

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**TOME XXVI
publié le 28.11.2002**



*VINGT-SIXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2002*

Problèmes posés par le dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte

P. COLLINET¹, D. SUBTIL¹, N. KACET², A. DEWILDE³, C. VINCENT⁴, L. VALLÉE⁵, V. HOUFFLIN-DEBARGE¹, F. PUECH¹
(Lille)

1. INTRODUCTION

Il existe une grande variabilité d'expression de l'infection foetale à cytomegalovirus (CMV) pendant la grossesse. La transmission du CMV au fœtus peut n'entraîner aucune conséquence comme être à l'origine de séquelles neuro-sensorielles graves. Actuellement seules les infections foetales et néonatales symptomatiques à CMV (environ 10 % des cas) sont reconnues, soit par la mise en évidence de signes échographiques importants, soit à la naissance en cas de tableau d'infection généralisée à CMV. À ce jour, la plupart des nouveau-nés infectés pauci et asymptomatiques (90 % des cas) ne sont pas détectés en pré ou postnatal.

(1) Service de gynécologie-obstétrique, (2) Service de médecine néonatale,
(3) Laboratoire de virologie, (4) Service d'oto-rhino-laryngologie,
(5) Service de neurologie infantile.

Hôpital Jeanne de Flandre

CHRU de Lille - 2 avenue Oscar Lambret - 59037 LILLE CEDEX

Le dépistage du CMV pendant la grossesse est sujet à discussion depuis de nombreuses années sans qu'aucun consensus se dégage pour l'instant. Ce dépistage pose en effet de nombreux problèmes :

- si une séroconversion est mise en évidence en dehors de toute manifestation clinique maternelle ou fœtale, la conduite à tenir reste difficile à déterminer car les risques pour l'enfant ne sont pas prévisibles ;

- il n'existe actuellement aucun traitement efficace pouvant réduire les séquelles possibles ;

- la détection systématique du cytomégalovirus pourrait conduire à des interruptions médicales de grossesse injustifiées, faisant du problème fréquent des séroconversions en cours de grossesse un problème de santé publique.

Le but de ce travail est de déterminer les avantages et inconvénients d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse et de déterminer s'il est licite en l'état actuel des connaissances de mettre en place une telle campagne de dépistage. Après quelques nécessaires rappels physiopathologiques et épidémiologiques sur l'infection materno-fœtale à CMV, les questions posées par le dépistage systématique seront abordées dans une optique de santé « communautaire ». Le problème est en effet de savoir quels bénéfices et quelles conséquences néfastes peuvent être attendus des différentes stratégies de prévention actuellement discutées, au vu des connaissances actuelles.

2. GÉNÉRALITÉS SUR CMV ET GROSSESSE

L'infection à cytomégalovirus peut se présenter sous la forme d'une primo-infection comme d'une réactivation. En cas de primo-infection, l'atteinte fœtale se produit dans 30 à 50 % des cas (1). Elle est beaucoup plus rare, de l'ordre de 2 %, en cas de réinfection (2). Ses conséquences pour le fœtus et le nouveau-né peuvent être graves (décès in utero, RCIU, handicaps neuro-sensoriels...). Elle est liée à un virus qui a des propriétés biologiques de latence et de réactivation.

2.1. Physiopathologie

Le cytomégalo-virus appartient à la famille des Herpès virus. Comme pour les autres virus de cette famille, la transmission inter-humaine peut être réalisée par le biais des sécrétions oropharyngées ou des sécrétions urogénitales ; après primo-infection, le virus n'est pas éliminé par l'organisme mais reste latent (3). Les sites de latence du virus, assez mal connus, semblent être les monocytes du sang périphérique, les cellules endothéliales des gros vaisseaux, les cellules épithéliales glandulaires du foie, du rein, du tube digestif et du poumon. Le virus peut être réactivé en cas d'immunodépression (grossesse, SIDA, traitements immunosupresseurs). L'infection peut être acquise in utero, à l'occasion d'une virémie maternelle : soit lors d'une primo-infection pendant la grossesse, soit lors de la réactivation pendant la grossesse d'une infection antérieure (4).

L'infection est d'abord placentaire, lors d'une virémie maternelle, puis éventuellement transmise au fœtus à partir du placenta infecté (5). En anatomo-pathologie, l'infection placentaire peut se traduire par la présence d'inclusions cytoplasmiques intranucléaires, d'infiltrats lympho-plasmocytaires intravillositaires, de foyers de nécrose ischémique villositaire, de thromboses vasculaires veineuses et capillaires, ainsi que par une augmentation de l'épaisseur placentaire (6). Cette placentite peut être observée en l'absence d'infection des tissus fœtaux. Le passage transplacentaire et la transmission foetale surviendraient dans 30 à 50 % des cas (1). L'absence de variabilité du taux de transmission durant la grossesse est une notion classique (7, 8, 1). Deux références montrent cependant des taux de transmission variables au cours de la grossesse avec une augmentation progressive du taux avec le terme de la grossesse (9, 10). Dans la série récente de Bodeus et al., le taux de transmission est mesuré à 36 % au premier trimestre, 45 % au second trimestre et 77 % au troisième trimestre (10).

Au niveau fœtal, la dissémination du virus se fait par voie hémato-gène. L'infection des cellules réticulo-endothéliales provoque des lésions de vascularite oblitérante et des foyers inflammatoires dans les tissus périphériques. Au niveau du cerveau fœtal, le virus provoque une destruction cellulaire avec nécrose focale et lésions inflammatoires. Il existe des phénomènes de vascularite par atteinte des cellules endothéliales périvasculaires mais aussi des foyers de nécrose parenchymateuse volontiers calcifiés. Ces mécanismes de destruction peuvent être à l'origine d'une microcéphalie.

2.2. Diagnostic de l'infection maternelle à CMV

Dans 90 % des cas, la primo-infection à CMV est totalement asymptomatique (1, 7). Le diagnostic est alors sérologique et repose sur l'apparition d'IgG et d'IgM anti-CMV chez une femme antérieurement négative (11). En cas de réactivation (femme antérieurement immunisée), on observe une élévation significative des titres d'IgG entre deux prélèvements, généralement accompagnée de la présence d'IgM. La présence d'IgM ne signe donc pas l'existence d'une primo-infection. En l'absence de sérologie antérieure récente, différencier une primo-infection d'une réactivation et dater la primo-infection peut se révéler difficile. La mesure de l'avidité des IgG pour le CMV peut cependant y contribuer : en cas d'avidité supérieure ou égale à 70 % , l'infection date probablement de plus de 4 mois ; à l'inverse, une avidité inférieure à 30 % est en faveur d'une primo-infection récente. Entre ces deux limites, la mesure d'avidité ne permet pas de trancher entre primo-infection et réactivation ni de dater, le cas échéant, la réactivation (12).

