



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

21 cas d'infections materno-fœtales à CMV à Jeanne De Flandres : était-ce évitable ?

Présentée et soutenue publiquement le 15 septembre 2023 à 16h
Au Pôle Formation
LILLE

Par ALEXANDRA DOGUET

JURY

Président :

Madame le Professeur Véronique HOUFFLIN-DEBARGE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Monsieur le Docteur Gurban BOURDON

Madame le Docteur Mouna LAZREK

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Roxane GIBERT-VANSPRANGHEL

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles- ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AG : Age gestationnel

CC : Corps calleux

CEROG : Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie

CMV : Cytomégalovirus

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens

DAN : Dépistage anténatal

HAS : Haute Autorité de Santé

HEI : Hyperéchogénicité intestinale

IMF : Infection materno-fœtale

IMG : Interruption médicale de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

LA : Liquide Amniotique

MIU : Mort in utero

PIM : Primo-infection maternelle

RCIU : Retard de croissance in utero

SA : Semaines d'Aménorrhée

TSA : Troubles du spectre autistique

VCV : Valaciclovir

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et Méthodes	5
1. Etude rétrospective.	5
2. Elaboration d'une proposition de protocole de dépistage généralisé et de traitement par VCV	6
Résultats	7
1. Etude rétrospective	7
2. Arbres de prise en charge	14
Discussion	19
1. Cohorte	19
2. Questionnement sur le dépistage systématique	22
3. Forces et limites de l'étude	24
Conclusion	25
Références	26
Annexes	28

Résumé

Contexte - Le cytomégalovirus (CMV) est le principal agent responsable d'infection congénitale. Le dépistage actuel n'est pas recommandé mais des preuves récentes d'efficacité du Valaciclovir (VCV) remettent en question cette position.

Objectif - Etudier l'intégralité des recherches de CMV congénitaux dépistés en anténatal au laboratoire du CHU de Lille entre 2015 et 2019 et comparer deux arbres thérapeutiques décisionnels : celui actuel en 2020 et celui hypothétique avec proposition de dépistage et de traitement par VCV.

Résultats - Sur 786 amniocentèses avec recherche de CMV réalisées au CHU de Lille, 21 cas de CMV congénitaux ont été retrouvés. Les signes d'appel qui avaient justifié cette analyse étaient majoritairement des anomalies cérébrales (80,9%), des signes digestifs (52,4%) et des retards de croissance in utero (RCIU) (33%). L'issue de ces grossesses étaient dans 71,4% une interruption médicale de grossesse (IMG) et dans 23,8% des naissances vivantes avec seulement 1 enfant sans séquelle après 5 ans (4.7%).

Nous avons réalisé deux arbres thérapeutiques : le premier décrivant la prise en charge en 2020 du CMV et le second décrivant l'hypothèse d'un dépistage systématique avec proposition de traitement par VCV. Ce dernier a été construit après revue de la littérature et en appliquant les données épidémiologiques à Jeanne de Flandres. Annuellement, il y aurait 3 à 32 cas de CMV congénitaux évitables pour 10700 à 13375 sérologies et 12 à 108 échographies de diagnostic anténatal (DAN) supplémentaires.

Conclusion - Une réflexion sur l'application d'un dépistage généralisé du CMV en anténatal doit donc être menée après étude médico-économique à grande échelle devant la balance coût bénéfice.

Introduction

Le cytomégalo virus (CMV) est le principal agent responsable d'infection congénitale dans les pays développés, avec une prévalence de 0,3% à 1% des naissances (1).

Il s'agit de la première cause de surdité d'origine non génétique (20% de toutes les surdités chez l'enfant) et la première cause de retard neurosensoriel lié à une infection congénitale (2,3). D'après une dernière étude de Keymeulen et al, des troubles du spectre autistique (TSA) ainsi que des troubles de la parole et du langage (même en l'absence de perte auditive) avaient été diagnostiqués plus souvent chez des enfants ayant eu une infection congénitale à CMV que dans la population générale (4).

50% des femmes enceintes ne sont pas immunisées contre le CMV et 0,2 à 2% d'entre elles auront une séroconversion durant leur grossesse (primo-infection maternelle : PIM) (1). D'après les travaux de Chatzakis et al (5) et Enders et al (6), le taux de transmission materno-fœtale serait de 30% au 1^{er} trimestre, et augmenterait avec le terme de la grossesse tandis que le risque de morbidité congénitale grave diminuerait avec le terme.

Son niveau de sévérité est variable : absence de symptômes ou de séquelles à long terme, formes modérées ORL ne pouvant être dépistées en anténatal, formes sévères responsables de syndromes polymalformatifs détectables en échographie prénatale, mort in utéro (MIU) (7).

Plus de 90% des cas d'infection congénitale à CMV symptomatique ne sont pas diagnostiqués à partir de signes cliniques du fait d'un tableau initial fruste (8).

D'après l'étude princeps menée par Shahar-Nissan (9) sur le Valaciclovir (VCV) versus placebo chez 100 patientes, l'utilisation à forte dose du VCV, après primo-infection maternelle, serait efficace pour réduire le taux d'infection fœtale à CMV de 60%. Des résultats similaires ont récemment été mis en évidence par l'étude Avant/Après de Faure-Bardon and al (10) sur 130 patientes parmi 310 et par celle de C. Egloff and co (11) sur 143 patientes.

Jusqu'à récemment, et devant l'absence de traitement disponible, le dépistage systématique de l'infection à CMV en cours de grossesse était encore controversé et non recommandé. Que ce soit en France via la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2015 ou le Collège national des gynécologues et obstétriciens (CNGOF) en 2019, ou aux Etats-Unis en 2018 (Centers for Disease Control and Prevention CDC), il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique du CMV.

La preuve récente de l'efficacité d'une diminution de transmission materno-fœtale grâce au VCV à forte dose remet donc en question le positionnement d'un dépistage généralisé (12). Ainsi, après la réactualisation du JOGC (Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada) en 2022, au Canada, il est recommandé de dépister de manière systématique toutes femmes étant en contact dans leur entourage avec des enfants de moins de 3 ans. Cette décision est néanmoins débattue selon les pays : au Royaume-Uni, le NHS (National Health Service) a maintenu sa position de ne pas dépister en 2022 et en France, il n'y a pas eu de mise à jour récente depuis les travaux du VCV.

Des cohortes historiques d'infections congénitales à CMV existent (13–19). Ainsi, en Ile-de-France, on retrouve 3 grandes séries décrivant les anomalies échographiques retrouvées et les devenir des fœtus.

A l'hôpital Necker (14), à l'hôpital de Poissy (15) et dans les hôpitaux de Bicêtre, Clamart et Foch (16), sur respectivement 82, 73 et 74 cas de CMV congénitaux, 50%, 52% et 45,9% présentent des anomalies échographiques. Ils aboutissent respectivement à 30%, 44% et 70% d'interruptions médicales de grossesse (IMG), 0%, 3% et 0% de mort in utero (MIU) et 70%, 53% et 30% de naissances vivantes.

