

CMV et grossesse : que faire ?

V. HOUFFLIN DEBARGE ^{1*}, G. BENOIST ²
(Lille, Caen)

Résumé

L'infection à CMV est la principale cause des infections fœtales. Si la plupart des nouveau-nés sont asymptomatiques (85 à 90 %), certains d'entre eux présenteront dès la naissance une forme sévère dont la mortalité atteint jusqu'à 30 %. Dans ce groupe, les survivants présenteront des séquelles principalement neurologiques et sensorielles. Ces séquelles pourront se développer aussi chez les nouveau-nés asymptomatiques (5 à 15 %), parfois tardivement après la naissance. La survenue d'une infection à CMV en cours de grossesse nécessite la réalisation d'un bilan fœtal pour préciser si le fœtus est infecté (transmission materno-fœtale de l'ordre de 30 %) et évaluer son pronostic. Actuellement et en l'absence de traitement, la seule alternative est l'interruption médicale de grossesse pour les formes de mauvais pronostic. Deux stratégies sont possibles dans le cadre du bilan : l'une non invasive reposant exclusivement sur l'échographie et l'IRM cérébrale

- 1 - CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre - Clinique d'obstétrique - Pôle femme mère-nouveau-né - 2 rue Eugène Avinée - 59037 Lille cedex
- 2 - CHU Côte de Nacre - Pôle femme-enfants - Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction - Avenue de la Côte de Nacre - 14000 Caen

* Correspondance : veronique.debarge@gmail.com

fœtale et l'autre invasive, associant à l'imagerie la réalisation d'une amniocentèse pour confirmer l'infection fœtale. Une ponction de sang fœtal peut être aussi proposée dans le cadre de l'évaluation pronostique, la thrombopénie étant un marqueur indépendant de mauvais pronostic. Quelle que soit la stratégie choisie, l'évaluation pronostique devra être menée par une équipe pluridisciplinaire en concertation avec un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Plusieurs essais randomisés sont en cours sur le traitement par immunoglobulines spécifiques ou antiviral pour réduire la transmission et les formes symptomatiques. En fonction de leurs résultats, les recommandations sur l'absence de dépistage en cours de grossesse pourront peut-être être remises en cause.

Mots clés : diagnostic, anténatal, CMV, échographie

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

L'infection à CMV pose toujours de nombreux problèmes pendant la grossesse sans réel consensus sur le dépistage et la prise en charge de cette infection en cours de grossesse. Les pratiques sont différentes d'un pays à l'autre et même au sein d'un même pays. Ainsi malgré les recommandations de l'ANAES en 2004, de nombreuses femmes enceintes se voient proposer un dépistage en cours de grossesse [1].

Le CMV humain est un virus de la famille des *Herpesviridae*. L'homme est son unique réservoir. Il s'agit d'une infection endémique sans variation saisonnière. Après une primo-infection, la diffusion dans l'organisme se fait par voie hématogène, puis le virus reste à l'état latent dans l'organisme. Les réactivations ou récurrences sont possibles du fait de la présence du virus à l'état latent dans l'organisme. En raison de l'existence de souches virales multiples, des réinfections peuvent survenir. La transmission est interhumaine par contact étroit,

le virus étant présent dans la plupart des liquides biologiques (salive, urine, sperme, sécrétions vaginales...) [2, 3]. Après une primo-infection, l'excrétion virale par le sujet infecté est prolongée, ce qui constitue une source d'exposition majeure pour les femmes enceintes séronégatives dont l'un des enfants est infecté.

L'infection à CMV est la principale infection foetale responsable de déficit neurologique et sensoriel d'origine congénitale. On lui impute de nombreux cas de surdité et de retard des acquisitions. L'infection congénitale et les séquelles induites par l'infection surviennent plus fréquemment après une primo-infection en cours de grossesse mais une infection secondaire (réinfection ou réactivation) peut également être responsable de séquelles [4, 5].

I.  PID MILOGIE

Quarante-trois à 51,5 % des femmes françaises enceintes sont séronégatives [6-8].

Une séroconversion survient en cours de grossesse pour 0,6 à 1,4 % d'entre elles.

Plusieurs facteurs de risque d'infection en cours de grossesse ont été observés (bas niveau socio-économique, employées de crèche, jeune âge maternel...). Ainsi le taux de séroconversion chez des mères séronégatives est 3,9 fois plus élevé en cas de contact avec de jeunes enfants de moins de 20 mois [9].

Le taux de transmission materno-foetale est d'environ 30 % (14,2-52,4 %) en cas de primo-infection et de 1,4 % (1,1 à 1,7 %) en cas d'infections secondaires [2, 10]. Il existe cependant des différences de risques de transmission verticale selon l'âge gestationnel. Les données de la littérature sont discordantes notamment concernant le risque de transmission materno-foetale pré- ou périconceptionnelle. Ces discordances sont principalement liées aux définitions employées [11-13]. Ainsi pour Revello *et al.*, une infection maternelle préconceptionnelle définie par une primo-infection maternelle survenue dans les trois mois précédant la conception serait associée à un risque de transmission verticale de 8,3 % [14]. Dans cette étude, un seul nouveau-né sur douze avait des signes cliniques mineurs.

L'infection congénitale à CMV concerne 0,3 à 2,4 % des naissances vivantes dans les pays développés [15, 16]. On estime que 10 à 15 % des enfants infectés par le CMV de façon congénitale sont

symptomatiques à la naissance (hypotrophie, microcéphalie, hépatosplénomégalie, cytolysé hépatique, thrombopénie, chorioretinite). La mortalité atteindrait 10 à 30 % dans ce groupe. Les principales causes de décès sont une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une insuffisance hépatique mais aussi des surinfections bactériennes [2, 17, 18]. La majorité des survivants développent des séquelles sévères à la fois développementales et neurosensorielles. À la différence de ce groupe dit « symptomatique », la plupart des enfants infectés (85-90 %) n'ont aucun symptôme à la naissance. On estime cependant que 5 à 15 % d'entre eux développeront des séquelles à type d'hypoacousie, retard de développement ou troubles visuels [19]. L'atteinte auditive peut n'apparaître que de manière différée (parfois plusieurs années) et elle est très variable dans sa sévérité (uni ou bilatérale, légère ou profonde).

II. QUAND DÉPISTER L'INFECTION À CMV EN COURS DE GROSSESSE ?

En dehors d'une politique de séroépistage systématique [de l'infection maternelle à CMV en cours de grossesse, l'infection à CMV est découverte dans trois circonstances principales : l'existence de signes cliniques ou biologiques maternels (cytolysé hépatique essentiellement) et la notion de contagé, la découverte de signes d'appel échographiques compatibles avec une fœtopathie à CMV ou la prescription systématique d'une sérologie CMV « épistage sauvage ». Malgré les recommandations de l'ANAES de 2004 qui préconisaient de ne pas épister l'infection à CMV lors de la grossesse, de nombreuses femmes en France continuent à se voir prescrire des sérologies CMV en cours de grossesse, souvent sans explication sur les enjeux de ce épistage [1]. De grandes disparités existent en termes de proportion de femmes enceintes épistées de manière systématique en cours de grossesse selon les régions françaises.

Seules 5 % à 25 % des patientes présentant une primo-infection ont des symptômes [20, 21]. La symptomatologie n'est pas spécifique de l'infection à CMV (syndrome grippal, adénopathie, pneumonie, malaise, asthénie, hépatite...). Par ailleurs, les manifestations cliniques sont moins fréquentes en cas d'infections secondaires qu'en cas de primo-infection (24,5 % contre 9,5 % de syndrome pseudogrippal $p < 0,0001$) [21]. Les signes biologiques sont également moins fréquents en cas d'infections

secondaires et tout comme les manifestations cliniques ils sont aspécifiques (lymphocytose > à 40 % dans 39,2 *versus* 5,7 % $p < 0,0001$; cytolysse hépatique : 35,3 *versus* 3,9 % $p < 0,001$) [21].

