Avis du CNGOF sur le dépistage systématique en prénatal du CMV.

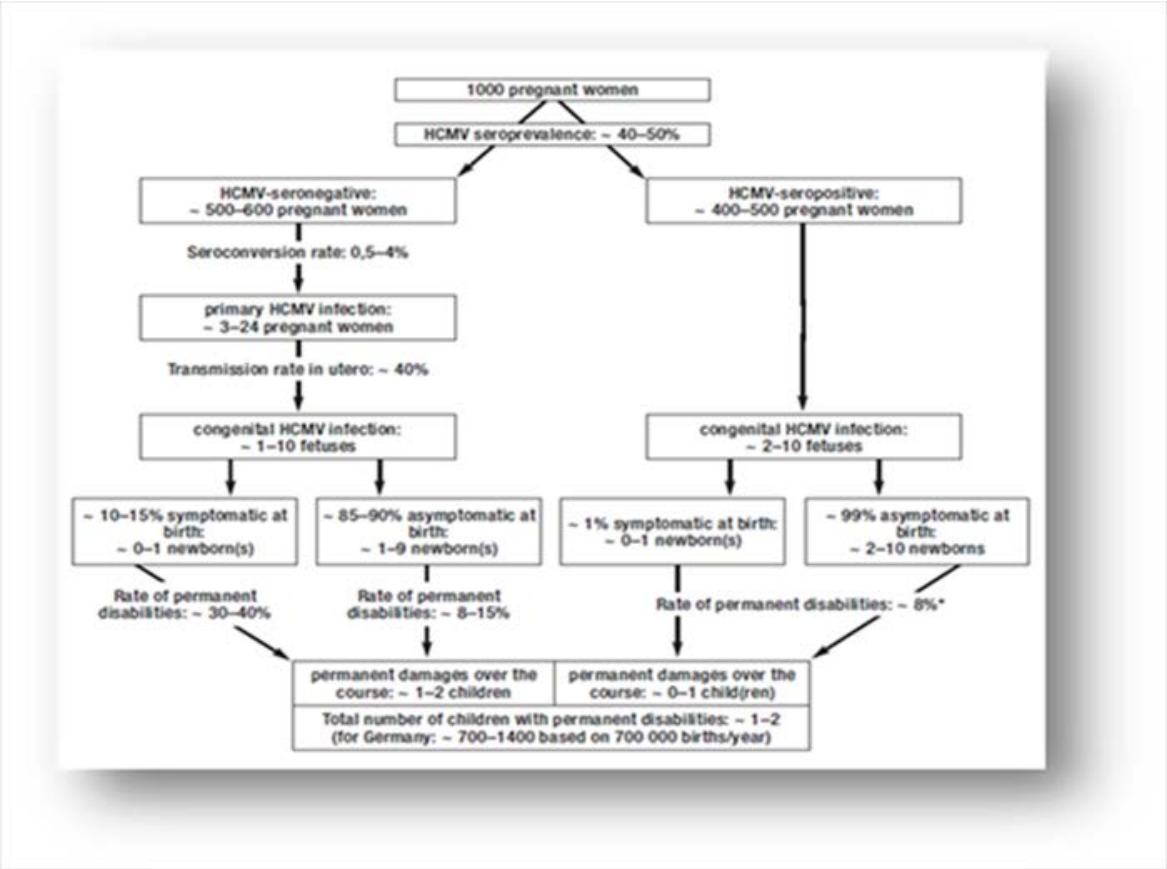
21 février 2018

Auteurs :
Pr Romain Favre ; Pr Olivier Picone ; Pr Alexandra Benachi ; Pr Jean-Marie Jouannic ;
Pr Laurent Salomon ; Pr Norbert Winer ; Dr Florent Fuchs ; Dr Marion Groussoles ;
Dr Melinda Martinovic

La commission de Médecine fœtale a été contactée par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) pour donner un avis sur le dépistage systématique du CMV en cours de grossesse.

Selon les principes en matière de dépistage (1), il importe que le test proposé remplisse les 10 critères suivants pour permettre une optimisation de la prise en charge de la maladie en cause.

1. *Cette pathologie doit poser un problème de santé publique*. Effectivement l'infection en période prénatale représente un vrai problème de santé publique puisque 0.7 – 0.8 % des nouveau-nés sont infectés pendant la grossesse (2, 3) avec un taux de transmission de 30 – 40 % pour les primo-infections (3, 4). Le pourcentage d'enfants présentant une atteinte à la naissance est de l'ordre de 13 %, dont 30 – 40 % garderont des séquelles variables, allant du simple trouble auditif au retard psychomoteur sévère (5). Le taux de transmission materno-fœtale évolue avec le terme en cas de primo-infection soit 5 – 31 % lors d'infection péri-conceptionnelle, 30 % lors d'infection du premier trimestre, 38 % lors d'une séroconversion du deuxième trimestre et 72 % lors du troisième trimestre (5) Toutefois la cause principale des infections avec séquelles sont liées à une primo-infection pour l'Europe alors que les pays en voie de développement montrent un taux beaucoup plus élevé d'infection secondaire ou de réinfection (3). D'autre part, environ 13.5 % des enfants présenteront encore des séquelles plus tardives (3, 4, 6). L'épidémiologie des infections secondaires n'est pas claire. D'autre part, on ne sait pas en faire le diagnostic de façon fiable et donc le taux de transmission n'est pas connu (22). Actuellement, ni le nombre de nouveau-nés infectés par le CMV à la naissance, ni le nombre d'enfants infectés avec séquelles n'est clairement établi en France. En utilisant les données épidémiologiques allemande sur une population d'environ 700.000 naissances (5), et en transposant ces chiffres à la population française, on pourrait évaluer à 1000 – 1500 enfants nés avec séquelles par année. Ces chiffres doivent toutefois être analysés avec prudence, car le taux de transmission en cas de réactivation ou de réinfection ne sont pas connus (22).