Ainsi, nous avons voulu effectuer un travail dans l'une des plus grandes maternités de France métropolitaine (la maternité de Jeanne de Flandres à Lille) en analysant les cas de CMV congénitaux diagnostiqués et en évaluant ensuite l'impact hypothétique qu'aurait un passage

à un dépistage systématique du CMV sur nos prises en charge. Nous avons voulu également quantifier le bénéfice ainsi que les inconvénients d'une telle démarche.

Dans un premier temps, nous avons repris à la maternité Jeanne de Flandres à Lille la cohorte d'infections materno-fœtales à CMV diagnostiquées in utero sur la période 2015-2019. Dans un second temps, nous avons analysé les conséquences théoriques qu'aurait eues la mise en place d'un protocole de dépistage généralisé associé à l'utilisation de VCV sur la survenue de ces formes sévères de CMV congénital.

Matériels et Méthodes

1. Etude rétrospective.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au CHU de Lille entre 2015 et 2019 en incluant toutes les demandes de bilan CMV sur liquide amniotique (LA).

Les bilans infectieux comprenant le CMV, réalisés sur LA, comprenaient une PCR systématique et une culture. Ils avaient été validés après présentation au CPDPN (Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal) avec un contexte évocateur plus ou moins franc de CMV congénital. En annexe, sont détaillées les indications d'amniocentèse ayant conduit à la recherche de CMV (cf Tableau 4 – Thèse de Clémence Maigne soutenue le 03/10/2023 pour le diplôme d'état de Docteur en médecine).

Nous en avons par la suite exclu toutes les patientes dont nous n'avions pas les données de suivi ou d'accouchement.

L'intégralité des données des patientes analysées a été recueillie à l'aide des dossiers informatisés depuis les logiciels du CHU de Lille reprenant : les données maternelles, les antécédents obstétricaux, les données concernant la grossesse actuelle, les examens biologiques ou d'imagerie réalisés (type d'examen, date, âge gestationnel et résultat détaillé), l'issue de la grossesse (type d'issue, date, lieu), le résultat d'analyse placentaire si elle a eu lieu et la description néonatale (caractéristiques cliniques du nouveau-né ou foetopathologie).

L'étude est autorisée par le CEROG (Comité d'éthique de la recherche en obstétrique et gynécologie) sous le numéro CEROG 2022-OBS-0902 (20).

2. Elaboration d'une proposition de protocole de dépistage généralisé et de traitement par VCV

Pour initier nos arbres thérapeutiques décisionnels, nous avons tout d'abord repris les données épidémiologiques de la maternité de Jeanne de Flandres entre 2015 et 2019 et les avons rapportées en moyenne par an. Nous avons ensuite fait une revue de la littérature de ces 3 dernières années en effectuant des recherches sur le site PubMed, en reprenant les mots-clés « congenital CMV », « antiviral therapy » « valaciclovir » et « foetal prevention » ainsi que les références bibliographiques des études extraites (date de la dernière recherche : 21 novembre 2022)

Nous nous sommes ensuite appuyés sur un protocole de dépistage généralisé. Ce protocole consisterait à dépister de manière systématique toutes les femmes enceintes en début de grossesse, et pour celles qui sont séronégatives, réaliser une sérologie CMV chaque mois jusqu'à la 20ème semaine d'aménorrhée (SA). En cas de séroconversion, un traitement par VCV serait donc proposé dans le but de réduire le nombre d'infections congénitales à CMV.

Notre objectif était d'évaluer le nombre d'infections congénitales à CMV que l'on aurait pu éviter après la mise en place d'un tel protocole ainsi que l'impact local en terme d'interventions médicales (nombre de sérologies, d'échographies et d'amniocentèses supplémentaires engendrées).

Résultats

1. Etude rétrospective

Nous avons recueilli tous les bilans CMV réalisés sur LA entre 2015 et 2019 (Figure 1). Sur les 786 amniocentèses réalisées, nous avons dû en exclure 386 par manque de données. Sur les 418 bilans à CMV inclus et analysés, nous avons eu 21 bilans positifs à CMV (à noter qu'il y avait également 13 analyses de LA positive au Parvovirus B19). Parmi ces 21 bilans, 20 étaient positifs pour la culture et la PCR et un uniquement positif pour la PCR.

