

Mémoire de Maîtrise en médecine No

Impact foetal de la charge virale en cytomégalovirus dans le liquide amniotique et le sang foetal lors d'infection congénitale.

(Fetal impact of cytomegalovirus viral load in the amniotic fluid and
fetal blood in congenital cytomegalovirus infection.)

Etudiant

Zurkinden, Ralph

Tuteur

Dr. Vial, Yvan

Dpt. de Gynécologie-Obstétrique
et Génétique Médicale

Expert

Prof. Meylan, Pascal

Institut Universitaire de Microbiologie

Lausanne, 15.12.2016

Abstract :

Objectif : L'objectif principal de cette étude était de déterminer si la quantification de la charge virale en CMV dans le liquide amniotique et le sang fœtal permettait d'anticiper une issue favorable ou défavorable de ces grossesses.

Méthodologie : Analyse rétrospective de 27 cas d'infection congénitale (<20 SG) par quantification de la charge virale dans le liquide amniotique. A des fins pronostiques les investigations prénatales avaient été complétées chez toutes les patientes par une ponction de sang fœtal avec analyse des marqueurs biologiques et quantification de la charge virale sanguine. Chez les nouveau-nés, les informations quant à leur présentation clinique ont été récupérées auprès des gynécologues et pédiatres traitants. En tenant compte de la pathologie des fœtus et des nouveau-nés, les grossesses ont été classées en deux groupes principaux en fonction du pronostic des fœtus/enfants à long terme (favorable/défavorable). Les charges virales du liquide amniotique et du sang fœtal ont ensuite été comparés dans ces deux groupes.

Résultats : 16 grossesses ont été classées dans le groupe « issue favorable » et 11 grossesses, comprenant 8 IMG ont été classées dans le groupe « issue défavorable ». Aucune différence statistiquement significative n'a pu être obtenue en comparant les médianes de charges virales dans le liquide amniotique et le sang fœtal ($P=0.55$ et $P=0.82$ respectivement) entre ces deux groupes. Des valeurs élevées et basses ont pu être mises en évidence dans les deux groupes.

Conclusion : Cette étude, par manque de puissance statistique, ne permet pas d'apporter d'éléments supplémentaires en faveur ou en défaveur de l'utilité de la quantification de la charge virale dans le liquide amniotique et le sang fœtal à des fins pronostiques.

Mots Clés : cytomégalovirus, congénital, charge virale, liquide amniotique, pronostic

Table des matières :

	Abstract :	3
	1.Introduction générale	1
Partie théorique	2. Présentation du virus	1
	2.1 Epidémiologie	3
	2.2 Histoire naturelle de l'infection	3
	2.2.1 Le cycle de réplication	4
	2.2.2 Pathogenèse	4
	2.2.3.La phase de latence.....	5
	2.3 Symptomatologie	5
	2.4 Diagnostic différentiel	5
	3. Cytomégalo virus et grossesse	6
	3.1 Les différentes sources d'infection en cours de grossesse	6
	3.2 L'infection congénitale à CMV (cCMV)	7
	3.2.1 Epidémiologie	7
	3.2.2 Effets pathogènes du virus et conséquences pour l'enfant	7
	3.2.3 Histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV (cCMV):	7
	3.2.4 Contextes d'acquisition virale	8
	3.2.5 Autres facteurs de risque	10
	3.3. Outils diagnostiques	11
	3.3.1.Le diagnostic de l'infection maternelle	11
	3.3.2 Le diagnostic de l'infection fœtale :	12
	3.3.3 Le diagnostic de l'infection congénitale chez les nouveau-nés	13
	3.4 Enjeux de la prévention et de la prise en charge d'infections durant la grossesse	14
Partie pratique	3.4.1 Prise en charge des séroconversions dans l'unité d'échographie	15
	3.5 Espoirs et échecs des traitements	16
	3.5.1 La prévention fœtale par les immunoglobulines	16
	3.5.2 Les vaccins	16
	3.5.3 La thérapie fœtale aux antiviraux.....	17
	4. Recherche clinique	17
	4.1 Introduction « A la recherche d'un marqueur pronostique... »	17
	4.2 Matériel et méthode	19
	4.3 Résultats	21
	4.4 Discussion	24
	5. Remerciements	27
	6. Annexes	28
	6.1 Bibliographie	28
	6.2 Compléments	34

1.Introduction générale

Ce travail traite des infections à cytomégalo-virus (CMV) durant la grossesse. Le CMV est un virus ubiquitaire infectant la quasi totalité de la population à un moment donné de la vie. L'infection reste silencieuse sur le plan clinique dans la majorité des cas. Une infection au cours de la grossesse peut se propager à l'enfant, interférer avec son développement, et mener parfois à des séquelles irréversibles. L'histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV (cCMV) est complexe, et l'absence de moyens thérapeutiques, préventifs ou curatifs, limitent actuellement la prise en charge à une surveillance active prénatale et à l'établissement d'un pronostic à l'aide de marqueurs plus ou moins fiables. Le but étant de fournir aux futurs parents des renseignements précis concernant l'évolution favorable ou non de la grossesse afin de limiter le recours à une interruption de grossesse.

Ce travail, reflétant l'approche d'un étudiant de médecine, vise à donner une idée globale du sujet tout en intégrant quelques éléments plus avancés de la pratique clinique.

Le travail a été structuré en deux parties : La première partie aborde des aspect épidémiologiques, théoriques et cliniques de base. La deuxième partie est présentée sous forme d'une étude descriptive, sur un collectif de 27 grossesses, visant à établir la valeur pronostique de la charge virale en CMV dans le liquide amniotique ainsi que dans le sang foetal.

2. Présentation du virus

Le cytomégalo-virus (CMV) fait partie des *herpesviridae*, une famille de virus à ADN infectant humains et animaux.[1] On distingue dans cette famille huit souches infectant exclusivement les humains.[1] Le CMV est le cinquième membre de ce groupe, et se voit donc nommé « Human Herpes Virus 5 » (HHV-5).[1] D'autres membres de ce groupe incluent Herpes simplex (HHV-1/HSV-1), Varicella zoster (HHV-3) et Epstein-Barr (HHV-4).[1]

La sous-famille des beta-herpes virus est classifiée comme illustré (Fig.1).

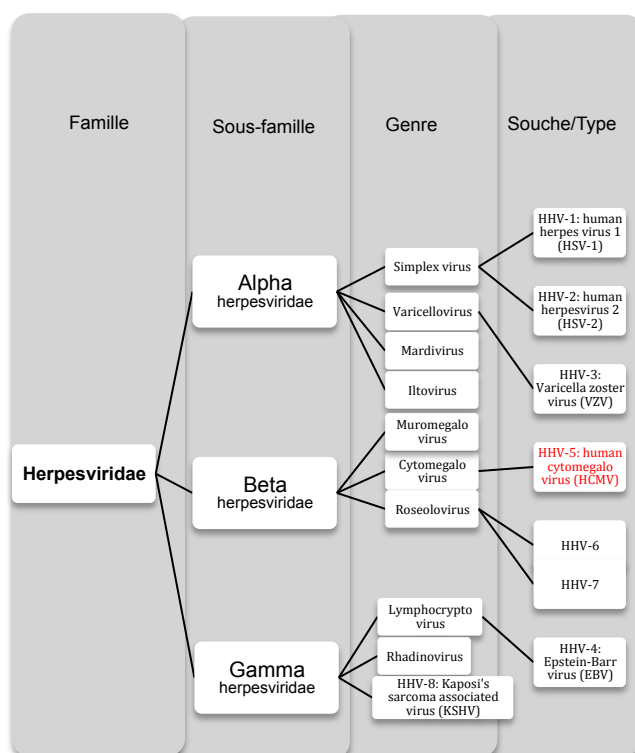


Figure 1 : Classification non exhaustive de la famille des *Herpesviridae*, avec mention des souches les plus rencontrées en médecine humaine (HHV1-8), adapté de [2].

Le terme CMV fait référence à l'espèce virale dont l'humain est l'hôte exclusif (HHV5/HCMV).

Les *beta-herpesviridae* partagent certaines caractéristiques communes comme la spécificité intra-espèce, une apparence similaire et reconnaissable en microscopie électronique, un cycle de réplication prolongé en culture cellulaire et un tropisme particulier pour les cellules épithéliales et les cellules hématopoïétiques différenciées.[1]

Cette sous-famille se distingue également par l'importante divergence évolutionnaire et génétique de ses différentes souches.[1] En effet, différentes souches ont accompagné différentes espèces de mammifères ou vertébrés au cours du temps, et ont ainsi évolué de manière divergente. Ainsi, par exemple, entre des souches de CMV humain et mammifères (chien, cheval, chauve-souris, vache

ou cochon), il existe des différences majeures.[1] Ce fait a des implications sur la recherche, où des parallèles à partir de modèles animaux, visant à comprendre l'infection naturelle à HCMV, deviennent dès lors difficiles à établir.[1]

La taille d'une particule virale de CMV varie entre 200 et 230nm [1], ce qui en fait le virus le plus grand infectant l'humain.[3] Sa grande taille reflète l'importance de son génome qui contient jusqu'à 236Kpb, représentant environ 167 gènes codants pour environ 230 protéines.[1]. Une grande partie de ces protéines sont impliquées dans la mise en échec du système immunitaire de l'hôte.[3] Une des protéines les plus importantes à cet égard (pp71) empêche l'HLA-1 de gagner la surface cellulaire, ce qui entrave la reconnaissance de la cellule malade par les lymphocytes T, et ainsi sa destruction.[3]

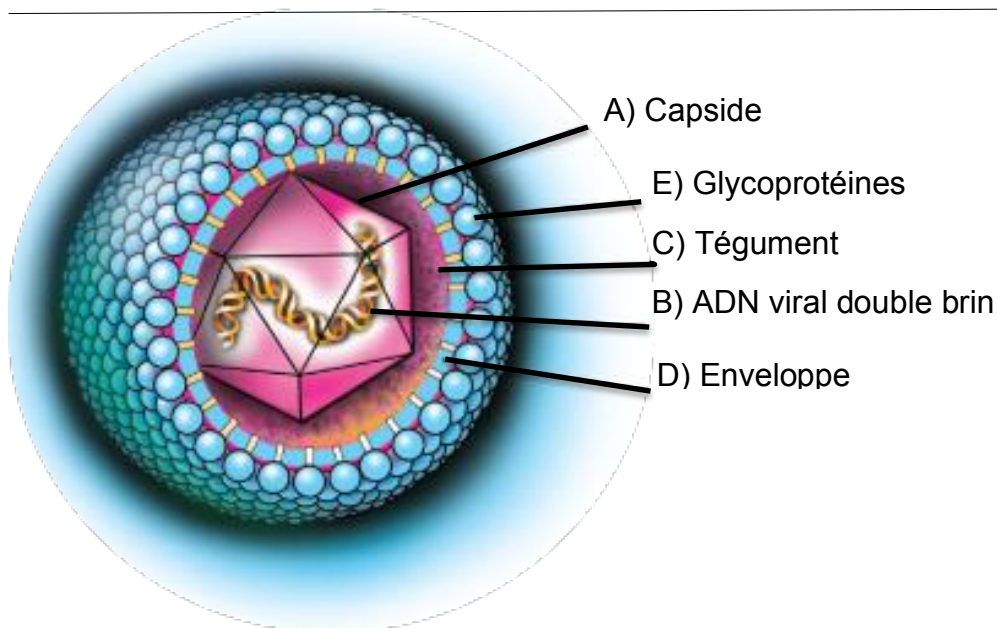


Figure 2: Structure schématique du CMV. Le virion contient cinq composantes principales. (A) La capside icosaédrique contenant (B) l'ADN viral double brin, entouré du tégment (C), ainsi que d'une enveloppe en périphérie (D) sur laquelle on trouve les glycoprotéines (E). Modifié de [4].

La structure du CMV contient tous les éléments caractéristiques des *herpesviridae*. [1] Elle est composée d'un élément central, une capside icosaédrique contenant l'ADN viral (vADN) double brin linéaire. [1] L'enveloppe virale constitue l'élément structurel le plus périphérique. [1] Dérivée des membranes de la cellule hôte, elle inclut des protéines de l'hôte ainsi que des glycoprotéines virales responsables notamment de la liaison et de

la pénétration dans les cellules. [1] C'est sur ces antigènes, principalement pp65 et MIE (major immediate-early), que se situent les épitopes reconnus en première ligne par le système immunitaire de l'hôte. [1] Entre l'enveloppe et la capside se trouve une matrice hétérogène de protéines virales épaisses appelée tégment. [1] Les protéines du tégment ont un rôle dans le

contrôle de l'assemblage du virion [1] et de la réplication.[3]

2.1 Epidémiologie

Le CMV est un virus ubiquitaire à distribution mondiale [1] qui affecte la majorité des humains à un moment donné de leur vie.[5] On distingue deux pics d'incidence, d'une part dans la petite enfance et d'autre part au début de la sexualité. Globalement la séroprévalence est plus importante dans les pays en voie de développement (70-100%) comparée à celle des pays développés (30-70%).[1] La séroprévalence augmente avec l'âge dans une population donnée [6], et dans les populations à statut socioéconomique bas.[7] Cette dernière reflète probablement la fréquence d'exposition en lien avec le mode de vie en général plutôt que l'expression de variabilités inter-ethniques de la susceptibilité.[1]

Finalement, en comparant les taux de séroprévalence entre les deux sexes, des proportions plus importantes ont souvent été rapportées chez les femmes.[1]

2.2 Histoire naturelle de l'infection

La propagation du virus d'individu à individu se fait par contact rapproché avec des sécrétions corporelles contenant des virions.[1] Elle peut se faire soit par contact direct avec ces sécrétions ou indirectement via des objets ayant été contaminés.[3] le virus est capable de survivre entre une et six heures sur des objets inertes, dépendant de la nature de ceux-ci et des conditions climatiques.[8] Le contagio par gouttelettes n'a jusqu'à maintenant pas été démontré.[3] Finalement une transmission verticale de la mère au fœtus peut survenir durant la grossesse, pouvant résulter en une infection congénitale du nouveau-né.[1]

Ainsi le virus peut être transmis par la salive et l'urine surtout chez les enfants en bas âge, en périnatal par les sécrétions vaginales à la naissance, via le lait maternel en postnatal, lors de transfusions sanguines ou encore lors d'une transplantation d'organe contenant des cellules d'origine myéloïdes porteuses de l'infection latente.[3] Une transmission sexuelle est également possible via les sécrétions cervicales et séminales.[9]

La transmission horizontale présuppose donc une excrétion de particules virales dans les sécrétions corporelles. Elle peut survenir lors d'une primo-infection, d'une réinfection avec une souche différente ou d'une réactivation au-delà de la phase de latence.[1] La primo-infection est en grande partie responsable de la propagation de l'infection aux proches, car elle est associée régulièrement à des charges virales importantes dans les sécrétions.[1] Suite à l'exposition à des sécrétions contaminées, le cycle infectieux débute par l'infection des cellules épithéliales muqueuses.[1] Les cellules épithéliales oropharyngées ou du tractus génital font souvent office de porte d'entrée pour l'infection virale.[10] Si la transmission se fait lors d'une transfusion sanguine, les cellules endothéliales du réseau vasculaire seront les premières infectées.[10] Dans un deuxième temps, une phase d'extension systémique se fait via les cellules itinérantes du système immunitaire.[1] Les leucocytes s'infectent localement dans les tissus des muqueuses, ou lors de la diapédèse à travers les cellules endothéliales des parois vasculaires infectées, propagent le virus via le sang aux différents organes.[10] Le virus parvient ainsi aux cellules épithéliales glandulaires des organes excréteurs comme les reins, le foie, les glandes salivaires et les glandes mammaires.[1] Ces sites deviennent ainsi à leur tour source de production de nouvelles sécrétions infectieuses.[1]