Dans 10 % des cas, l'infection maternelle à CMV peut se traduire par un syndrome pseudo-grippal, un syndrome mono-nucléosique, une anémie hémolytique, une hépatite cytolytique avec ictère, une thrombopénie, une pneumopathie interstitielle, une myocardite ou encore une encéphalite aiguë (13).

La sérologie maternelle est dans ces cas la méthode diagnostique la plus simple, mais la présence de virus chez la mère peut éventuellement être détectée par isolement du virus sur culture de cellules fibroblastiques embryonnaires, par détection directe d'une antigénémie spécifique au CMV, ou par la détection d'une partie de son génome (PCR).

2.3. Diagnostic de l'infection congénitale à CMV

2.3.1. Diagnostic anténatal

En dehors d'un dépistage systématique, le diagnostic d'infection fœtale à CMV peut être suspecté lors de la surveillance échographique de routine. L'infection fœtale à CMV peut ne s'exprimer que sur le plan cérébral avec des tableaux échographiques différents dépendant du stade évolutif de l'infection (dilatation ventriculaire, microcéphalie, calcifications intracrâniennes, images hyperdenses au niveau de la paroi des artères thalamiques, aspect de kystes de la zone germinative)

(8, 14-16). Une anasarque fœtoplacentaire peut être également un mode de révélation de l'infection.

L'isolement viral sur culture de cellules est la méthode de référence pour la recherche de CMV dans le liquide amniotique (excrétion urinaire fœtale du virus) (15-17). Pour le diagnostic de l'infection fœtale, la recherche du CMV dans le sang fœtal n'a plus d'intérêt diagnostique et la cordocentèse doit être abandonnée pour le diagnostic virologique. Les techniques d'amplification génique (PCR) sur liquide amniotique semblent avoir une sensibilité et une spécificité comparables à celles de la culture. On conseille de respecter un délai d'au moins 6 semaines entre la symptomatologie maternelle et le prélèvement de liquide amniotique (18).

2.3.2. Critères pronostiques de l'atteinte fœtale

En raison de sa grande variabilité d'expression clinique et biologique, le pronostic de l'infection fœtale à CMV est difficile à établir. Plusieurs critères anamnestiques, biologiques et d'imagerie sont actuellement utilisés. Le premier critère pronostique est le terme de l'infection maternelle. L'infection est d'autant plus grave que le terme est plus précoce. Parmi une série de 37 enfants nés viruriques, Stagno et al. montrent que les 8 enfants présentant des formes de handicap modérées ou graves ont été infectés in utero avant 27 SA (7 parmi 8 avant 22 SA) (7). En ce qui concerne les critères biologiques, la ponction de sang fœtal permet la recherche d'une thrombopénie, d'une anémie, d'une cytolyse hépatique ou d'une élévation des γ GT qui témoignent généralement d'une infection fœtale grave. Déterminée par PCR quantitative sur liquide amniotique, une charge virale élevée pourrait permettre de prédire la survenue des formes symptomatiques (19). Enfin, la surveillance échographique mensuelle du fœtus permet la mise en évidence de signes d'atteinte cérébrale : microcéphalie ou stagnation du périmètre crânien, calcifications périventriculaires, calcifications des noyaux gris centraux, images vasculaires en « candélabres », dilatation ventriculaire, atrophie corticale. Le pronostic est corrélé à l'intensité et à la topographie des lésions observées. La présence de signes échographiques d'anasarque fœtoplacentaire est liée à un mauvais pronostic. D'utilisation plus récente, L'IRM pourrait aider à l'étude de la giration et donc à faire le diagnostic de certaines formes de polymicrogyie.

Si tous ces paramètres restent normaux, il existe une très grande probabilité que le nouveau-né soit asymptomatique à la naissance, et nécessite une simple surveillance du fait du risque de séquelles tardives (cf. infra). En revanche, une interruption médicale de grossesse est sans doute recevable en présence de lésions cérébrales graves ou

de signes d'atteinte anténatale disséminée, qui rendent le risque de handicap probable. Devant des anomalies biologiques ou échographiques mineures et isolées (germinolyse sous-épendymaire, élévation isolée des γ GT...), l'information des parents est extrêmement difficile à réaliser car le risque de handicaps et le niveau de leur sévérité ne sont pas connus : s'il est probable que la plupart d'entre eux soient alors neuro-sensoriels (surdité), la possibilité d'un retard mental reste la hantise des parents et des soignants dans ces situations.

2.3.3. Diagnostic à la naissance

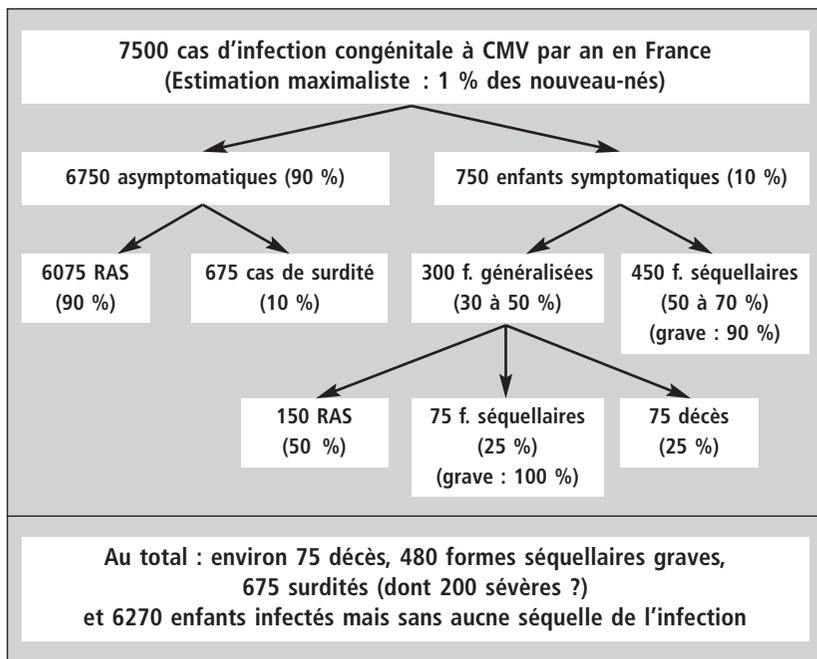
La méthode de choix pour faire le diagnostic postnatal de l'infection à CMV est la recherche du virus dans les urines par culture. La présence d'IgM dans le sang du nouveau-né est inconstante et n'est pas un marqueur fiable d'infection congénitale. Les nouveau-nés symptomatiques ont souvent une virémie ou une antigénémie positive.