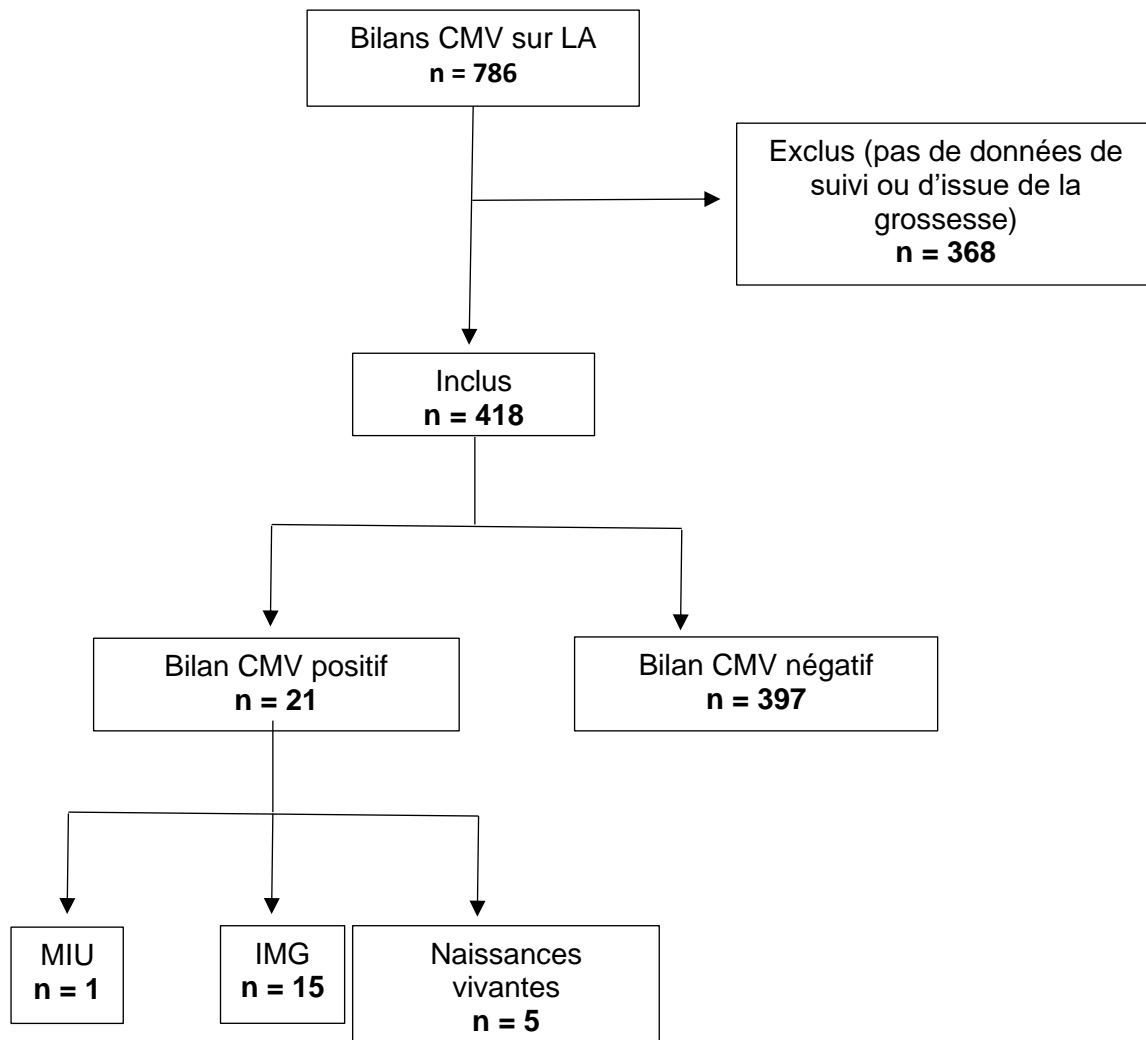


Figure 1 : Flow chart

MIU : Mort In Utero. IMG : Interruption médicale de grossesse

Les diagnostics anténataux de CMV positifs retrouvés à l'amniocentèse sont décrits dans le tableau 1.

Nous avons classé les signes cérébraux en deux niveaux de sévérité tels que proposé par Massoud et al (21):

- les signes sévères (SS) regroupant la microcéphalie (avec hypoplasie du corps calleux (CC) et du cervelet) et la dysplasie corticale (polymicrogyrie (PMG)),
- les signes modérés (SM) regroupant les ventriculomégalies, les halos périventriculaires, les pseudokystes ou calcifications périventriculaires ainsi que les pseudokystes temporaux ou occipitaux et les calcifications du parenchyme.

	Parité	Profession	AG échographie	Signes échographiques					IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes		Indication	AG	
1	lp	Agent d'accueil	21 SA + 3J	SM : Ventriculomégalie SS : Microcéphalie	Ascite ; Calcification hépatiques	/	/	Volumineux placenta	NON	Signes échographiques (cérébraux et digestif)	21SA + 4J	IMG
2	llp	Responsable dans un fast food	22 SA + 2J	SS : Hypoplasie cérébelleuse et du CC ; Microcéphalie	Hyperéchogénicité intestinale (HEI) de grade 2	Cardiomégalie	RCIU < 3ème p	Oligoamnios	NON	Signes échographiques (RCIU, cérébraux, digestifs et cardiaques)	23SA + 4J	IMG
3	lllp	Chargée de gestion	27 SA + 5J	SS : Trouble de la giration SM : Ventriculomégalie ; Calcifications cérébrales ; Halo ventriculaire ; Ventricule latéral droit cloisonné	Calcifications hépatiques ; Hépatomégalie	Cardiomégalie	/	Placenta calcifié	NON	Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	31SA + 3J	IMG
4	llp	Professeure de français	27 SA + 6J	SS : Hypoplasie cérébelleuse ; Microcéphalie SM : Ventriculomégalie/Hydrocéphalie	HEI de grade 2	Cardiomégalie ; Epanchement péricardique	RCIU < 3ème p	/	OUI (ventriculomégalie ; trouble de giration ; microcéphalie)	Signes échographiques (RCIU, cérébraux, digestifs et cardiaques)	29SA	IMG
5	llp		24 SA	SS : Agénésie du CC ; cervelet inhabituel	Ascite	Cardiomégalie	/	/	NON	Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	25SA + 1J	IMG

	Parité	Profession	AG échographie	Signes échographiques					IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes		Indication	AG	
6	IIp		28SA + 2J	SS : Hypoplasie du CC ; Hypoplasie cérébelleuse ; Microcéphalie SM : Ventriculomégalie ; Halo ventriculaire ; cornes frontales géométriques	HEI de grade 1	/	/	/	NON	Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	26SA + 1J	IMG
7	Ip		19SA + 5J	SS : Microcéphalie SM : Halo ventriculaire ; cornes frontales dilatées géométriques ; dilatation kystique du V3 ; œdème cérébral	Ascite ; HEI de grade 2	Cardiomégalie	RCIU <3ème p	Oligoamnios ; Placenta épais	NON	Signes échographiques (RCIU et cérébraux)	20SA+ 6J	IMG
8	Ip	Sans emploi	25SA + 6J	SS : Microcéphalie SM : Halo ventriculaire ; kystes périventriculaires ; leucomalacie	/	/	RCIU <10ème p	Oligoamnios	NON	Signes échographiques (cérébraux)	26SA + 1J	MIU
9	IIIp	Secrétaire	29SA + 3J	SS : Microcéphalie, trouble de la giration SM : Kystes cornes occipitales	/	/	RCIU <10ème p	/	OUI 31SA + 3J (Kystes sub-épendymaux ; trouble de giration ; Microcéphalie)	Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	31SA + 5J	Naissance par césarienne programmée à 38SA (siège et utérus cicatriciel) - Insuffisance cardiaque, détresse respiratoire : Décès à J11 dans un contexte de soin palliatif
10	Ip		29SA + 6J	SS : Hypoplasie cérébelleuse SM : Ventriculomégalie ; calcifications cérébrales	/	/	/	/	OUI 31SA + 2J (Ventriculomégalie ; trouble de giration ; anomalie cérébelleuse ; Microcéphalie ; Déformation des cornes frontales)	Signes échographiques (cérébraux)	34SA	IMG

	Parité	Profession	AG échographie	Signes échographiques					IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes		Indication	AG	
11	IVp	Podologue	25SA + 2J	SS : Microcéphalie SM : Kystes cornes occipitales Halo Ventriculaire ; Image irrégulière thalamo-caudée	Calcifications hépatiques ; Hépatomégalie	/	/	/	NON	Signes échographiques (cérébraux, digestifs et cardiaques)	25SA +5J	IMG
12	IIp		32SA	SM : Kystes des cornes temporales	/	/	/	/	OUI 33SA (Ventriculomégalie, Kyste sub-épendymal ; Kystes des sillons thalamo-caudées)	Signes échographiques (cérébraux)	34SA	IMG
13	IIp	Sans emploi	26SA	SS : Microcéphalie	/	/	/	/	NON	Signes échographiques (cérébraux)	27SA + 2J	IMG
14	IIIp		38SA	SM : Ventriculomégalie ; Kyste sub-épendymal	HEI de grade 2	/	/	/	OUI 38SA	Signes échographiques (cérébraux)	38SA	Naissance par voie basse à 38SA. Surdité bilatérale profonde ayant nécessité des implants cochléaires. Pas d'autre séquelles
15	IVp	Agent de logistique à l'hôpital		<i>(pas de données sur l'échographie morpho)</i>	<i>(pas de données sur l'échographie morpho)</i>	<i>(pas de données sur l'échographie morpho)</i>	RCIU <3ème p	<i>(pas de données sur l'échographie morpho)</i>	NON	Signes échographiques (RCIU)	27SA + 5J	IMG