Les sécrétions corporelles peuvent contenir du matériel viral encore des mois à des années après une primo-infection.[1] Chez les enfants, la sécrétion persistante (médiane 18 mois [12]) et récurrente de virus dans l'urine et la salive est une condition que l'on retrouve fréquemment.[1] Une transmission du virus entre enfants ou entre enfants et parents est courante.[1] En conséquence, les lieux de proximité entre enfants, comme les structures d'accueil des enfants en bas âge, sont des lieux propices à la propagation du virus.[1] Il est admis que 50% des enfants visitant une garderie excrètent du CMV[13], et qu'une grande majorité des enfants séronégatifs s'infectaient tôt ou tard.[14] La transmission du virus via des jouets souillés par de la salive, un simple baiser ou le contact avec de l'urine lors du changement des couches,

pa

raît difficilement évitable dans cet environnement. Les adultes y évoluant sont donc une population à haut risque d'infection.[1] Sporadiquement le virus peut réapparaître dans les sécrétions au cours de la vie.[1] Ces réactivations, suggérant un réveil du virus de sa phase de latence, surviennent dans des circonstances particulières liées à une dépression momentanée du système immunitaire (traumatisme, chirurgie, greffe, corticothérapie, grossesse [15]).[16] Ces réactivations restent souvent asymptomatiques.[1]

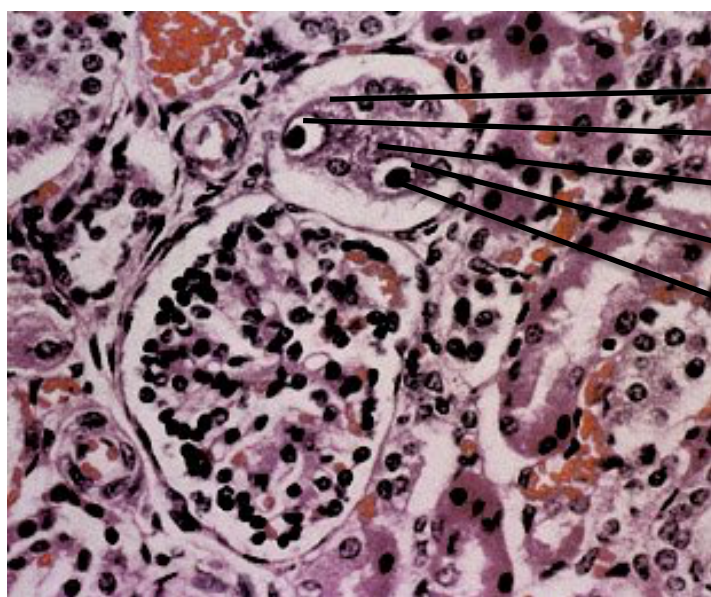
2.2.1 Le cycle de réplication

L'attachement et la pénétration du virus dans les cellules de l'hôte se fait à la surface via une protéine d'ancrage non identifiée, par un mécanisme d'endocytose [17] ou de fusion directe dépendant du type cellulaire.[1] Le virion se débarrasse de son enveloppe lors de ce procédé.[3] La capside est dirigée via les filaments du cytosquelette vers les membranes nucléaires, où une interaction avec les pores nucléaires permet au génome viral d'être introduit dans le nucléus.[1] La réplica-

tion virale débute suite à la synthèse de la polymérase virale initiant le processus de réplication [3] au cours duquel une séquence bien précise et coordonnée de gènes viraux sont exprimés en cycles de réplication de 48 à 72 heures.[1] La dernière étape du cycle de réplication cellulaire consiste en l'excrétion de la particule virale complétée de la cellule à l'aide des vésicules d'exocytose.[1]

2.2.2 Pathogenèse

C'est durant la phase de réplication intensive que l'effet cytopathologique du CMV devient visible en microscopie. Les modifications morphologiques cellulaires se caractérisent par une augmentation de la taille de la cellule infectée [5] et par de larges inclusions nucléaires, reflétant les agrégations de capsides se formant au sein du noyau.[3] Cette caractéristique microscopique nommée « inclusions nucléaires en œil de hibou », a été l'une des premières observations de l'effet cytopathologique du CMV chez les nouveau-nés et les patients immunosupprimés atteints de maladie des inclusions cytomégali-ques.[1]



- A) Membrane cellulaire
- B) Halo
- C) Inclusions cytoplasmiques
- D) membrane nucléaire
- E) Inclusion nucléaire

Figure 3 : Illustration microscopique de l'effet cytopathologique du CMV; A) Membrane cellulaire ,B) Halo, C) Inclusions cytoplasmiques, D) membrane nucléaire , E) Inclusion nucléaire. Adapté de [18]

Une autre image témoignant de la réplication virale active, est la réorganisation des organelles de la cellule hôte en un «complexe d'assemblage» spécifiquement dédié à la synthèse de particules virales.[1] Ce com-

plexe est visible en microscopie sous forme d'inclusions cytoplasmiques, un autre élément du tableau cytopathologique typique de l'infection à CMV.[1]

Afin de mener à bien une phase de réplication d'une telle ampleur il est nécessaire que

le virus parvienne à duper les barrières intrinsèques de défense de la cellule hôte. Le CMV interfère avec les mécanismes de protection cellulaire en limitant la signalisation autour de la reconnaissance de pathogènes (présentation du CMH I/II), en diminuant l'efficacité du signal cytokines/interféron et en dérégulant les mécanismes de mort cellulaire de l'hôte.[1] Les mécanismes de modulation de l'immunité de la cellule hôte, et le contrôle incomplet de l'infection par le système immunitaire qui en résulte, sont à l'origine de la persistance du virus sous une forme latente dans les cellules infectées.[1]

Un système immunitaire compétent est à la base de la résolution progressive de l'infection aiguë lors d'une primo-infection.[1] Il a été montré que l'immunité cellulaire joue le rôle prépondérant dans le contrôle de cette phase aiguë, et que la présence d'anticorps, même en grande quantité, ne joue qu'un rôle mineur.[1]

2.2.3. La phase de latence

La latence est une des caractéristiques de la famille des *herpesviridae*. [1] Le contrôle de la phase aiguë de l'infection par l'immunité de l'hôte, induit généralement la phase latente durant laquelle le CMV persistera à vie dans certaines cellules de l'hôte.[1] Les mécanismes précis contrôlant cette latence sont encore peu clairs.[3] Les cellules infectées par du virus latent sont principalement des précurseurs mononucléaires CD34+ de la moelle osseuse ainsi que les monocytes circulants en résultant.[19]

Dans le cas d'une réactivation virale, un stimulus permet au virus de quitter son état de latence et de reprendre son activité répllicative. Parmi les conditions permettant l'émergence du processus de latence se trouvent l'immunosuppression ou un stimulus inflammatoire engendrant des cytokines particulières permettant l'activation de cellules latentes (maladie, trauma, chirurgie...).[1] Chez la plupart des individus non immunosupprimés l'immunité à cellules T permet la suppression efficace de la réplication virale [10] à vie et ainsi le maintien de la latence.[1]

2.3 Symptomatologie

L'infection à CMV chez un individu adulte immunocompétent est le plus souvent cliniquement asymptomatique.[1] Lorsque des

symptômes sont présents, le diagnostic d'infection à CMV n'est souvent pas évoqué à cause de la faible spécificité de la symptomatologie. Par contre la primo-infection peut occasionnellement se manifester par un syndrome de mononucléose infectieuse.[3] La majorité (79%) des tableaux mononucléosiques sont associés à une infection avec le virus d'Epstein-Barr.[3] Les 21% restant sont le plus souvent liés à une primo-infection à CMV.[3] Le syndrome mononucléosique à CMV se caractérise par une fièvre (39-40°C) de >10j, un malaise généralisé, une asthénie, des céphalées et/ou des myalgies.[1] L'hépto-splénomégalie, les adénopathies, la présence d'un rash et d'une pharyngite sont des manifestations plus rares que dans le cadre d'une mononucléose à EBV.[1] Au niveau des anomalies de laboratoire on trouve parfois une lymphocytose, une élévation des transaminases hépatique [20], ainsi qu'une bilirubine augmentée.[1] La durée des symptômes varie entre 1-20 semaines avec une durée médiane de 8 semaines environ.[1] Le syndrome mononucléosique se retrouve également chez les enfants, généralement avec un état fébrile plus modéré et une héptosplénomégalie plus fréquents.[1] Une atteinte plus sévère ou des atteintes d'organes spécifiques sont très rare.[1] Dans de rares cas la maladie se prolonge évoluant vers une forme sévère multi-organique pouvant engendrer des complications similaires à celles rencontrées chez les patients immunosupprimés infectés (transplantation d'organes, VIH).[1] Les manifestations dans ces cas incluent une entérite, l'apparition de thromboses, une anémie hémolytique, une thrombocytopénie, une encéphalite, des neuropathies, une myocardite ou une atteinte oculaire.[1] Face à un tel tableau l'intégrité de la réponse immunitaire du patient devrait systématiquement être réévaluée.[1]

2.4 Diagnostic différentiel

Compte tenu du tableau clinique peu spécifique avec fièvre prolongée et baisse de l'état général, le diagnostic différentiel est large et s'apparente à celui d'une fièvre prolongée d'origine indéterminée (FUO).[1] Il s'agit de différencier l'infection à CMV d'autres causes infectieuses aiguës virales ou non pouvant générer des tableaux de type «mononucléose».[1] Parmi les causes virales, il faut

exclure une infection par le virus d'Epstein-Barr, le VIH, les hépatites (A, B, C) et la rubéole.[1] Dans les infections non virales, la toxoplasmose, la syphilis, doivent être considérées.[1] Finalement dans les causes non infectieuses, toute la catégorie des maladies auto-immunes est à prendre en compte.[1] En pratique le diagnostic d'une infection à CMV ne peut pas se faire sur la base de la clinique seule.[1] Une investigation para-clinique est indispensable afin de poser un diagnostic de certitude.[1]

3. Cytomégalovirus et grossesse

Comme déjà mentionné, l'infection à CMV n'a pas de conséquences cliniques immédiates ou à long terme sur la plupart de la population infectée.[1] En effet, le système immunitaire parvient dans la majorité des cas à contrôler l'infection en limitant la réplication virale d'emblée. Le virus est ainsi rapidement réduit à l'état latent, limitant l'atteinte systémique et la symptomatologie associée.

Une diminution des défenses immunitaires transitoire, comme c'est le cas durant la grossesse [21], aboutit à un contrôle sous-optimal de l'infection et à l'expression de signes pathologiques associés reflétant une charge virale circulante importante.[22] Au cours de la grossesse, 10-25% des patientes seront symptomatiques lors d'une primo-infection [20,23] alors que dans la population générale elle est quasiment toujours asymptomatique.[1]

Ceci fait suspecter que la virémie plus importante et plus prolongées dans le sang, puisse représenter un risque supplémentaire d'infection du fœtus.[22] La preuve formelle de la virémie comme facteur de risque pour l'infection cCMV n'a pourtant pas encore été établie.[22]

Ainsi la grossesse représente en soi un état de « vulnérabilité » face au CMV, pour la mère, mais également pour le fœtus dont la compétence immunitaire est dépendante de celle de la mère.[24]

3.1 Les différentes sources d'infection en cours de grossesse

Il existe trois périodes de contamination en cours de grossesse et lors de la période périnatale.

L'infection congénitale à CMV (cCMV):

Elle se définit par la présence d'une infection chez un nouveau né dès sa naissance.[25] Elle résulte donc exclusivement d'une transmission transplacentaire du virus de la mère au fœtus.[23] La présence entre autres de virus dans l'urine du nouveau-né dès sa naissance témoigne de cet état.[26]

L'infection périnatale à CMV:

Elle est définie comme la transmission du virus au cours de l'accouchement. Environ 10% des femmes présentent des sécrétions vaginales ou cervicales infectieuses.[1] Le nouveau-né entre en contact avec celles-ci lors de l'accouchement et le risque de transmission est estimé à 50%.[1] Afin de poser le diagnostic d'infection périnatale il est important de démontrer l'absence de sécrétions infectées durant les 2 premières semaines de vie.[27]

L'infection néonatale (ou postnatale) à CMV:

Elle est définie comme la transmission du virus de la mère, ou d'un tiers, à l'enfant après la naissance. Il s'agit là du type de transmission le plus fréquent.[1] Le contage de l'enfant se fait dans la majorité des cas via le lait maternel [1], beaucoup plus rarement lors de la transfusion de produits sanguins en période néonatale.[3] Une étude recherchant la présence d'ADN viral par PCR dans le lait maternel, a mis en évidence la présence d'ADN viral dans près de 93% des échantillons prélevés chez des mères séropositives.[28] Ce type d'infection est généralement bénin et non symptomatique, probablement dû au transfert passif simultané d'immunoglobulines anti-CMV maternelles lors de l'allaitement [29], et déjà au préalable par voie transplacentaire au cours de la grossesse.

