



**ÉVALUATION DE L'INTÉRÊT DU  
DÉPISTAGE DE L'INFECTION À  
CYTOMÉGALOVIRUS CHEZ LA FEMME  
ENCEINTE EN FRANCE**

**Septembre 2004**

**Service évaluation technologique  
Service évaluation économique**

Septembre 2004

## Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France

### **AVANT-PROPOS**

La médecine connaît un développement accéléré de nouvelles technologies, à visée préventive, diagnostique et thérapeutique, qui conduisent les décideurs de santé et les praticiens à faire des choix et à établir des stratégies, en fonction de critères de sécurité, d'efficacité et d'utilité.

L'Anaes (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) évalue ces différentes stratégies, réalise une synthèse des informations disponibles et diffuse ses conclusions à l'ensemble des partenaires de santé. Son rôle consiste à apporter une aide à la décision, qu'elle soit individuelle ou collective, pour :

- éclairer les pouvoirs publics sur l'état des connaissances scientifiques, leur implication médicale, organisationnelle ou économique et leur incidence en matière de santé publique ;
- aider les établissements de soins à répondre au mieux aux besoins des patients dans le but d'améliorer la qualité des soins ;
- aider les professionnels de santé à élaborer et à mettre en pratique les meilleures stratégies préventives, diagnostiques et thérapeutiques selon les critères requis.

Ce document répond à cette mission. Les informations qui y sont contenues ont été élaborées dans un souci de rigueur, en toute indépendance, et sont issues tant de la revue de la littérature internationale que de la consultation d'experts dans le cadre d'une étude d'évaluation technologique et d'évaluation économique.

Alain COULOMB  
Directeur général

## **SYNTHÈSE ET PERSPECTIVES**

---

### **I. INTRODUCTION**

L'infection à cytomégalovirus (CMV) de la femme enceinte peut être responsable d'infection congénitale pouvant se compliquer dans certains cas de séquelles potentiellement graves. L'opportunité du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte fait l'objet de controverses en raison de la fréquence des formes asymptomatiques, de la difficulté d'établir le pronostic fœtal, de l'absence de traitement préventif et curatif de l'infection. Malgré l'absence de recommandations nationales, ce dépistage est de plus en plus fréquemment prescrit, dans une optique de diagnostic prénatal avec discussion d'une interruption médicale de grossesse le cas échéant. C'est dans ce contexte que l'Anaes a été saisie par la Direction générale de la santé (DGS), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et la Société de pathologie infectieuse de langue française (Spilf), pour que soit évaluée la pertinence d'un dépistage sérologique du CMV pendant la grossesse. L'objectif de ce dépistage prénatal serait de diminuer l'incidence des complications graves chez l'enfant infecté. Il pose alors la question de l'augmentation du nombre d'amniocentèses et d'interruptions médicales de grossesse. L'étude n'avait pas pour objet d'évaluer la prise en charge des femmes ayant eu un diagnostic de séroconversion (prise en charge obstétricale et allaitement) ni d'évaluer le dépistage de l'infection néonatale.

### **II. MÉTHODE**

L'évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte a été menée à partir des critères définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et a reposé sur l'analyse critique de la littérature de langue anglaise et française ainsi que sur l'avis d'experts. L'analyse de la littérature a été réalisée par l'Institut de Santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped, université Victor-Ségalen Bordeaux 2 - Bordeaux) ; elle a été soumise à un groupe de travail constitué de 17 experts proposés par les sociétés savantes concernées. Les conclusions et perspectives ont été soumises au groupe de travail et à un groupe de lecture constitué de 29 experts et professionnels.

### **III. RÉSULTATS**

#### **I.1. L'histoire naturelle de la maladie n'est pas complètement connue**

L'infection à CMV chez la femme enceinte peut résulter d'une primo-infection ou d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation virale). La symptomatologie clinique chez l'adulte n'est pas spécifique ; le diagnostic sérologique de la primo-infection maternelle est possible. Suite à une infection fœtale, le nouveau-né peut être symptomatique ou non, et présenter ou non des séquelles neurologiques. Des séquelles sensorielles (visuelles et auditives) peuvent apparaître des mois ou des années après la naissance. La fréquence et la gravité de l'infection fœtale suite à une infection maternelle secondaire sont mal documentées.