Environ 10 % des nouveau-nés infectés sont symptomatiques à la naissance (Figure 1). La mortalité de ces formes symptomatiques est élevée, de l'ordre 25 % en quelques jours ou quelques semaines. Classiquement, 90 % des nouveau-nés symptomatiques présentent des séquelles neuro-sensorielles : retard mental, retard psycho-moteur, hypotonie, parésies, épilepsie, surdité progressive uni ou bilatérale, microcéphalie et troubles visuels (7). Des données plus récentes suggèrent cependant que le pronostic des enfants symptomatiques est fonction du mode de présentation de l'infection congénitale à la naissance. En effet, une partie d'entre eux (30-50 %) présente un tableau septicémique de « **maladie des inclusions cytomégaliqes généralisée** » (MICMG) qui associe une hépato-splénomégalie, un ictère, des pétéchies, un purpura et une pneumopathie interstitielle (20). Sur le plan biologique, il existe généralement une cytolysse hépatique avec thrombopénie et cholestase (20). En cas de forme généralisée pure, les séquelles ne seraient observées que dans 30 à 40 % des cas.

Une autre partie des enfants symptomatiques (50-70 %) présente des signes d'**infection à l'état séquellaire** (« **foetopathie à CMV** ») : RCIU harmonieux, microcéphalie, calcifications cérébrales péri-ventriculaires, dilatation ventriculaire, hypotonie, signes oculaires (choriorétinite, atrophie optique). Ces deux formes peuvent être associées (formes mixtes), l'enfant présentant à la fois des signes d'atteinte ancienne (séquelles à type de RCIU, microcéphalie, calcifications...) et des signes de maladie généralisée (hépato-splénomégalie, ictère, purpura, thrombopénie). Dans ces cas, qu'il s'agisse d'une forme séquellaire isolée ou associée à une forme généralisée (mixte), plus de 90 % des enfants seraient atteints de séquelles à long terme.

Figure 1

Estimation de la prévalence des infections congénitales à CMV et de leurs séquelles en France (cette estimation est maximaliste, voir texte)



Le fait que la fréquence des séquelles neuro-sensorielles dépendrait de la forme clinique de l'infection congénitale à CMV – généralisée, séquellaire ou mixte – est illustré par des séries dans lesquelles ces deux formes ne sont jamais clairement ainsi séparées. Sur une série de 65 enfants symptomatiques à la naissance et suivis jusqu'à l'âge de 4 ans, Ramsay et al. dénombrent 29 enfants (45 %) présentant des séquelles neurologiques graves (déficit neuro-sensoriel ou handicap psychomoteur) (21). Dans cette étude, les enfants qui présentaient des troubles neurologiques à la naissance avaient un plus mauvais pronostic (séquelles : 73 %) que ceux qui présentaient une maladie des inclusions cytom galiques généralisée isolée (séquelles : 30 %). De la même façon et à partir d'une série de 56 enfants, Bopanna et al. ont montré que 90 % des enfants qui ont un scanner anormal à la naissance développent au moins une séquelle dans l'enfance, contre 29 % de ceux qui ont un

examen scannographique normal (22). En outre, ces auteurs déplorent un seul enfant avec un $QI < 70$ dans le groupe des enfants ayant un scanner normal, alors que tous les enfants qui présentent un retard mental profond ($QI < 50$) se trouvent dans le groupe de ceux qui avaient des anomalies scannographiques dès la naissance.

Au total, le pronostic neurologique et psycho-intellectuel semble lié aux données de l'imagerie cérébrale, dont les anomalies témoignent d'une atteinte cérébrale à l'état séquellaire. Parmi ces signes, la microcéphalie est le signe le plus spécifique d'atteinte neurologique sévère (90 à 100 % des cas) (23).

2.3.4. Diagnostic dans l'enfance

Quatre-vingt-dix pour cent des enfants infectés en période anténatale sont asymptomatiques à la naissance (Figure 1). L'incidence des séquelles chez ces enfants est de 5 % à 10 % (24), et ces séquelles se répartissent entre séquelles neuro-sensorielles isolées (largement majoritaires) et retard mental (rare). Les séquelles neuro-sensorielles sont principalement des surdités ; elles n'apparaissent parfois que secondairement. D'après Fowler et al., elles sont retrouvées dans 7 % des cas d'infection asymptomatique (25). Tous les intermédiaires peuvent se voir entre une surdité légère et une surdité bilatérale profonde. Elle est en effet bilatérale dans 50 % des cas, et progressive également dans un cas sur deux. Dans 20 à 30 % des cas, il existe une variabilité de l'atteinte auditive d'un examen à l'autre. Rarement, une chorioretinite peut s'associer à cette atteinte auditive. De manière exceptionnelle, un retard mental peut se manifester tardivement chez des enfants asymptomatiques à la naissance (26, 29). Il semblerait que le risque de retard mental soit quasi nul chez les enfants qui n'ont pas de déficit de l'audition (aucun parmi 18 pour Conboy et al.) (30). Ainsi, les nouveau-nés infectés et asymptomatiques nécessitent une surveillance clinique ainsi qu'un dépistage des troubles de l'audition (29, 31).

3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INFECTION À CMV PENDANT LA GROSSESSE

En France, la prévalence des infections congénitales ainsi que celle des séquelles neuro-sensorielles à CMV sont inconnues. Les rares données épidémiologiques proviennent d'études étrangères ou de séries hospitalières françaises.

3.1. Prévalence de l'infection maternelle à CMV

La séroprévalence du CMV est variable, de 50 à 90 % selon les pays et les catégories sociales. En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, le pourcentage de femmes séropositives varie de 40 à 60 % (7, 9, 32). La prévalence est également influencée par l'ethnie (7, 33), l'âge (33), la parité, les comportements sexuels et les conditions professionnelles (4, 33, 34). Les groupes professionnels à risque sont les infirmières, les puéricultrices, les institutrices, les éducateurs et les médecins (35).

Les femmes enceintes s'infectent à partir de deux sources principales : le contact avec de jeunes enfants – particulièrement si ceux-ci sont en crèche (3, 7) – et les contacts sexuels. Le taux moyen de séroconversions pendant la grossesse est de 1 à 2 % (7, 9). Le taux de réactivations pendant la grossesse serait de 1 % à 3 %, mais son diagnostic est difficile à poser.

3.2. Prévalence de l'infection congénitale à CMV

En ce qui concerne l'infection congénitale à CMV, le risque de contamination fœtale varie aux alentours de 30 à 50 % dans la littérature pour une primo-infection et de 2 à 3 % en cas de récurrence (4, 7, 36). En ce qui concerne l'incidence de l'infection fœtale à CMV, les chiffres s'étalent de 0,3 à 2,4 % des naissances (Tableau 1). Dans les études menées en Amérique du Nord, l'incidence est de 1 % à 2 % tandis que les rares études en Europe de l'Ouest retrouvent des chiffres allant de 0,3 à 0,5 % (37, 27, 38).