	Parité	Profession	AG échographie	Signes échographiques					IRM si faite	Amniocentèse		Issue
				Cérébraux	Digestifs	Cardiaques	RCIU	Annexes		Indication	AG	
16	IIp		29SA + 1J	/	/	/	/	/	OUI 33SA + 3J (RAS)	Séronconversion maternelle au CMV	31SA + 1J	Naissance par voie basse à 39SA +3J. Hypoacousie bilatérale ayant nécessité la mise en place de drains. Pas de conséquence neurologique.
17	IIp	Cadre dans une banque	22SA + 3J	/	/	/	/	/	OUI 31SA + 4J (RAS)	Séronconversion maternelle au CMV	18SA + 5J	Naissance par voie basse à 40SA+4J. Pas de séquelle : ni neurologique, ni ORL.
18	IIp		36SA + 3J	SS : Microcéphalie SM : Ventriculomégalie ; Calcifications cérébrales	Hépatomégalie Splénomégalie	/	/	/	OUI 37SA + 2J (Ventriculomégalie ; Kyste cornes occipitales)	Signes échographiques (cérébraux et digestifs)	37SA + 2J	IMG.
19	IIIp	Femme de ménage	36SA + 3J	/	/	/	/	/	OUI 37SA + 2J (RAS)	Séronconversion maternelle au CMV	36SA + 2J	Naissance par voie basse à 38SA. Examen ORL et neurologique normaux, en dehors d'un sévère trouble du langage
20	Ip	Puéricultrice	22SA + 4J	SS : Microcéphalie	HEI de grade 1	/	/	/	OUI 30SA + 6J (Kystes sub-épendymales; Kystes cornes occipitales ; hypersignal substance blanche)	Signes échographiques (digestifs)	21SA + 4J	IMG
21	Ip	Adjoint administratif	26SA + 6J	SS : Microcéphalie SM : Kystes sub-épendymales ;	/	/	RCIU < 3ème p	/	NON	Signes échographiques (cérébraux et digestifs)	28SA + 4J	IMG

Tableau 1 : Description des 21 cas de CMV congénitaux diagnostiqués en anténatal à Jeanne de Flandres entre 2015 et 2019

La majorité des patientes était en contact avec des jeunes enfants, soit par l'intermédiaire de leur profession soit à domicile (15/21 soit 71,4% des patientes étaient des multipares ce qui sous entendait alors la présence d'un enfant en bas âge au quotidien).

Aucune des patientes sur ces 21 n'était immunodéprimée. Il n'y avait aucune grossesse multiple parmi les grossesses affectées par une IMF à CMV.

Après analyse des résultats des échographies de référence, les signes échographiques les plus fréquents étaient les signes cérébraux dans 80,9% des cas, suivis par les signes digestifs dans 52,4% des cas et des RCIU (<10ème p) dans 33% des cas. 5 fœtus sur 21 (23,8%) présentaient des anomalies cardiaques (cardiomégalie dans 100% des anomalies cardiaques).

Parmi les signes cérébraux décrits, la ventriculomégalie et la microcéphalie étaient les signes les plus souvent présents. On note également que parmi les 21 fœtus, 11 d'entre eux présentaient à la fois des signes cérébraux sévères et modérés (52,4%), 4 d'entre eux ne présentaient que des signes sévères (19%), 2 d'entre eux ne présentaient que des signes modérés (9,5%) et 3 ne présentaient aucune malformation (14,3%). L'hyperéchogénicité intestinale était observé chez 6 fœtus (28,5%) et représentait 54,5% des signes digestifs décrits. Nous n'avions pas toutes les données morphologiques de l'échographie d'un fœtus.

L'amniocentèse était pratiquée dans 85,7% des cas pour des signes d'appel échographiques tels que décrits ci-dessus (18/21). L'une de ces amniocentèses avait été réalisée du fait d'une séroconversion maternelle ajoutée à une anomalie échographique. Les 3 autres amniocentèses (14,3%) avaient été réalisées uniquement à la suite d'une découverte de séroconversion maternelle en cours de grossesse : 2 sérologies CMV avaient été réalisées

devant une symptomatologie pseudo-grippale maternelle, et 1 sérologie avait été réalisée dans un contexte de dépistage individuel.

L'âge gestationnel moyen de l'échographie de référence était de 27SA+4J, ce qui impliquerait une séroconversion maternelle avant ce terme et donc plutôt en moyenne lors du premier ou du deuxième trimestre de grossesse.

L'âge gestationnel moyen de l'amniocentèse se situe à 28SA + 2J, la grande majorité étant réalisée au-delà de 24SA (17/21 soit 80,9%).