Malgré le fait que l'infection cCMV soit la moins fréquente, il s'agit du type d'infection associé à la plus grande morbidité infantile.[1] Les autres modes de transmission associés à la grossesse ont une clinique silencieuse chez les enfants nés à terme.[1] En effet les infections symptomatiques avec hépatosplénomégalie, pneumonie, élévation des en-

zymes hépatiques ou séquelles tardives n'ont été décrites que chez des nouveau-nés prématurés.[29,30]

3.2 L'infection congénitale à CMV (cCMV).

3.2.1 Épidémiologie

L'infection cCMV est l'infection congénitale virale la plus fréquente dans le monde occidental.[27] On estime que 0.6-0.7% des naissances sont touchées dans les pays industrialisés.[28–31] Dans les pays en voie de développement des taux plus élevés variant entre 0.6-6.1% ont été rapportés.[32] Une méta-analyse regroupant la plupart des articles internationaux ayant décrit la prévalence selon les pays, calcule un taux moyen de 0.64% d'infections congénitales à la naissance.[33] Rapporté aux données des pays voisins, la prévalence annuelle en Suisse serait d'environ 0.1% et le nombre d'enfant infecté serait de 27/10 000 naissances. Comme D.E Soper le fait remarquer «Plus d'enfants sont atteints de séquelles graves induites par l'infection cCMV que par n'importe quelle autre condition congénitale plus connue telle la spina bifida, le syndrome d'alcoolisme fœtal ou le syndrome de Down».[13]

3.2.2 Effets pathogènes du virus et conséquences pour l'enfant

L'infection cCMV se fait toujours via le placenta.[23,34] La transmission virale materno-fœtale peut être imaginée concrètement de deux manières; le virus peut être transmis au fœtus à l'intérieur des leucocytes maternels traversant le placenta ou suite à l'infection du tissu placentaire, par l'intermédiaire de cellules amniotiques infectées se détachant qui pourront être avalés par le fœtus.[35] Une réplication virale s'installe alors dans l'oropharynx du fœtus, puis les particules virales se propagent par voie sanguine aux différents organes fœtaux.[35] Dans la plupart de ces organes cibles une réaction inflammatoire plus ou moins sévère combinée à l'effet cytopathogénique propre du virus est responsable de dommages tissulaires.[34] Il a été assumé que la plupart de ces lésions nécrotiques seront réversibles grâce au potentiel régénératif du parenchyme des organes atteints [34], sauf au niveau cérébral où les lésions résultent en des dommages per-

manents.[34] Plusieurs études attribuent la majorité de la symptomatologie néonatale à l'atteinte placentaire du virus, réduisant la capacité d'oxygénation et de nutrition du fœtus.[36,37] Ceci peut expliquer l'irréversibilité des lésions au niveau cérébral qui est très sensible à l'hypoxie.[34]

L'ensemble des signes cliniques, biologiques et des images échographiques retrouvé lors d'atteintes graves à implication multiorganique sont réunis sous le terme de maladie des inclusions cytomégalliques.[1,38] À la naissance, le tableau de la maladie des inclusions retrouve: microcéphalie, calcifications périventriculaires, atrophie corticale, lissencéphalie, ventriculomégalie, examen neurologique anormal, léthargie, hypotonie généralisée, épilepsie, troubles auditifs, chorioretinite, hépatite avec hépatosplénomégalie, pétéchies, thrombocytopénie et décès néonatal.[1] L'infection cCMV est considérée comme la cause la plus importante de surdité neurosensorielle, de retard mental et d'infirmité motrice cérébrale.[1]

3.2.3 Histoire naturelle de l'infection congénitale à CMV (cCMV):

L'histoire naturelle de l'infection cCMV peut être schématisée en plusieurs étapes. Initialement chaque femme séronégative enceinte présente un risque de primo-infection durant la grossesse situé entre 0.75-4% dépendant du niveau socio-économique.[35] Les incidences les plus élevées sont plutôt liées à un niveau socio-économique bas.[35] Le risque de transmission fœtal durant les 20 premières semaines de gestation (SG) peut être estimé à 40%.[39] 85-90% des fœtus infectés évoluent sans présenter de symptômes à la naissance, alors que 10-15% vont présenter une infection cCMV symptomatique.[40] Le tableau clinique d'un nouveau né symptomatique est établi par les signes/symptômes suivants ; pétéchies (76%), ictère (67%), hépatosplénomégalie (60%), microcéphalie (53%), retard de croissance intra-utérin (RCIU), chorioretinite/atrophie optique (20%), purpura, épilepsie (7%) [40] et une perte auditive.[41] Au niveau de anomalies du laboratoire on peut trouver une élévation des ASAT, une hyperbilirubinémie (conjuguée) ainsi qu'une thrombocytopénie.[40] Parmi les 10-15% des nouveau-nés symptomatiques environ 50% présentent la forme multisystémique disséminée de la maladie des inclusions cy-

tomégaliques [41] dont la mortalité est estimée entre 15 à 30%. [41] Les survivants vont développer des séquelles neurodéveloppementales sous forme de déficit auditif neurosensoriel, déficit intellectuel (QI<70) et/ou microcéphalie. [40] L'autre moitié des nouveau-nés symptomatiques vont avoir une évolution favorable avec un développement normal. Parmi les nouveau-nés asymptomatiques le pronostic est meilleur. 10-15% de ces enfants vont malgré tout présenter des « séquelles tardives », principalement sous forme de déficit auditif neurosensoriel

(10%), microcéphalie, déficits moteurs (5%) et chorioretinite (2%). [40]

La complexité de l'histoire naturelle de l'infection cCMV fait qu'il est très difficile de prédire le devenir d'une grossesse compliquée par une infection maternelle. Néanmoins, il est impératif d'expliquer aux couples ces différentes situations afin qu'ils puissent avoir une idée précise des chances que leur enfant a de présenter une bonne évolution. La figure 4, illustre l'incertitude en regard du devenir des futurs enfants lors du premier stade de l'infection maternelle.

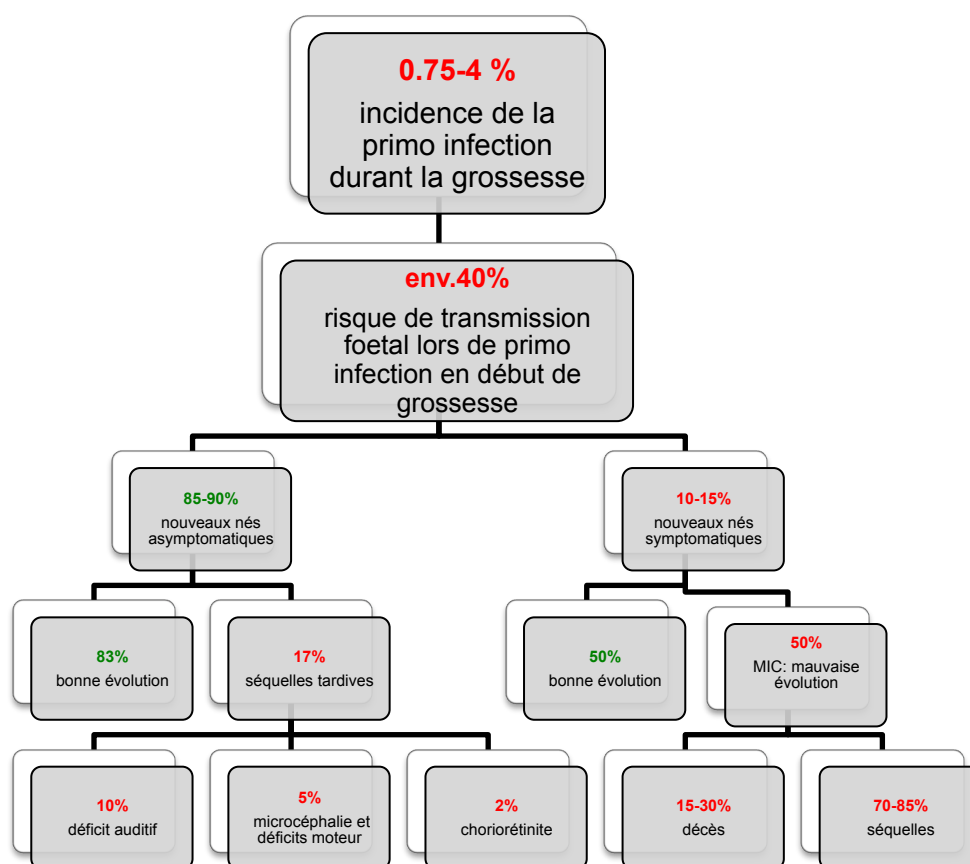


Figure 4: Conséquences de l'infection à CMV durant la grossesse. Créé d'après [35,39–41]. MIC, Maladie des inclusions cytomégali-ques

3.2.4 Contextes d'acquisition virale

On distingue classiquement deux conditions pouvant mener à une infection fœtale à cytomégalo-virus:

La primo-infection :

La primo-infection consiste en l'infection de novo en cours de grossesse d'une femme

préalablement séronégative. L'importance de distinguer une primo-infection d'un autre mode d'infection relève du fait que la primo-infection en cours de grossesse est le scénario corrélé au plus important risque de dommages neurosensoriels pour le fœtus et donc synonyme de plus mauvais pronostic. [1] Dans les pays développés, environ la moitié de femmes en âge de procréer sont séronéga-

tives [42], suggérant une susceptibilité importante à la primo-infection sous nos latitudes. Elle varie toutefois selon l'âge maternel, le statut socioéconomique et l'origine ethnique [6,43], identifiant des populations plus ou moins vulnérables face à la primo-infection. Ainsi aux Etats Unis, la séroprévalence varie entre 40-80% avec les taux les plus élevés dans la population afro-américaine et hispanique.[6,43]

La probabilité de contracter une primo-infection pour une femme séronégative, sans facteur de risque associé (enfants <3 ans visitant une crèche, travail dans une structure d'accueil de jour, infirmière [36,44]) est estimée à 2% par année.[45] Le risque de séroconversion durant la grossesse est estimé à 0.5% dans les pays industrialisés.[46] Chez les femmes séronégatives en contact fréquent avec des enfants visitant une crèche le risque est multiplié de 5-25 fois.[47]

Lors d'une primo-infection en cours de grossesse la fréquence de transmission verticale au fœtus est de 30-40%.[48]

Parmi les deux conditions pouvant mener à une infection fœtale, la primo-infection est le plus fréquemment associé à une symptomatologie chez la mère.[20,49] Bien qu'il s'agisse là de moins de 5% des femmes enceintes [50], la présence de symptômes permettra parfois de motiver le clinicien d'initier un bilan sérologique, aboutissant à la mise en évidence d'une primo-infection et secondairement de détecter une transmission fœtale.

L'infection secondaire (récurrente) :

On parle d'infection secondaire lors d'une réactivation à partir d'une phase de latence chez une femme ayant été infectée au préalable à la grossesse.[35] Il peut également s'agir d'une surinfection avec un autre sous-type de CMV.[35] Ces situations peuvent parfois amener à une transmission verticale, bien que cela soit environ 10x moins fréquent que lors d'une primo-infection.[28] En effet, la présence d'une immunité maternelle protège le fœtus de l'infection.[51] Cet effet protecteur de l'immunité maternelle face au virus, a été illustré dans une population de jeunes femmes ayant acquis le VIH autour de la grossesse, et chez lesquelles une proportion augmentée de naissances avec infection cCMV a été constatée.[52]

Le risque de transmission fœtale lors d'infection secondaire se voit ainsi réduit à 0.3-2.0% des cas [53].

Les infections récurrentes à CMV représentent une entité plus théorique que clinique, dans le sens où en pratique elles ne sont jamais accompagnées de symptômes, ou de modifications paracliniques, les rendant indétectables dans la majorité des cas.

Vu la nature du mécanisme de la réactivation et l'inconstance des modifications sérologiques dans cette situation, l'utilisation des tests sérologiques est insuffisant pour démontrer la récurrence [54] rendant difficile la détermination du mécanisme exact lors de la naissance d'un enfant atteint d'infection congénitale chez une mère séropositive antérieurement à la grossesse. Un diagnostic prénatal en l'absence de dépistage systématique est pratiquement impossible.[41]

Parmi ces deux scénarios de transmission fœtale, la primo-infection maternelle a pendant longtemps été considérée comme le problème majeur. Principalement en raison du risque de transmission fœtale plus important et d'un taux de complications néonatales supérieur à celui des formes récurrentes.[51] Pourtant au fil des années, et du dépistage de lésions auditives systématiques à la naissance, de plus en plus de cas d'infection congénitale symptomatiques ont été rapportés dans la littérature en lien avec des infections secondaires.[55,56] Dans une revue de Gaytant et al. le fardeau de l'infection congénitale en termes de symptômes néonataux et de séquelles au long cours était comparable dans les cas de primo-infection et d'infection secondaire.[15] Plusieurs autres papiers publiés depuis vont dans le même sens.[57-59] Ces recherches suggèrent que l'immunité maternelle permettrait de diminuer ses symptômes de même que de diminuer la transmission au fœtus, mais qu'elle ne permet pas de limiter l'impact foetopathologique du virus.[41] L'ampleur du problème que représente les infections secondaires dans les pays à forte séroprévalence a probablement été sous-estimée. Lorsque l'on s'intéresse de plus près aux populations à forte séroprévalence, 90-95% avant la majorité sexuelle [32], la prévalence d'infections congénitales est plus élevée que dans les populations majoritairement séronégatives.[1] En effet la population susceptible à une infection secondaire est

proportionnellement supérieure à la population séronégative, et que malgré le risque de transmission moindre, plus de naissances infectées y sont dénombrées en chiffre absolu.[54] Dans ces populations, les phénomènes de réinfection sont plus fréquents, dû à une présence importante de virus représentant un risque d'exposition multiple au cours de la vie et ainsi une probabilité accrue de croiser un variant durant la grossesse.[28] Ces infections secondaires sont donc un problème de santé publique important face auquel la médecine moderne paraît encore passablement démunie, et dont la prise en charge passe par un dépistage néonatal systématique ou dans l'avenir par une vaccination à large échelle.

3.2.5 Autres facteurs de risque

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que le statut sérologique maternel influençait la probabilité de transmission verticale du virus. Il a aussi été démontré que l'âge gestationnel où survient l'infection est un facteur influençant le risque de transmission verticale.

Une infection précoce durant la grossesse est corrélée à une faible transmission fœtale, alors que les infections plus tardives sont associés à une probabilité plus élevée de transmission.[39,60–64] En moyenne ces études ont montré un taux de transmission de 36% au premier trimestre, de 40% au second et de 65% au troisième.[60] Ce phénomène est lié au mode de passage transplacentaire du virus qui semble se faire via les IgG maternels traversant la barrière foeto-placentaire.[45] Ainsi l'augmentation du taux de transmission fœtale viral se fait en parallèle avec l'augmentation du transport d'IgG vers le fœtus au fur et à mesure de la progression de la grossesse.[45]

D'autres études suggèrent que l'âge maternel ainsi que la parité peuvent influencer la pro-

babilité de donner naissance à un enfant infecté.[32] Des proportions d'infection congénitale plus fréquentes ont été mises en évidence chez les femmes les plus jeunes et les primipares.[32] En revanche une étude tentant de prédire le risque de transmission fœtale à partir des taux sériques d'ADN viral maternels ne s'est pas montrée concluante.[65]

En plus de prédire le risque de transmission verticale lors d'une primo-infection maternelle, le moment de l'infection a également une valeur prédictive quant à la sévérité des séquelles neurologiques de l'enfant. Une transmission fœtale en début de grossesse est considérée à haut risque pour le fœtus de développer des atteintes du système nerveux central alors qu'une transmission au delà du deuxième trimestre aboutit rarement à des complications.[64,66] On pense que comme la croissance et la migration neuronale sont achevés autour de la 26^{ème} semaine de gestation, l'infection virale au-delà de cette période est moins à risque de générer des séquelles neuronales.[62] D'autre part les infections fœtales survenant en phase périconceptionnelle ont une plus grande probabilité d'évoluer vers une fausse couche précoce ou si la grossesse se poursuit d'aboutir à des séquelles fœtales graves.[67] Le rôle pronostique du timing a été illustré dans une analyse rétrospective de 238 grossesses avec primo-infection maternelle dans laquelle aucun cas de maladie des inclusions cytomégalytiques n'a été recensé lorsque l'infection maternelle survenait après la 14^{ème} semaine de gestation.[60] Toute primo-infection maternelle à CMV survenant en périconceptionnel ou durant le premier trimestre de grossesse doit être suivie avec la plus grande précaution.

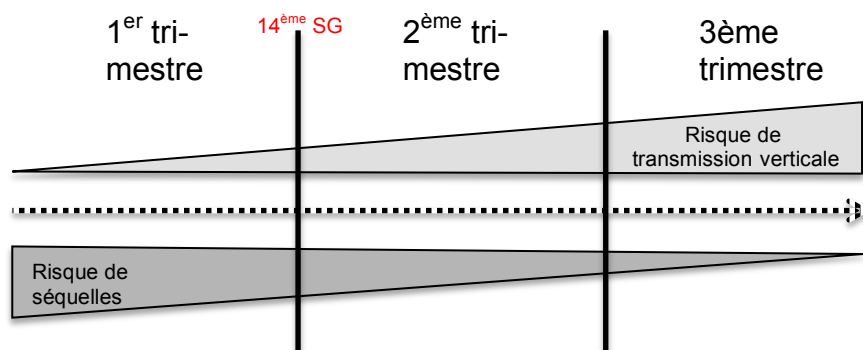


Figure 5 : Schéma illustratif du risque fœtal en relation avec l'âge de la grossesse. Créé d'après [64].