À partir de ces données épidémiologiques, nous avons calculé des estimations « maximalistes » pour notre pays, en considérant un taux d'infections congénitales voisin de 1 % (Figure 1). En considérant ces chiffres et en comptant 750000 naissances par an en France, 7500 enfants seraient infectés à la naissance. **Il faut retenir de ces chiffres un ordre d'idée, et penser que les chiffres réels sont peut-être divisés par deux (fréquence = 0,5 %) voire par trois (fréquence = 0,3 %).**

En dehors de tout dépistage, parmi ces nouveau-nés et selon ces estimations « maximalistes », on déplorerait donc 750 enfants symptomatiques (10 %), dont 300 présentant une maladie généralisée des inclusions cytomégaliennes (40 %) et 450 enfants (60 %) présentant une infection à l'état séquelle. Les premiers comprendraient environ 75

décès périnataux et 75 retards mentaux séquellaires graves. Les seconds comprendraient environ 405 retards psycho-moteurs graves (90 %). Parmi les 6750 enfants asymptomatiques, 675 au maximum présenteraient une surdité d'emblée ou ultérieure, dont 405 seraient porteurs d'une surdité supérieure à 50 dB et 270 seraient porteurs d'une surdité bilatérale (40 %), si bien que le nombre d'enfants por-

Tableau I
Incidence de l'infection congénitale à CMV

Pays d'étude	Nombre de nouveau-nés	% d'infection congénitale
Belgique (38)	3075	0,5 %
Angleterre (37)	23247	0,3 %
Canada (48)	15212	0,4 %
USA (49)	2147	1,2 %
USA (50)	1412	2,2 %
USA (51)	939	2,4 %

teurs d'une surdité bilatérale supérieure à 50 dB peut être grossièrement estimé à 200 environ.

Au total et toujours selon ces estimations maximalistes (Figure 1), on peut estimer que parmi les enfants infectés à la naissance le nombre de fœtus gravement infectés qui seraient décédés serait au maximum de 75, celui des enfants porteurs de formes séquellaires graves de 480, celui des enfants porteurs de surdité de 675 environ (dont 200 environ seraient sévères) et celui d'enfants bien portants de 6270.

4. TYPES DE PRÉVENTION, CONDITIONS NÉCESSAIRES À LA MISE EN PLACE D'UN DÉPISTAGE

Toute stratégie de diminution des complications de l'infection à CMV s'inscrit dans le champ de la prévention dont on rappelle :

- qu'elle est dite « primaire » lorsqu'elle cherche à diminuer l'incidence de l'infection (éviter l'infection des femmes enceintes et des fœtus) ;

– qu'elle est dite « secondaire » lorsqu'elle cherche à traiter l'infection afin de la guérir ou d'en diminuer le taux de complications. En l'absence de traitement anténatal efficace contre le CMV pendant la grossesse (39, 40), l'interruption médicale de la grossesse est actuellement la seule « thérapeutique » possible dans l'infection congénitale à CMV. Elle se situe aux confins de la prévention secondaire en offrant aux parents la possibilité de ne pas voir naître un enfant né infecté ;

– qu'elle est « tertiaire » enfin quand elle cherche à limiter les conséquences de la maladie à l'état séquellaire. Dans le cas du CMV, il s'agit de la prise en charge des handicaps dus à l'infection anténatale.

Les stratégies de prévention qui reposent sur un dépistage doivent avoir été évaluées avant leur diffusion. Il est classique mais nécessaire de rappeler que la maladie à dépister doit avoir une fréquence et une gravité suffisantes pour en faire un réel problème de santé publique, justifiant de mobiliser des ressources humaines et financières. Les conséquences du dépistage doivent avoir été étudiées préalablement afin d'en mesurer les effets positifs mais également les conséquences en termes médicaux (stratégies d'examen, complications), de faisabilité (compétences et moyens humains, techniques et financiers pour le réaliser), d'acceptabilité pour la population (lourdeur des examens et des méthodes de prévention, conséquences psychologiques). Si le dépistage repose sur des examens complémentaires, leur valeur diagnostique doit être connue aussi précisément que possible. Enfin et surtout, toute stratégie de dépistage doit reposer sur l'existence de données épidémiologiques fiables qui doivent permettre d'établir des hypothèses chiffrées concernant les bénéfices attendus, et d'en mesurer les effets après sa mise en place.

5. QUELLE STRATÉGIE DE PRÉVENTION PROPOSER ?

Nous avons choisi de décrire cinq modalités différentes de prévention des conséquences de l'infection materno-foetale à CMV, avant d'en décrire les avantages et les limites.

5.1. Dépistage sérologique systématique avant la grossesse ou en début de grossesse, dans le but de réaliser une prévention primaire

Cette stratégie consisterait à rechercher les femmes séronégatives en préconceptionnel ou en tout début de grossesse. Chez ces femmes, il conviendrait alors de proposer des mesures d'hygiène particulières (lavage fréquent des mains, mesures prophylactiques lors des contacts avec des enfants de moins 3 ans voire éviction professionnelle) (41). Ce type de dépistage permettrait une action de prévention primaire en évitant la survenue de séroconversions chez les femmes enceintes.

5.2. Prévention secondaire par dépistage anténatal des complications de l'infection à CMV

Il s'agit du dépistage non spécifique et systématique du CMV par surveillance échographique classique. C'est la situation actuelle en France. Dans le cadre du CMV, l'échographie systématique pendant la grossesse peut mettre en évidence des signes d'atteinte fœtale majeure, notamment cérébrale, qui justifient l'interruption de grossesse des fœtus atteints.

5.3. Prévention secondaire et tertiaire par la réalisation d'une ou plusieurs sérologies en cours de grossesse

Le dépistage systématique d'une séroconversion maternelle en cours de grossesse permettrait de dépister les fœtus les plus à risque d'être porteurs de séquelles graves (sérologies maternelles mensuelles, ou bien sérologie au début de grossesse puis entre 20 et 26 SA par exemple). Comme pour la toxoplasmose, ce dépistage permettrait de proposer un diagnostic prénatal et d'identifier d'une part les fœtus présentant des lésions graves, d'autre part ceux qui seraient asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et dont un certain nombre risqueraient de développer des séquelles neuro-sensorielles à distance. Le but de cette stratégie serait d'éviter – en réalisant une interruption médicale de grossesse – la naissance d'enfants présentant des handicaps graves, et de mieux dépister et d'appareiller ceux présentant des risques de séquelles neuro-sensorielles. Il s'agirait d'une action de prévention à la fois secondaire (interruptions médicales des formes

sévères) et tertiaire (appareillage précoce des enfants atteints de surdité).