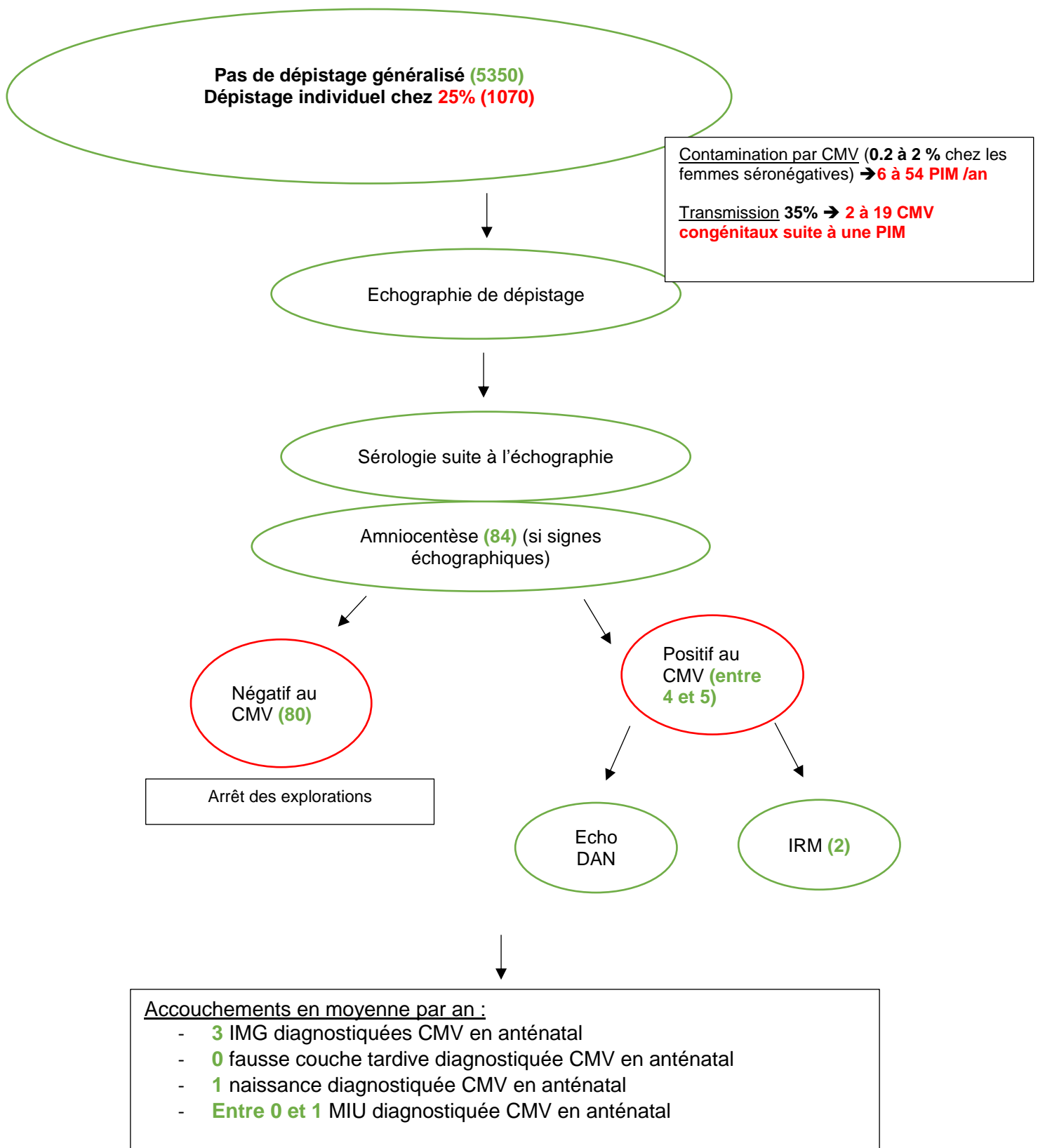
Pour 15/21 des cas d'infection congénitale à CMV, l'issue finale a été une IMG (71,4%). Les autres issues ont été 1 MIU et 5 naissances (respectivement 4,8% et 23,8%). Lorsqu'une IMG a lieu, elle se produit au décours de l'infection, sans délai après le diagnostic de celle-ci. Sur les 5 naissances vivantes ayant eu lieu, 1 enfant est décédé en période post natale à J11 à la suite de complications respiratoires et cardiaques et 3 sont nés avec des séquelles : 2 enfants présentaient des séquelles auditives (hypoacousie bilatérale ayant bénéficié de drains et une surdité bilatérale profonde ayant nécessité la mise en place d'implants cochléaires) et un enfant présentait un sévère trouble du langage, sans anomalie ORL ou neurologique.

Sur les 21 cas de CMV détectés, seuls 3 fœtus étaient dépourvus de signes échographiques visibles (14,3%) et un seul est né sans aucune séquelle de l'infection (recul à 5 ans).

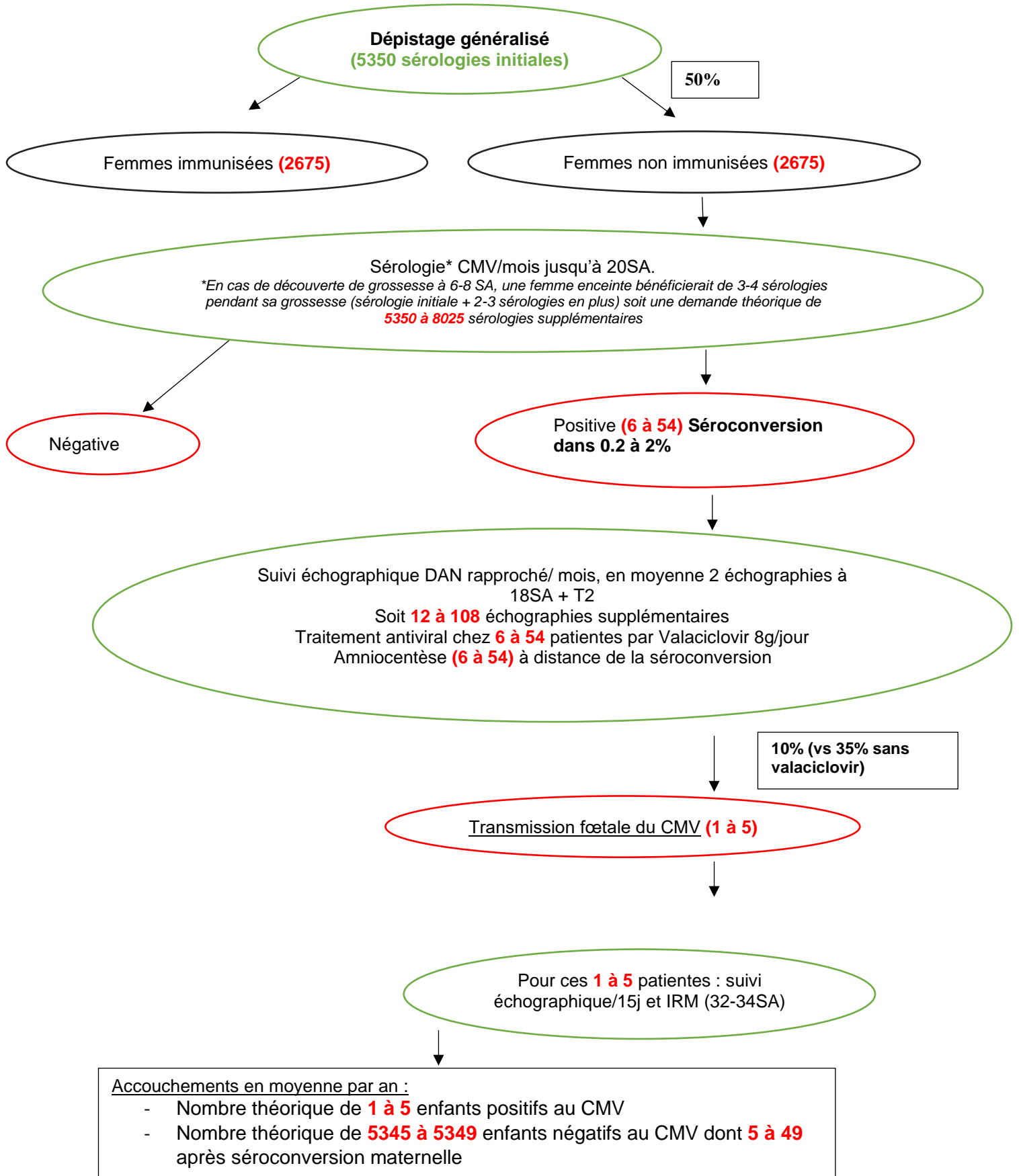
2. Arbres de prise en charge

Nous avons construit deux arbres thérapeutiques : celui de la prise en charge actuelle (Arbre 1) ainsi que celui hypothétique dans le cas de l'application du protocole de dépistage systématique (Arbre 2). Nous y avons ajouté les effectifs réels pour la première situation, et les effectifs théoriques basés sur les données de la littérature pour la deuxième situation.