3.3. Outils diagnostiques

La primo-infection est la cause la plus fréquente d'infection cCMV dans les pays industrialisés.[28] Afin de reconnaître cette situation plusieurs examens peuvent être envisagés à différentes étapes de l'histoire naturelle de l'infection materno-fœtale.

3.3.1. Le diagnostic de l'infection maternelle

Chez une femme séronégative, l'infection maternelle constitue la première étape dans la pathogenèse de l'infection cCMV. L'inconstance des manifestations cliniques lors de la primo-infection maternelle (5-10% des cas [20]), font du diagnostic sérologique la base de la détection de l'infection virale chez la femme enceinte. Etant donné l'importance pronostique du moment précis de l'infection, l'enjeu de ces tests sérologiques n'est pas uniquement d'attester l'exposition maternelle, mais également de définir le plus précisément possible la fenêtre temporelle durant laquelle s'est produite l'infection. C'est une étape délicate car l'interprétation de tests sérologiques peut s'avérer compliquée. Il est nécessaire, afin d'interpréter correctement les résultats, de connaître quelques principes sérologiques fondamentaux en rapport avec l'infection à CMV. Le but étant de transmettre d'emblée les informations correctes aux patientes sachant qu'une information erronée peut générer de l'anxiété et dans le pire des cas mener à une interruption de la grossesse en cours.[68]

Le principe consiste à rechercher des anticorps (IgG, IgM) spécifiques contre le CMV dans le sérum des femmes enceintes afin de détecter les primo-infections récentes. Les techniques de laboratoire les plus répandues impliquent des ELISA sur des préparations virales.[27] La manière la plus fiable et la plus simple de détecter une primo-infection, est la détection de novo d'IgG et/ou IgM spécifiques au virus CMV chez une femme enceinte connue pour être séronégative en début de grossesse.[69] En l'absence d'un dépistage préconceptionnel systématique, qui n'est pas pratiqué ni recommandé à l'heure actuelle, souvent l'information quant au statut sérologique pré-gravidique n'est pas connu. Dans ces cas la seule présence d'IgM spécifiques dans le sang ne suffit pas à conclure à une primo-infection récente.[69] En effet, les

IgM sont relativement peu spécifiques pour diagnostiquer une primo-infection à CMV.[69] L'apparition d'IgM dans le cadre de réactions croisées avec des antigènes d'autres virus (Parvovirus B19, EBV), ou dans le contexte de maladies autoimmunes ont été rapportées.[69] Ainsi une primo-infection n'est diagnostiquée que chez 20-25% des femmes IgM anti CMV positives lors d'une première sérologie durant la grossesse.[70] Il a également été observé que les IgM spécifiques, habituellement typiquement présents dans le sérum en début d'infection, peuvent parfois persister plusieurs mois après leur apparition.[61] La relation temporelle entre la présence d'IgM et l'infection récente peut ainsi être perdue. Finalement, la réapparition d'IgM spécifiques dans le sang peut se voir dans le cadre d'infections secondaires.[27,71] Des conclusions sur le timing de l'infection ne devraient donc en aucun cas être basées sur l'apparition d'IgM seules.[68] En présence d'IgM, il est donc nécessaire de recourir à des examens complémentaires afin de confirmer l'infection récente. La prochaine étape nécessite de recourir à des tests sérologiques tenant compte de l'avidité des IgG.[23] L'avidité d'une immunoglobuline, est définie comme sa force de liaison à l'antigène.[23] Elle est mesurable lorsque l'on soumet la liaison à une épreuve de dénaturation à l'urée.[23] L'avidité est décrite par l'indice d'avidité en pourcentage, représentant la proportion d'IgG restant liée à l'antigène après dénaturation.[23] La présence d'anticorps dont l'index d'avidité pour son épitope correspondant est élevé reflète un certain degré de maturation de la réponse humorale, et donc une séroconversion ancienne.[72] La détection dans le sang maternel au premier trimestre d'anticorps spécifiques IgG d'index d'avidité dépassant un certain seuil proposé par le test, associé à des IgM permet de conclure que l'infection s'est produite au minimum 3 mois avant le prélèvement, et ainsi d'exclure dans la majorité des cas une primo-infection précoce.[72,73] Par contre la présence d'IgGs dont l'index d'avidité se trouve en dessous du seuil proposé par le test, et la présence simultanée d'IgM au cours du premier trimestre de la grossesse laisse présumer une infection maternelle dans les 3-4 derniers mois [69] donc un risque de primo-infection au début

de la grossesse associée à la possibilité d'une infection congénitale symptomatique.

Pour que ces tests aient une bonne performance les prélèvements devraient se faire à des moments bien définis. Pour une spécificité de 100% l'avidité devrait être testée avant la fin du premier trimestre.[69] Après la 20^{ème} SG sa sensibilité chute drastiquement (63%). [50] Faite au bon moment, la mesure de l'avidité des IgG associées à la présence d'IgM spécifiques peut être considérée comme aussi fiable qu'une séroconversion des IgG dans le cours de la grossesse pour le diagnostic de la primo-infection à CMV.[3] Il faut toutefois être prudent avec l'interprétation des résultats d'avidité car ces tests ne sont pas encore standardisés [48] et des seuils variables peuvent être proposés selon les kits utilisés.

Le moment de l'infection étant associé à une évolution plus ou moins favorable, ces tests, effectués au début du premier trimestre permettent de prédire le risque de potentielles séquelles pour le futur enfant si une transmission verticale devait avoir lieu.[1] Il s'agit là du premier indice pronostique pouvant être obtenu au cours de la prise en charge.

Lors d'un dépistage unique en début de grossesse, chaque sérologie révélant des IgM devrait être complétée par une mesure de l'avidité des IgG et les résultats devraient être données aux parents par un spécialiste en médecine materno-fœtale [68], afin de présenter aux parents une appréciation du risque que court l'enfant à naître si le fœtus a été infecté, et d'éviter une interruption de la grossesse lorsque le risque fœtal est faible.[68]

En supplément, des tests microbiologiques comme la recherche de d'ADN viral dans le sang maternel ou l'urine sont pratiqués. Une étude a malheureusement montré que la présence d'une virémie maternelle au moment de l'évaluation sérologique chez les femmes infectées est inconstante.[50]

Finalement, dans les cas de possible infection périconceptionnelle et afin de dater le plus précisément possible le moment de l'infection maternelle, il est utile dans tous ces cas de pratiquer une anamnèse ciblée autour des signes cliniques pouvant survenir lors d'une primo-infection (malaise, asthénie, fièvre persistante, myalgies, pharyngite, adénopathies cervicales et rarement pneumonie

ou hépatite [45,74]).[70]

3.3.2 Le diagnostic de l'infection fœtale :

Le diagnostic prénatal de l'infection fœtale à CMV nécessite une procédure invasive, dont l'indication doit être justifiée. Ainsi une amniocentèse est proposée aux femmes chez lesquelles une séroconversion claire a été démontrée, chez les patientes où le risque d'une infection au cours de la première moitié de la grossesse est suspecté et finalement lorsque des signes échographiques de possible lésion infectieuse fœtale ont été découverts.[74] Compte tenu de la bénignité de l'infection tardive un diagnostic invasif systématique lors d'infection tardive n'est pas recommandé.[62] Lorsque l'examen diagnostique est pratiqué, ses résultats déterminent le plan de suivi pour la suite de la grossesse, la planification d'un éventuel traitement, et l'anticipation de la prise en charge du suivi postnatal. Le diagnostic prénatal permet de rassurer les parents en confirmant l'absence de transmission du virus au fœtus, et lorsque le résultat est négatif, de clore la discussion au sujet d'une éventuelle interruption médicale de la grossesse (IMG).[67] Lorsque le résultat est positif, il est possible grâce à la sensibilité élevée du test, d'affirmer l'infection fœtale.[67]

La détection du virus dans le liquide amniotique après une amniocentèse est la technique habituelle pour le diagnostic de l'infection fœtale. La culture virale à partir du liquide amniotique était la référence durant de nombreuses années grâce à sa spécificité excellente (100%) [75,76], par contre sa sensibilité (50-60%) n'était pas suffisante.[23] Actuellement, les cultures virales ont été abandonnées en faveur de procédés d'amplification du matériel génétique viral par PCR.[1] Ces tests microbiologiques ont permis d'améliorer la sensibilité (75-100%) et la spécificité (70-100%).[41]

Une étude a montré que la PCR quantitative en temps réel permet de confirmer l'infection fœtale lorsque la charge virale dépasse un seuil de 10³ équivalents génomiques (GE)/ml [77] avec une VPP de 100%.[78] Actuellement la sensibilité et la spécificité analytique de la PCR quantitative en temps réel peut être considérée de 100%.

Comme pour le diagnostic sérologique, il est primordial d'effectuer ces tests au bon moment pour garantir la meilleure performance.

Ainsi l'examen ne devrait pas être pratiqué avant la 21^{ème} semaine de gestation et un délai de minimum six à neuf semaines entre la primo-infection maternelle suspectée et l'amniocentèse devrait être respecté.[36,79,80] Bien que la durée de la période d'incubation combinée materno-fœtale soit peu précise [22], il est admis que ce délai permet de couvrir la durée nécessaire au virus pour compléter son cycle infectieux comprenant le transport transplacentaire au fœtus, sa répllication dans les cellules fœtales, son expansion aux organes cibles, jusqu'à son excrétion urinaire dans le liquide amniotique. De plus, l'immaturation du système excréteur rénal avant la 21^{ème} semaine de gestation prévient la sécrétion de virus dans le liquide amniotique où il devrait être mis en évidence.[81] Une intervention diagnostique trop précoce aboutirait à trop de faux négatifs et donc à une baisse de la sensibilité de l'examen.[23] La pertinence de l'interprétation du résultat de l'amniocentèse est donc dépendant d'une datation précise de la primo-infection.[70] Un point problématique de cette pratique est que le diagnostic fœtal se voit ainsi repoussé à un stade assez avancé de la grossesse, ce qui peut générer des dilemmes, notamment en rapport avec la législation de certains pays concernant les interruptions de grossesse tardives.[46]

L'amniocentèse en soi est un geste simple pouvant être effectué en quelques minutes par un opérateur expérimenté. Mais comme toute procédure invasive elle présente des risques de fausse-couche (0.3–1%), des pertes de liquide amniotique et des saignements vaginaux [23], reste également un petit risque hypothétique de transmission mère-enfant de l'infection lors de l'intervention.[65,80,82]

Pour tenter d'affiner le pronostic, lorsque l'amniocentèse retrouve du virus elle est complétée par une ponction de sang fœtal. Ce prélèvement permet l'évaluation des paramètres biologiques et hématologiques fœtaux (hématocrite, leucocytes, thrombocytes, transaminases hépatiques) ainsi que des marqueurs immunologiques. Il a été démontré que l'analyse de ces paramètres sanguins fœtaux, ne permettait pas d'améliorer la performance diagnostique de l'amniocentèse.[83] Notamment, la présence d'IgM fœtaux a été proposée comme élément diagnostique de l'infection fœtale.[15] Malheureusement, la

production d'IgM lors d'infection est inconsistante et peut être tardive.[15] L'utilité de la prise de sang fœtale comme outil diagnostique n'a pas su s'imposer, par contre chez les fœtus avec anomalies échographiques, les valeurs de ces paramètres sanguins avaient tendance à être plus pathologiques et pourraient donc jouer un rôle complémentaire dans le pronostic fœtal.[84,85]

Finalement, la découverte primaire d'images échographiques fait suspecter une infection fœtale.[86] Les anomalies décrites en rapport avec une infection fœtale sont décrites dans le tableau ci-dessous (Fig.6)

Anomalies n'impliquant pas le SNC	Anomalies du SNC
RCIU	Microcéphalie
Hydrops fœtal	Hydrocéphalie
Ascite	Ventriculomégalie
Effusion péricardique	Hyperéchogénicité périventriculaire
Effusion pleurale	Calcifications
Oedème cutané	Pseudokystes périventriculaires
Intestins hyperéchogéniques	Synéchies intraventriculaires
Hépatosplénomégalie	Malformation du développement cortical: lissencéphalie, pachygyria, polymicrogyria, schizencéphaly
Calcifications hépatiques	Anomalies cérébrales: hypoplasie du vermis, hémorragie cérébrale, calcifications, Kystes
Placentomégalie	
Oligohydramnios	
Polyhydramnios	

SNC, système nerveux central
RCIU, retard de croissance intra-utérin

Figure 6: Anomalies échographiques fœtales en relation avec l'infection cCMV. Reproduit de [41].

Cependant il faut être très prudent car ces signes ne sont pas spécifiques, il peut s'agir de variantes de la norme ou de lésions dues à d'autres pathogènes ou pathologies.[36,86] Pris isolément ces signes ont une faible sensibilité et spécificité, et globalement ne permettent de diagnostiquer que 5% des fœtus infectés.[87] Les décisions thérapeutiques ne devraient donc jamais être prises uniquement sur la base de trouvailles échographiques.[36] Ils s'agit là d'une minorité de cas dont l'infection devra toujours être confirmée par l'examen diagnostique invasif.[1]

3.3.3 Le diagnostic de l'infection congénitale chez les nouveau-nés

Malgré la fiabilité satisfaisante du diagnostic prénatal de l'infection congénitale, il est d'usage d'investiguer les nouveau-nés afin de confirmer formellement le diagnostic

d'infection congénitale. En raison de la spécificité imparfaite du diagnostic prénatal selon le test utilisé, il arrive que des fœtus considérés comme non infectés soient sécréteurs de CMV dans l'urine à la naissance.[27,88] Ce double contrôle permettra d'instaurer le suivi pédiatrique usuel en cas d'infection congénitale et si l'enfant est symptomatique de débiter un éventuel traitement antiviral. Le suivi consiste en général en des évaluations à un, trois, six, et douze mois puis annuellement jusqu'à l'âge scolaire.[50] Il consiste en un examen physique, neurologique, anthropométrique, une évaluation neurodéveloppementale, des potentiels évoqués auditifs, un fond d'œil, un bilan sanguin (plaquettes, transaminases, bilirubine) et recherche d'ADN viral dans les urines.[74]

Les analyses des sécrétions (urine, salive, ou sang) devraient se faire dans les 15 premiers jours après la naissance.[26] Au delà de ce délais il sera impossible de différencier une infection congénitale d'une infection périnatale ou néonatale, cette dernière n'étant pas associée à des lésions organiques ou des complications neurodéveloppementales.[26]

De plus la détection d'immunoglobulines IgM anti CMV dans le sérum néonatal durant les mêmes délais que l'analyse des sécrétions, permet également de confirmer l'infection cCMV [69]. Toutefois, des IgM spécifiques ne sont présents que dans environ 20-70% des nouveau nés.[69]

Finalement, le diagnostic par l'imagerie ou la clinique reste difficile et incomplet et ne joue pratiquement pas de rôle dans le diagnostic formel chez le nouveau-né.[1]

3.4 Enjeux de la prévention et de la prise en charge d'infections durant la grossesse

« Concernant la prise en charge des infections materno-fœtales, le principal problème, à l'heure actuelle, réside dans le fait que l'infection fœtale n'est pas synonyme d'anomalie fœtale. » [89]

Comme l'infection cCMV peut rester asymptomatique tout au long de la grossesse et à la naissance, les potentielles interventions prénatales ou postnatales dépendent d'un dépistage de la condition pathologique. Certaines pathologies congénitales dont la sensibilisation au sein de la population est élevée,

comme le syndrome de Down, ont une prévalence à la naissance similaire à l'infection cCMV et font depuis de nombreuses années déjà l'objet d'un dépistage systématique prénatal.[90] Dans le cadre de l'infection cCMV une démarche systématique peine à s'établir, et le sujet reste largement controversé. Malgré l'absence de guidelines ou recommandations d'autorités gouvernementales ou de sociétés médicales sur la question du dépistage [36], plusieurs pays ont pratiqué un dépistage prénatal quasi systématique de l'infection dans le cadre de projets de recherche sur une durée limitée.[91] Des projets ont notamment été menés en Israël, en Italie, Belgique, France, Allemagne, Suède, et Royaume uni.[91] Ces études ont largement contribué à la compréhension actuelle de l'histoire naturelle de l'infection cCMV.[36] La plupart du temps cependant la majorité des gynécologues-obstétriciens optent pour un dépistage au cas par cas [46], avec comme critères pour initier les investigations sérologiques, soit la présence d'une clinique maternelle compatible avec une infection à CMV, soit la présence d'anomalies échographiques fœtales lors du contrôle morphologique du deuxième trimestre.