Il n'existe pas de recommandation concernant la pratique du séroépistage ciblé. Il est probablement inutile de prescrire une sérologie CMV devant tout syndrome pseudogrippal en cours de grossesse. Cependant la rentabilité d'une telle stratégie n'a pas été évaluée. En revanche, un bilan infectieux à orientation virale (et comprenant une sérologie CMV) semble licite en cas de cytolysse hépatique.

La principale indication d'une sérologie CMV en cours de grossesse est donc la découverte de signes échographiques évoquant une infection. Les principales anomalies relevant d'une recherche d'infection fœtale à CMV sont cérébrales (essentiellement la découverte d'une ventriculomégalie), mais également dans le cadre du bilan étiologique devant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) surtout s'il est sévère, précoce et/ou prédominant sur le pôle céphalique, ou encore devant une hyperéchogénicité intestinale [22-26]. Ces signes seront détaillés dans le chapitre sur le diagnostic échographique de l'infection.

En présence d'un signe d'appel, seule une sérologie négative pourra rassurer le prescripteur. Dans tous les autres cas (présence d'IgG avec ou sans IgM, IgM seules), un bilan complémentaire sera nécessaire pour confirmer et dater l'infection maternelle.

III. COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION MATERNELLE ?

Le diagnostic d'infection maternelle est sérologique. Il est porté avec certitude en cas de séroconversion, c'est-à-dire l'apparition d'anticorps de type immunoglobulines G (IgG) chez une femme préalablement séronégative (recherche d'IgG négative). En cas de primo-infection, des IgM apparaissent dans les premiers jours et disparaissent le plus souvent rapidement. Elles peuvent cependant persister 6 à 9 mois, voire parfois plus d'un an [27]. De même, des IgM peuvent être détectées en cas de réactions croisées, d'infections par une autre souche virale (parvovirus B19, Epstein-Barr virus...), de maladies auto-immunes par interférence avec le facteur rhumatoïde ou simplement par stimulation immunitaire aspécifique lors de la grossesse [28 29]. Par ailleurs, des IgM peuvent être détectées en cas d'infections secondaires.

En cas d'infections secondaires, une augmentation significative des IgG avec ou sans IgM est observée associée à une avidité élevée pour les IgG [2].

La présence simultanée d'IgM et d'IgG ne signe donc pas systématiquement une infection récente. De même l'absence d'IgM ne permet pas d'éliminer une primo-infection en cours de grossesse, notamment en cas de sérodiagnostic dans le cadre de la découverte d'anomalies échographiques. En effet, les IgM peuvent avoir disparu au moment de la découverte de ces anomalies.

La présence isolée d'IgG sur une sérologie ne permet pas non plus d'être rassurant et d'exclure une relation causale entre des anomalies échographiques et une infection à CMV.

Il est souvent nécessaire de répéter les sérologies à trois semaines d'intervalle avec étude en parallèle dans le même laboratoire et avec la même technique, afin d'éliminer une infection secondaire possiblement responsable, elle aussi, d'une fœtopathie à CMV [35].

En l'absence de sérologie antérieure, aucun test biologique ne permet de façon formelle de distinguer une primo-infection d'une infection secondaire ni même de distinguer parmi celles-ci les réactivations des réinfections.

La recherche de sérums antérieurs (bilan de début de grossesse (RAI, marqueurs sériques...), suivi de sérologie toxoplasmose) peut se révéler particulièrement utile surtout en cas de sérologie équivoque (IgG+/IgM+). Une sérologie CMV peut être pratiquée rétrospectivement sur le sérum conservé et permettre ainsi de diagnostiquer une séroconversion mais également de dater l'infection maternelle. Ce sérum doit idéalement être analysé avec la même technique que celle utilisée pour le prélèvement de référence. Seule une analyse comparative avec une technique identique permet de comparer les valeurs absolues des dosages d'IgG. Dans tous les cas une collaboration clinico-biologique est indispensable et le recueil de l'avis du virologue est nécessaire.

La question de la datation de l'infection maternelle a davantage un intérêt pronostique qu'un intérêt diagnostique sauf si un prélèvement très précoce en cours de grossesse permet d'exclure une infection récente. La valeur pronostique de ce paramètre sera discutée plus loin. Pour dater l'infection, le test d'avidité des IgG est actuellement la méthode de référence avec une sensibilité de 94,3 % et une spécificité de 100 % [2, 30]. Le degré d'avidité des IgG augmente progressivement après une séroconversion reflétant la maturation du système immunitaire. L'avidité faible signe une primo-infection récente chez le sujet immunocompétent surtout en présence d'IgM [31, 32]. Un indice

d'avidité élevée signe une infection ancienne. L'interprétation d'une avidité intermédiaire est plus difficile et permet difficilement de conclure, l'aide et l'expertise des virologues sont alors fondamentales pour trancher dans ces situations délicates. Dans l'étude de Lazzarotto *et al.*, un test d'avidité des IgG réalisé sur des sérums entre 16-18 SA identifie toutes les femmes qui auront un enfant infecté avec une sensibilité de 100 % [33]. Dans cette même étude, après 20 SA, la sensibilité diminue à 62,5 %. Pour Mace *et al.*, l'association d'un test d'avidité à une recherche d'IgM permet de dater l'infection à CMV dans 99 % des cas [34].

Le diagnostic de l'infection par des tests virologiques (cultures, virémie, antigénémie PP65) n'est pas nécessaire et a peu de valeur dans la prédiction de la transmission materno-fœtale [2].

Une fois l'infection maternelle en cours de grossesse certaine, il conviendra d'essayer d'évaluer le risque d'infection fœtale et son pronostic.

IV. COMMENT FAIRE LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FŒTALE ?

Chez les femmes présentant une infection à CMV, il est important de préciser le risque que le fœtus soit infecté. Ceci peut être réalisé par des méthodes non invasives (échographie) et/ou invasives (amniocentèse).

IV.1. L'échographie est-elle suffisante ?

De nombreux signes échographiques peuvent être observés en cas d'infection fœtale à CMV. La plupart d'entre eux sont non spécifiques [26].

En cas d'infection maternelle, une surveillance échographique toutes les 2 à 4 semaines sera instaurée [2, 36]. La réalisation d'une échographie par voie vaginale permettra d'augmenter la sensibilité de l'échographie en particulier pour les signes cérébraux [37-39].

L'augmentation de l'épaisseur du placenta qui apparaît de plus hétérogène est l'un des premiers signes visibles en échographie [40, 41]. Ce signe est inconstant.

Les signes échographiques sont classés en 2 groupes ; d'une part les signes extra-cérébraux et d'autre part les signes cérébraux.

Les plus fréquents sont [24, 26, 40, 42-52] :

- le retard de croissance *in utero* (RCIU). Il s'agit parfois de la seule manifestation échographique [25] ;
- les signes abdominaux : hyperéchogénicité intestinale secondaire à une entérocolite, signes échographiques de péritonite méconiale, hépatomégalie par hépatite cholestatique, calcifications hépatiques... ;
- l'ascite, l'anasarque secondaire à l'anémie fœtale, l'insuffisance hépatique ou cardiaque ;
- les reins hyperéchogènes avec oligoamnios secondaire à une néphrite ;
- la cardiomyopathie ;
- les signes cérébraux : ventriculomégalie destructive ou obstructive, aspect hyperéchogène des parois ventriculaires, hémorragie intraventriculaire, microcéphalie, calcifications cérébrales punctiformes parenchymateuses, périventriculaires ou en candélabre (vascularite des vaisseaux thalamiques et des noyaux gris centraux), anomalies de la fosse postérieure (hypoplasie cérébelleuse et lésion parenchymateuse), kystes de germinolyse, anomalies du corps calleux, anomalie de la gyration, schizen-céphalie...