## **I.2. Certaines données épidémiologiques concernant l'ampleur du problème de l'infection congénitale à CMV sont incomplètes**

Trois études françaises montrent que 43,5 à 51,5 % des femmes enceintes sont séronégatives et que 0,6 à 1,4 % des femmes enceintes font une primo-infection à CMV, données proches de celles des autres pays développés. Les infections maternelles secondaires existent mais leur incidence reste mal documentée. Dix études internationales permettent d'estimer le taux de transmission materno-foetale mais elles présentent des limites méthodologiques. Seule une étude française est disponible où le taux de transmission après primo-infection maternelle était de 47,4 % [IC 95 % : 24,5-71,1]. La prévalence néonatale de l'infection à CMV n'est pas connue en France ; elle est estimée à 0,5 % dans les pays industrialisés. La mortalité postnatale due à l'infection à CMV varie de 0 à 4,7 %. La fréquence et la gravité des séquelles sont mal documentées, en particulier les séquelles à long terme. Elles sont plus graves en cas d'infection congénitale symptomatique (6,2 à 24,3 % des cas [IC 95 % : 1,7-27,2]) : 25,0 % [IC 95 % : 3,2-65,1] à 43,7 % [IC 95 % : 31,4-56,7] de séquelles sévères chez les nouveau-nés symptomatiques contre 8,6 % [IC 95 % : 0-17,8] chez les nouveau-nés asymptomatiques.

L'ampleur des complications à long terme suite à une transmission à l'enfant lors de primo-infection ou d'infection secondaire est mal connue, en particulier dans le cadre des infections asymptomatiques à la naissance.

## **I.3. Des facteurs de risque associés à l'infection maternelle à CMV ont été identifiés**

Des facteurs associés à une prévalence plus élevée de l'infection congénitale à CMV ont été identifiés mais ils sont peu spécifiques et peu prédictifs : âge jeune et/ou célibataire lors de la première grossesse, niveau socio-économique bas. La séroprévalence maternelle du CMV augmente avec l'âge maternel et la parité. Des études menées aux États-Unis ont montré que le personnel de crèche et de garderie d'enfants avait un risque de séroconversion plus élevé. Mais le rôle de la profession comme facteur de risque d'infection congénitale à CMV n'a pas été démontré.

## **I.4. Tests de détection de l'infection à CMV chez la femme enceinte**

Des tests Elisa sont disponibles pour rechercher les IgG et les IgM anti-CMV, mais il n'existe pas de test de référence et l'évaluation de leurs performances (sensibilité, spécificité) est difficile : elles sont variables selon les tests. Ces tests permettent de préciser le statut sérologique de la femme enceinte (recherche d'anticorps IgG anti-CMV) ou d'appuyer le diagnostic d'infection maternelle récente inférieure à 3 mois (recherche d'IgM anti-CMV, comparaison des sérologies lors de deux prélèvements successifs, mesure de l'avidité des IgG en cas de positivité des IgM). Il serait possible d'établir la date (ancienne ou récente) de la primo-infection dans 75 à 80 % des cas (avis d'experts) mais il est difficile voire impossible de faire le diagnostic d'infection secondaire. Ces tests sont simples de réalisation mais l'absence de standardisation et la variabilité des résultats en fonction de la date de l'infection maternelle rendent l'interprétation difficile. Ces tests sont non invasifs pour la mère.

## **I.5. Les interventions possibles suite à un dépistage sont limitées ou non consensuelles**

Il n'existe pas de traitement préventif ou curatif de l'infection à CMV, la prise en charge en cas de séroconversion maternelle n'est pas consensuelle et l'estimation du pronostic de l'infection fœtale est difficile.