Pourtant la maladie pourrait sembler suffisamment fréquente et morbide et les tests diagnostiques maternels suffisamment solides pour justifier un dépistage systématique en début de grossesse. Les principales raisons s'opposant au dépistage systématique sont ; l'absence de moyens fiables de prédire l'évolution et l'issue de la grossesse, l'absence de traitement préventif visant soit à empêcher la transmission fœtale du virus ou de limiter les dommages fœtaux lors d'une transmission verticale avérée, la possibilité d'infection congénitale dans le cadre d'une infection secondaire [92], et finalement le manque d'alternatives dans les moyens de diagnostic fœtal face à l'amniocentèse, une procédure invasive présentant des risques [87] et une spécificité parfois imparfaite. Les possibles effets néfastes du dépistage en lui-même comme l'anxiété parentale générée, l'IMG précoce injustifiée et enfin l'utilisation abusive d'amniocentèses, pourraient au final s'avérer plus délétères que l'infection congénitale en elle-même.[93] Ces réflexions rendent donc le dépistage discutable.[93]

Les arguments en faveur du dépistage systématique sont notamment le principe fon-

damental du droit à l'information [23], qui dit que tout patient devrait être informé des problèmes de santé le concernant et des possibilités diagnostiques afin qu'il puisse prendre des décisions sous forme de consentement éclairé en accord avec ses principes et valeurs propres. Cette approche encourage l'information du patient par le soignant expert, sur l'histoire naturelle de l'infection, de ses potentielles conséquences sur la santé de l'enfant à naître, sur les possibilités diagnostiques et sur l'IMG. De plus, malgré les incertitudes quant à l'issue d'une grossesse compliquée par une infection à CMV, il est malgré tout possible pour un obstétricien expérimenté, notamment à l'aide de certaines données biologiques fœtales [85] ainsi qu'à l'aide d'un suivi échographique rapproché de se prononcer sur le pronostic de l'enfant et ainsi d'apporter des éléments supplémentaires pouvant aider la patiente dans sa décision de poursuivre, ou non, la grossesse. En dernier lieu, un dépistage systématique par sérologie maternelle au début de la grossesse pourrait se justifier par une mise en place de mesures préventives chez les femmes séronégatives.

Aujourd'hui, face à ces arguments contraires, un compromis basé sur la détection ciblée de la primo-infection chez les femmes à haut risque, permet une sensibilisation à la problématique et la possibilité de mise en place de méthodes de prévention simples. Les contextes dans lesquels une probabilité élevé d'infection maternelle peut être attendue, et qui par conséquent impliquent un risque élevé pour le fœtus sont les suivantes :[94]

- L'environnement professionnel ou privé de la femme enceinte (travail dans les structures d'accueil de la petite enfance, infirmière en néonatalogie, infirmière en transplantation ou dans des services d'inféctiologie [44]).
- La présence à la maison d'enfants en bas âge fréquentant des structures d'accueil.

En présence de ces facteurs de risque, un dépistage préconceptionnel et/ou précoce dans les 12 premières semaines permettrait de déterminer le statut sérologique des

femmes enceintes et favoriserait la mise en place de mesures d'hygiène (Fig. 6) permettant de réduire efficacement la transmission horizontale.[47,95,96]

Conseils préventifs en matière d'hygiène visant à réduire les risque d'infection à CMV chez les femmes enceintes séronégatives	
1	Partir du principe que les enfants de <3ans dans l'entourage proche excrètent du CMV de l'urine et de la salive
2	Laver abondamment les mains avec du savon après: un changement de couches ou la manipulation de linge sale de l'enfant après avoir nourri ou baigné l'enfant après avoir essuyé le nez de l'enfant après la manipulation de jouets, brosse à dents biberon de l'enfant
3	ne pas: partager de récipients, assiettes, brosse à dents, ou nourriture donner de baiser à l'enfant près de la bouche partager le linge de bain avec l'enfant dormir dans le même lit que l'enfant

CMV, cytomégalo virus

Figure 7: Résumé des recommandations en matière de prévention primaire chez les femmes enceintes séronégatives. Reproduit de [45].

Aux Etats-Unis le CDC recommande aux femmes enceintes séronégatives travaillant dans les crèches de renoncer à garder des enfants de <2 ans jusqu'à la fin de la grossesse.[36]

L'acceptation de ces mesures entravant le contact social entre la mère et l'enfant et nécessitant passablement de rigueur, pourrait paraître difficile à appliquer, même si d'après un sondage par Ross et al. ces mesures semblent être réalisables pour la majorité des femmes questionnées.[97]

En résumé, la prise en charge de l'infection cCMV au cours d'une grossesse, ne consiste pas en une prise en charge classique à visée thérapeutique, car de fait aucun moyen permet actuellement chez une mère infectée de prévenir ni l'infection fœtale ni de protéger ou de guérir un fœtus atteint. Le diagnostic d'un enfant infecté gravement permet uniquement de fournir à la patiente les éléments nécessaires afin qu'elle puisse prendre la décision la plus juste possible, de manière éclairée et en fonction de ses valeurs personnelles sur la poursuite de la grossesse. Un dépistage quant à lui, pourrait aboutir à la mise en place d'une prévention primaire efficace.

3.4.1 Prise en charge des séroconversions dans l'unité d'échographie

Lors de la mise en évidence d'une primo infection ou d'IgM positives pour le cytomégalo virus, les patientes sont référées au centre

d'échographie et médecine fœtale pour des investigations complémentaires. Sur place les sérologies sont répétées, les patientes renseignées sur l'histoire naturelle de l'infection cCMV, et les risques fœtaux. L'attitude de prise en charge est également discutée. Lorsque le consentement éclairé des patientes est obtenu, une amniocentèse est réalisée. Celle-ci est effectuée en respectant un intervalle au minimum de 6 semaines entre la date de séroconversion maternelle présumée et le geste, afin de garantir la sensibilité des résultats obtenus. Simultanément, ou dès le diagnostic d'infection fœtale avéré, un prélèvement de sang fœtal est proposé pour évaluer la gravité de l'atteinte fœtale comme cela a été décrit précédemment. L'ADN viral est recherché et quantifié dans le liquide amniotique et le sang fœtal par qPCR dans le laboratoire de microbiologie. Le suivi de la grossesse nécessitera lors d'infection cCMV une évaluation échographique toutes les deux semaines. A la naissance, la confirmation de l'infection fœtale est établie par la mise en évidence d'ADN viral dans les urines du nouveau-né au cours des premiers jours de vie.

3.5 Espoirs et échecs des traitements

Il n'existe à ce jour aucune recommandation définissant l'attitude thérapeutique lors d'une infection cCMV. Car aucun traitement ne s'est avéré réellement convaincant et aucune étude n'a pu amener un niveau de preuve suffisant de leur efficacité.

3.5.1 La prévention fœtale par les immunoglobulines

La thérapie fœtale par les immunoglobulines a longtemps été considérée comme un traitement prometteur. La thérapie aux immunoglobulines hyperimmunes par voie intraveineuse (IVIG) est utilisée de routine chez les femmes enceintes depuis les années 80 dans le cadre de la prévention de la maladie hémolytique du nouveau-né ou de la thrombocytopénie alloimmune néonatale, avec peu d'effets secondaires rapportés.[94] Dans le contexte de l'infection à CMV, le principe consiste en l'injection d'immunoglobulines anti-CMV hyperimmunes (HIG) de type IgG à haute avidité provenant d'un donneur en phase de séroconversion.[94] L'injection se fait, selon le protocole utilisé, soit par voie

intraveineuse, soit par injection directe dans le liquide amniotique, la cavité péritonéale fœtale ou la circulation fœtale.[98] Le principe de cette thérapie est d'augmenter l'avidité ainsi que la concentration des IgG spécifiques anti-CMV dans la circulation fœto-maternelle.[99] Cette approche inclut un aspect préventif (prévention secondaire) ainsi qu'un aspect thérapeutique (prévention tertiaire).[94] Le côté préventif de l'approche vise à diminuer la charge virale sanguine maternelle et ainsi réduire la transmission fœtale du virus. Le versant thérapeutique quant à lui, cherche à limiter le risque de séquelles chez les fœtus infectés en réduisant l'inflammation fœto-placentaire afin de préserver une bonne perfusion fœtale et ainsi une nutrition et oxygénation suffisante.[100] On prédisait aux HIG des propriétés neutralisantes envers les particules virales, une réduction de l'inflammation placentaire et peut être des propriétés permettant de réduire le signal cytokine de l'immunité cellulaire et donc les séquelles pouvant résulter d'une réponse inflammatoire trop importante.[74] L'intérêt de l'utilisation « off-label » des HIG, a été présenté lors d'études de cas ou par des essais (non contrôlés et non randomisés) démontrant des taux de transmission fœtale diminués suite au traitement, la régression de certains signes échographiques fœtaux de mauvais pronostic et moins de retard développemental chez des fœtus infectés et traités versus un groupe contrôle non traité.[99–104] Suite à ces résultats encourageants, les premières études randomisées, en double aveugle contre placebo ont abouti à des résultats contradictoires concernant l'efficacité de ces traitements.[104,105] Quelques résultats de grandes études sont encore attendus ces prochaines années, dans l'intervalle l'efficacité du traitement par HIG reste douteuse.

3.5.2 Les vaccins

Le développement d'un vaccin à administrer aux femmes séronégatives en âge de procréer serait à première vue une avancée majeure en matière de prévention. Le fait qu'il ait été démontré qu'une infection fœtale est possible également chez une mère séropositive par réactivation ou réinfection avec une souche différente [55] font émerger des doutes quant à l'efficacité d'une telle mesure. Si l'on admet que l'infection fœtale est cau-

sée par une réinfection avec une souche différente, une vaccination à large spectre pourrait être efficace.[56] Par contre s'il s'avérait qu'une réactivation de la latence peut également être responsable d'une infection symptomatique, l'utilité d'un vaccin serait remise en question.[56] Du moins, son utilisation devrait être modifiée notamment quant à l'âge de son administration. En effet si la réactivation est source d'infections, l'administration d'un vaccin dans la première années de vie afin d'éviter la séroconversion elle-même devrait être envisagée.[56] L'autre crainte en relation avec l'utilisation d'un vaccin est qu'un vaccin vivant atténué, puisse entrer en latence et ré-émerger lors d'une réactivation, induisant un risque d'infection fœtal iatrogène.[41] Concrètement l'immunisation active par un vaccin basé sur une glycoprotéine B recombinante a été testée lors d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo [106], et il semble que le vaccin a le potentiel de réduire l'infection maternelle et l'infection cCMV. L'effet préventif sur le fœtus n'a cependant pas pu être illustré clairement dans cette étude en raison du pouvoir insuffisant de l'étude concernant ce critère particulier.

3.5.3 La thérapie fœtale aux antiviraux

L'injection directe de Ganciclovir dans la circulation fœtale par cordocentèse ou l'administration maternelle de Valacyclovir a été testée, dans le cadre de grossesses connues pour une infection fœtale. Il a été démontré dans des études préliminaires qu'avec ce traitement la charge virale sanguine fœtale pouvait être diminuée de manière significative.[107] Les antiviraux utilisés classiquement pour le traitement des infections symptomatiques à CMV chez les immunosupprimés comme le Ganciclovir, le Foscarnet ou le Cidofovir ne sont pas utilisables dans le contexte de la grossesse en raison de leur toxicité et de doutes concernant leur possible tératogénicité.[41] Récemment les résultats intermédiaires d'un essai visant à démontrer l'action d'un traitement antiviral de Valacyclovir sur le fœtus ont été publiés.[108] L'échantillon incluait des femmes enceintes portant un fœtus infecté modérément symptomatique. Le protocole consistait en l'administration quotidienne par voie orale de Valacyclovir, et d'observer son effet sur le devenir des fœtus. Les résultats de ce protocole ont montré une amélioration significative

du devenir néonatal.[108] Ces résultats encourageants devront toutefois être confirmés par d'autres études.

Par ailleurs, la thérapie néonatale précoce par les antiviraux a été démontrée efficace pour réduire les atteintes neurosensorielles de l'audition et les atteintes psychomotrices.[109,110] Deux médicaments le Ganciclovir et le Valganciclovir ont été étudiés. Les deux molécules sont efficaces pour améliorer ou stabiliser l'atteinte auditive chez les nouveau-nés avec atteinte du système nerveux central.[109,110] Ces études ont permis à la thérapie antivirale de s'établir en postnatal, dans une indication actuellement limitée aux nouveau-nés avec une maladie des inclusions cytomégalliques neurologiquement symptomatiques, et lorsque la thérapie peut être introduite dès le premier mois de vie.[29] Le but étant de réduire la perte auditive progressive et diminuer le retard neurodéveloppemental dans les premières années de vie.[29]

4. Recherche clinique

4.1 Introduction « A la recherche d'un marqueur pronostique... »

Le suivi de grossesse moderne permet de prévenir certaines complications, de dépister certaines maladies afin de les prendre en charge précocement, parfois de rassurer la mère et son conjoint, mais il peut également générer des incertitudes et des angoisses.

Dans le contexte de l'infection fœtale à CMV et de son suivi prénatal cet équilibre est particulièrement fragile. Dans le cas de primo-infection maternelle détectée lors du suivi de la grossesse, la future mère se voit bien souvent confrontée à un virus dont elle n'a probablement jamais entendu parler.[111] Le médecin quant à lui n'a que très peu de moyens de prédire les conséquences de cette infection pour le fœtus et encore moins d'influencer le dérouls de l'infection. C'est une situation très angoissante pour les futurs parents qui peut, en vue des conséquences dramatiques que peut avoir la maladie des inclusions cytomégalliques pour leur futur enfant, les pousser à prendre des décisions de manière précipitée pouvant notamment mener à une interruption médicale de la grossesse.