L'expression échographique, surtout au niveau cérébral, est variable en fonction de l'âge gestationnel lors de l'infection maternelle. Une infection récente à CMV se manifeste plus fréquemment par des signes cérébraux que digestifs (61 *versus* 29 % dans l'étude de Beke *et al.*) [53]. Les infections du premier ou du début du second trimestre (16-18 SA) seront responsables de lissencéphalie. L'infection plus tardive entre 18 et 24 SA s'exprimera sous la forme d'une polymicrogyrie puis en fin de grossesse sous la forme d'hétérogénéités de la substance blanche [51]. L'atteinte et donc l'importance des signes échographiques seront d'autant plus graves que l'infection est survenue précocement pendant la grossesse.

Dans un cas clinique récent, Weichert *et al.* ont décrit l'association d'un syndrome malformatif fœtal associant micrognathisme et fente labiopalatine et infection précoce à CMV [54]. Ce cas clinique pourrait illustrer, chez l'homme, les observations expérimentales chez la souris qui ont permis de mettre en évidence des anomalies de la chondrogenèse et de l'ostéogenèse mandibulaire en cas d'infection à CMV.

Malgré la multiplicité des signes échographiques, l'échographie seule peut-elle dépister les fœtus infectés ?

L'examen échographique a l'avantage d'être non invasif. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'échographie pour le diagnostic d'infection fœtale à CMV sont très faibles [55]. La plupart des signes échographiques sont non spécifiques de l'infection à CMV et inversement certains fœtus infectés ne présentent aucun signe échographique.

Dans l'étude de Beke sur 655 patientes présentant des signes échographiques pouvant évoquer une pathologie infectieuse fœtale, une infection à CMV était observée dans 12,6 % en présence d'une ventriculo-mégalie isolée et dans 11,7 % des anomalies digestives (calcifications hépatiques et hyperéchogénicité intestinale) [53]. En présence de deux signes d'appel échographiques ou plus, une infection à CMV n'était observée que dans 23,3 % des cas dans cette même étude.

Pour Simonazzi *et al.*, la présence d'un halo hyperéchogène périventriculaire pourrait être spécifique de l'infection à CMV [56]. Cet auteur a réalisé une étude prospective sur 218 femmes présentant une primo-infection à CMV. Une échographie était réalisée systématiquement par voie vaginale entre 20 et 22 SA. Huit fœtus présentaient des anomalies cérébrales. La charge virale était élevée dans ces 8 cas. Six de ces fœtus présentaient une augmentation bilatérale et homogène de l'échogénicité périventriculaire avec des limites bien définies. Ce signe était principalement observé sur les coupes coronales au niveau des cornes frontales et était uniquement visible par voie vaginale. L'examen foetopathologique pour deux des fœtus notait une lésion aiguë de la substance blanche de type méningo-encéphalite avec lésion d'ischémie et de nécrose. Pour Simonazzi, la présence de cette image signe de façon précoce et fiable l'infection fœtale. Dans notre expérience, ce signe échographique peut également être observé dans le cadre de pathologies fœtales non infectieuses et notamment le syndrome d'Aicardi-Goutières (donnée personnelle). Par ailleurs il a pu être observé des modifications au fil de la grossesse de cet aspect échographique avec un aspect de cavitation notamment au niveau occipital [57].

En dehors de ce signe peut-être plus spécifique mais peu fréquent, la plupart des signes échographiques d'appel ne seront pas secondaires à une infection à CMV.

Inversement une infection fœtale avérée (PCR positive sur le liquide amniotique) pourra ne pas s'exprimer en échographie. Un examen échographique normal ne pourra exclure une infection à CMV [58, 59].

Dans une population de patientes enceintes présentant une primo-infection à CMV, Enders ne retrouve des signes échographiques que dans 12 % des cas [52].

Dans l'étude de Lipitz *et al.* en 2010 et celle de Guerra *et al.* en 2008 chez des patientes présentant une primo-infection du premier ou second trimestre avec PCR positive dans le liquide amniotique, seules respectivement 27 et 14,9 % d'entre elles présentaient des signes échographiques dont la moitié étaient des signes cérébraux [55, 60]. Ces chiffres sont concordants avec ceux d'études plus anciennes qui décrivaient 20 % de signes échographiques chez les fœtus infectés par le CMV [42, 61].

De plus les signes échographiques apparaissent plusieurs semaines après l'infection et les signes cérébraux sont souvent tardifs, ce qui justifie de répéter l'examen.

Enfin, la performance de l'échographie est différente en fonction de la connaissance ou non du statut foetal vis-à-vis du CMV. Dans l'étude de Guerra *et al.* sur 650 patientes ayant présenté une primo-infection en cours de grossesse, la sensibilité était de 21 % pour prédire une infection symptomatique et la valeur prédictive positive n'était que de 35,3 % quand le statut du fœtus n'était pas connu contre 78 % si le statut foetal était connu (PCR sur le LA) [55].

IV.2. L'amniocentèse est-elle nécessaire ?

Il n'existe actuellement pas de recommandations sur la pratique systématique d'une amniocentèse en cas d'infection maternelle à CMV documentée. En revanche, la découverte d'un signe échographique tel qu'une ventriculomégalie, une hyperéchogénicité intestinale, une microcéphalie, ou de toute autre manifestation pouvant être expliquée par une infection foetale à CMV, doit conduire à une recherche de cette infection chez le fœtus, dans le cadre du bilan étiologique.

Le test de référence pour le diagnostic de l'infection foetale à CMV est la recherche du génome viral par PCR dans le liquide amniotique. La biologie moléculaire a supplanté la culture virale par sa sensibilité et sa spécificité élevées et surtout sa rapidité, sa simplicité et son autonomisation. Les performances de la PCR sont excellentes avec une sensibilité de 90 à 98 % et une spécificité de 92 à 98 % [62]. La culture virale reste néanmoins pratiquée en complément de la PCR dans de nombreuses équipes.

Il est cependant difficile d'évaluer une technique de diagnostic biologique prénatal telle que la PCR sans évaluer également les

conditions de recueil du liquide amniotique. La technique peut en effet être performante par elle-même et avoir une sensibilité diminuée lors d'évaluations cliniques si l'amniocentèse a été réalisée à un terme inopportun. Afin d'éviter les faux négatifs, l'amniocentèse doit être réalisée au minimum 7 semaines après la date présumée de l'infection maternelle et après 21-22 SA [2, 58, 63]. En effet, la présence de CMV dans le liquide amniotique est liée à l'excrétion urinaire fœtale du CMV qui n'apparaît que 6 à 8 semaines après l'infection et quelquefois même plus tardivement (exceptionnels cas de transmission dite « tardive »). Certains faux positifs ont également été décrits (PCR positive et absence d'excrétion virale à la naissance). Ces cas représentent jusqu'à 5 % des analyses selon les séries publiées. Ils pourraient être secondaires à une contamination par du sang maternel lors de l'amniocentèse, même si Revello *et al.* ont montré l'absence d'excès de risque d'infection fœtale en cas d'amniocentèse réalisée chez une patiente virémique [64]. Une autre des explications pourrait être une contamination au laboratoire. Cette éventualité se trouve largement réduite depuis l'avènement des techniques automatisées d'extraction de l'ADN ainsi que depuis que la PCR en temps réel a supplanté les techniques de PCR dites « classiques ».

