



HAL
open science

Évaluation du protocole pédiatrique de dépistage du CMV chez les nouveau-nés hypotrophes au CHU de Rouen

Justine Martin

► **To cite this version:**

Justine Martin. Évaluation du protocole pédiatrique de dépistage du CMV chez les nouveau-nés hypotrophes au CHU de Rouen. Gynécologie et obstétrique. 2016. dumas-01397560

HAL Id: dumas-01397560

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01397560v1>

Submitted on 16 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE ROUEN
ECOLE DE SAGES-FEMMES**

**MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE SAGE-FEMME
PROMOTION 2016**

**Évaluation du protocole pédiatrique
de dépistage du CMV chez les nouveau-nés hypotrophes
au CHU de Rouen**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Madame Justine MARTIN

Née le 6 mai 1992

SOUS LA DIRECTION DE :

Docteur Didier PINQUIER

REMERCIEMENTS

Merci à **Madame Julie Bourdin**,
pour son aide et ses encouragements très précieux.

Merci aux archivistes, et notamment à **Véronique et César**,
pour leur travail de recherche et leur aide indispensable pour la réalisation de ce mémoire.

Merci à **ma promotion**,
pour ces quatre années soudées et inoubliables avec vous.

Merci à **mes amis**,
d'être tout simplement eux.

Merci à ma famille, et plus particulièrement à **ma maman et ma sœur**,
sans qui je ne serais rien.

Table des matières

REMERCIEMENTS	
LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	2
PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	4
I. LE CYTOMÉGALOVIRUS	5
1. Définition.....	5
2. Physiopathologie.....	5
3. Épidémiologie.....	6
4. Transmission materno-foetale	7
5. Diagnostic maternel de l'infection à cytomégalovirus.....	8
5.1. Diagnostic clinique.....	8
5.2. Diagnostic biologique.....	9
5.3. Diagnostic par imagerie.....	10
5.4. Diagnostic par amniocentèse.....	10
6. Traitements anténataux.....	11
7. Séquelles chez le nouveau-né.....	12
II. LE DÉPISTAGE	14
1. Définition.....	14
2. Critères de dépistage.....	15
3. Recommandations actuelles en période prénatale.....	17
3.1. Recommandations du CNGOF (2002).....	17
3.2. Recommandations de L'ANAES (2004).....	17
4. Dépistage du cytomégalovirus en période néonatale.....	18
5. Vers un futur vaccin ?.....	18
III. PRÉVENTION PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ	20
1. État des lieux de la prévention.....	20
2. Prévention primaire.....	21

DEUXIEME PARTIE : L'ÉTUDE	22
I. MATERIEL ET METHODE	23
1. Objectifs de l'étude.....	23
2. Méthodologie choisie.....	24
3. Population étudiée.....	24
3.1. Critères d'inclusions.....	24
3.2. Critères d'exclusions.....	25
4. Déroulement de l'étude.....	25
4.1. Création du listing des prélèvements.....	25
4.2. Création de la grille d'étude des dossiers.....	25
4.3. Recherche des dossiers.....	26
4.4. Étude des dossiers.....	27
4.5. Retranscription des données recueillies.....	29
4.6. Analyse des données.....	31
II. RESULTATS	32
1. Les conditions de réalisation du dépistage sont-elles respectées ?.....	32
2. Fiabilité des indications pour effectuer le dépistage à CMV.....	35
3. Pour les virémies diagnostiquées, quels critères sont retrouvés ?.....	40
III. LA DISCUSSION	41
1. Avant-propos.....	41
2. Limites de l'étude.....	42
3. Application du dépistage du cytomegalovirus en suites de couches chez les nouveau-nés hypotrophes.....	43
3.1. Conditions de réalisation du protocole.....	44
3.2. Critères d'application du protocole.....	45
4. Enjeux médico-économiques.....	51
4.1. Dépister ou ne pas dépister ?.....	51
4.2. Coût « théorique » du dépistage.....	52
5. Proposition d'action.....	54
5.1. A court terme.....	54
5.2. A moyen et long terme.....	55