2. *Un critère de référence fiable doit permettre de définir cette pathologie avec précision.* En l'absence d'anticorps au préalable, l'apparition d'IgG spécifique est effectivement le témoin d'une séroconversion claire (3). En l'absence d'information préalable distinguer une primo-infection d'une réactivation ou d'une réinfection est difficile (2, 22). La présence des IgM est beaucoup plus délicate à analyser, elles peuvent être liées à des réactions faussement positives, ou en lien avec des facteurs rhumatoïdes, elles peuvent également persister pendant 6 – 9 mois (3, 4). Le gold standard est représenté par l'analyse de l'avidité des IgG (4). Toutefois, le test d'avidité présente un certain nombre de difficultés : variabilité non-négligeable en fonction des kits utilisés, persistance inhabituelle à plus de 18 mois d'avidité basse (3). 30 % des patientes ayant une faible avidité transmettrait le virus à leur fœtus (4).

3. *La prévalence de la maladie est connue dans la population cible.* Des données épidémiologiques récentes précisent effectivement cette prévalence à hauteur de 0.7 % lors de primo-infection. Ce chiffre doit être modulé en fonction de la prévalence variable dans diverses populations, la prévalence est la plus élevée, supérieure à 1%, dans les pays ayant un taux de femmes positives élevé. Alors que pour l'Europe, la séroprévalence positive étant de 50 %, la prévalence d'infection à la naissance n'est que de 0.4 % (4).

4. *La mesure réalisée par le test doit être fiable*. Le diagnostic positif ne pose pas de problème. Mais l'évaluation pronostique reste très difficile. Les données échographiques ne peuvent apparaître que très tardivement dans la grossesse (7, 8). Les différents paramètres biologiques du liquide

amniotique et du sang fœtal ne disposent pas d'une VPP suffisante. Les données sur la PCR quantitative du liquide amniotique sont encore controversées (9, 10). D'autre part, l'atteinte la plus fréquente est l'atteinte neurosensorielle pour lequel nous n'avons pas de test diagnostique prénatal (2)., En cas de signe échographique mineur et / ou d'une PCR faiblement positive du liquide amniotique, la valeur prédictive négative est élevée de 93 – 95 % et doit pouvoir rassurer les couples. Par contre la VPP reste faible entre 40 – 70 % (9).

5. *La valeur diagnostique du test doit être satisfaisante.* Là encore la valeur de l'évaluation pronostique est très controversée. Cette incertitude peut entraîner un nombre important de demande d'IMG. D'autre part, le nombre élevé de réinfection ou de réactivation d'une infection ancienne est très difficile à gérer. Les risques liés à une infection primaire ou à une réactivation ne sont pas consensuelles. Il était admis que la réactivation ne comportait pas du tout le même risque de séquelles (3, 6, 10, 11), mais des travaux récents semblent montrer des données tout à fait contradictoires (4). D'autre part, la PCR quantitative dans le liquide amniotique est également controversée comme test de mauvais pronostic (3, 9). La place de la PSF n'est pas non plus univoque, pour certain, la thrombopénie pourrait être un témoin d'atteinte sévère (4, 9), mais elle n'est pas recommandée par d'autres (3).

6. *Une prévention ou un traitement préclinique efficace doit exister.* De nombreux papiers ont récemment été publiés sur les mesures simples de prévention primaire (12, 13, 14). En effet la population de patientes ayant bénéficié d'une information sur les mesures à adopter pour réduire les risques de contamination semblent efficaces et permettent une réduction de 84 % du risque de contamination. Mais pour être efficace il faudrait connaître le statut immunitaire avant la grossesse et la large majorité des patientes ne consultent pas et malheureusement les infections du premier trimestre sont les plus graves (4, 11). D'autre part, l'imagerie ne peut devenir symptomatique que très tardivement dans la grossesse rendant le vécu de cette dernière très difficile (15, 16).

7. *L'intervention dans la population améliore le pronostic.* Pour l'instant aucun papier de la littérature n'apporte la preuve d'un réel bénéfice à toute thérapeutique prénatale. Les espoirs mis dans le traitement par immunoglobuline n'ont pas été confirmé (2, 17, 18). Une seule étude non randomisée semble montrer un intérêt potentiel du Valacyclovir® à haute dose (19, 20, 21)

8. *Le dépistage et ses conséquences doivent être acceptables.* L'évaluation financière nécessiterait une approche clairement pluridisciplinaire qui n'est pas notre propos.