Le choix de réaliser ou non une amniocentèse, dans le contexte d'infection maternelle à CMV authentifiée et d'absence d'anomalie échographique, doit être discuté avec le couple. Les avantages et inconvénients de l'une ou l'autre des 2 options de prise en charge doivent être expliqués. L'amniocentèse aura l'avantage de rassurer les parents en cas de recherche négative de CMV dans le liquide amniotique (soit 60 à 70 % des cas environ lors d'une primo-infection). Une surveillance échographique toutes les 4 à 6 semaines pourra être proposée par la suite, justifiée par les rares cas de faux négatifs ou de transmission tardive. La réalisation d'une amniocentèse permettra de ne cibler la surveillance que chez les seuls fœtus dont la PCR est positive soit 30 à 40 % des cas. En revanche, il s'agit d'une procédure invasive comportant des risques de perte fœtale. Enfin, alors que la plupart des fœtus infectés seront asymptomatiques à la naissance (de l'ordre de 90 %), un résultat positif entraînera une angoisse parentale et expose à des demandes d'interruption médicale de grossesse (IMG) [1, 65]. Ceci nécessite que la discussion et l'information avec le couple aient lieu très précocement en cours de grossesse, avant tout prélèvement et avec anticipation des différentes éventualités concernant les résultats et explication des différentes modalités thérapeutiques. Les résultats des études sur les risques de l'infection à CMV encouragent à rassurer *a priori* les couples dans un contexte

d'infection maternelle et ce message doit probablement être mis en exergue. Tout praticien prescrivant de façon « sauvage » une sérologie CMV doit y associer une explication claire sur les implications et la signification d'un résultat positif afin d'éviter toute angoisse excessive du couple et une demande non justifiée d'interruption médicale de grossesse.

IV.3. La ponction de sang fœtal (PSF) est-elle utile dans le diagnostic de l'infection ?

La PSF n'a aucun intérêt dans le diagnostic de l'infection fœtale. La recherche d'IgM a une très faible sensibilité car certains fœtus ne produisent des IgM que tardivement [2]. Concernant la détection virale par culture rapide sur sang fœtal, elle n'a une sensibilité que de 16 % seulement [66]. En raison de ces risques (1 à 3 % de pertes fœtales) et des performances diagnostiques bien supérieures de l'amniocentèse, la PSF n'est absolument pas recommandée en tant qu'outil diagnostique d'infection fœtale. Sa place, en termes d'évaluation du pronostic, sera discutée plus loin.

V. COMMENT ÉVALUER LE PRONOSTIC D'UN FŒTUS INFECTÉ PAR LE CMV ?

L'évaluation pronostique a pour but d'évaluer le risque pour un fœtus infecté par le CMV d'être symptomatique à la naissance et de développer des séquelles liées à cette infection. Il s'agit d'une étape essentielle qui fait toute la difficulté de la prise en charge anténatale. Celle-ci doit se faire dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Plusieurs facteurs pourraient influencer sur le pronostic tels que l'âge gestationnel lors de l'infection maternelle, le sexe fœtal, le fait qu'il s'agisse d'une infection primaire ou secondaire et avant tout l'existence d'anomalies morphologiques fœtales détectables par l'imagerie anténatale... D'autres facteurs pronostiques ont récemment été étudiés. On compte parmi eux les caractéristiques biologiques de l'infection maternelle ou fœtale, la détection d'anomalies cérébrales fœtales par l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le but de cette évaluation pronostique sera d'affiner l'information donnée au couple concernant les risques liés à l'infection par le CMV, rassurer sur l'enfant à naître ou quelquefois nourrir la discussion sur la recevabilité d'une éventuelle demande d'interruption médicale de grossesse (IMG). Cette évaluation est indispensable également pour juger de l'intérêt d'un traitement *in utero* dans le cadre d'un protocole de recherche.

V.1. Âge gestationnel lors de l'infection maternelle

Lors des primo-infections, même si le chiffre global de 30 % est avancé pour décrire le risque de transmission verticale, il semble que ce risque doive être modulé en fonction de la date de l'infection maternelle. En effet dans l'étude de Bodeus *et al.*, une augmentation du risque de transmission materno-fœtale est observée avec l'avancée de la grossesse [67]. Les auteurs ont décrit des taux de transmission verticale respectivement de 36, 44 et 77,6 % aux premier, second et troisième trimestres. Ces résultats sont concordants avec ceux de Gindes *et al.* qui retrouvaient un taux de transmission de 75 % chez 28 femmes dont l'âge moyen d'infection était de 30 SA ou encore ceux de Preece *et al.* qui observaient des taux de transmission verticale de 40 % en cas d'infection maternelle au 3^e trimestre et de 20 % pour celles du 1^{er} trimestre [68, 69].

Outre la modulation du risque de transmission verticale du CMV en fonction de l'âge gestationnel lors de la contamination maternelle, c'est avant tout le risque d'atteinte fœtale symptomatique qui est à prendre en considération. Il semble que cette atteinte soit d'autant plus sévère que l'infection maternelle survient précocement (premier et début de second trimestre) durant la grossesse [70, 71]. Dans les études de Gindes *et al.* et de Lipitz *et al.*, aucune infection fœtale n'était symptomatique lorsque l'infection maternelle avait lieu au cours du troisième trimestre [42, 68].

V.2. Infections primaires ou secondaires à CMV

Le taux de transmission est beaucoup plus faible en cas d'infections secondaires. Classiquement, les atteintes néonatales sont considérées comme étant moins sévères [72-75]. Il est supposé que la présence d'anticorps protège le fœtus de l'infection. Par ailleurs, le tropisme particulier du CMV pour les cellules du système nerveux

central explique pourquoi le risque lésionnel sur cet organe est supérieur à un stade précoce de son développement. Cependant, en l'absence de politique systématique de dépistage des infections maternelles à CMV en cours de grossesse, la distinction entre infections primaires et secondaires est délicate de sorte que cette variation de risque fœtal est de peu d'intérêt clinique. Par ailleurs, des infections fœtales et néonatales graves peuvent également survenir dans les suites d'infections maternelles secondaires [4, 76, 77].

V.3. Sexe fœtal et infection à CMV

Les anomalies cérébrales seraient plus fréquentes et plus sévères chez les fœtus de sexe féminin (24 % contre 12 %, $p = 0,004$) [78]. Le risque de lésions cérébrales est dans cette étude deux fois plus important chez les fœtus de sexe féminin, et ceci indépendamment de la charge virale CMV dans le liquide amniotique (OR à 2 (IC [1,26-3,21])).

V.4. Caractéristiques biologiques de l'infection à CMV

V.4.a. Caractéristiques virologiques de l'infection maternelle

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la virémie, l'antigénémie PP65, la quantité d'ADN viral dans les leucocytes circulants et le taux de transmission verticale du CMV [79]. Le pronostic des fœtus infectés ne semble pas non plus être en corrélation avec ces facteurs.

L'étude des génotypes des souches virales n'est pas réalisée en routine lors des infections à CMV de la femme enceinte. De nombreux auteurs ont cependant cherché à mettre en évidence des corrélations génotype-phénotype pour plusieurs gènes cibles, mais les résultats de ces études sont contradictoires et actuellement la détermination d'un génotype particulier du CMV n'améliore pas la détermination du pronostic [49, 80-84].

V.4.b. Caractéristiques biologiques de l'infection fœtale

Plusieurs études ont été réalisées concernant la valeur de la charge virale CMV dans le liquide amniotique. Cette évaluation est possible par PCR quantitative en temps réel. Le CMV a un tropisme pour les cellules rénales et de ce fait il existe, *in utero*, une excrétion virale dans les urines, le virus étant ainsi détectable dans le liquide amniotique. Le

postulat des différentes études publiées à ce sujet est que la quantité de virus excrété dans les urines est corrélée à la sévérité de l'infection fœtale. Les résultats de ces études sont, là encore, contradictoires. Dans plusieurs études, une charge virale médiane plus élevée a été observée dans le liquide amniotique des fœtus symptomatiques à la naissance, cependant un seuil de significativité statistique pour un seuil de charge virale donné n'a été observé que dans certaines d'entre elles [49, 62, 85]. On note ainsi que des charges virales élevées dans le liquide amniotique ($\geq 10^6$ copies/ml) sont observées chez des fœtus asymptomatiques à la naissance et, à l'opposé, des charges virales faibles ($< 10^3$ copies/ml) sont observées pour des fœtus présentant des anomalies échographiques sévères. Ainsi, dans l'étude de Goegebuer *et al.*, dont la méthodologie virologique est similaire aux études de Picone *et al.* et Gouarin *et al.*, la charge virale était corrélée à l'âge gestationnel de réalisation de l'amniocentèse faisant ainsi suggérer un « effet d'accumulation » du virus dans le liquide amniotique plus qu'un réel reflet de la quantité de virus excrété dans les urines [49, 62, 86]. Par ailleurs, dans cette étude, il n'existait pas de corrélation entre la charge virale dans le liquide amniotique et le pronostic fœtal et néonatal.