CONCLUSION.....	56
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES.....	61

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANAES :	Agence National d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
CMV :	Cytomégalovirus
CNGOF :	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
HAS :	Haute Autorité de Santé
IMG :	Interruption médicale de grossesse
InVS :	Institut national de veille sanitaire
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
LA :	Liquide amniotique
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MIC :	Maladie des inclusions cytomégaliqes
NABM :	Nomenclature générale des Actes de Biologie Médicale
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PEAA :	Potentiels évoqués auditifs automatisés
PC :	Périmètre crânien
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PI :	Primo-infection
RCIU :	Retard de croissance intra-utérin
SA :	Semaine d'aménorrhée
SNC :	Système nerveux central
TNB :	Table Nationale de codage de Biologie

INTRODUCTION

Ce bébé, âgé de seulement 3 mois, revenait encore en consultation pour son suivi mensuel. Une primo-infection à cytomégalovirus survenue en cours de grossesse était à l'origine de toute cette batterie de test visant à dépister précocement tous signes de handicaps qui pourraient survenir dans sa jeune vie. Sa maman, résignée face aux multiples piqûres et autres tests auditifs, n'avait pourtant jamais entendu parler de ce virus avant ou au cours de sa grossesse. Comment ce virus peut-il être encore à ce point méconnu pour ces populations fragiles ?

Le cytomégalovirus ou CMV est un véritable problème de santé publique et c'est le principal argument qui justifie son étude. Virus herpétique humain, il représente la **première cause d'infection congénitale d'origine virale** et la **première cause de surdité congénitale non génétique** [1]. Nous nous sommes intéressées au sujet autant pour le côté prise en charge globale du couple mère et enfant, que pour le côté prévention et dépistage qui fait partie intégrante de la profession de sage-femme.

L'infection à CMV est fréquente et habituellement asymptomatique chez les enfants et les adultes en bonne santé, mais elle peut entraîner une maladie grave chez les nouveau-nés et les prématurés infectés in utero, ou chez les adultes immunodéprimés. La difficulté de prise en charge pour cette infection réside dans le fait qu'en France, la moitié des femmes en âge de procréer est séronégative pour le CMV, avec une incidence de primo-infection pour 0,2 à 2% des grossesses. Le taux de transmission materno-fœtale est inconstant, variant entre 35 à 50% [2].

Principale cause infectieuse de lésions cérébrales et de pertes auditives, le CMV pose de véritables questions en matière de dépistage. Environ 90% des nourrissons seront asymptomatiques à la naissance ; les 10% restants présenteront des anomalies

cliniques sévères : décès *in utero*, RCIU, handicap neuro-sensoriels etc [3]. Malgré une incidence faible de primo-infection chez les femmes enceintes, mais de sévères séquelles chez les nouveau-nés, quelle est alors la meilleure stratégie de prise en charge ? Faut-il poursuivre le dépistage du cytomegalovirus en suites de couches ?

Le CHU de Rouen bénéficie d'un protocole de dépistage ciblé du cytomegalovirus mis en place par le Réseau Périnatalité en Région Haute-Normandie en 2010 (Annexe I). Le test est réalisé en suites de couches sur des critères bien établis. L'intérêt de ce mémoire est également médico-économique. Chez combien d'enfants dépiste t-on une véritable virémie à cytomegalovirus ? Combien cela coûte t-il aux maternités de la région ? Le coût de la prise en charge des enfants infectés est-il supérieur au coût du dépistage annuel chez tous les nouveau-nés suspects ?

L'infection à cytomegalovirus est loin d'avoir livrée tous ses secrets et son traitement continue de soulever beaucoup de questions. Malgré l'avancée de la recherche pour un futur vaccin, la principale action possible auprès de la population générale reste la prévention. Même si le CMV est l'une des causes les plus graves de handicap, la connaissance des femmes sur ce virus est mauvaise à cause du manque d'information de la part des professionnels. Ceci étant d'autant plus préoccupant puisque la moitié des surdités lui serait imputable.