Afin de limiter ce risque, il est important que le personnel soignant puisse correctement

informer les femmes concernées, non seulement des conséquences que peut avoir l'infection sur la grossesse mais également de préciser qu'une transmission fœtale, ou encore des séquelles à long terme sont loin d'être une certitude. L'interprétation correcte des sérologies maternelles ainsi qu'un conseil obstétrical par un expert en médecine materno-fœtale peut faire diminuer le nombre d'IMG de plus de 70%.^[68] Dans un deuxième temps l'option du diagnostic fœtal devrait être proposée aux femmes enceintes infectées par le CMV. Cette attitude est également sensée minimiser le nombre d'interruptions de grossesse.

Un marqueur pronostique permettant de prédire le devenir d'une grossesse compliquée d'une infection fœtale à CMV permettrait de faciliter les décisions. Un tel marqueur pourrait donc rassurer les parents, et parfois confirmer la gravité d'une situation et ainsi permettre d'envisager une interruption de la grossesse lors d'atteintes sévères du fœtus. Cette perspective serait utile également dans les pays où une IMG est prohibée par la loi en deuxième partie de grossesse, car elle permettrait dans ce contexte d'accélérer le processus décisionnel.

De plus si un traitement s'avérait efficace, un marqueur pronostique fiable permettrait de garantir leur utilisation rationnelle et contribuer à une meilleure économie.

Plusieurs marqueurs visant à prédire le devenir d'une infection cCMV ont été mentionnés et testés dans de multiples études mais aucun ne s'est jusqu'à maintenant avéré suffisamment fiable. Parmi ceux-ci on trouve entre autres :

- Des facteurs maternels intrinsèques :
Tels une immunodéficience subclinique qui empêcherait les femmes enceintes de limiter la réplication virale et de prévenir la transmission virale au fœtus.^[112] Cette théorie a été réfutée par des observations sur des grossesses gémellaires où seul l'un des deux fœtus est infecté.^[112]
- La quantification de la virémie, du taux d'antigène plasmatique et urinaire maternel n'ont malheureusement pas montré d'utilité pour prédire l'infection fœtale et sa gravité.^[50]

- Le génotype du CMV :
Les CMV ont été classés en différents génotypes en fonction des variations dans la séquence de la glycoprotéine B. Il a été postulé que selon la souche et sa virulence, le pronostic pourrait varier. Aucune corrélation significative n'a pu être démontrée.^[113]

- L'imagerie fœtale :
L'échographie a été proposée comme un marqueur pronostique potentiel. La VPP pour l'issue fœtal de cet examen est acceptable mais uniquement dans une deuxième temps lorsque le diagnostic d'infection fœtale a été confirmé au préalable.^[86] La présence chez un fœtus infecté, de lésions cérébrales découvertes à l'échographie et à l'IRM a une VPP de lésions cérébrales néonatales de 100%.^[48] L'absence d'anomalie cérébrale lors de ces 2 examens exclu le risque de séquelles neurologiques dans 88% des cas.^[48] Malheureusement les images échographiques cérébrales pathologiques ne permettent la détection que de 15% des fœtus infectés avec une maladie des inclusions à la naissance.^[86] La majorité des fœtus infectés n'auront pas d'anomalies à l'imagerie ^[42,114] et de plus, comme la majorité de ces signes n'apparaissent qu'au 3^{ème} trimestre, ce marqueur n'est souvent pas assez précoce ^[67] pour que lorsque les lésions sont graves cela permette une interruption de grossesse.^[90] De plus il a été démontré que certains signes échographiques peuvent être transitoires au cours de la grossesse.^[67]
En conclusion, une prédiction basée sur la seule présence de signes échographiques est à éviter ^[83]. Cependant en combinant l'interprétation des signes échographiques avec d'autres marqueurs pronostiques (les résultats biologiques du sang fœtal), cela permet d'évaluer les risques pour l'enfant.^[67,83,85] L'absence en prénatal d'anomalies échographiques et IRM peut être interprété comme un facteur de bon pronostic.^[114,115]

- Le sexe fœtal :

Certains facteurs génétiques intrinsèques comme le sexe fœtal, ont été investigués. Une seule étude a montré une susceptibilité plus marquée chez les fœtus de sexe féminin.[116]

L'étude descriptive rétrospective présentée ci-dessous cherche à évaluer l'impact de la charge virale en cytomégalovirus dans le liquide amniotique et le sang fœtal en tant que marqueur pronostique prénatal.

4.2 Matériel et méthode

Les dossiers revus font partie d'un collectif plus important de patientes qui ont été référées en cours de grossesse à l'unité d'échographie et de médecine fœtale du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) entre 2007 et 2014, pour un conseil spécialisé et des examens complémentaires dans le cadre d'une séroconversion à CMV.

Il s'agit de cas présentant une séroconversion présumée en première partie de grossesse (<20SG), période associée au risque d'atteinte fœtale le plus important [80,83,117], ainsi que des femmes ayant accepté les procédures diagnostiques après la découverte d'images échographiques suspectes d'infection. La séroconversion maternelle avait été mise en évidence soit dans le contexte de symptômes évocateurs d'une infection virale (état subfébrile persistant, myalgies, lymphadénopathie [50]), soit par une modification du statut sérologique objectivée sur deux contrôles espacés de quinze jours au minimum ou encore suite à l'interprétation d'une première sérologie positive en IgM en tenant compte de la cinétique des anticorps IgM, IgG et de l'avidité des IgG. En période prénatale, les données fœtales biologiques et échographiques ont été interprétées afin d'établir un pronostic fœtal et classer les fœtus en un groupe symptomatique suspect de maladie des inclusions cytomégaloïques et un groupe de fœtus infectés dit asymptomatiques. Dépendant de la sévérité de l'atteinte

fœtale, une décision d'IMG avait été prise par les parents. Pour les autres fœtus, le devenir néonatal a été repris du dossier électronique des patientes lorsque l'accouchement a eu lieu au CHUV. Lorsque l'accouchement a eu lieu à l'extérieur du CHUV, les gynécologues traitant et/ou les pédiatres ont été contactés après que l'on ait obtenu un consentement écrit des mères nous permettant de demander, à leur gynécologue et/ou pédiatre, les données néonatales manquantes de leur enfant. Cette récolte des données manquantes via les médecins traitant s'est faite à l'aide d'un questionnaire standardisé. L'étude a été approuvée par la Commission Cantonale d'Ethique de la Recherche sur l'Etre humain (CER-VD) le 7 Octobre 2015 (protocole 295/15)

Afin de parvenir à l'objectif principal de l'étude, visant à trouver une corrélation entre la charge virale amniotique et la charge virale dans le sang fœtal, et le devenir néonatal, les fœtus/nouveau-nés ont été répartis rétrospectivement en deux groupes : Le groupe à issue favorable (IF pour « issue favorable ») et le groupe à issue défavorable (ID pour « issue défavorable »). Afin de déterminer l'appartenance des grossesses à un groupe ou à l'autre, elles ont été intégrées dans un modèle théorique (Fig.8), les classant en sous-groupes A à G selon les différentes combinaisons possibles de sévérité de l'atteinte fœtale et néonatale. Les critères utilisés afin de classer les grossesses sont explicités dans la figure 9. La classification détaillée des sous groupes est présentée dans l'annexe 1. Dans le groupe « IF » sont classés les nouveau-nés asymptomatiques à la naissance. Dans le groupe « ID » sont regroupés les nouveau-nés symptomatiques à la naissance ainsi que les grossesses ayant abouti à une interruption de la grossesse car le fœtus avait été considéré comme à haut risque de maladie des inclusions cytomégaloïques à la naissance.

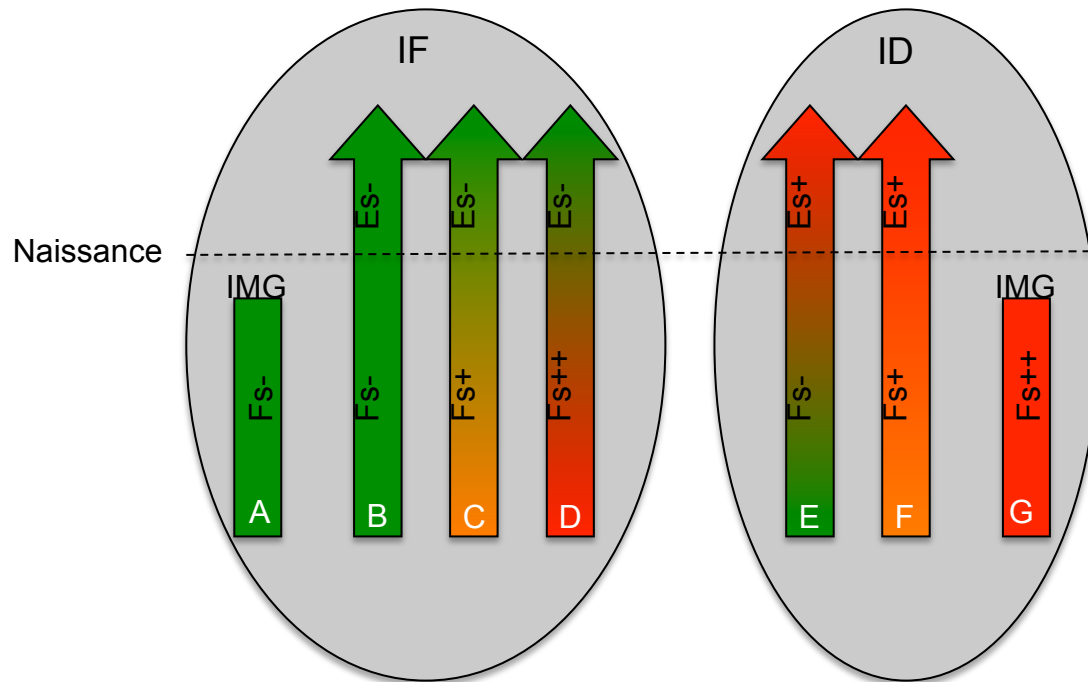


Figure 8 : Schéma illustrant le modèle théorique utilisé afin de déterminer les deux groupes d'issue principaux IF et ID. Les grossesses ont pour cela été classées dans les sous-groupes A-G en fonction des signes présentés in utero et en néonatal.

E, enfants ; F, fœtus ; S, symptômes ; ++, sévère ; +, léger ; IMG, interruption médicale de grossesse ; IF, issue favorable ; ID, issue défavorable

Enfant symptomatique		
critères cliniques		critères échographiques
symptômes à la naissance	séquelles précoces ^a	cérébral
ictère	épilepsie	ventriculomégalie
pétéchies	déficit auditif ^d	calcifications
hépatosplénomégalie	rétinite	microcéphalie
SGA ^c		hyperéchogénicité périventriculaire

Es- Enfant asymptomatique: aucun critère clinique ni échographique dans le premier mois de vie

Es+ Enfant symptomatique: minimum 2 symptômes à la naissance, 1 séquelle précoce ou 1 critère échographique dans le premier mois de vie

Fœtus "symptomatique"				
critères de laboratoire ^a	critères échographiques			
	cérébral	hépatique	intestinal	liquide amniotique
anémie	ventriculomégalie	hépatomégalie	anses intestinales hyperéchogènes	polyhydramnios
leucocytose	calcifications	calcifications		oligohydramnios
thrombopénie ^b	microcéphalie	nodules		
ASAT ↑	hyperéchogénicité périventriculaire			
ALAT ↑				
GGT ↑				

Fs- Fœtus asymptomatique: aucun critère laboratoire ni échographique

Définitions

Fs+ Fœtus légèrement symptomatique: 1 critère de laboratoire avec une perturbation légère ou anomalie échographique du liquide amniotique seule

Fs++ Fœtus sévèrement symptomatique: >1 critère de laboratoire ou minimum 1 critère échographique (cérébral, hépatique ou intestinal)

^a < 10ème percentile pour l'âge gestationnel (données personnelles unité d'échographie et médecine fœtale)

^b modérée si 70 G/l-120G/l, sévère si <70 G/l

^c poids <10ème percentile à la naissance en fonction de l'âge gestationnel (données personnelles unité d'échographie et médecine fœtale)

^d évaluation par PEA (potentiels évoqués auditifs) ou OEA (otoémissions acoustiques)

^e survenue <1mois postnatal

ASAT, aspartate aminotransférase; ALAT, alanin aminotransférase; GGT, gamma-glutamyltranspeptidase; SGA, small for gestational age/faible poids pour l'âge g

Figure 9 : tableau récapitulatif illustrant les signes et symptômes pré- et/ou périnataux dont a tenu compte l'étude afin d'évaluer les fœtus et les enfants en pré et postnatal respectivement. En bas du tableau sont explicitées les définitions tel qu'elles ont été appliquées afin de classer les grossesses dans les différents sous groupes. La catégorie des enfants symptomatiques inclut 2 types d'atteintes cliniques : les enfants identifiés par des symptômes classiques souvent transitoires à la naissance. Ces enfants ont un risque élevé de présenter des séquelles neurologiques par la suite.[40,118,119] (surdité neurosensorielle, épilepsie, chorioretinite, atrophie optique, retard neurodéveloppemental dans le domaine du langage, motricité, ou intellect), et les enfants présentant des déficits neurodéveloppementaux d'emblée durant la période néonatale décrits comme « séquelles précoces » dans l'étude.

Pour l'analyse statistique les différences entre les groupes impliquant des variables qualitatives ont été analysées par le test du chi-carré ou Fishers's exact test lorsque celui-ci était approprié. Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne et déviation standard ou par la médiane et les extrêmes pour les variables dont la distribution n'était pas normale. La comparaison entre les variables quantitatives a ainsi été effectuée à l'aide du t-test de Student ou du test de corrélation des rangs (Mann-Whitney). Les analyses ont été produites à l'aide du logiciel STATA version 14 (copyright 1985-2015 StataCorp LP). Le seuil de signification statistique a été considéré pour un $P < 0.05$.

4.3 Résultats

31 grossesses présentent les critères d'inclusion (*fig.10*). 4 cas (13%) ont dû être exclus en raison de données manquantes. L'échantillon final compte 27 cas d'infection materno-fœtale avérée. Parmi ceux-ci, 9 (33%) grossesses ont été interrompues. Dans 8 cas (89%) suite à la découverte concomitante de lésions fœtales mises en évidence par l'échographie et de perturbations biologiques dans le sang fœtal. Dans 1 cas l'IMG a été demandée sur la seule base de la présence de CMV dans le liquide amniotique.

18 (67%) grossesses ont été menées à terme, et dans 16 cas (89%) l'infection congénitale a été confirmée par la présence de d'ADN viral dans les urines du nouveau-né. Dans 2 cas cette information est manquante.