### **III.1.1. Mesures de prévention primaire**

Il n'existe pas de vaccin qui permette de prévenir l'infection à CMV chez la femme séronégative. Des mesures d'hygiène sont recommandées aux États-Unis et en France par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHP), mais en France, l'évaluation de leur faisabilité et de leur efficacité n'a pas été publiée.

### **III.1.2. Prise en charge en cas de diagnostic d'infection maternelle à CMV**

La prise en charge en cas d'infection maternelle doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire ou dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Aujourd'hui ce diagnostic pose essentiellement la question de pratiquer une interruption médicale de grossesse (IMG) qui peut être réalisée quel que soit l'âge gestationnel si le fœtus est atteint d'une affection d'une particulière gravité. Deux stratégies de prise en charge sont possibles.

- Amniocentèse suivie d'une surveillance échographique si la grossesse est poursuivie :
  - la recherche du CMV dans le liquide amniotique devrait associer culture virale et PCR (*polymerase chain reaction*) (avis d'experts) ; mais en 2004 aucune trousse n'est commercialisée, les performances de ces tests sont variables et leur interprétation par des biologistes non spécialisés peut être difficile ; l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche estimé de 0,5 à 1% selon l'expérience de l'opérateur. La ponction du sang fœtal (PSF) n'apporte pas d'information diagnostique supplémentaire et est plus invasive ;
  - l'évaluation du pronostic en cas d'infection fœtale est délicate et repose essentiellement sur la surveillance échographique spécialisée. La mesure de la charge virale dans le liquide amniotique, l'IRM et la PSF sont en cours d'évaluation.
- Surveillance échographique seule :  
l'apparition ou l'aggravation d'anomalies échographiques peuvent être en faveur d'un mauvais pronostic ; mais des séquelles sensorielles peuvent survenir en l'absence d'anomalie échographique. La performance de l'échographie dans le cadre de l'infection fœtale à CMV reste insuffisamment évaluée.

## **I.6. Conséquences potentielles et modalités de mise en œuvre d'un programme de dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte**

Les données issues des deux régimes d'assurance maladie interrogés (Cnamts et Canam) montrent que la pratique du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte tendait à augmenter en France entre 2001 et 2002.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage systématisé nécessiterait une étude de sa faisabilité et de son acceptabilité par la population cible ainsi qu'une évaluation du rapport bénéfice-risque. En France, en 2004, des informations manquent pour faire une modélisation précise (données épidémiologiques, performance des différents tests). Le dépistage sérologique chez la femme enceinte peut conduire à : (i) une anxiété importante, (ii) un nombre accru d'amniocentèses avec le risque de fausse couche (si l'on appliquait à la France une modélisation réalisée par des auteurs anglais, 3750 amniocentèses seraient réalisées et le nombre de fausses couches iatrogènes serait de 19 à 38), (iii) des demandes d'IMG non justifiées (pouvant atteindre, selon la même modélisation, 10 IMG pour une naissance évitée d'enfant présentant des séquelles graves).

Ce dépistage prénatal soulève donc des questions éthiques (interruption de grossesse alors que l'enfant à naître serait sain) et juridiques qui nécessiteraient une réflexion spécifique sur la problématique de l'infection congénitale à CMV.

### **I.7. Évaluation économique**

Il n'existe pas d'évaluation économique de programmes de dépistage du CMV. L'évaluation du coût d'un programme de dépistage n'a pas été réalisée en l'absence d'algorithme consensuel de prise en charge et d'estimation sur l'acceptabilité de l'amniocentèse.

### **I.8. Recommandations existantes**

Aucun pays industrialisé ne recommande le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte. Les évaluations réalisées en France ne sont pas en faveur d'un programme de dépistage du CMV [recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF) en décembre 2002 [<http://www.cngof.asso.fr>] et Inserm en 2003 (Inserm 2003)].