Outre la quantification de la charge virale dans le liquide amniotique, la valeur pronostique des paramètres sanguins fœtaux a été étudiée. L'infection à CMV se caractérise en effet chez le nouveau-né par des anomalies du bilan hépatique et des troubles hématologiques. Les nouveau-nés présentant ces anomalies biologiques sont les plus sévèrement atteints et, pour certains auteurs, l'existence d'anomalies biologiques néonatales place le nouveau-né dans le groupe « symptomatiques » [87]. Ce constat a motivé la réalisation d'une évaluation anténatale des paramètres biologiques fœtaux en tant que facteurs pronostiques éventuels. Dans une étude rétrospective sur 73 fœtus infectés par le CMV (PCR CMV positive dans le liquide amniotique), Benoist *et al.* ont ainsi pu mettre en évidence le rôle de la thrombopénie fœtale en tant que facteur pronostique indépendant [59]. Les autres paramètres fœtaux (hématologiques et biochimiques) étudiés dans cette étude n'étaient pas corrélés au pronostic postnatal. Le même type d'évaluation a récemment été publié par Fabbri *et al.* qui ont fait le même constat concernant la valeur pronostique de ce signe [88]. Dans cette étude récente, le dosage de bêta2-microglobuline était également un paramètre biologique corrélé au pronostic postnatal. La détermination de ces facteurs pronostiques est cependant conditionnée par la réalisation d'une cordocentèse dont les risques intrinsèques sont à mettre en balance avec l'intérêt, en termes de conseil et de prise en

charge, du dosage de ces paramètres. Ainsi le rôle de la cordocentèse et son indication en cas d'infection fœtale à CMV restent à déterminer. Il est probable que la connaissance des paramètres biologiques fœtaux ne modifie pas l'information sur le pronostic en cas d'anomalies échographiques cérébrales sévères. En ce qui concerne les cas où l'échographie d'un fœtus infecté par le CMV est totalement normale, la place de la cordocentèse reste à identifier clairement du fait d'un trop faible nombre de cas publiés de fœtus avec anomalies biologiques isolées. Il est probable qu'à l'heure actuelle la cordocentèse trouve sa place dans les cas où les fœtus présentent des anomalies échographiques extracérébrales isolées ou encore des signes cérébraux sans valeur pronostique défavorable formelle (vasculopathie lenticulo-striée ou ventriculomégalie modérée isolée).

V.5. L'imagerie fœtale

À l'heure actuelle, l'évaluation pronostique anténatale repose encore essentiellement sur l'échographie et l'IRM cérébrale fœtale.

On notera en préambule que ni l'échographie ni l'IRM ne peuvent prédire la survenue d'une surdité [60].

L'échographie constitue le principal outil de détermination du pronostic fœtal. Cependant, un certain nombre de points méritent d'être soulignés :

1/ la présence d'anomalies cérébrales à l'échographie est très fortement corrélée à un développement neurologique défavorable [44, 55, 59, 89]. Les IMG réalisées pour infection fœtale à CMV sont, pour la plupart, motivées par ce type d'anomalie. Cependant, les signes cérébraux ne sont pas toujours de mauvais pronostic. Picone *et al.* ont décrit deux nouveau-nés asymptomatiques malgré une ventriculomégalie associée pour l'un des deux cas à des calcifications périvertriculaires de diagnostic anténatal [49]. On notera cependant que l'évaluation néonatale peut être trop limitée pour garantir un devenir sans séquelle. À l'opposé, certains signes échographiques cérébraux signent à eux seuls et de façon formelle, un mauvais pronostic. On peut citer parmi ceux-ci l'existence d'une schizencéphalie ou encore d'une microcéphalie. Dans ce cas, l'indication d'interruption médicale de grossesse pourra être retenue sur le pronostic même de l'anomalie plus que sur le fait qu'elle soit secondaire à une infection par le CMV ;

2/ la valeur pronostique des signes extracérébraux est plus difficile à estimer. Ainsi, le RCIU est la seule anomalie échographique de l'infection à CMV dans 28,5 % des cas [25]. Lorsqu'il est isolé, celui-ci

n'est pas systématiquement associé à un mauvais pronostic [49]. Pour Liesnard *et al.*, le RCIU et l'hyperéchogénicité intestinale sont des signes mineurs présents chez 16,4 % des fœtus infectés, et la grande majorité de ces fœtus seront asymptomatiques à la naissance [70]. Dans l'étude de Maruyama *et al.*, sur 33 nouveau-nés présentant une infection à CMV, seuls les signes cérébraux ou abdominaux étaient associés à un mauvais pronostic (décès ou séquelles neurologiques) (OR : 39, 95 % IC), et dans cette étude le RCIU n'était pas associé à un mauvais pronostic [90]. Ces quelques exemples illustrent la méconnaissance relative du pronostic des fœtus infectés par le CMV en présence de certains signes de manière isolée, et notamment en ce qui concerne les signes extracérébraux ;

3/ même si une échographie normale rassure l'équipe médicale et les parents, elle ne peut à elle seule assurer un devenir sans séquelle [2]. De nombreuses études ont en effet montré que l'échographie ne pouvait pas identifier tous les fœtus à risque de séquelles neurologiques [42, 52, 55, 59, 70]. Pour Bhyde *et al.*, un fœtus sur 5 à 1 fœtus sur 7 infectés par le CMV mais sans anomalie échographique développera des signes cliniques [91] ;

4/ en population présélectionnée (infection à CMV authentifiée), dans l'étude de Guerra *et al.*, la sensibilité de l'échographie pour prédire la survenue d'une infection symptomatique à la naissance n'est que de 21 % [55]. Dans la population de type « dépistage » (absence de connaissance du statut fœtal), la sensibilité de l'échographie pour prédire une infection fœtale n'était que de 16 % ;

5/ l'évaluation échographique nécessite d'être répétée car les lésions échographiques liées à une infection par le CMV sont évolutives et peuvent être inapparentes au 2^e trimestre de la grossesse [57, 92, 93].

L'examen échographique comportant des limites, quelle peut être la valeur de l'IRM cérébrale en adjonction de cet examen ?

Deux auteurs ont tenté d'y répondre. Benoist *et al.* ont ainsi comparé les résultats de l'échographie et de l'IRM anténatales à ceux de l'échographie transfrontanaire ou de l'examen fœtopathologique chez des fœtus infectés par le CMV dans 49 cas [94]. Cette étude a permis de mettre en évidence une amélioration de la valeur prédictive pour l'identification d'anomalies cérébrales fœtales grâce à l'adjonction de l'IRM cérébrale fœtale à l'échographie anténatale. Outre ce constat, cette étude a principalement permis de mettre en évidence une excellente valeur prédictive négative en cas de normalité des 2 examens. Ce résultat est fondamental, car le plus souvent l'infection fœtale à CMV

est asymptomatique, et disposer d'examens qui, en cas de normalité, permettent de rassurer les parents est fondamental pour le conseil prodigué. L'étude de Picone *et al.* confirme cette dernière information [95]. Dans cette étude portant sur 39 fœtus infectés par le CMV, Picone *et al.* ont également montré que lorsque des anomalies extracérébrales étaient présentes à l'échographie, l'IRM cérébrale permettait de mettre en évidence des anomalies dans 46 % des 13 cas décrits. Enfin, lorsque des anomalies cérébrales étaient observées par échographie, les auteurs ont montré que l'IRM apportait des informations supplémentaires et complémentaires à l'échographie principalement pour les anomalies de giration et de la fosse postérieure. L'étude du cortex et de la giration est plus facile en IRM ainsi que l'étude de la région temporale dont les lésions sont très suggestives de l'infection à CMV en imagerie post-natale [96]. Dans l'étude de Doneda *et al.*, les lésions temporales sont très fréquentes (37 %) à la première IRM même si celle-ci est réalisée de façon précoce (âge moyen de réalisation de l'IRM : 25 SA), et ces lésions n'étaient jamais visibles en échographie [97]. Des réserves sont cependant nécessaires concernant certaines anomalies visibles par IRM cérébrale et principalement les anomalies de signal de la substance blanche, dont la valeur pronostique propre reste actuellement mal connue [96, 98]. Ce signe, très fréquent en cas d'infection à CMV, pourrait signer l'infection sans pour cela prédire un mauvais pronostic surtout s'il est isolé et associé à une échographie normale [60, 95, 97].