Dans une première partie, nous vous exposerons une revue de la littérature sur le cytomegalovirus et ses spécificités, nous évoquerons le dépistage au travers de sa définition et de ses caractéristiques, puis nous détaillerons l'importance de la prévention réalisée par les professionnels de santé. Dans une seconde partie, nous présenterons l'étude que nous avons réalisé en commençant par exposer le matériel et la méthode utilisés, nous énoncerons nos résultats puis nous discuterons autour de ces derniers. Nous concluons notre sujet de recherche puis finirons par vous présenter la bibliographie et les annexes de ce travail.

PREMIERE PARTIE
REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. LE CYTOMÉGALOVIRUS

1. Définition

Le cytomégalovirus ou herpès virus humain de type 5 (HHV-5) fait partie de la famille des herpèsviridae et de la sous-famille des Betaherpèsviridae. C'est un virus enveloppé à ADN comportant le plus grand des génomes des herpès virus connus. Le CMV est un virus très fragile, c'est pourquoi son réservoir est strictement humain. Appelé à l'origine « virus des glandes salivaires » du fait de son affinité pour les cellules de type épithéliale glandulaire, le CMV a un tropisme cellulaire très large expliquant que tout organe peut être infecté (estomac, foie, intestin et rein) étant alors le siège de diverses manifestations pathologiques [2,6]. Chez un sujet séropositif, il est retrouvé dans la plupart des liquides biologiques (salive, urines, sécrétions génitales, lait maternel), ainsi que dans le sang et dans la moelle osseuse.

2. Physiopathologie

Le cytomégalovirus est un herpès virus, l'une de ses caractéristiques principale est donc sa capacité de latence intracellulaire et d'infections secondaires suite à une primo-infection.

La **primo-infection** est un terme traduisant l'envahissement et l'infection d'un organisme par un agent pathogène pour la première fois. On parle de **réurrence** si, après une infection, on observe la récurrence du même virus endogène. La **ré-infection** traduit une nouvelle infection par une souche différente, le CMV ayant une grande diversité antigénique. Comme une primo-infection, la ré-infection et la réurrence sont susceptibles de donner lieu à des réinfections maternelles conduisant à une virémie

materno-fœtale. Il est primordial de différencier infection latente et infection active car les taux de transmission materno-fœtale ne sont pas les mêmes (voir chapitre 1.4) ; 38% des professionnels ignorent que cette recontamination est possible [5].

Les sites de latence sont multiples (monocytes du sang périphérique et progéniteurs de la moelle osseuse surtout) [5-6]. Le système immunitaire joue un double rôle : contrôler l'état de latence et réactiver le virus si ce dernier est stimulé. Or nous savons que la grossesse constitue un véritable paradoxe et une stimulation immunitaire particulière.

La dissémination hématogène du virus joue un rôle central dans la physiopathologie de l'infection. *In vivo*, l'infection du trophoblaste a été décrite dans les tissus placentaires de fœtus infecté de façon congénitale ; *in vitro*, on a retrouvé du syncytiotrophoblaste infecté. L'altération de ce potentiel invasif via l'infection pourrait constituer un des mécanismes responsables du retard de croissance intra-utérin.

3. Épidémiologie

Présente dans le monde entier, l'infection à cytomégalovirus est endémique et évolue sans influence saisonnière. Dans les pays occidentaux, la séroprévalence varie de 40 à 80%. En début de grossesse, environ **50% des femmes enceintes sont séronégatives ; l'incidence de la primo-infection est de 1 à 4%** [2].

Certains facteurs de risque sont retrouvés : les populations à **faible niveau socio-économique** (l'incidence étant d'autant plus élevée que le niveau est bas, comme en Afrique ou en Asie du sud-est), les **sujets polytransfusés et/ou receveurs de greffes d'organes**, les **sujets à partenaires sexuels multiples**. Un **facteur génétique** particulier serait également retrouvé (davantage de contamination chez les sujets noirs et amérindiens), ainsi qu'un **facteur géographique** (avec un gradient nord-sud). On retrouve un risque accru de contamination dans **certaines activités professionnelles**

notamment les personnes s'occupant de jeunes enfants (crèche, institutrice, garde d'enfant, service de pédiatrie) ou s'occupant de sujets immunodéprimés (service de réanimation, maison de retraite). Enfin, l'âge et la parité seraient également incriminés dans l'infection à CMV [6].