## **IV. CONCLUSIONS**

Dans l'objectif de diminuer la prévalence des infections graves et des séquelles chez l'enfant, le dépistage de l'infection à CMV pourrait être envisagé dans le cadre de deux types d'interventions complémentaires, mais qui, en l'état actuel des connaissances et des techniques, ne peuvent être retenues :

- l'identification des femmes séronégatives pour proposer des mesures de prévention primaire : en l'absence de vaccin disponible, seules les mesures d'hygiène peuvent être proposées, mais elles n'ont pas été évaluées en termes de faisabilité et d'efficacité ;
- le diagnostic prénatal de l'infection fœtale afin d'en évaluer la gravité et le pronostic : en l'absence de traitement prénatal validé, les seules interventions seraient la proposition d'une IMG dans les formes graves ou le suivi néonatal afin de dépister et prendre en charge les séquelles, en particulier chez les enfants asymptomatiques.

Dans ce contexte, le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'est pas justifié en 2004, les critères OMS n'étant pas tous remplis : (i) absence de traitement, (ii) données épidémiologiques incomplètes (infection secondaire, séquelles sensorielles tardives), (iii) performance des tests sérologiques variable, (iv) difficulté d'établir le pronostic (v) prise en charge non

consensuelle, (vi) conséquences négatives du dépistage (anxiété, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, IMG) prédominant sur les risques de déficit ou de séquelle grave.

Pour ces mêmes raisons, un dépistage en préconceptionnel ou ciblé sur la population à risque ne semble pas pertinent (dimension large de la population, incertitudes sur les infections secondaires).

Dans tous les cas, l'information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes (rapport Anaes en cours) et, si un dépistage sérologique a été réalisé, un diagnostic de séroconversion doit conduire à une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Ces conclusions devront être revues dès que seront disponibles une thérapeutique antivirale efficace ou des marqueurs pronostiques de l'atteinte fœtale valides et fiables.

## **V. PERSPECTIVES**

En complément d'une étude épidémiologique initiée par l'InVS en 2004, plusieurs travaux devraient être débutés :

- élaboration de recommandations de bonnes pratiques sur la conduite à tenir en cas de diagnostic de séroconversion (modalités de prise en charge) et en cas de diagnostic d'infection fœtale (évaluation du pronostic) ;
- évaluation des mesures d'hygiène proposées par le CSHP ;
- estimation de la fréquence des déficits et des séquelles à long terme ;
- essais cliniques avec les nouvelles thérapeutiques antivirales ;
- étude des infections secondaires.

Ce texte ainsi que le rapport complet sont téléchargeables gratuitement sur le site de l'Anaes : [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr) rubrique : « Publications »

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé  
Service communication  
2, avenue du Stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX

L'analyse de la littérature et la rédaction de l'argumentaire scientifique ont été réalisées par les membres de l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), université Victor-Ségalen Bordeaux 2 :

- rédaction du rapport : D<sup>r</sup> Céline MOTY et D<sup>r</sup> Valériane LEROY, sous la responsabilité du P<sup>r</sup> Roger SALAMON ;
- recherche bibliographique : M<sup>me</sup> Evelyne MOUILLET.

L'équipe Anaes était composée par :

- D<sup>r</sup> Caroline LATAPY sous la responsabilité du D<sup>r</sup> Bertrand XERRI, responsable du service évaluation technologique ;
- M<sup>lle</sup> Stéphanie BARRE et M<sup>lle</sup> Fabienne MIDY, économistes, sous la direction de M<sup>me</sup> Catherine RUMEAU-PICHON, responsable du service évaluation économique.

Le secrétariat a été effectué par M<sup>me</sup> Sabrina MISSOUR.