Par ailleurs, l'échographie comporte des limites en raison de difficultés techniques liées à la position de la tête fœtale, à l'échogénicité maternelle ou à un âge gestationnel tardif (atténuation des ultrasons par les os du crâne). L'examen cérébral fœtal par abord transvaginal peut se révéler d'une grande aide et a prouvé son efficacité relativement à l'abord transabdominal exclusif. Lorsque ce dernier n'est pas réalisable lors d'une présentation fœtale en siège par exemple, l'IRM permet de pallier ces difficultés techniques.

Dès lors, quelle est la place de l'IRM en cas d'infection maternelle à CMV ? Doit-elle être réalisée systématiquement ou uniquement devant un signe d'appel échographique et en particulier cérébral ? Compte tenu des divers arguments énoncés précédemment, il nous paraît légitime de proposer une IRM cérébrale fœtale devant l'existence de signes échographiques afin de préciser le pronostic. En l'absence de signe échographique, l'IRM trouve également sa place du fait de sa valeur de rassurance forte si elle est également normale. Il ne nous paraît cependant pas logique de proposer une IRM en cas d'infection maternelle à CMV, dans les cas où le statut fœtal est méconnu (non-réalisation d'amniocentèse). En effet, dans ce cas l'IRM

devient un examen de dépistage et non plus un examen de diagnostic de seconde ligne.

Dans tous les cas, du fait de sa complexité et des diverses incertitudes concernant l'évaluation pronostique des infections à CMV, l'ensemble du tableau paraclinique devra être évalué au sein d'une équipe multidisciplinaire afin de fournir au couple l'information la plus précise possible sur les risques liés à cette infection.

VI. UNE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE ANTÉNATALE EST-ELLE POSSIBLE ?

La prise en charge thérapeutique prénatale a deux objectifs : d'une part diminuer le taux de transmission en cas d'infection maternelle, et d'autre part diminuer le taux de séquelles en cas d'infection fœtale avérée.

Deux stratégies thérapeutiques sont actuellement testées dans des études randomisées après quelques résultats prometteurs dans des essais prospectifs ou rétrospectifs : les immunoglobulines spécifiques anti-CMV et les antiviraux [99, 100].

Dans une étude prospective chez 157 femmes présentant une primo-infection, le traitement par immunoglobulines administrées par voie intraveineuse maternelle a permis de diminuer le taux de transmission verticale du CMV (16 %/40 % $p = 0,02$) [24, 101, 102]. Ce traitement semble également diminuer les signes échographiques y compris certains signes cérébraux et améliorer la fonction placentaire [103]. Une étude randomisée italienne vient de terminer l'ensemble des inclusions nécessaires (CHIP study : étude randomisée contre placebo en double aveugle pour la prévention de la transmission verticale) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00881517>). La publication des résultats, très attendue, est en cours.

Les antiviraux anti-CMV sont eux aussi l'objet de recherches actives. Parmi les différents antiviraux actifs communément sur le CMV seul le valaciclovir est utilisable chez les femmes enceintes présentant une primo-infection. Les autres molécules habituellement utilisées dans le cadre des infections par le CMV sont associées à un taux de complications maternelles et fœtales rendant leur emploi impropre durant la grossesse. Dans l'étude préliminaire de Jacquemard *et al.* qui visait à administrer du valaciclovir à dose élevée (8 g/jour) en cas d'infections fœtales avec anomalies échographiques, le premier

constat était l'obtention d'une concentration efficace dans le liquide amniotique et le sang fœtal après prise orale par la mère [104]. La 2^e observation de cette étude était une amélioration du pronostic dans le groupe des fœtus traités. Ainsi, chez ceux-ci, les auteurs décrivaient 38 % de pronostic défavorable ce qui leur permet d'escompter une amélioration de l'ordre de 20 % du pronostic avec l'utilisation de ce traitement. Ces résultats ont encouragé la même équipe française à mener une étude d'abord randomisée en double aveugle contre placebo, puis de méthodologie modifiée afin d'être interventionnelle sans randomisation, avec usage de valaciclovir exclusif. Cette étude intitulée CYMEVAL2 est actuellement en cours d'inclusions (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01651585?term=CYMEVAL&rank=2>).

VII. LES MESURES PRÉVENTIVES SONT-ELLES EFFICACES ?

Plusieurs types de prévention sont actuellement à l'étude ou ont prouvé leur efficacité.

Actuellement, même si plusieurs vaccins ont été testés avec des résultats très encourageants, aucun n'est commercialisé [105-110].

La prévention primaire repose exclusivement sur des mesures d'hygiène. L'information des femmes enceintes est recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHP), l'European Congenital CMV Initiative (ECCI ; <http://www.ecci.ac.uk/>) et le Centers for Disease Control and Prevention (CDC ; <http://WWW.cdc.gov/cmvi/index.html>). Les principales mesures préventives consistent à éviter les contacts intimes avec la salive, les urines des jeunes enfants, et donc à se laver les mains après les avoir changés, à ne pas mélanger les verres, à ne pas embrasser les jeunes enfants sur la bouche... Ces mesures pourtant simples ne sont pas faciles à appliquer au quotidien pour les femmes enceintes mères de jeunes enfants ou les professionnels de la petite enfance. Dans l'étude d'Adler *et al.* publiée en 2004, les mesures éducationnelles n'ont pas été efficaces pour réduire le taux de séroconversion maternelle [111]. Les mêmes auteurs ont cependant montré que l'information à propos de ces mêmes mesures éducationnelles était plus efficace chez les femmes enceintes que non enceintes [112]. L'acceptabilité et l'efficacité de telles mesures ont également été évaluées récemment dans une étude française. Vaulloup-Fellous et Picone *et al.* ont étudié une cohorte prospective de 5 312 femmes enceintes et ont pu montrer que le taux de séroconversion avant mise en

place des mesures d'information sur les mesures d'hygiène (avant 12 SA) était de 0,42 % contre 0,19 % après la date de cette information (12 à 36 SA) [113-115]. Selon ces études, l'information fournie aux femmes enceintes séronégatives en début de grossesse concourrait à une réduction du taux de séroconversion CMV en cours de grossesse.

VIII. Y A-T-IL LIEU EN 2012 DE MODIFIER LES RECOMMANDATIONS DE L'ANAES SUR LE DÉPISTAGE DE L'INFECTION À CMV EN COURS DE GROSSESSE ?

La pratique du dépistage sérologique de l'infection à CMV en cours de grossesse ne pourrait se justifier que si cette stratégie était en adéquation avec les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) d'un test de dépistage. La réponse par la négative à cette contrainte a conduit l'ANAES en 2004 à ne pas conclure en faveur d'une telle politique en France [1]. Les arguments du groupe de travail étaient les suivants :

- les données épidémiologiques incomplètes,
- la performance variable des tests sérologiques,
- la difficulté d'établir le pronostic,
- l'absence de traitement,
- l'absence de prise en charge consensuelle,
- les conséquences négatives du dépistage (anxiété induite, fausses-couches iatrogènes, demande d'IMG sans possibilité d'évaluation pronostique pertinente).