4. Transmission materno-fœtale

Il existe trois types de transmission : la **transmission horizontale** ou communautaire (par contact avec un individu infecté), la **transmission sanguine** ou via dons d'organes et la **transmission verticale** résultante de l'infection materno-fœtale [6]. Nous ne détaillerons que cette dernière puisque c'est elle qui intéresse notre propos (Annexe II).

La transmission materno-fœtale s'effectue majoritairement par voie transplacentaire, elle semble se faire entre 2 et 12 semaines après la primo-infection [6]. Le placenta joue un rôle important de protection : en effet, tous les fœtus ne seront pas contaminés après une infection à CMV. En cas de séroconversion maternelle et de passage transplacentaire, le fœtus s'infecte par inhalation et déglutition de son liquide amniotique alors contaminé, ou plus rarement par voie hématogène.

Le taux de transmission *in utero* varie selon la période de gestation [5-8] :

- En périconceptionnel et au 1er trimestre, 30 à 45%
- Au 2eme trimestre, 45%
- Au 3eme trimestre, 75 à 80%

En cas d'infection secondaire, le risque de transmission est en moyenne inférieur à 5% (variable de 0,15 à 3,4%) et la survenue de séquelles est rare [6,9].

Il ne faut pas confondre l'infection materno-fœtale de l'infection néonatale. En effet, **l'infection néonatale n'est pas dangereuse** et n'est pas source de séquelles neurologiques chez l'enfant eutrophe né à terme. L'infection néonatale touche 10% des nouveau-nés sains et 15% des prématurés ou nouveau-nés malades ; ces derniers se contaminent durant l'accouchement via les sécrétions maternelles (57% des nouveau-nés de mères infectées) ou en post-partum par l'allaitement maternel (53% des nouveau-nés) et par contacts rapprochés [2,5,8]. Environ $\frac{1}{3}$ des femmes séropositives excrètent le virus dans le lait maternel, en particulier entre le 2e et le 4e mois suivant l'accouchement [2,6]. Il faut tout de même faire attention au prématuré chez qui une infection généralisée peut se développer et engendrer un tableau clinique sévère.

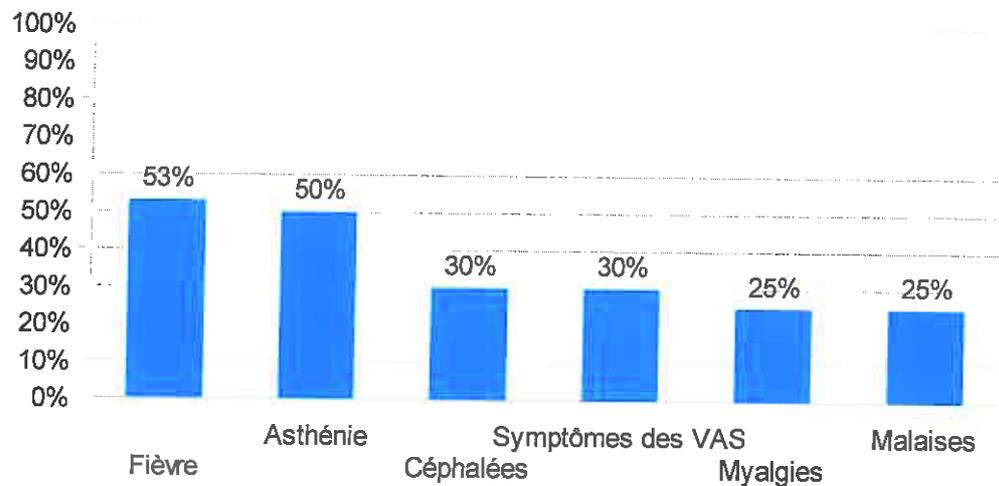
5. Diagnostic maternel de l'infection à cytomégalovirus

Le diagnostic de la primo-infection maternel reste délicat [5,10]. Celui-ci peut être réalisé de différentes manières : cliniquement, biologiquement, par imagerie ou encore par amniocentèse.