5.4. Prévention tertiaire par dépistage sérologique systématique à la naissance

Il s'agirait du dépistage systématique des nouveau-nés (recherche du virus dans les urines). Cette stratégie permettrait l'identification des enfants infectés in utero, en particulier ceux qui sont pauci ou asymptomatiques. Le bénéfice de ce dépistage serait la recherche précoce des troubles de l'audition par enregistrement des oto-émissions provoquées chez les enfants infectés. Le diagnostic d'une surdité à la naissance permet en effet une prise en charge précoce permettant d'éviter les retards intellectuels et retards de langage par surdité non diagnostiquée. Le but de cette stratégie serait d'assurer une meilleure prise en charge postnatale des enfants infectés asymptomatiques. Il s'agit d'une action de prévention tertiaire. Cette stratégie de dépistage ne permettrait donc pas de réduire l'incidence des séquelles postnatales du CMV.

5.5. Prévention tertiaire : dépistage des surdités à la naissance

La cinquième stratégie est la mise en place d'un meilleur dépistage des surdités à la naissance. Par atteinte de l'oreille interne, l'infection à CMV pourrait être la première cause de surdité de l'enfant (30 à 40 %) (25, 31, 42). Le test actuellement préconisé pour le dépistage d'une surdité est l'enregistrement des oto-émissions provoquées (43, 44). Un dépistage précoce des surdités par l'enregistrement systématique des oto-émissions provoquées pourrait permettre un appareillage avant l'instauration d'un retard de langage.

6. EXISTE T-IL UNE PRÉVENTION PRIMAIRE EFFICACE ?

En 1989, Adler a montré que le personnel de crèche qui s'occupe d'enfants de moins de deux ans a un taux de séroconversions plus élevé que celui qui s'occupe des enfants plus âgés (35). De ce fait et en raison de l'histoire naturelle du CMV, des mesures de prévention

pourraient s'appliquer à toutes les femmes séronégatives qui ont des enfants en bas âge, ou bien de manière plus spécifique aux femmes non immunisées travaillant dans un milieu pédiatrique, en école maternelle ou en crèche.

Adler et al. ont suggéré que des mesures simples de prévention – à respecter tout au long de la grossesse – pourraient permettre de diminuer de manière importante le risque d'infection maternelle pendant la grossesse (41) : lavage fréquent des mains ; utilisation de gants pour changer les couches et moucher les enfants ; interdiction d'embrasser les enfants sur la bouche, de partager des couverts et des verres et d'utiliser du linge de bain des enfants. Cette étude est la seule qui ait étudié l'efficacité de telles mesures de prévention. Elle est critiquable à plusieurs points de vue : les effectifs des différents groupes étaient faibles (11 à 17 patientes), les femmes séronégatives étaient à haut risque de séroconversion et justifiaient d'un niveau de prévention élevé (dont la généralisation est sans doute difficile) et le groupe des 14 femmes enceintes qui a été comparé aux trois autres – et parmi lequel aucune séroconversion n'est survenue – n'était pas randomisé.

Les conclusions de cet article mériteraient d'être confirmées avant de diffuser les mesures de prévention préconisées à l'échelle d'un pays. Des données françaises hospitalières – non publiées – suggèrent qu'une information des femmes séronégatives ne suffirait pas à diminuer le taux de séroconversions pendant la grossesse.

7. QUELLE EST L'EFFICACITÉ D'UNE PRÉVENTION SECONDAIRE MENÉE SUR LA BASE D'UN REPÉRAGE DES CAS PAR L'ÉCHOGRAPHIE SEULE ?

Aucune donnée ne permet actuellement de connaître précisément le nombre d'enfants infectés par le CMV et qui présentent des lésions anténatales ayant justifié une interruption médicale de grossesse. Il est probable que ces fœtus font partie des formes les plus graves de l'infection congénitale à CMV et que les progrès actuels de l'échographie ne cessent d'augmenter la performance diagnostique de cet examen.

8. QUELLE EST L'EFFICACITÉ ET QUELS SONT LES INCONVÉNIENTS D'UNE PRÉVENTION SECONDAIRE PAR SÉROLOGIES EN COURS DE GROSSESSE ?

La réalisation de sérologies CMV systématiques en cours de grossesse aurait pour conséquences :

8.1. La possibilité de mettre en œuvre une politique de prévention primaire dans le même temps puisque 50 % environ des femmes se révéleraient non immunisées en début de grossesse. Les limites de cette prévention ont été vues plus haut (cf. § 6).

8.2. Une difficulté d'interprétation anxiogène pour 10000 femmes environ qui présenteront des IgM positives en début de grossesse (nécessité de sérologies répétées, test d'avidité des IgG). En effet, si l'on considère que la fréquence des séroconversions en cours de grossesse en France (750000 naissances) est d'environ 2 % et que la durée de présence des IgM est d'environ 6 mois (45), un calcul simple montre que la probabilité de présenter des IgM positives avant le 3^e mois de grossesse (4 mois précédant la grossesse + 2 premiers mois de grossesse) est d'environ : $2\% \times (6/9) = 1,3\%$.

Ces 10000 patientes se retrouveraient dans la situation difficile de devoir réaliser des examens complémentaires. Par expérience et par probabilité, le test d'avidité des IgG ne serait rassurant que pour la moitié d'entre elles. Environ 5000 patientes se trouveraient alors face à un risque théorique de passage voisin de 30 % et dans la crainte de séquelles graves (alors que la majorité aura présenté une infection à CMV antérieure à la grossesse et que le taux réel de transmission sera bien inférieur). Cette situation pourrait – déjà à ce moment de la grossesse – générer des angoisses importantes et des demandes d'interruption médicale – ou « volontaire » (IVG) – de grossesse.

8.3. 6500 amniocentèses, puisqu'à ces 5000 patientes s'ajouteraient environ 1500 patientes (0,2 % des femmes enceintes) pour lesquelles une réelle séroconversion serait mise en évidence au cours des 4 premiers mois de grossesse (passage d'une sérologie négative à une sérologie positive). Ainsi, dans l'objectif d'une prévention secondaire, on serait amené à proposer une amniocentèse pour $5000 + 1500 = 6500$ patientes supplémentaires chaque année (on considère que le nombre actuel d'amniocentèses est actuellement de

82000, soit une augmentation de 8 %). Parmi ces femmes, la réalisation d'une amniocentèse amènerait à la perte de 65 fœtus environ (1 %). Compte tenu du taux de transmission du CMV chez les femmes au test d'avidité non rassurant ou bien ayant présenté une séroconversion avant le 5^e mois (estimation : 25 %), et compte tenu d'un pourcentage de 8 % de faux positifs en PCR (46), le nombre de fœtus positifs en PCR peut être estimé environ à $1625 + 130 = 1755$.

8.4. Après l'amniocentèse, les patientes PCR positives pour le CMV se verraient proposer des stratégies de surveillance dont aucune n'a fait l'objet d'une évaluation précisément chiffrée. La surveillance échographique rapprochée, la ponction de sang fœtal et/ou l'IRM qui pourraient être proposées à la recherche de signes de gravité de l'infection fœtale ne pourraient – en l'état actuel des connaissances – rassurer complètement les patientes (voir § 2.3.2 et 2.3.3). Il est envisageable que la présence d'une PCR positive (1755 patientes) amènerait un bon nombre de celles-ci à demander directement une interruption médicale de grossesse que les obstétriciens ne pourraient refuser sans risque. Il leur serait en effet difficile d'éliminer la possibilité de séquelles sévères, même en l'absence de tout facteur péjoratif (32).