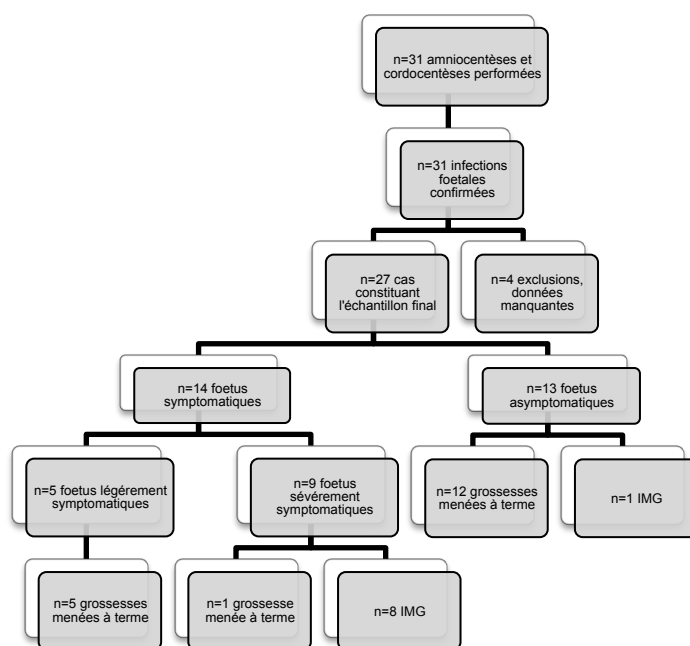


Figure 10: Organigramme de l'étude. IMG, interruption médicale de grossesse

L'analyse rétrospective du collectif a permis d'assigner 16 grossesses (59%) au groupe IF alors que 11 (41%) ont été attribuées au groupe ID. (*annexe 1*)

L'âge moyen des mères est de 30 ans $\pm$ 6.3 ans avec des extrêmes de 19 à 42 ans.

La séroconversion maternelle a été considérée comme périconceptionnelle (intervalle DDR + 4 semaines = conception $\pm$ 2 sem) chez 12 patientes (44%), alors que 15 infections (56%) sont survenues entre la semaine 4 et la semaine 20 et on été qualifiées de

précoces. (*annexe 2*) Parmi les 27 ponctions de sang fœtal réalisées, le prélèvement de sang était concomitant à l'amniocentèse dans 12 cas (44%), alors que chez les 15 autres (56%) l'amniocentèse a précédé de quelques jours la cordocentèse, afin d'affirmer la présence de CMV dans le liquide amniotique avant de prendre le risque supplémentaire du prélèvement de sang fœtal.

Charge virale dans le liquide amniotique :

L'âge gestationnel moyen des grossesses lors de l'amniocentèse est de 20.7 SG +/- 2.18 et l'intervalle moyen entre l'infection maternelle présumée et la ponction de liquide amniotique était de 17 semaines +/- 5 semaines. La charge virale médiane de tous les échantillons de liquide amniotique prélevés était de 2.50×10^6 copies/ml avec une valeur minimale de 4.80×10^3 copies/ml et une valeur maximale de 1.70×10^8 copies/ml.

La charge virale médiane dans le liquide amniotique du groupe IF de $1,31 \times 10^6$ copies/ml (1.17×10^4 - 1.70×10^8 copies/ml) était moins importante que dans le groupe ID présentant une médiane de 2.94×10^6 copies/ml (4.80×10^3 - 2.50×10^7 copies/ml). La différence entre les médianes des deux groupes n'est pas significative (Mann-Withney, $P=0.55$).

Trois valeurs (11%) de charge virale au dessus de $>2.50 \times 10^7$ (P90) ont été définies comme des charges importantes. 2/16 (12.5%) valeurs importantes étaient présentes dans le groupe IF et 1/11 (9%) dans le groupe ID. L'association entre devenir néonatal et présence d'une charge virale importante dans le LA n'est pas significative. (Fisher's exact, $P=1$).

Une charge virale $< 23\,800$ copies/ml (P10) a été définie comme basse. Quatre grossesses correspondent à ce critère. Trois appartiennent au groupe IF, alors qu'une appartient au groupe ID. L'association entre charge virale basse et le groupe IF n'est pas statistiquement significative (Fisher's exact, $P=0.62$).

Charge virale dans le sang fœtal : Les cordocentèses ont été effectuées en moyenne à la 21^{ème} semaine de gestation +/- 2 semaines de gestation. La charge virale médiane dans le sang fœtal est de 2.27×10^4 copies/ml avec une valeur maximale de 3.90×10^7 copies/ml et une valeur minimale de 0 copies/ml.

Dans le groupe IF, la charge virale médiane est de 3.73×10^4 copies/ml (0 - 3.87×10^7 copies/ml), alors que dans le groupe ID elle est de 2.27×10^4 copies/ml (0 - 1.03×10^7 copies/ml). La différence entre les deux groupes n'est pas significative (Mann-Whitney, $P=0.82$).

Un seuil de 2.25×10^6 copies/ml (P90) a été établi pour définir les charges virales hautes. Deux fœtus (7.4%) ont une charge virale supérieure à ce seuil. L'un des deux est dans le groupe IF. L'association entre les valeurs de charge virale importante dans le sang fœtal et les groupes IF/ID n'est pas significative (Fishers exact test, $P=1$). Les 2 grossesses pour lesquelles une charge virale importante a été décrite dans le liquide amniotique, ne sont pas les mêmes que celles dont les fœtus présentent une charge virale sanguine élevée.

Un seuil bas a été établi à 2880 copies/ml (P10). Sept valeurs basses ont été identifiées, trois (19%) dans le groupe IF et quatre (36%) dans le groupe OD. L'association entre l'issue de la grossesse et charge virale sanguine basse n'est pas significative. (Fisher's exact, $P=0.4$) Un résumé des résultats avec les valeurs pour chaque grossesse se trouve dans l'annexe 3.

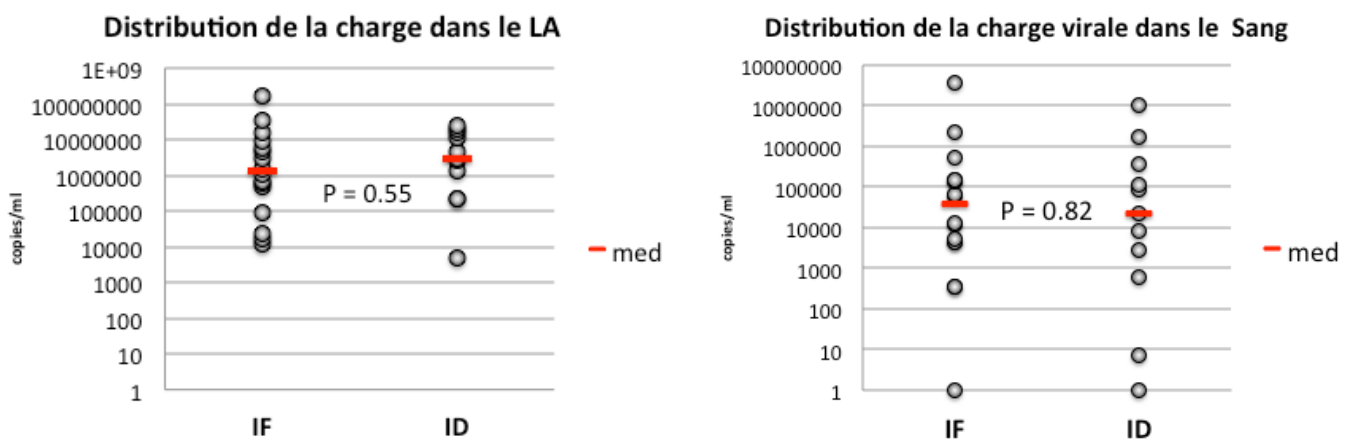


Figure 12 : Graphiques comparant la distribution des charges virales dans les deux groupes d'issue principaux pour le liquide amniotique et pour le sang fœtal. IF, issue favorable ; ID, issue défavorable ; med, médiane ; LA, liquide amniotique

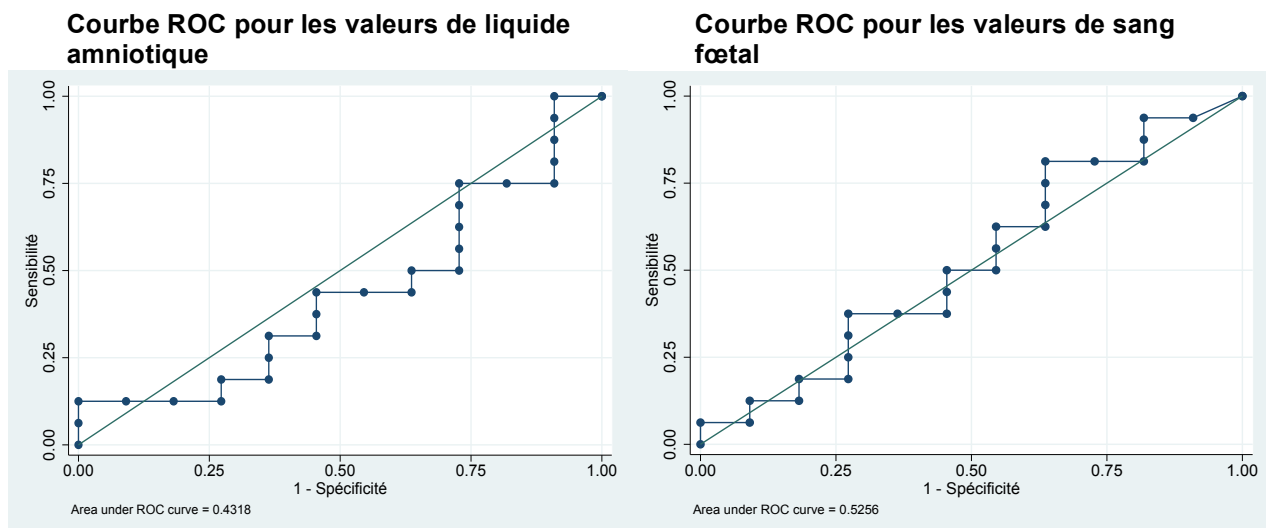


Figure 13 : Courbes ROC pour les valeurs de liquide amniotique et de sang fœtal respectivement.

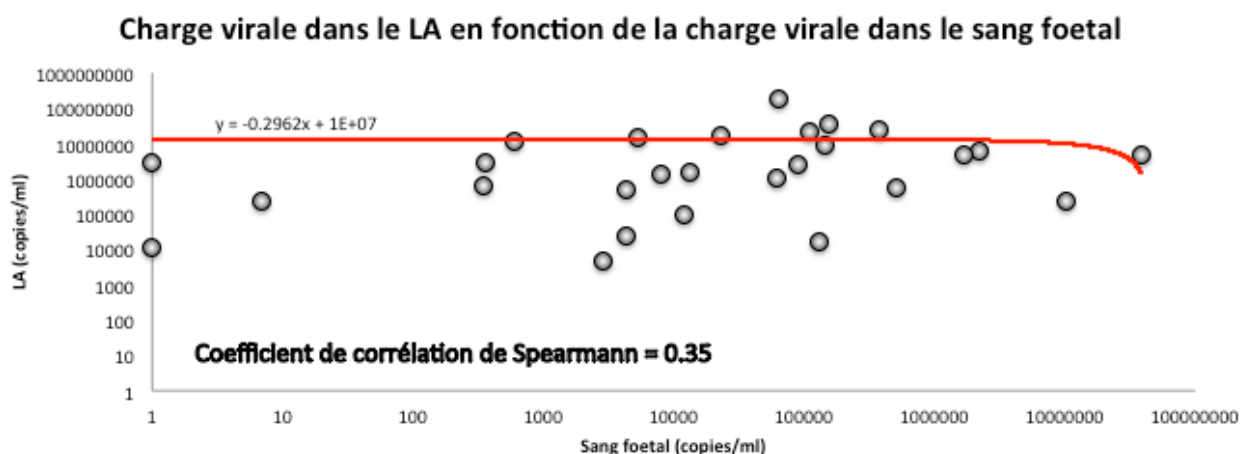


Figure 14 : Diagramme de corrélation entre la charge virale sanguine fœtale et la charge virale dans le liquide amniotique pour les 27 grossesses étudiées. LA, liquide amniotique

Les courbes ROC calculent une aire sous la courbe (AUC, 0.5 = aucune capacité prédictive du modèle, 1 = capacité prédictive maximale du modèle) de 0.43 la charge virale dans le liquide amniotique, et de 0.53 pour le sang, avec une courbe longeant la diagonale du graphique dans les deux cas. Ceci indique que la capacité discriminative de la charge virale au regard des issues, pour n'importe quel cut-off possible, n'est pas plus fiable qu'une prédiction au hasard.

Afin de vérifier l'existence d'une relation linéaire entre la charge virale dans le sang fœtal et la charge virale dans le liquide amniotique, un diagramme de corrélation a été établi (figure 14). Le coefficient de corrélation (Spearman) de 0.35 indique une relation faible voire nulle entre la charge virale san-

guine fœtale et la charge virale dans le liquide amniotique.

Parmi les 27 grossesses prises en compte 4 (15%), toutes du groupe ID, ont présenté des anomalies échographiques.

Neuf grossesses ont été interrompues. 1 cas d'IMG a été exclu des calculs qui suivent car elle a été demandée sur la seule base de la présence de CMV dans le liquide amniotique. La charge virale médiane dans le liquide amniotique des IMG était de 7.80×10^6 (2.30×10^5 à 2.50×10^7 copies/ml) alors que chez les 18 mères (66.66%) ayant amené la grossesse à terme la médiane était de 1.18×10^6 copies/ml (4.80×10^3 à 1.70×10^8 copies/ml). Cette différence entre les médianes n'est pas statistiquement significative (Mann-Whitney, $P=0.096$).

La charge virale médiane dans le sang fœtal lors d'IMG est de 5.60×10^4 copies/ml (0 à 1.70×10^6 copies/ml). Chez les nouveau-nés le nombre de copies est de 1.27×10^4 (0 à 3.87×10^7 copies/ml). La différence de médianes, n'était pas significative (Mann-Whitney, $P=0.80$).

Le terme moyen à l'accouchement est de 39 +/- 2 semaines. Le poids moyen des enfants est de 3355 g +/- 470g, un poids normal pour l'âge gestationnel. Seuls deux nouveau-nés sont hypotrophes ($<10^{\text{ème}}$ percentile) à la naissance. Ces deux nouveau-nés font partie du groupe IF.

Parmi les grossesses menées à terme les trois nouveau-nés symptomatiques à la naissance (17%) avaient un poids de naissance moyen de 3247 g +/- 130g. La différence de 130g entre leur poids et celui des autres nouveau-nés n'était pas significative (t-test, $P=0.67$).

En l'absence de corrélations statistiquement significatives lors des analyses univariées, il a été renoncé d'effectuer des analyses multivariées.

4.4 Discussion

Le but de cette étude était d'évaluer l'utilité de la quantification virale dans le liquide amniotique ainsi que dans le sang fœtal, dans l'objectif d'anticiper le risque de séquelles de l'enfant à naître. Malheureusement, faute de puissance statistique, les résultats ne permettent pas d'apporter des arguments supplémentaires quant au bénéfice d'intégrer ces paramètres comme critères pronostiques prénataux. La charge virale médiane dans le liquide amniotique, était plus élevée chez les nouveau-nés dont l'issue a été considérée comme défavorable. La médiane des charges virales sanguines fœtales quant à elle, était plus élevée dans le groupe dont l'issue a été considérée comme favorable. Quoi qu'il en soit aucune des différences trouvées entre les médianes en comparant les deux groupes d'issues n'était statistiquement significative ($P=0.55$ pour la charge virale dans le LA, $P=0.82$ pour la charge virale dans le sang).