9. *Le bilan des avantages et des inconvénients doit permettre une pérennité du programme de dépistage.* Cette évaluation ne peut être réalisée que lorsqu'un programme est en cours et nécessiterait des études pilotes pour mieux préciser en multicentrique les impacts d'une telle démarche.

10. *Le test doit être accepté par la population.* L'acceptation d'un dépistage ne devrait pas poser de problème, nous le réalisons bien pour la toxoplasmose sans difficulté particulière. Une étude récente montre que 95 % des patientes sont compliantes à la réalisation de sérologies itératives (11). Néanmoins, il est bien clair qu'un dépistage systématique doit pouvoir s'appuyer sur des informations éclairées.

Wilson and Jungner classic screening criteria (1)

1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a “once and for all” project.

Au final :

Nous pouvons conclure que de nombreuses études récentes montrent l’intérêt d’une sensibilisation de la population au risque lié à l’infection prénatale par le CMV. La population sensibilisée semble moins fréquemment connaître une primo-infection. Nous proposons donc de sensibiliser les couples à cette infection en pré-conceptionnel et lors de la première consultation prénatale par des campagnes d’information du grand public et des professionnels sur les mesures simples de prévention de la contamination. Cette prévention primaire pourrait être efficace (11, 14). Dans ce contexte une sérologie péri-conceptionnelle pourrait permettre de mieux cibler la population à risque de primo-infection (11). En cas de séronégativité, la sensibilisation et l’information seront renforcées au deuxième et troisième trimestre. L’un des facteurs de risque de contamination le plus important est d’avoir des enfants en bas âge, environ 23 % des femmes font leur séroconversion à cette époque (6), d’autre part, les patientes vivant en milieu socio-économique défavorable sont également plus à risque.

En revanche, les données sur les effets et l’innocuité d’une thérapie prénatale sont insuffisantes pour proposer un dépistage systématique en population générale, cette conclusion est largement partagée par la littérature internationale récente (2, 4, 5, 6). De la même manière même si de nouvelles informations sont apparues dans la récente littérature sur le bilan pronostique, ce bilan reste difficile. En raison de l’importance en santé publique, il nous semble important de supporter de nouvelles études multicentriques randomisées sur la thérapeutique.

Bibliographie.

1. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. Geneva. World Health Organization. 1968: 9

2. Poliquin V., Yudin M.H., Murphy K.E., Okun N. Antepartum screening for maternal Infection and immune status: Is it time to broaden our routine? J. Obstet Gynaecol Can. 2015; 37 (12): 1118 – 1121.

3. Saldan A., Forner G., Mengoli C., Gusetti N., Palù G., Abate D. Testing for CMV in pregnancy. J. Clin. Microbiol. December 2016.

4. Leruez-Ville M., Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology. 2016; 1 – 11.

5. Buxmann H, Hamprecht K, Meyer-Wittkopf M, Friese K. Primary Human Cytomegalovirus (HCMV) Infection in Pregnancy. Dtsch Arztebl Int. 2017 Jan 27;114 (4):45-52.

6. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2016 Feb;56 (1):9-18.

7. Leyder M, Vorsselmans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, Naessens A, Jansen A, Foulon W, Gucciardo L. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2016 Nov;215 (5):638.e1-638.e8.

8. Picone O, Mandelbrot L. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound to predict sequelae in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2016 Oct 22. pii: S0002-9378 (16) 30920-6.

9. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. Am J Obstet Gynecol. 2016 Sep;215 (3):342.e1-9

10. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Apr 18;13:96.

11. Reichman O, Miskin I, Sharoni L, Eldar-Geva T, Goldberg D, Tsafrir A, Gal M. Preconception screening for cytomegalovirus: an effective preventive approach. Biomed Res Int. 2014;2014: 135 - 416.

12. Vauloup-Fellous C1, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary

infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. J Clin Virol. 2009 Dec; 46 Suppl 4: S49-53

13. Picone O., Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. BJOG. 2009 May;116 (6):818-23.

14. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. EBioMedicine. 2015 Aug 6;2 (9):1205-10.

15. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008 Dec;32 (7):900-5.

16. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chiereghin A, Petrisli E, Dolcetti R, Guerra B, Piccioli M, Lanari M, Landini MP, Lazzarotto T. Congenital cytomegalovirus infection: patterns of fetal brain damage. Clin Microbiol Infect. 2012 Oct;18 (10): E419-27

17. Nigro G., Adler SP., La Torre R. Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2005; sep 29, 353 (13) : 1350 - 1362

18. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. N Engl J Med. 2014 Apr 3;370 (14):1316-26.

19. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. BJOG. 2007 Sep;114 (9):1113-21

20. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussières L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guilleminot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. Am J Obstet Gynecol. 2016 Oct;215 (4):462.e1-462.e10

21. Leruez-Ville M, Ville Y. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. Expert Rev Anti Infect Ther. 2016;14 (5):479-88.

22. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, Benachi A, Vauloup-Fellous C. Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Jan;30 (2):224-227.)