the incidence of CMV maternal infections and infections acquired by fetuses and diagnosed during pregnancy or at birth and to describe clinical or biological features that led the clinicians to request CMV testing.

In 2003, a preliminary study showed that IgG avidity index testing is performed in 98% of pregnant women with positive CMV IgM, in order to date the primary infection. All French laboratories performing IgG avidity and/or virus detection were asked to provide aggregated data on results indicating a CMV infection in pregnant women, fetuses or neonates during the study period. Case-based notifications were done by a sub-sample of laboratories and demographic and clinical data were secondarily collected from clinicians. For annual incidence estimation, we took into account the number of cases newly diagnosed and captured by the sub-sample of laboratories, and the proportion of these cases among the overall number of diagnoses performed in France.

Seventy five congenital infections were identified through the laboratory notifications. Twenty-one cases were symptomatic (8 confirmed by foetal pathologic examination and 13 by clinical symptoms in neonates) and ultrasound abnormalities were detected during pregnancy in 70% of these cases. The annual incidence of congenital infections diagnosed during pregnancy or at birth was estimated at 277 cases [CI 95%:204-349]. Among them 30 [CI 95%:23-37] led to pregnancy terminations with pathologic examinations and 46 [CI 95%:33-59] to symptomatic CMV infected newborns at risk of sequelae corresponding to an incidence rate of 6 per 100 000 live births [CI 95%:4-8]. A total of 110 primary maternal infections were identified. Most of them (73%) were diagnosed through a systematic maternal screening. The annual incidence of primary maternal infections diagnosed during pregnancy was estimated at 545 cases [CI 95%:490-600].

The study underlined a diversity of the practices regarding maternal infection follow-up and antenatal diagnosis. However, our results allow estimating that most of the symptomatic CMV congenital infections that occur in France are diagnosed during pregnancy or at birth. These data, with additional data on clinical follow up of infected newborns would be useful to complete the analysis of the relevance of systematic screening in pregnant women and/or newborns in France.

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

<http://www.invs.sante.fr>

ISSN:1956-6956

ISBN : 978-2-11-097116-6

Imprimé par France Repro

Tirage : 200 exemplaires

Réalisé par DIADEIS-Paris

Dépôt légal : décembre 2007