Par ailleurs et à l'inverse, la probabilité de séquelles serait élevée en présence de signes échographiques, biologiques ou IRM et une demande d'interruption médicale de grossesse serait jugée recevable dans ces cas, mais des cas d'enfants bien portants en présence de signes anténataux inquiétants commencent à être rapportés (47).

Enfin, il serait difficile de rassurer totalement les patientes pour lesquelles la PCR serait négative (faux négatifs : 10 %) (46) et un suivi échographique serait certainement préconisé chez ces patientes.

Au total, on peut estimer qu'une stratégie de repérage des femmes enceintes ayant des IgM positives et un test d'avidité non rassurant en début de grossesse amènerait à réaliser une amniocentèse chez environ 6500 patientes (§ 8.2), et à craindre la réalisation d'une interruption médicale de grossesse chez les 1755 fœtus ayant une PCR positive (en estimant la proportion d'enfants PCR positifs à 25 % avec 8 % de faux) (46). Parmi eux cependant et en estimant la sensibilité de la PCR à 80 % pour toutes les formes d'infection environ (46), on peut estimer que le nombre de fœtus gravement infectés qui seraient décédés serait au maximum de 56 (80 % des 70 décès attendus par infection avant 4 mois), celui des enfants porteurs de formes séquellaires de 360 (80 % de 450), de surdité 105 (80 % parmi 131) (Tableau II) (Figure 2). On aurait ainsi évité la naissance de 56 parmi 75 (75 %) enfants décé-

dés d'infection à CMV, de 360 parmi 480 (75 %) enfants porteurs de formes séquellaires d'infection à CMV, de 105 parmi 675 enfants porteurs de surdité (15 %) et entraîné la perte de 1208 parmi 6270 (19 %) enfants infectés mais sans séquelles dans l'avenir (auxquels on ajoute environ 65 enfants perdus du fait de l'amniocentèse, vus au § 8.3).

Ainsi, cette stratégie aboutirait grossièrement à la réalisation de 6500 amniocentèses et à éviter 547 infections néonatales graves mais à déplorer la perte de 1273 enfants sains (trois enfants perdus pour un enfant porteur d'infection grave).

9. QUELLE EST L'EFFICACITÉ ET QUELS SONT LES INCONVÉNIENTS D'UNE PRÉVENTION TERTIAIRE PAR SÉROLOGIES NÉONATALES ET/OU DÉPISTAGE NÉONATAL DES INFECTIONS À CMV ET SURDITÉS ?

À la naissance, les stratégies de prévention basées sur le dépistage systématique des surdités et/ou de l'infection congénitale à CMV ont pour intérêt de prévenir l'aggravation des handicaps congénitaux.

On peut faire remarquer :

– que le dépistage systématique de la surdité par la recherche d'oto-émissions devrait faire partie des examens systématiquement réalisés chez tous les nouveau-nés dans notre pays, puisqu'il a montré sa supériorité par rapport aux tests audiométriques classiques (43, 44) et qu'un dépistage de la surdité aussi précoce que possible est un gage de développement intellectuel optimisé chez les enfants nés avec une déficience auditive ;

– que l'intérêt d'un dépistage néonatal dans ces conditions ne servirait qu'à renforcer cette mesure de prévention systématique en permettant de dépister des surdités de faible amplitude et/ou d'apparition secondaire par rapport à la naissance. Aucune donnée chiffrée ne permet de dire quel intérêt il y aurait à réaliser un tel « complément de prévention » ;

– que ces stratégies auraient un bénéfice nul ou faible en ce qui concerne les enfants porteurs de formes séquellaires graves d'encéphalopathies à CMV à la naissance, ce qui constitue un inconvénient majeur de la stratégie pour certains. Encore le bénéfice d'un appareillage auditif précoce chez ces enfants devrait-il faire l'objet d'une évaluation.

Tableau II

Paramètres de l'infection materno-fœtale à CMV utilisés pour les estimations du nombre d'enfants infectés par le CMV dans notre pays

Paramètres d'estimation	Nouveau-nés présentant une infection néonatale à CMV	Enfants infectés avant le 5 ^e mois de grossesse
Primo-infection maternelle à CMV	Environ 2 %	$2\% \times 4/9 = 0,9\%$
Transmission materno-fœtale	50 %	30 %
Nouveau-nés infectés	1 %	0,27 %
Taux d'enfants asymptomatiques	90 %	65 %
Taux d'enfants symptomatiques	10 %	35 %
Formes généralisées	40 %	40 %
parmi les enfants symptomatiques		
Formes séquellaires	60 %	60 %
parmi les enfants symptomatiques		
Formes néonatales (estimations)		
Décès néonataux	75	70
Formes séquellaires graves	525	492
Surdités	675	131
Enfants infectés bien portants	6225	1316

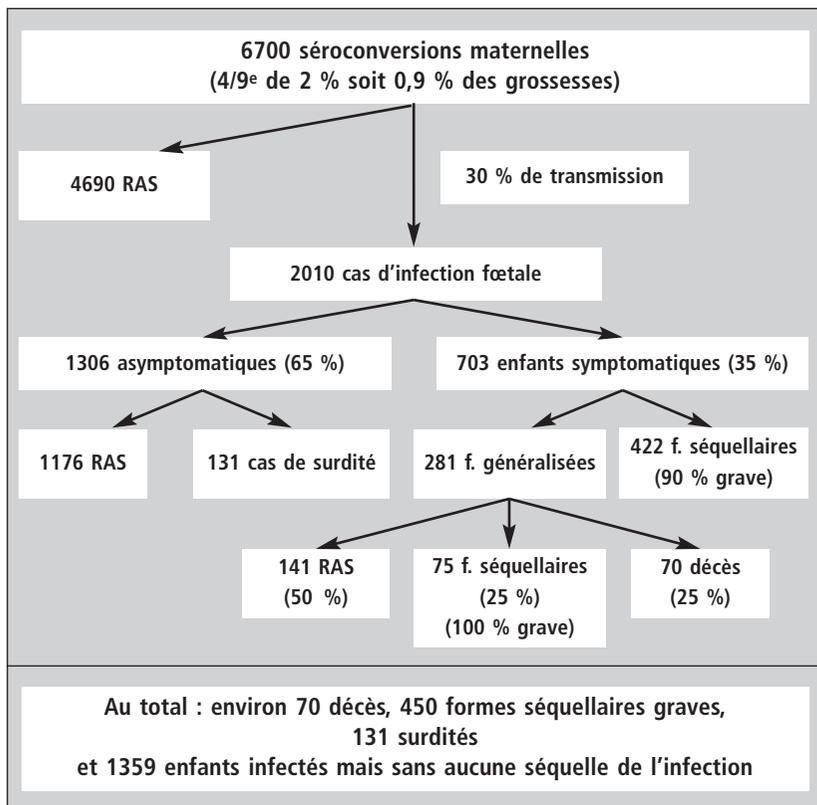
10. PEUT-ON COMPARER LES STRATÉGIES ENTRE ELLES ?