Le dépistage individuel est pris en compte dans l'Arbre 1 et correspond en un dépistage proposé par les soignants en systématique hors recommandation ou sur signe d'appel clinique. Le taux de dépistage est actuellement estimé à 25% chez les femmes enceintes (12). Dans l'Arbre 2, qui correspond au protocole par dépistage sérologique systématique et prise en charge thérapeutique du CMV, on observe un delta de 5 à 49 séroconversions maternelles diagnostiquées entraînant 1 à 5 enfants porteurs de CMV à la naissance. Cela aboutit à une diminution potentielle de CMV congénital de 3 à 32 cas annuels grâce au traitement par Valaciclovir (si efficacité réelle de VCV à 60%).



Arbre 1 : Prise en charge actuelle du dépistage à CMV. Taux annuel
Vert : données réelles – Rouge : données théorique extrapolées de la littérature



Arbre 2 : Proposition de protocole avec dépistage généralisé du CMV et prise en charge thérapeutique par VCV

Le comparatif des différents actes selon les deux stratégies de dépistage sur une année est détaillé dans le tableau 2

	Arbre 1	Arbre 2
Nombre de sérologies CMV en moyenne sur une année	538	Entre 8025 et 10700
Nombre d'amniocentèses réalisées pour séroconversion en moyenne sur une année	< 1	6 à 54
Nombre d'amniocentèses réalisées sur signes d'appel échographiques infectieux en moyenne sur une année	157	
Nombre d'échographies réalisées sur une séroconversion maternelle sur une année	Entre 0 et 1	Entre 12 et 108
Nombre de CMV congénital	Entre 4 et 5 dont 3 IMG 0 à 1 MIU Et 1 naissance	Entre 1 à 5

Tableau 2 Comparaison du nombre de gestes et résultats : protocole de dépistage individuel versus dépistage généralisé – Taux annuels

Discussion

Sur les 5 dernières années, nous avons eu 21 cas de CMV congénitaux majoritairement survenus chez des multipares. Ils étaient diagnostiqués pour 17 d'entre eux sur des signes d'appel échographiques uniquement (en grande partie cérébraux), 3 sur une séroconversion maternelle et 1 sur l'addition de signes échographiques et de séroconversion maternelle. Ils ont abouti à 15 IMG, 1 MIU et 5 naissances vivantes. Après 5 ans de recul, seul un enfant était dépourvu d'anomalie séquellaire.

Nous avons comparé les deux protocoles (celui actuel et celui avec proposition de dépistage systématique et traitement par Valaciclovir) avec des chiffres théoriques : nous aboutissons à un nombre de 3 à 32 transmissions materno-fœtales CMV potentiellement évitées par an pour 12 à 108 échographies DAN supplémentaires et 6 à 54 amniocentèses supplémentaires annuellement.

1. Cohorte

A Jeanne De Flandres entre 2015 et 2019, 21 IMF à CMV ont été diagnostiquées sur 26947 accouchements soit un ratio de 0,07%, bien inférieur au taux retrouvé dans la littérature (0,4% en Europe et 0,7% au niveau mondial) (4). Dans notre série, nous trouvons un plus grand taux de multipares avec 71% contre 39 à 43% dans les autres séries.

Dans les bilans infectieux de notre série, la culture du CMV n'apporte rien par rapport à la PCR.

L'âge gestationnel de diagnostic était également supérieur avec une moyenne de 28SA+2J alors que dans d'autres régions ou pays, l'âge gestationnel se situait plutôt aux alentours de 20SA ou 23SA (Ile-de-France ou États-Unis) (14,17) .

De même, il est à noter que, à Jeanne de Flandres, le signe majoritaire motivant une recherche d'infection materno-fœtal à CMV était une anomalie échographique (à 80%) alors qu'il n'est question que de 50% d'anomalies échographiques dans l'étude de l'hôpital de Poissy ou de celle de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre.

Quant à l'issue des grossesses, les taux restent variables car on peut retrouver seulement 30% d'IMG (comme c'est le cas à l'hôpital de Necker ou en Italie) jusqu'à 70% (comme c'est le cas à Lille ou à Bicêtre Clarmart et Foch). Les enfants nés vivants avec séquelles dépendent également grandement de la série qui est étudiée car les chiffres varient entre 8 à 75%, en comparaison avec notre étude qui retrouve un taux de 80%.

La grande disparité des issues peut être liée à des modifications dans les modes de dépistage, comme le laisse présager le nombre d'amniocentèses faites pour anomalies échographiques dans les autres séries (bien inférieur au nôtre). Une plus grande partie des formes de CMV congénitaux décrites dans les autres séries est donc potentiellement moins sévère, telles que les 3 cas d'amniocentèses réalisées pour séroconversion maternelle de notre cohorte.

Nous avons comparé les différentes séries dans le tableau 3.

	Lieu	Année	Nombre de fœtus CMV +	Multipares	AG moyen d'amniocentèse	Anomalies échographiques	Issues			Enfant avec séquelles parmi les naissances vivantes
							IMG	MIU	Naissances	
1	JDF (LILLE)	De 2015 à 2019	21	71%	28SA+2J	85% (dont 100% avaient une anomalie cérébrale)	71%	6,6%	23%	80% (4/5) dont 1 décès à J11
2	Israël	2013-2017		48,2%						
3	Ile de France (Hôpital Necker)	2008-2013	82	NE	23 SA	50% (dont 19/82 cerveau)	30%	0%	70%	18,6% (11/59)
4	Pavia en Italie (Polyclinique San Matteo)	1990-2009	107	39%	NE	NE	29,9%	6,5%	63,5%	NE
5	Paris (Poissy)	1998-2006	73	NE	< 27SA (date de l'AG moyen de cordocentèse)	52%	44%	3%	53%	57% (19/33 enfants vivants à 6 mois)
6	Paris (CPDPN Bicêtre-Clamart et de Foch)	2004-2014	74	NE	NE	45.9% (dont 28/74 cerveau)	70% (24/34 ayant des signes echo)	0%	30% (10/34)	8,8% (3/34)
7	Méta analyse (dannemark, Autriche, USA, Japon, Italie, Chine, Israël, Suède, Canada...)	De 1966 Mars 2016	954	NE	NE	NE	NE	NE	NE	11% (103/954)
8	Etats unis 17 centres	De 2012 à 2018	14	6/14 43%	20SA +5 J	NE	5 (35,7%)	1 (7,1%)	8	75% (9/12)

Tableau 3 : Comparaison de la série de fœtus positifs au CMV de JDF aux autres séries similaires de la littérature

NE : Non étudié

2. Questionnement sur le dépistage systématique

Dans notre arbre, nous arrivons à la conclusion de 3 à 32 cas de CMV congénital évités par an pour 10700 à 13375 sérologies CMV réalisées annuellement (5350 chez toutes les femmes enceintes ajoutées aux 5350 à 8025 sérologies supplémentaires chez les patientes initialement séronégatives), 12 à 108 échographies DAN supplémentaires/an et 6 à 54 amniocentèses supplémentaires/an.