5.1. Diagnostic clinique

Chez les hôtes immunocompétents, cette infection passe souvent inaperçue ; cette règle ne semble pas s'appliquer aux femmes enceintes. Une étude italienne réunissant 182 femmes ayant présentées une infection à CMV au cours de leur grossesse avait rapporté les symptômes suivants : fièvre (53%), asthénie (50%), céphalées (30%), symptômes des voies aériennes supérieures (30%), myalgies (25%) ou encore malaises (25%).

Symptômes cliniques lors d'une infection à CMV Étude portant sur 182 femmes enceintes



Même si ces signes ne seraient présent que chez 25% des femmes enceintes [1], l'étude de 2007 réalisée au sein du Réseau Périnatalité Lorrain montre qu'ils sont relativement sous-estimés voir ignorés par les professionnels de santé [5].

5.2. Diagnostic biologique

Lorsqu'une femme est infectée, son profil sérologique associe un taux faible d'immunoglobulines G (IgG), un taux élevé d'immunoglobulines M (IgM) et un faible index d'avidité des IgG (< 30%).

S'il existe un prélèvement antérieur négatif, la séroconversion est évidente devant la présence d'immunoglobulines M et G.

Un taux de transaminases élevé avait été observé chez 13,3% de ces patientes [7].

5.3. Diagnostic par imagerie

Les principaux signes échographiques traduisant une infection à CMV sont les suivants (Annexe III) :

- **RCIU**
- **Malformations cérébrales**
- **Oligoamnios ou hydramnios**
- **Atteinte du SNC** avec des signes évocateurs (microcéphalie, dilatation ventriculaire, calcifications péri-ventriculaires, troubles de la giration).

Pour préciser l'existence de lésions cérébrales fœtales en cas d'infection fœtale prouvée, une IRM peut être réalisée vers 32 SA. La valeur prédictive négative de l'échographie anténatale associée à l'IRM est supérieure à 85% [11].

5.4. Diagnostic par amniocentèse

La méthode de référence est l'isolement du virus en culture cellulaire à partir du liquide amniotique. Cette recherche de transmission materno-fœtale n'est pas systématique suite à une primo-infection (48%) [12].

Le rein fœtal est le principal organe répliquant le virus donc l'urine fœtale constitue la source de virus détectable dans le liquide amniotique. La ponction sera réalisée au minimum 6 semaines après une séroconversion maternelle et au-delà de 21 semaines d'aménorrhée (le virus étant moins facilement détectable avant 20-22 semaines de grossesse, sûrement en raison de la diurèse qui n'est pas encore très active [13]). Si ces conditions sont respectées, la valeur prédictive négative de l'examen est proche de 100% ; les faux positifs étant exceptionnels, on peut être rassurant si cet examen est négatif. Notons tout de même deux limites importantes : une contamination après l'amniocentèse est toujours possible et cet examen peut inoculer directement le virus au fœtus. Il n'y a pas de corrélation entre la quantité de virus retrouvée dans la culture ou la biologie, et la sévérité de l'infection.

En cas d'amniocentèse positive mais sans signes échographiques, le risque essentiel est un déficit de l'audition chez l'enfant. A contrario, un résultat positif associé à des signes échographiques anormaux (atteinte du SNC en particulier) est de mauvais pronostic ; dans ce cas, les parents peuvent demander une interruption médicale de grossesse auprès du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Un résultat positif, une séroconversion maternelle avérée et des signes échographies douteux pourront nous amener à réaliser une ponction de sang fœtal pour établir au mieux le pronostic.