L'idée de recourir à la quantification d'ADN viral dans les fluides afin d'en tirer un rôle pronostique, naît d'observations antérieures dans les populations immunosupprimées

[120] L'abondance de matériel viral dans le sang corrèle souvent avec la sévérité du tableau clinique [121,122] et il a également été montré qu'elle pouvait prédire le risque de progression et de séquelles permanentes de la maladie [123]. La charge virale reflète donc la gravité d'une condition pathologique à un moment donné mais détient également une valeur pronostique. Les nouveau-nés atteints d'infection cCMV ont une charge virale sanguine particulièrement élevée lorsqu'ils sont symptomatiques [121,122]. Une charge virale basse à l'inverse prédit un risque faible de séquelles neurologiques tardives [124]. Chez les patients atteints du SIDA la charge virale sanguine de CMV indique un risque de progression de l'infection et par conséquent le risque d'issue défavorable, et ceci même en l'absence de symptômes au moment du test [123]. Au vu de ces résultats, la transposition de cette logique au niveau fœtal par quantification de la charge virale dans le sang fœtal et le liquide amniotique afin d'identifier les fœtus symptomatiques à risque de séquelles paraissait prometteuse. Malheureusement les études menées en prénatal ont mené à des résultats divergents tant dans le liquide amniotique que dans le sang fœtal.

Dans une étude, Goegebuer et al. [81] a comparé 31 valeurs de charge virale dans le liquide amniotique, en fonction de l'issue des fœtus/nouveau-nés. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le collectif symptomatique et asymptomatique.

Romanelli et al. [125], Picone et al. [113], et Revello et al. [126] sont arrivés à des conclusions similaires.

En revanche Lazzarotto et al. [120] et Guerra et al. [77] ont trouvé dans leur étude respective, comprenant 24 et 16 grossesses avec infection fœtale avérée, qu'une charge virale $>10^5$ équivalents génomiques/ml identifiait les infections symptomatiques dans 100% de leurs cas. Fabbri et al. [85] et Revello et al. [23] ont également trouvé une différence statistiquement significative entre la charge virale dans le liquide amniotique de 45 et 31 fœtus infectés classés en fonction de leur issue.

Finalement, deux études s'intéressant à la valeur pronostique de la charge virale sanguine fœtale sont arrivés à des résultats discordants [85,125].

Etude	Facteur pronostique investigué	Echantillon	Classification	Statistiques	valeur P
1999: Revello et al.	charge virale dans le LA	n=21	n=14 asymptomatiques n=7 symptomatiques	médianes groupe asympt. $\approx$ groupe sympt. 3.75×10^6 vs. 1.25×10^8	P=0.09
2000: Lazzarotto et al.	charge virale dans le LA	n=24	n=16 asymptomatiques n=8 symptomatiques	seuil de 10^5 GE/ml; 0 asympt. et 7 sympt. $\geq 10^5$ GE/ml 16 asympt. et 1 sympt. $<10^5$ GE/ml	P < 0.000023
2000: Guerra et al.	charge virale dans le LA	n=33	n=22 asymptomatiques n=11 symptomatiques	seuil de 10^5 GE/ml; 0 asympt. et 9 sympt. $\geq 10^5$ GE/ml 22 asympt. et 2 sympt. $<10^5$ GE/ml	P < 0.00001
2002: Gouarin et al.	Charge virale dans le LA	n=26	n=13 asymptomatiques n=13 symptomatiques	médianes groupe asympt. < groupe sympt. 8×10^3 GE/ml vs. 2.8×10^5 GE/ml	P=0.014
2004: Picone et al.	charge virale dans le LA	n=42	n=13 non sévèrement symptomatiques n=29 sévèrement symptomatiques	médianes groupe asympt. < groupe sympt. 4.8 log vs. 5.6 log copies/ml	P=0.27
2008: Romanelli et al.	charge virale dans le LA	n=13	n=8 asymptomatiques n=5 symptomatiques	moyennes groupe asympt. = groupe sympt. 9.18×10^5 vs. 1.56×10^6 copies/ml	P=0.53
	charge virale dans le sang fœtal			moyennes groupe asympt. = groupe sympt. 1.99×10^4 vs. 2.02×10^4 copies/ml	P=0.98
2009: Goegebuer et al.	charge virale dans le LA	n=31	n=16 asymptomatiques n=15 symptomatiques	groupe sympt. $\approx$ groupe asympt.	P > 0.05
2011: Fabbri et al.	charge virale dans le LA	n=45	n=30 asymptomatiques n=15 symptomatiques	médianes groupe asympt. < groupe sympt. 9.8×10^5 vs. 3.7×10^6 copies/ml	P=0.030
	charge virale dans le sang fœtal	n=41	n=27 asymptomatique n=14 symptomatiques	médianes groupe asympt. < groupe sympt. 1.0×10^4 vs. 1.0×10^5 copies/ml	P < 0.001

Figure 15 : Résumé de quelques études traitant le même sujet.

Ces résultats contradictoires ne sont pas convaincants pour justifier l'utilité de la quantification de la charge virale à des fins pronostiques.

Une des limitations de ces études sont la divergence des définitions utilisées pour la classification des fœtus/nouveau-nés en fonction de leurs symptômes. En effet certaines études ont uniquement tenu compte des nouveau-nés et exclu les grossesses interrompues de leur analyse. La majorité des travaux ont inclu les fœtus définis comme « symptomatiques » y compris ceux ayant été interrompu. [77,78,81,126]

La définition d'un fœtus/nouveau-né « symptomatique » n'est également pas uniforme. Les critères spécifiques utilisés en pré ainsi qu'en post natal divergent selon les études. Ainsi en prénatal sont désignés comme « symptomatiques » ceux ayant des lésions échographiques, des perturbations biologiques fœtales, ou lorsque la grossesse est interrompue, ceux où l'histopathologie a mis en évidence des signes de maladie des inclusions cytomégalique. L'autopsie paraît effectivement fournir les arguments les plus objectifs quant à l'issue présomptive de la grossesse. Malheureusement dans cette étude ces analyses n'ont été récupérées que dans la minorité des cas.

Dans notre étude les cas d'IMG, ont été intégrés d'office à une catégorie virtuelle de « haut risque de symptômes à la naissance » et donc classés dans le groupe ID, pour au-

tant que l'IMG ait été en lien avec l'infection à CMV. Les signes échographiques ainsi que les paramètres de biologie sanguine récoltés lors des cordocentèses ont identifié ces fœtus comme à haut risque de potentielles séquelles à la naissance.

La valeur pronostique de l'échographie et particulièrement de la thrombopénie prénatale a été démontrée dans plusieurs études.[38,86] Toutefois, des signes échographiques anténataux ne sont présents que chez 5% des fœtus infectés [87], ce qui est moins que la proportion de fœtus présumée symptomatiques à la naissance. Probablement seules les infections sévères génèrent des images échographiques pathologiques. [87] Certains signes échographiques peuvent apparaître transitoirement durant le suivi. Ces anomalies échographiques ont été décrites auparavant [67], et n'ont pas été considérées parmi les critères de gravité dans l'étude.

Parmi les grossesses interrompues (n=8) 4 fœtus (50%) présentaient une anomalie échographique et 7 fœtus (87.5%) présentaient une thrombocytopénie modérée à sévère justifiant la classification dans le groupe ID et la demande d'interruption de la grossesse par les parents. Un cas du groupe D (annexe 1) doit retenir notre attention sur les limites de l'évaluation pronostique de la biologie fœtale seule. Il avait été conclu à des signes de gravité sur la base d'une monocytose et d'une thrombocytopénie modérée. L'IMG ayant été refusée, est né un enfant dont le devenir est parfaitement normal y

compris pour des troubles neurosensoriels. Ceci doit rendre attentif les équipes médicales sur les incertitudes associées aux résultats biologiques modérément anormaux.

Un cas d'IMG a été classé dans le sous-groupe A des IF. Il s'agissait d'un fœtus asymptomatique selon nos critères pour lequel la demande d'IMG a plutôt été en lien avec une incertitude sur le pronostic non acceptée des parents. Globalement le taux d'IMG dans cette étude lors d'infections fœtales confirmées par amniocentèse était de 33% un taux comparable à celui retrouvé dans une autre étude (24%[\[72\]](#)).

L'utilisation de la charge virale en tant que facteur pronostique n'étant pas utile, d'autres déterminants l'influençant ont été recherchés. On suspecte que la charge virale dans le liquide amniotique soit dépendante de conditions intrinsèques au système placent-fœtal, et qu'elle est conditionnée par l'âge de la grossesse au moment du prélèvement. Trois études [\[78,81,113\]](#) ont trouvé une association significative entre l'âge de la grossesse au moment de l'amniocentèse et la charge virale dans le LA, cette dernière augmentant au fil du temps. Cette augmentation progressive est le résultat d'une part de l'accumulation du virus dans le liquide amniotique au cours du temps, et d'autre part à l'augmentation de la diurèse fœtale au cours de la 2^{ème} partie de la grossesse.[\[81\]](#) Gouarin et al.[\[78\]](#) n'a trouvé cette corrélation que dans le groupe classifié comme « symptomatique ». Ceci suggérerait que la réplication virale tend à augmenter plus rapidement chez les fœtus symptomatiques, et que la cinétique de l'accumulation de l'ADN viral dans le LA serait en conséquence un potentiel marqueur de mauvais pronostic. [\[78\]](#)

Une évaluation de la cinétique des charges virales n'est pas justifiable, la pratique d'amniocentèses répétitives augmenterait les risques de fausse couche.[\[23,78\]](#)

Compte tenu de la répartition géographique de ce collectif et la difficulté inhérente à obtenir un consentement des patientes puis un retour des médecins traitant, les résultats ne représentent que l'état néonatal de ces enfants. Il est donc possible que des manifestations tardives se développeront ou se soient développées chez certains enfants. Ainsi pour avoir la certitude qu'un enfant asymp-

tomatique à la naissance n'a pas subi de séquelles tardives une évaluation pédiatrique postnatale sur plusieurs années est nécessaire. Dans notre étude des données postnatales remontant suffisamment loin dans l'enfance n'ont pas pu être obtenues dans tous les cas. Il a donc été décidé de restreindre l'analyse aux signes et séquelles de la période néonatale. Ce procédé nous a paru acceptable sachant que les enfants symptomatiques à la naissance sont ceux qui sont les plus à risque de développer des handicaps interférant significativement avec le neurodéveloppement par la suite. [\[31,40,118,119\]](#) Même si la relation entre nouveau-nés présentant des symptômes cliniques à la naissance et séquelles neurodéveloppementales tardives ne fait pas l'unanimité dans la littérature, et que dans deux études [\[44,127\]](#) aucune relation significative entre symptômes d'atteinte systémique à la naissance et l'issue neurodéveloppementale ont pu être mises en évidence. Par ailleurs ces dernières années les probabilités chez les nouveau-nés symptomatiques de développer des séquelles tardives ont été revues à la baisse, alors qu'initialement il a été décrit que >80% des nouveau-nés symptomatiques développaient des séquelles ultérieurement on pense actuellement que cette proportion est plus proche de 50%.[\[40\]](#)

Il en découle que la définition d'issue défavorable (ID) appliquée chez les nouveau-nés symptomatiques à la naissance sans séquelles neurologiques est à interpréter plutôt comme un risque élevé de développer des séquelles tardives. L'issue favorable (IF), quant à lui signe une probabilité faible de développer des séquelles tardives. Le risque de cette extrapolation est de mal classer une partie des enfants asymptomatiques à la naissance qui développeront des séquelles tardives, et les enfants symptomatiques qui ne développeront aucune séquelle dans leur vie.

Parmi les 18 grossesses menées à terme avec infection congénitale, 4 (22%) présentaient des symptômes ou des séquelles précoces à la naissance, ceci correspond aux 8-18% de nouveau-nés symptomatiques décrits dans la littérature.[\[120\]](#)

L'un des critères d'inclusion dans l'étude était une séroconversion maternelle dans les 20 premières semaines de la grossesse. Cette

limite est utile pour décider de la pertinence d'investigations et de suivi après une primo-infection, car les infections survenant après 20 SG ont une faible probabilité d'évoluer vers une infection symptomatique.[80,83,117]

Deux nouveau-nés ont présenté un poids de naissance faible pour l'âge gestationnel. Cette variable isolée est très peu spécifique d'une maladie des inclusions cytomégaliqes et sa valeur pronostique reste peu claire.[128] En effet l'étude de Simonazzi et al. comparant la survenue de naissances SGA dans un échantillon de fœtus infectés vs des primo-infections maternelles sans transmission fœtale, a décrit une proportion plus importante de fœtus SGA parmi les fœtus non infectés. (P=0.22) [128] Au jour de ces arguments, il a été décidé dans cette étude de ne pas classer un nouveau-né dans le groupe OD sur la présence à la naissance d'un SGA seul sans autre argument pour une atteinte systémique. Apparemment d'autres études ont également opté pour cette solution.[40] C'est ainsi que nos cas ID 5 et ID 9 (annexe 1) n'ont pas été comptés comme symptomatiques à la naissance.

67% des patientes de l'étude étaient primipares. Cette observation est concordante avec la littérature qui attribue à la primiparité un risque augmenté de naissances compliquées d'infections congénitales à CMV.[129] Ces mères sont plus à risque d'exposition au virus à travers un premier enfant en bas âge évoluant dans un environnement à risque (crèches etc...)

La moitié des primo-infections maternelles ont été décrites en période périconceptionnelle. Une primo-infection maternelle dans cette fenêtre est considérée à risque de transmission fœtale et de symptômes sévères post nataux [117], contrairement aux infections pré conceptionnelles. La morbidité des infections périconceptionnelle justifie un dépistage invasif par amniocentèse et un suivi non invasif par échographie tel qu'il est proposé pour toutes les infections avant 20 semaines de gestations.[117] Des taux de transmission pour la période périconceptionnelle ont été proposés dans trois études avec des résultats variant de 14% [53], 30.8% [130] et 45%.[117] Etant donné la difficulté de situer

le moment exact de l'infection maternelle ces études ont été menées sur de petits collectifs, de plus les définitions de la période périconceptionnelle différaient dans chacune d'entre-elles.

Les accouchements se sont déroulés à 39SA +/- 1.7SA, et aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le terme à l'accouchement des enfants du groupe IF et ceux du groupe ID. Ces résultats sont superposables à celle d'une étude antérieure n'ayant pas trouvé d'association significative entre infection congénitale cytomégalo virus et prématurité, et entre prématurité et l'issue défavorable.[70]

En conclusion, cette étude ne parvient pas à apporter des arguments supplémentaires en faveur ou en défaveur de l'utilisation des charges virales du liquide amniotique et du sang fœtal à des fins pronostiques.

La petite taille du collectif ne permet pas d'obtenir une puissance statistique suffisante dans les calculs. Les courbes ROC générées à partir des valeurs de cette étude (Fig.13) témoignent de l'incapacité de la quantification de la charge virale sanguine ou amniotique de prédire l'issue de la grossesse pour n'importe quel cut-off imaginable. L'AUC des deux courbes confirme l'échec du modèle prédictif. En l'absence de traitement et de vaccination permettant de limiter le fardeau de l'infection cCMV, les efforts devraient continuer dans l'objectif de trouver un moyen pronostique plus fiable afin de limiter les demandes d'interruption de grossesse dans ces situations.

Pour cela des études supplémentaires impliquant des échantillons plus grands seront nécessaires.

5. Remerciements

Un grand merci aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail : Dr. Y. Vial (tuteur), Prof. P.Meylan (expert), Mme K. Lepigeon (statistiques), Dre S. Asner et Mme M. Kobas (échange de données), ainsi que tout les gynécologues et pédiatres praticiens ayant été sollicités.