Nous avons vu que les différentes stratégies de prévention possibles devraient être comparées grâce à des données chiffrées, et nous avons tenté de dire les avantages et les risques d'une prévention basée sur la réalisation de sérologies en cours de grossesse. Outre le fait que ces estimations sont très grossières et proviennent de publications généralement étrangères où certains chiffres sont maximisés par biais de publication (sujettes à discussion), il faut dire que des chiffres essentiels nous manquent cruellement :

- le nombre de grossesses au cours desquelles une atteinte fœtale ou néonatale à CMV est actuellement reconnue grâce au dépistage échographique, car il est probable qu'il s'agit alors des cas les plus graves d'infection à CMV. Toute nouvelle prévention – dans un pays où l'échographie est très développée et l'interruption de grossesse

Figure 2

Estimation de la répartition de l'infection à CMV chez les femmes ayant présenté une primo-infection à CMV avant le 5^e mois de grossesse en France



possible au troisième trimestre – devrait comparer ses résultats à ce chiffre... inconnu à la fois du fait de la carence de nos systèmes de recueils de données et des progrès constants de l'imagerie fœtale anténatale ;

– la fréquence de l'infection congénitale à CMV, inconnue dans notre pays mais probablement comprise entre 0,3 et 0,5 % alors qu'en l'absence d'estimations le chiffre de 1 % (d'origine Nord-Américaine) est généralement utilisé dans nos calculs ;

– parmi les enfants infectés, la fréquence respective des handicaps sensoriels et des retards mentaux. Dans la littérature, on est

frappé par le fait que les enfants porteurs de surdité et ceux qui sont porteurs d'un retard mental sont presque systématiquement rassemblés. Si on ne peut pas ignorer que les déficits auditifs conduisaient parfois au retard mental par le passé, l'avènement du dépistage systématique de la surdité et les progrès dans le traitement des surdités (implants cochléaires) ont révolutionné le pronostic des handicaps auditifs, devenu excellent.

En comparant les différentes stratégies de prévention de l'infection congénitale à CMV, on ne peut donc se limiter à la comparaison brute de chiffres vus plus haut, car toutes les infections congénitales à CMV ne s'équivalent pas. La prévention secondaire – par interruption médicale de grossesse – pose des problèmes éthiques qu'il serait anormal de passer sous silence. Il est possible en effet que le seul avantage mesurable des nouvelles stratégies de dépistage soit un meilleur repérage des enfants à haut risque de surdité congénitale. Choisir une stratégie de repérage anténatal – qui met l'accent sur l'élimination du handicap plutôt que sur sa prise en charge – à la place d'une stratégie de repérage et de prise en charge néonatale précoce des enfants présentant une déficience auditive est un choix de santé publique mais aussi un choix éthique. En ce sens, les médecins ORL et les associations de consommateurs (femmes enceintes, mais également handicapés et leurs familles) pourraient intervenir dans ces choix autant que dans l'information qui est faite aux familles et aux personnels de santé concernant les conséquences auditives de l'infection à CMV, actuellement très bien prise en charge dans le cadre d'un dépistage précoce.

11. QUELLES SERAIENT LES AUTRES CONSÉQUENCES D'UN DÉPISTAGE SÉROLOGIQUE SYSTÉMATIQUE EN COURS DE GROSSESSE ?

Toute campagne de prévention nouvelle doit être mesurée en termes d'effets médicaux mais également de conséquences sur les comportements et sur la société (voir § 4). L'information des patientes et des médecins doit être prévue : intérêt de réaliser une sérologie, que faire en cas d'information non donnée, de sérologies non réalisées, de faux positifs, de faux négatifs.

La mise en place d'une campagne de dépistage systématique entraînerait un coût important lié aux sérologies réalisées pour toutes les femmes enceintes en début de grossesse et de manière mensuelle

pour les patientes séronégatives, aux amniocentèses et PSF réalisées en cas de primo-infection mais également à la prise en charge des fœtus et nouveau-nés infectés (échographies, IMG, prélèvements à la naissance). Une estimation chiffrée concernant uniquement les sérologies a été réalisée par F. Audibert qui rapportait un coût approximatif de 200000 e pour une maternité de 2000 accouchements, soit un coût annuel de 75 millions d'euros pour notre pays.

12. CONCLUSION

La mise en place d'une campagne de prévention primaire, secondaire ou tertiaire des complications de l'infection congénitale à CMV doit reposer sur des données chiffrées dont la plupart manquent. On ne sait ni la fréquence de l'infection à CMV dans notre pays, ni la proportion d'enfants qui sont dépistés par l'échographie, ni – parmi les survivants – le pourcentage respectif des enfants porteurs de retard mental et de surdité appareillable.

Les conséquences d'un dépistage sérologique en cours de grossesse sont mieux mesurables et on peut craindre à la fois une augmentation des amniocentèses, de l'anxiété maternelle face à ces nouveaux problèmes de prévention primaire (au bénéfice non démontré) et de diagnostic anténatal. Alors que le bénéfice de cette nouvelle stratégie ne peut actuellement être démontré (nombre de retards mentaux évités par rapport à la stratégie de dépistage échographique non spécifique actuelle), le nombre d'examens et d'interruptions médicales de grossesse qui découleraient de ces examens serait assurément augmenté. Ce dépistage pourrait amener environ à réaliser 6500 amniocentèses supplémentaires dans notre pays (+ 8 %) et à se poser la question d'une interruption médicale de grossesse pour 1755 patientes positives en PCR à l'amniocentèse chaque année (0,2 % des patientes).

Résumé

Le dépistage du CMV pendant la grossesse est sujet à controverse depuis plusieurs années sans qu'aucun consensus se dégage pour l'instant. Actuellement seules les infections fœtales et néonatales symptomatiques à CMV (10 %) sont reconnues. On peut estimer à 7500, le nombre d'enfants infectés à la naissance par an en France (750 000 naissances/Infection congénitale à CMV : 1 % des naissances). Sur ces 7500 enfants, le nombre de fœtus gravement infectés qui seraient décédés serait au maximum de 75, celui des enfants porteurs de formes séquellaires graves de 480, celui des enfants porteurs de surdité de 675 environ et celui d'enfants bien portants de 6270.