Un certain nombre d'éléments font cependant discuter ces arguments sans pour autant remettre en cause les conclusions publiées.

De nouvelles données épidémiologiques ont été publiées depuis le rapport de l'ANAES notamment concernant la proportion d'infections congénitales attribuables aux infections secondaires et primaires [5, 116]. On constate également une meilleure connaissance des modalités de transmission et des caractéristiques épidémiologiques principales de cette infection en cours de grossesse [3, 10, 117-121].

De nombreuses études ont démontré l'efficacité des mesures d'hygiène en prévention primaire [113-115]. Ces mesures devraient s'appliquer à toutes les femmes enceintes, des infections congénitales graves pouvant se rencontrer aussi en cas d'infections secondaires. Cependant l'information des femmes enceintes vis-à-vis de ces mesures reste à améliorer [122, 123]. Il en est de même de la connaissance des

praticiens concernant les risques de cette infection en cours de grossesse [124].

Les tests de diagnostic des infections maternelles et fœtales reposent maintenant sur des techniques efficaces et standardisées [125].

De nombreux travaux ont précisé l'évaluation pronostique [59, 88, 94]. Néanmoins des études complémentaires sont encore nécessaires avec un suivi à plus long terme et des cohortes plus importantes.

Enfin aucun traitement n'a fait la preuve formelle de son efficacité en termes de prévention primaire ou secondaire. En l'absence de traitement efficace, un dépistage de masse conduirait à l'augmentation du nombre d'amniocentèses et de l'anxiété parentale et probablement à une demande accrue d'IMG.

Dans l'attente des résultats des études randomisées, aucune étude ne permet actuellement de remettre en cause les recommandations sur l'absence de dépistage. Des campagnes d'information des patientes mais aussi des professionnels devraient cependant être organisées [123, 124].

CONCLUSION

De nombreux travaux ont été réalisés ces dernières années sur l'infection à CMV en cours de grossesse. Des études françaises ont montré l'efficacité de l'information sur les mesures d'hygiène pour réduire le taux de séroconversion. Les facteurs pronostiques ont été précisés. Des vaccins et des traitements ont été développés avec des résultats préliminaires encourageants. Néanmoins, si le bilan permet de dépister les formes de plus mauvais pronostic pour lesquelles une demande d'interruption médicale de grossesse serait jugée recevable, il reste difficile d'évaluer les risques de séquelles quand le bilan paraclinique est négatif ou en présence de signes mineurs.

D'autres études prospectives sur des effectifs plus importants sont encore nécessaires. Les résultats des études randomisées en cours sur le traitement en cas d'infection maternelle (immunoglobulines ou traitement antiviral) seront déterminants et amèneront peut-être à remettre en cause les recommandations de l'ANAES quant au dépistage sérologique systématique en cours de grossesse.

Bibliographie

- [1] ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte en France. 2004 septembre.
- [2] Bonalumi S *et al.* Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine* 2011;5(1):1-8.
- [3] Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in Medical Virology* 2011;21(4):240-55.
- [4] Zalel Y *et al.* Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;31(4):417-20.
- [5] Wang C *et al.* Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary *versus* non-primary maternal infection. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52(2):e11-3.
- [6] Grangeot-Keros L *et al.* Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 1998;41(4-5):158-62.
- [7] Gouarin S *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.
- [8] Gratacap-Cavallier B *et al.* Cytomegalovirus infection in pregnant women. Sero-epidemiological prospective study in 1,018 women in Isere. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1998;27(2):161-6.
- [9] Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1991; 10(8):590-4.
- [10] Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology* 2007;17(4):253-76.
- [11] Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 2005;112(2):166-72.
- [12] Revello MG *et al.* Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;186(4):553-7.
- [13] Hadar E *et al.* Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenatal Diagnosis* 2010;30(12-13):1213-6.
- [14] Revello MG *et al.* Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *J Infect Dis* 2006; 193(6):783-7.
- [15] Peckham CS. Cytomegalovirus infection: congenital and neonatal disease. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;80:82-7.
- [16] Alford CA *et al.* Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Reviews of Infectious Diseases* 1990;12(7):S745-53.
- [17] Pass RF *et al.* Congenital cytomegalovirus infection following first-trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *Journal of Clinical Virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2006;35(2):216-20.
- [18] Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Semin Perinatol* 1993;17(6):394-402.
- [19] Lazzarotto T *et al.* Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137(1):90-5.
- [20] Gaytant MA *et al.* Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57(4):245-56.
- [21] Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003;110(6): 572-7.
- [22] Twickler DM, Perlman J, Maberry MC. Congenital cytomegalovirus infection presenting as cerebral ventriculomegaly on antenatal sonography. *Am J Perinatol* 1993;10(5):404-6.
- [23] Simon-Bouy B *et al.* Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 2003;121A(3):209-13.
- [24] Nigro G *et al.* Fetal hyperechogenic bowel may indicate congenital cytomegalovirus disease responsive to immunoglobulin therapy.

- J Matern Fetal Neonatal Med 2012 May 18. [Epub ahead of print].
- [25] Cordier AG *et al.* Arguments for an infectious cause of IUGR. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011;40(2):109-15.
- [26] Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2011;29(2):117-26.
- [27] Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
- [28] Lazzarotto T *et al.* Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunology* 2000;13(1):137-41.
- [29] Revello MG *et al.* Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;14(1):57-66.
- [30] Baccard-Longere M *et al.* Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(2):429-31.
- [31] Lazzarotto T *et al.* Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65(5):410-5.
- [32] Mace M *et al.* A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenatal Diagnosis* 2004;24(11):861-3.
- [33] Lazzarotto T *et al.* Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol* 2000;13(1):137-41.
- [34] Mace M *et al.* A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn* 2004;24(11):861-3.
- [35] Lazzarotto T *et al.* Update on the prevention diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2011;17(9):1285-93.
- [36] Coll O *et al.* Guidelines on CMV congenital infection. *Journal of Perinatal Medicine* 2009;37(5):433-45.
- [37] Malinger G *et al.* Fetal brain imaging: a comparison between magnetic resonance imaging and dedicated neurosonography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004;23(4):333-40.
- [38] Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Is fetal magnetic resonance imaging superior to neurosonography for detection of brain anomalies? *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002;20(4):317-21.
- [39] Malinger G *et al.* Congenital periventricular pseudocysts: prenatal sonographic appearance and clinical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(5):447-51.
- [40] Drose JA, Dennis MA, Thickman D. *Infection in utero*: US findings in 19 cases. *Radiology* 1991;178(2):369-74.
- [41] La Torre R *et al.* Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):994-1000.
- [42] Lipitz S *et al.* Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):428-33.
- [43] Crino JP. Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(1):71-80; quiz 174-5.
- [44] Malinger G *et al.* Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(1):28-32.
- [45] Nigro G *et al.* Intraventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2002;22(7):558-61.
- [46] Nigro G *et al.* Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection after primary or recurrent maternal infection. *Obstet Gynecol* 1999;94(6):909-14.
- [47] Estroff JA *et al.* Echogenic vessels in the fetal thalami and basal ganglia associated with cytomegalovirus infection. *J Ultrasound Med* 1992;11(12):686-8.
- [48] Mehta NM, Hartnoll G. Congenital CMV with callosal lipoma and agenesis. *Pediatr*

Neurol 2001;24(3):222-4.

[49] Picone O *et al.* Cytomegalovirus (CMV) glycoprotein B genotype and CMV DNA load in the amniotic fluid of infected fetuses. *Prenat Diagn* 2004;24(12):1001-6.

[50] Barkovich AJ, Girard N. Fetal brain infections. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):501-7.

[51] Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994;15(4):703-15.

[52] Enders G *et al.* Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001;21(5):362-77.

[53] Beke A *et al.* Comparison of prevalence of toxoplasma and cytomegalovirus infection in cases with fetal ultrasound markers in the second trimester of pregnancy. *Prenatal diagnosis* 2011;31(10):945-8.