Bien que l'arbre thérapeutique du protocole de dépistage systématique soit prometteur, nous devons tout de même émettre des réserves quant à son application.

Les données théoriques de ce deuxième arbre hypothétique seraient modifiées dans la vie réelle. Si la sérologie était faite de manière systématique, une explication concernant le CMV serait délivrée à la patiente, ainsi que les informations concernant les mesures de prévention et d'hygiène (lavage des mains, gestes barrières vis à vis des enfants etc...). En effet, comme décrivaient Picone et Vauloup dans leur étude (1) en comparant à la littérature le taux de séroconversions chez 1951 patientes séronégatives, les conseils de prévention données de manière systématique contribueraient à une diminution de 70% de séroconversion maternelle et par conséquent une diminution du taux de CMV congénitaux. 93% des patientes jugeaient ces recommandations acceptables au quotidien.

Si ce protocole était appliqué, il ne permettrait pas de dépister les IMF à CMV chez les patientes ayant un âge gestationnel tardif lors de leur première consultation (début de suivi tardif, déni de grossesse).

Le nombre de sérologies à faire annuellement serait décroissant car une femme ayant une sérologie CMV positive (séroconversion antérieure à la grossesse) n'aurait plus besoin de réaliser d'autres sérologies durant la même grossesse ou les grossesses ultérieures.

Ce protocole ne prend pas en compte le statut immunodéprimé ou non de la patiente du fait des difficultés d'interprétation des bilans dans ce contexte et de la faible prévalence de cette situation. En effet, des infections sévères ont été décrites (22) en cas de réinfection/réactivation, alors que cela n'est pas vérifié en population générale.

Si cet arbre thérapeutique était appliqué au quotidien, les patientes pourraient craindre la surmédicalisation qu'il entraînerait (plus de consultations, de prises de sang, d'échographies et d'amniocentèses) et pourraient opter pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) dès le diagnostic de séroconversion maternelle. Ceci pourrait donc augmenter le nombre d'IVG alors même que l'atteinte du fœtus n'est pas confirmée, et pose de ce fait des questions éthiques à ce dépistage.

Une autre des limites de ce protocole est l'incertitude de l'adhésion thérapeutique des patientes, et cela pour deux raisons. La première concerne la grande quantité de médicaments à ingérer : il n'est pas certain qu'elles accepteraient de prendre 8g de Valaciclovir répartis en 16 comprimés par jour pendant une durée de 34 jours en moyenne (soit 544 comprimés au total). La deuxième raison concerne l'absence de données pharmacologiques à cette posologie durant cette période de grossesse : la sécurité du Valaciclovir a été analysée sur 3g et non sur 8g (posologie actuelle recommandée).

Avec un tel protocole, qu'advierait-il du nombre d'IMG pour CMV : augmenterait-il avec l'augmentation du dépistage ou bien diminuerait-il du fait de la diminution de la gravité avec le traitement préventif ?

Nos 21 cas de CMV congénitaux de 2015 à 2019 ont, tous, sauf 3, été dépistés sur échographie avec atteinte sévère. Il n'y avait pas de dépistage proposé avant l'échographie. Si l'on considère l'efficacité théorique du VCV et l'adhésion complète des patientes, 60% des 18 cas sévères soit 12 cas étaient évitables en cas de dépistage systématique.

Une alternative serait de s'aligner sur le Canada. La JOGC recommande depuis 2022 de faire une sérologie CMV au premier trimestre à toutes les femmes ayant un enfant de moins de 3 ans. Néanmoins, si nous nous étions basés sur ces recommandations, sur notre série de 2015 à 2019, 5 patientes n'auraient pas bénéficié du dépistage sur les 21 infectées.

3. Forces et limites de l'étude

Le point fort de ce sujet est la cohorte exhaustive des bilans sur LA, mais elle ne prend pas en compte toutes les indications théoriques d'amniocentèse ainsi que les patientes ayant refusé de la faire (biais d'exclusion). Nous n'avons pas analysé les sérologies de CMV faites sans indication et donc hors recommandation officielle qui n'ont pas abouti à un diagnostic de CMV. Plusieurs réserves sont émises envers le protocole théorique (cf limitations ci-dessus). Il n'y a également pas d'évaluation sur le suivi post natal. Actuellement, le CMV n'est pas dépisté de manière systématique à la naissance.

L'une des perspectives concernant le CMV serait l'application des recommandations déjà émises concernant l'information des règles d'hygiène concernant cette infection. Des études médico-économiques et une réflexion éthique doivent être conduites pour décider de la réactualisation ou non des recommandations. Si un dépistage généralisé venait à être appliqué, un suivi de cette pratique devra être fait au niveau national.

Conclusion

En conclusion, nous avons décrit en détail les cas de CMV congénitaux observés à Jeanne de Flandre entre 2015 et 2019 ainsi que l'issue des grossesses qui aboutissaient pour la majorité à une IMG ou un décès de l'enfant.

Nous avons également pu voir les bénéfices d'un dépistage généralisé s'il avait été appliqué dans notre maternité : cette stratégie aurait pu réduire la morbidité néonatale liée au CMV à court et à long terme ainsi qu'avancer le terme de grossesse auquel le diagnostic aurait été porté. Il y a néanmoins quelques réserves notamment sur la surmédicalisation de la grossesse qu'engendrerait un tel dépistage ou l'absence de données de l'utilisation VCV à haute dose.