Dans le bulletin épidémiologique 2014-2015, l'InVS a estimé qu'en France, sur une année, on diagnostique en cours de grossesse ou à la naissance **entre 200 et 350 infections congénitales dues au CMV (277 [IC 95% :204-349]). Entre 50 et 80 infections conduisent à une interruption de grossesse [12].**

6. Traitements anténataux

La recherche progresse sur des traitements anténataux : antirétroviral, immunoglobulines (immunisation passive), vaccins. Ceux-ci permettraient une diminution des conséquences de l'infection fœtale mais n'empêcheraient pas la transmission du cytomégalovirus entre la mère et son fœtus [8].

Actuellement, les traitements mis en place sont des inhibiteurs de l'ADN polymérase appartenant à la famille des antiviraux : Ganciclovir (Cymevan®), Foscarnet (Foscavir®). Mais aucun des deux n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez la femme enceinte [5] et ils entraînent de sérieux effets secondaires : neutropénie, anémie ou insuffisance rénale.

7. Séquelles chez le nouveau-né

A la naissance, **1 nouveau-né sur 100 excrète le virus** : 10% seront symptomatiques contre 90% asymptomatiques (Annexe IV). Mais quel que soit le tableau clinique, il existe un risque de développer des séquelles neurosensorielles ultérieurement, comme la surdité [14]. Une estimation publiée en 1997 rapportait 104 enfants présentant des séquelles chaque année en France [15]. Parmi les anomalies cliniques les plus fréquemment retrouvées à la naissance, 76% des nouveau-nés présenteront des pétéchies, 67% auront un ictère et 60% auront une hépatosplénomégalie. Au moins une anomalie neurologique sera retrouvée chez 68% des nouveau-nés, comme une microcéphalie (53%) mais elle est peu spécifique. Un enfant sur deux naîtra avant 38 SA [13-14]. Ce sont d'ailleurs ces enfants prématurés qui expriment le plus souvent ces signes cliniques ; l'infection à CMV survenant au cours des deux premiers mois de vie de ces enfants est associée de façon significative à l'existence d'un handicap sévère à l'âge de 3 ans (faiblesse neuromusculaire, retard mental, déficit visuel et auditif) [16]. Le diagnostic est confirmé avec certitude par la recherche du virus dans les urines dont la sensibilité et la spécificité sont proches de 100% [17]. Une PCR à partir de salive peut également être réalisée via un écouvillon ou un recueil sur buvard, avec une sensibilité de plus de 97% et une spécificité de 99% [18]. Une PCR sur le LCR ou le sang est moins utilisée du fait d'un dépistage non exhaustif des enfants infectés (80%) [6,19].

Le terme de maladie des inclusions cytomégaliqes (MIC) apparaît pour la première fois en 1904 lorsque Jesionek et Kiole-menoglou réalisent une autopsie d'enfant mort-né et découvrent des modifications cellulaires, un élargissement de la cellule et la présence d'inclusions intranucléaires au niveau de plusieurs organes [2,5]. Ce tableau clinique sévère est retrouvé chez 1/3 des enfants symptomatiques à la naissance, se traduisant par une thrombopénie, une hépatosplénomégalie ou encore une atteinte neurologique amenant au décès de l'enfant. Cette mortalité peut atteindre 30% [16].

Chez le nouveau-né symptomatique (10%), le traitement mis en place est la Ganciclovir par voie systémique (inhibition *in vitro* de la réplication des virus humains du groupe herpès) [20]. Chez le nouveau-né asymptomatique, on propose de faire un suivi neurologique et audiométrique à long terme. En effet, l'âge moyen de l'apparition d'une surdité est retardé (en moyenne 27 mois) et ne permet donc pas d'être dépistée lors du dépistage néonatal fait en suite de couches [1]. Les conséquences auditives de cette infection sont actuellement bien prise en charge (appareillage possible) dans le cadre de ce dépistage précoce et ceci afin de palier également à un développement incorrect du langage.

Nous allons détailler maintenant le dépistage du cytomegalovirus.