L'instauration d'un dépistage et d'un suivi sérologique systématique du CMV pendant la grossesse pourrait permettre la mise en place d'une prévention primaire pour les femmes séronégatives (informations et propositions de mesures d'hygiène particulières) ; d'une prévention secondaire (interruptions médicales des formes sévères) ou tertiaire (appareillage précoce des enfants atteints de surdité) pour les femmes présentant une séroconversion. La mise en place de ce dépistage peut faire craindre à la fois une augmentation de l'anxiété maternelle face à ces nouveaux problèmes de prévention primaire (au bénéfice non démontré) et de diagnostic anténatal. Alors que le bénéfice de cette stratégie n'est pas démontré actuellement (nombre de retards mentaux évités par rapport à la stratégie de dépistage échographique non spécifique actuelle), le nombre d'examen et d'interruptions médicales de grossesse qui découleraient de ces examens serait assurément augmenté.

En effet, ce dépistage pourrait amener environ à réaliser 6500 amniocentèses supplémentaires dans notre pays (+ 8 %) et à se poser la question d'une interruption médicale de grossesse pour 1755 patientes positives en PCR à l'amniocentèse, chaque année (0.2 % des patientes). Si une interruption de grossesse est réalisée à chaque fois, on éviterait ainsi la naissance de 56 parmi 75 (75 %) enfants décédés d'infection à CMV, de 360 parmi 480 (75 %) enfants porteurs de formes séquellaires d'infection à CMV, de 105 parmi 675 enfants porteurs de surdité (15 %) et on entraînerait la perte de 1208 parmi 6270 (19 %) enfants infectés mais sans séquelles dans l'avenir. Au total, cette stratégie de dépistage aboutirait à la réalisation de 6500 amniocentèses et à éviter 547 infections néonatales graves mais à déplorer la perte de 1273 enfants sains (trois enfants perdus pour un enfant porteur d'infection grave).

Bibliographie

1. Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985;313(20):1270-4.
2. Nankervis GA, Kumar ML, Cox FE, Gold E. A prospective study of maternal cytomegalovirus infection and its effect on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149(4):435-40.
3. Chandler SH, Alexander ER, Holmes KK. Epidemiology of cytomegalovirus infection in a heterogeneous population of pregnant women. *J Infect Dis* 1985;152(2):249-56.
4. 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.
5. Goff E, Griffith BP, Booss J. Delayed amplification of cytomegalovirus infection in the placenta and maternal tissues during late gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1265-70.
6. Garcia AG, Fonseca EF, Marques RL, Lobato YY. Placental morphology in cytomegalovirus infection. *Placenta* 1989;10(1):1-18.
7. 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.
8. Grose C, Weiner CP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: two decades later. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163(2):447-50.
9. Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(4):307-15.
10. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol* 1999;93(5 Pt 1):658-60.
11. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O'Beirne AJ. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol* 1985;21(6):930-5.
12. 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.
13. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA, Jr. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25(3):563-76.
14. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F. Prenatal diagnosis of 52 pregnancies at risk for congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993;82(4 Pt 1):481-6.
15. Lamy ME, Mulongo KN, Gadsisieux JF, Lyon G, Gaudy V, Van Lierde M. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(1 Pt 1):91-4.
16. Lynch L, Daffos F, Emanuel D, Giovangrandi Y, Meisel R, Forestier F, et al. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):714-8.
17. Hohlfeld P, Vial Y, Maillard-Brignon C, Vaudaux B, Fawer CL. Cytomegalovirus fetal infection: prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1991;78(4):615-8.
18. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn* 1999;19(4):314-7.
19. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137(1):90-5.
20. 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.
21. Ramsay ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991;66(9):1068-9.
22. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.

- tion. *Pediatrics* 1997;99(3):409-14.
23. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138(3):325-31.
 24. 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.
 25. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppa 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.
 26. Pearl KN, Preece PM, Ades A, Peckham CS. Neurodevelopmental assessment after congenital cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1986;61(4):323-6.
 27. Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001;8(3):119-24.
 28. Saigal S, Eisele WA, Chernesky MA. Congenital cytomegalovirus infection in a pair of dizygotic twins. *Am J Dis Child* 1982;136(12):1094-5.
 29. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992;90(6):862-6.
 30. Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford CA, McFarland CE, et al. Intellectual development in school-aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1986; 77(6): 801-6.
 31. Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* 1993;123(5):779-82.
 32. Gratacap-Cavallier B, Morand P, Dutertre N, Bosson JL, Baccard-Longere M, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus infection in pregnant women. Seroepidemiological prospective study in 1,018 women in Isere. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998;27(2):161-6.
 33. Walmus BF, Yow MD, Lester JW, Leeds L, Thompson PK, Woodward RM. Factors predictive of cytomegalovirus immune status in pregnant women. *J Infect Dis* 1988;157(1):172-7.
 34. Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;168(3):552-6.
 35. Adler SP. Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. *N Engl J Med* 1989;321(19):1290-6.
 36. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walmus BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(5):1189-95.
 37. Preece PM, Tookey P, Ades A, Peckham CS. Congenital cytomegalovirus infection: predisposing maternal factors. *J Epidemiol Community Health* 1986; 40(3):205-9.
 38. Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougafé A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med* 1999;27(2):116-21.
 39. Piper JM, Wen TS. Perinatal cytomegalovirus and toxoplasmosis: challenges of antepartum therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1):81-96.
 40. Henderson GI, Hu ZQ, Yang Y, Perez TB, Devi BG, Frosto TA, et al. Ganciclovir transfer by human placenta and its effects on rat fetal cells. *Am J Med Sci* 1993; 306(3):151-6.
 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. Harris S, Ahlfors K, Ivarsson S, Lernmark B, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 1984;5(6):352-5.
 43. Hunter MF, Kimm L, Cafarlli Dees D, Kennedy CR, Thornton AR. Feasibility of otoacoustic emission detection followed by ABR as a universal neonatal screening test for hearing impairment. *Br J Audiol* 1994;28(1):47-51.
 44. Francois M, Bonfils P, Narcy P. Screening for neonatal and infant deafness in Europe in 1992. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31(2-3):175-82.
 45. Griffiths PD, Stagno S, Pass RF, Smith RJ, Alford CA, Jr. Infection with cytomegalovirus during pregnancy: specific IgM antibodies as a marker of recent primary infection. *J Infect Dis* 1982;145(5):647-53.
 46. 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.

47. Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 1998;41(4-5):158-62.

48. Larke RP, Wheatley E, Saigal S, Chernesky MA. Congenital cytomegalovirus infection in an urban Canadian community. *J Infect Dis* 1980;142(5):647-53.

49. Starr JG, Bart RD, Jr., Gold E.

Inapparent congenital cytomegalovirus infection. Clinical and epidemiologic characteristics in early infancy. *N Engl J Med* 1970;282(19):1075-8.

50. Stagno S, Pass RF, Reynolds DW, Moore MA, Nahmias AJ, Alford CA. Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1980;65(2):251-7.

51. Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1977;296(22):1254-8.