Références

1. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG*. mai 2009;116(6):818-23.
2. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. juill 2020;56(1):128-51.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(5):355-63.
4. Keymeulen A, De Leenheer E, Casaer A, Cossey V, Laroche S, Mahieu L, et al. Neurodevelopmental outcome in children with congenital cytomegalovirus infection: A prospective multicenter cohort study. *Early Hum Dev*. juill 2023;182:105777.
5. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. déc 2020;223(6):870-883.e11.
6. Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. nov 2011;52(3):244-6.
7. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2020;223(3):330-49.
8. Sorichetti B, Goshen O, Pauwels J, Kozak FK, Tilley P, Krajden M, et al. Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection Is Underdiagnosed in British Columbia. *J Pediatr*. févr 2016;169:316-7.
9. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 12 sept 2020;396(10253):779-85.
10. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. oct 2021;58(4):576-81.
11. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, et al. New data on efficacy of valaciclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of CMV. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 28 juill 2022;
12. Fisher SA, Miller ES, Yee LM, Grobman WA, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valaciclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. sept 2022;4(5):100676.
13. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Birth Defects Research*. 15 mars 2017;109(5):336-46.
14. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility

- of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2016;215(3):342.e1-9.
15. Benoist G, Salomon L, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* juin 2008;115(7):823-9.
16. Carrara J, Delaveaucoupet J, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Senat MV, Ayoubi JM, et al. [Detailed in utero ultrasound description of 34 cases of congenital cytomegalovirus infection]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* avr 2016;45(4):397-406.
17. Dinsmoor MJ, Fette LM, Hughes BL, Rouse DJ, Saade GR, Reddy UM, et al. Amniocentesis to diagnose congenital cytomegalovirus infection following maternal primary infection. *Am J Obstet Gynecol MFM.* juill 2022;4(4):100641.
18. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol.* avr 2011;50(4):303-7.
19. Weil C, Bilavsky E, Sinha A, Chodick G, Goodman E, Wang W (Vivian), et al. Epidemiology of cytomegalovirus infection in pregnancy in Israel: Real-world data from a large healthcare organization. *Journal of Medical Virology.* févr 2022;94(2):713-9.
20. Dabi Y, Thubert T, Fuchs F, Barjat T, Belaisch-Allart J, Ceccaldi PF; members of the CEROG committee. How is functioning the Ethical Review Board « Comité d’Ethique pour la Recherche en Obstétrique et Gynécologie » (CEROG) ? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022 Mar 2:102352. doi: 10.1016/j.jogoh.2022.102352. Epub ahead of print. PMID: 35247608.
21. Massoud M, Chollet M, Cabet S, Butin M, Mekki Y, Lina-Granade G, et al. Predicting outcome of congenital cytomegalovirus infection by differentiating and revisiting severe versus mild prenatal imaging features. *Fetal Diagn Ther.* 24 janv 2023;
22. Pham A, El Mjati H, Nathan N, Kieffer F, Mitanchez D. Pneumopathie congénitale à cytomegalovirus chez un nouveau-né à terme né de mère séropositive pour le VIH. *Archives de Pédiatrie.* sept 2017;24(9):872-6.

Annexes

	CMV (n=21)	Parvovirus B19 (n=9)	Anomalie chromosomique ou génétique (n=35)	Aucune anomalie (n=332)	Total (n=395)
RCIU selon Hadlock					
< 10 ^e pc	7/21 (33,3%)	2/8 (25,0%)	25/35 (71,4%)	134/332 (40,4%)	163/395 (41,3%)
< 3 ^e pc	5/21 (23,8%)	2/8 (25,0%)	17/35 (48,6%)	108/332 (32,5%)	131/395 (33,2%)
Anomalie cérébrale	17/20 (85,0%)	1/8 (12,5%)	14/35 (40,0%)	124/331 (37,5%)	156/394 (39,6%)
Anomalie digestive	13/20 (65,0%)	6/8 (75,0%)	7/35 (20%)	92/329 (30,0%)	118/392 (30,1%)
Anomalie cardiaque	6/20 (30,0%)	4/8 (50,0%)	12/35 (34,3%)	37/329 (11,2%)	59/392 (15,0%)
Anasarque	0/20 (0%)	8/9 (89,0%)	0/35 (0%)	11/331 (3,3%)	19/394 (4,8%)
Hydramnios	0/20 (0%)	0/8 (0%)	10/35 (28,6%)	57/330 (17,3%)	67/393 (17,0%)
Anomalie placentaire	3/20 (15,0%)	1/8 (12,5%)	0/35 (0%)	12/331 (3,6%)	16/394 (4,0%)
Autre anomalie	0/20 (0%)	2/8 (25,0%)	4/35 (11,4%)	76/331 (23,0%)	82/394 (20,8%)
Aucune anomalie échographique (ou autre anomalie non répertoriée)	3/20 (15,0%)	0/8 (0%)	0/35 (0%)	26/331 (7,9%)	31/394 (7,9%)
Séroconversion	4/21 (19,0%)	0/8 (0%)	0/35 (0%)	2/332 (0,06%)	6/394 (1,5%)

Tableau 4 : Indication des amniocentèses réalisées au CHU de Lille entre 2015 et 2019 en fonction des étiologies. Les résultats sont présentés en n (%).

AUTEURE : **Nom :** DOGUET

Prénom : Alexandra

Date de soutenance : 15 septembre 2023

Titre de la thèse : 21 cas d'infections materno-fœtales à CMV à Jeanne De Flandres :
était-ce évitable ?

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Obstétrique

DES + spécialité : Gynécologie-Obstétrique

Mots-clés : CMV, grossesse, Valaciclovir

Contexte - Le cytomégalovirus (CMV) est le principal agent responsable d'infection congénitale. Le dépistage actuel n'est pas recommandé mais des preuves récentes d'efficacité du Valaciclovir (VCV) remettent en question cette position.

Objectif - Etudier l'intégralité des recherches de CMV congénitaux dépistés en anténatal au laboratoire du CHU de Lille entre 2015 et 2019 et comparer deux arbres thérapeutiques décisionnels : celui actuel en 2020 et celui hypothétique avec proposition de dépistage et de traitement par VCV.

Résultats - Sur 786 amniocentèses avec recherche de CMV réalisées au CHU de Lille, 21 cas de CMV congénitaux ont été retrouvés. Les signes d'appel qui avaient justifié cette analyse étaient majoritairement des anomalies cérébrales (80,9%), des signes digestifs (52,4%) et des retards de croissance in utero (RCIU) (33%). L'issue de ces grossesses étaient dans 71,4% une interruption médicale de grossesse (IMG) et dans 23,8% des naissances vivantes avec seulement 1 enfant sans séquelle après 5 ans (4.7%).

Nous avons réalisé deux arbres thérapeutiques : le premier décrivant la prise en charge en 2020 du CMV et le second décrivant l'hypothèse d'un dépistage systématique avec proposition de traitement par VCV. Ce dernier a été construit après revue de la littérature et en appliquant les données épidémiologiques à Jeanne de Flandres. Annuellement, il y aurait 3 à 32 cas de CMV congénitaux évitables pour 10700 à 13375 sérologies et 12 à 108 échographies de diagnostic anténatal (DAN) supplémentaires.

Conclusion - Une réflexion sur l'application d'un dépistage généralisé du CMV en anténatal doit donc être menée après étude médico-économique à grande échelle devant la balance coût bénéfice.

Composition du Jury :

Président : Pr. V. HOUFFLIN DEBARGE

Assesseurs : Pr D. SUBTIL, Dr G. BOURDON, Dr M. LAZREK

Directeur de thèse : Dr R. GIBERT-VANSPRANGHELS