[54] Weichert A *et al.* Evidence in a human fetus of micrognathia and cleft lip as potential effects of early cytomegalovirus infection. *Fetal Diagnosis and Therapy* 2010;28(4):225-8.

[55] Guerra B *et al.* Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(4):380 e1-7.

[56] Simonazzi G *et al.* Fetal cerebral periventricular halo at midgestation: an ultrasound finding suggestive of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(6):599 e1-5.

[57] Picone O *et al.* The *in utero* natural history of a cytomegalovirus-related fetal cerebral periventricular halo. *Prenatal Diagnosis* 2010;30(12-13):1224-5.

[58] Benoist G *et al.* Cytomegalovirus (CMV) congenital infection. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008;36(3):248-60.

[59] Benoist G *et al.* The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115(7):823-9.

[60] Lipitz S *et al.* Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2010;36(6):709-17.

[61] Azam AZ *et al.* Prenatal diagnosis of

congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97(3):443-8.

[62] Gouarin S *et al.* Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1767-72.

[63] Lazzarotto T *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies: viral load in the amniotic fluid and pregnancy outcome. *Pediatrics* 2003;112(2):e153-7.

[64] Revello MG *et al.* Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *The Journal of Infectious Diseases* 2008;197(4):593-6.

[65] Benachi A, Picone O, Dumez Y. CMV infection: when should medical termination of pregnancy be discussed? *Gynecol Obstet Fert* 2003;31(6):521-4.

[66] Lazzarotto T *et al.* Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1998;36(12):3540-4.

[67] 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.

[68] Gindes L *et al.* Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115(7):830-5.

[69] Preece PM *et al.* The consequences of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Dis Child* 1983;58(12):970-5.

[70] Liesnard C *et al.* Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):881-8.

[71] Pass RF *et al.* Congenital cytomegalovirus infection following first-trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006 Feb;35(2):216-20.

[72] Fowler KB *et al.* The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326(10):663-7.

[73] Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003; 289(8):1008-11.

[74] Boppana SB *et al.* Intrauterine

- transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344(18):1366-71.
- [75] Ahlfors K *et al.* Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71(1):109-13.
- [76] Boppana SB *et al.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):55-60.
- [77] Inoue T *et al.* Severe congenital cytomegalovirus infection with fetal hydrops in a cytomegalovirus-seropositive healthy woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95(2):184-6.
- [78] Picone O *et al.* Is fetal gender a risk factor for severe congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2005;25(1):34-8.
- [79] Revello MG *et al.* Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infection: prognostic implications for pregnancy. *J Infect Dis* 1998;177(5):1170-5.
- [80] Picone O *et al.* Comments on 'cytomegalovirus (CMV)-encoded UL144 (truncated tumor necrosis factor receptor) and outcome of congenital CMV infection'. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;196(11):1719-20.
- [81] Picone O *et al.* Human cytomegalovirus UL144 gene polymorphisms in congenital infections. *Journal of Clinical Microbiology* 2005;43(1):25-9.
- [82] Arav-Boger R *et al.* Cytomegalovirus (CMV)-encoded UL144 (truncated tumor necrosis factor receptor) and outcome of congenital CMV infection. *J Infect Dis* 2006;194(4):464-73.
- [83] Bale JF Jr *et al.* Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein B genotypes. *J Infect Dis* 2000;182(3):933-6.
- [84] Lukacs A *et al.* Human cytomegalovirus gB genotype 1 is dominant in congenital infections in South Hungary. *J Med Virol* 2001;65(3):537-42.
- [85] Revello MG *et al.* Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of mothers of congenitally infected fetuses. *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3350-2.
- [86] Goegebuer T *et al.* Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *Journal of Clinical Microbiology* 2009;47(3):660-5.
- [87] Boppana SB *et al.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1992;11(2):93-9.
- [88] Fabri E *et al.* Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011; 118(4):448-56.
- [89] Lipitz S *et al.* Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1997;89(5 Pt 1):763-7.
- [90] Maruyama Y *et al.* Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007; 33(5):619-23.
- [91] Bhide A, Papageorghiou AT. Managing primary CMV infection in pregnancy. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008;115(7):805-7.
- [92] Malinger G *et al.* A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2002;20(1):51-6.
- [93] Malinger G, Lev D, Lerman-Sagie T. Assessment of fetal intracranial pathologies first demonstrated late in pregnancy: cell proliferation disorders. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003;1:110.
- [94] Benoist G *et al.* Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008;32(7):900-5.
- [95] Picone O *et al.* Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis* 2008;28(8):753-8.
- [96] Van der Knaap MS *et al.* Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004;230(2): 529-36.

- [97] Doneda C *et al.* Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology* 2010;255(2):613-21.
- [98] Haginoya K *et al.* Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 2002;24(7):710-4.
- [99] Adler SP, Nigro G. Findings and conclusions from CMV hyperimmune globulin treatment trials. *Journal of Clinical Virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009;46(4):S54-7.
- [100] Schleiss MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(1):50-9.
- [101] Nigro G *et al.* Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353(13):1350-62.
- [102] Nigro G *et al.* Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy--a case-control study of the outcome in children. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205(2):215-27.
- [103] Nigro G *et al.* Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenatal Diagnosis* 2008;28(6):512-7.
- [104] Jacquemard F *et al.* Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007 Sep;114(9):1113-21.
- [105] Arvin AM *et al.* Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clinical Infectious Diseases Society of America* 2004;39(2):233-9.
- [106] Plotkin SA. Natural *versus* vaccine-acquired immunity to cytomegalovirus. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003;290(13):1709; author reply 1709.
- [107] Schleiss MR. A cytomegalovirus vaccine tames the troll of transplantation. *Lancet* 2011;377(9773):1216-8.
- [108] Schleiss MR. Prospects for development and potential impact of a vaccine against congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *The Journal of Pediatrics* 2007;151(6):564-70.
- [109] Pass RF *et al.* Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *The New England Journal of Medicine* 2009;360(12):1191-9.
- [110] Pass RF. Development and evidence for efficacy of CMV glycoprotein B vaccine with MF59 adjuvant. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009;46(4):S73-6.
- [111] Adler SP *et al.* Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *The Journal of Pediatrics* 2004;145(4):485-91.
- [112] Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Seminars in Perinatology* 2007;31(1):10-8.
- [113] Vauloup-Fellous C *et al.* 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. *Journal of Clinical Virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2009;46(4):S49-53.
- [114] Picone O *et al.* A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2009;116(6):818-23.
- [115] Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Picone O. Is maternal infection with cytomegalovirus prevention possible? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2010;38(10):620-3.
- [116] Ross SA *et al.* Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *The Journal of Infectious Diseases* 2010;201(3):386-9.
- [117] Schoenfisch AL *et al.* Cytomegalovirus (CMV) shedding is highly correlated with markers of immunosuppression in CMV-seropositive women. *Journal of Medical Microbiology* 2011;60(Pt 6):768-74.
- [118] Stowell JD *et al.* Cytomegalovirus survival on common environmental surfaces: opportunities for viral transmission. *The Journal of Infectious Diseases* 2012;205(2):211-4.
- [119] Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Reviews in Medical Virology* 2010;20(5):311-26.
- [120] Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology* 2010;20(4):202-13.
- [121] Bate SL, Dollard S.C, Cannon M.J.

Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys 1988-2004. *Clinical Infectious Diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2010;50(11):1439-47.

[122] Ross DS *et al.* Women's knowledge of congenital cytomegalovirus: results from the 2005 HealthStyles survey. *Journal of Women's Health* 2008;17(5):849-58.

[123] Cordier AG *et al.* Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women

in France. *Journal of Clinical Virology* : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2012;53(4):332-7.

[124] Cordier AG *et al.* Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *Journal of Clinical Virology* : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology 2012;55(2):158-63.

[125] Ross SA *et al.* Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infectious Disorders Drug Targets* 2011;11(5):466-74.