## **GROUPE DE TRAVAIL**

D<sup>r</sup> Ségolène AYMÉ, généticienne, PARIS  
D<sup>r</sup> Christine CANS, épidémiologiste, GRENOBLE  
D<sup>r</sup> Charlotte CASPER, pédiatre, TOULOUSE  
P<sup>r</sup> François FREYMUTH, virologue, CAEN  
P<sup>r</sup> François GOFFINET, gynécologue-obstétricien, PARIS  
D<sup>r</sup> Liliane GRANGEOT-KEROS, virologue, CLAMART  
D<sup>r</sup> Christine GUILLERMET-FROMENTIN, pédiatre, BESANÇON  
M<sup>me</sup> Jacqueline HULLIER, sage-femme, CAEN  
D<sup>r</sup> François JACQUEMARD, gynécologue-obstétricien, PARIS  
P<sup>r</sup> Laurent MANDELBROT, gynécologue, PARIS  
D<sup>r</sup> Pascale MARCORELLES, anatomopathologiste, BREST  
P<sup>r</sup> Marie-Caroline MEYOHAS, maladies infectieuses, PARIS  
D<sup>r</sup> Philippe REINERT, pédiatre, CRÉTEIL  
P<sup>r</sup> Dominique SALMON-CERON, maladies infectieuses, PARIS  
M<sup>me</sup> Valérie SEROR, économiste, LE KREMLIN-BICÊTRE  
P<sup>r</sup> Umberto SIMEONI, pédiatre, MARSEILLE  
P<sup>r</sup> Yves VILLE, gynécologue-obstétricien, POISSY

## **GROUPE DE LECTURE**

P<sup>r</sup> Pierre ATLAN, généraliste, PARIS  
P<sup>r</sup> Yannick AUJARD, néonatalogue, PARIS  
D<sup>r</sup> Alexandra BENACHI, gynécologue-obstétricien, PARIS  
M<sup>me</sup> Catherine BERTEVAS, sage-femme, BREST  
D<sup>r</sup> Bettina BESSIERES, fœtopathologiste, PARIS  
D<sup>r</sup> Pierre BETREMIEUX, réanimateur néonatal et pédiatrique, RENNES  
D<sup>r</sup> Dominique BONDEUX, pédiatre, ORLÉANS  
M<sup>me</sup> Marie-France BOUTHET, sage-femme, MIREBEAU  
D<sup>r</sup> Bernard BRANGER, pédiatre, RENNES  
D<sup>r</sup> Martin CHALUMEAU, pédiatre, épidémiologiste, PARIS  
D<sup>r</sup> Jean-Marc COSTA, biologiste, NEUILLY  
P<sup>r</sup> Serge DOUVIER, gynécologue-obstétricien, DIJON  
P<sup>r</sup> Michel DREYFUS, gynécologue-obstétricien, CAEN  
D<sup>r</sup> Catherine FALLET-BIANCO, fœtopathologiste, PARIS  
P<sup>r</sup> Patrice FRANÇOIS, santé publique, GRENOBLE  
P<sup>r</sup> Laurent GUIBAUD, radiologie pédiatrique, LYON  
D<sup>r</sup> Nadine KACET, néonatalogue, LILLE  
P<sup>r</sup> Bruno LANGER, gynécologue-obstétricien, STRASBOURG  
P<sup>r</sup> Pierre LEBON, virologue, PARIS  
P<sup>r</sup> Didier LEMERY, gynécologue-obstétricien, CLERMONT-FERRAND  
D<sup>r</sup> Bruno LEPOUTRE, généraliste, ÉPINAY-SUR-SEINE  
D<sup>r</sup> Marie-Christine MAZERON, virologue, PARIS  
D<sup>r</sup> Isabelle PARENT DU CHATELET, épidémiologiste, SAINT-MAURICE  
M<sup>me</sup> Françoise PEREZ, sage-femme, MONTPELLIER  
P<sup>r</sup> Franck PERROTIN, gynécologue-obstétricien, TOURS  
P<sup>r</sup> Fabrice PIERRE, gynécologue-obstétricien, POITIERS  
P<sup>r</sup> Guy PUTET, pédiatre, LYON  
D<sup>r</sup> Jean SARLANGUE, pédiatre néonatalogie et infection, BORDEAUX  
D<sup>r</sup> Pascale SONIGO, radiologie pédiatrique, PARIS