II. LE DÉPISTAGE

1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le dépistage est « l'identification présomptive d'une maladie ou d'anomalies non reconnues au moyen de tests, d'examens ou d'autres méthodes pouvant être appliquées rapidement ». Il fait référence à l'utilisation de tests simples dans une population en bonne santé pour recenser les sujets qui présentent la maladie mais qui n'en ont pas encore les symptômes. Dans notre cas, seulement 10% de nouveau-nés seront symptomatiques à leur naissance. Un programme de dépistage ne sera entrepris que lorsque son efficacité sera démontrée, que les ressources (personnel, équipement, etc.) seront suffisantes pour couvrir la population ciblée et qu'il existera des installations pour confirmer, traiter et suivre la maladie. Enfin, il faut que la prévalence de cette maladie soit suffisamment élevée pour justifier de l'effort et du coût du dépistage [21]. En France, le dépistage du cytomégalovirus ne remplit pas l'ensemble des critères de l'OMS et ne peut à ce jour pas être considéré comme une politique de dépistage massive.

Selon le guide méthodologique de la HAS [22], il existe plusieurs types de dépistage ; celui du cytomégalovirus est dit ciblé, c'est-à-dire que la population recrutée est sélectionnée sur des critères préalablement définis. En Haute-Normandie, les enfants bénéficient de ce test si leur mère a fait une infection anténatale certaine à CMV ou si des signes cliniques sont retrouvés chez le nouveau-né (Annexe I) comme :

- Un RCIU harmonieux (poids/taille/PC) ou une microcéphalie (PC < -2DS)
- Un purpura et une splénomégalie, associés ou non à une thrombopénie
- Un ictère cholestatique (selles décolorées)
- Hépatosplénomégalie (HSM)
- Dépistage auditif négatif (PEAA, surdité)

2. Critères de dépistage

Selon l'ouvrage de l'OMS « *Principes et pratique du dépistage des maladies* » publié en 1970, un dépistage doit répondre à 10 critères [22].

- 1) *La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique.* Rappelons que le CMV est la première cause d'infection congénitale d'origine virale et la première cause de surdité congénitale non génétique, il constitue donc une menace grave.
- 2) *Un traitement d'efficacité démontrée peut être administr e aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.* Les séquelles sont pour la plupart déjà présents, les antirétroviraux permettent seulement de les limiter et la Ganciclovir n'a pas prouv e son efficacité clinique *in vivo*, mais seulement *in vitro*. Les effets indésirables sont nombreux.
- 3) *Les moyens appropri es de diagnostic et de traitement sont disponibles.* Les moyens diagnostic ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires. Les traitements et leur suivi sont r ealis es uniquement en maternité de niveau 3.
- 4) *La maladie est décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.* La difficulté de déclarer une infection certaine à CMV réside dans l'instabilité clinique de cette maladie. Une virémie maternelle peut conduire ou non   une transmission materno-f etale, qui peut elle-même conduire ou non à des séquelles chez le f etus et/ou le nouveau-n e.
- 5) *Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe.* Le dépistage urinaire est fiable avec une sensibilité et une spécificité proche de 100%.
- 6) *L'épreuve utilisée est acceptable pour la population.* Le test urinaire est facilement réalisable en suites de couches et non invasif, il est acceptable pour les parents.

- 7) *L'histoire naturelle de la maladie est connue, notamment son évolution de la phase de latence à la phase symptomatique.* Le CMV n'a pas encore livré tous ses secrets. Son évolution est variable d'un patient à un autre, les phases de latence sont aléatoires et indéterminées (spécificité des herpès virus), les nouveau-nés sont symptomatiques ou non.
- 8) *Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis.* Le Réseau Périnatalité a effectivement mis en place ce dépistage sur la base de critères préétablis à savoir une virémie maternelle avérée en cours de grossesse ou des signes cliniques précis.
- 9) *Le coût de la recherche des cas (y compris les frais de diagnostic et de traitement des sujets reconnus malades) n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.* On ne retrouve que peu d'informations concernant le coût-bénéfice de ce dépistage et celui de la prise en charge à long terme des enfants infectés.
- 10) *La recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».* Deux prélèvements sont effectués à 48 heures d'intervalle. Pour les enfants asymptomatiques à la naissance, une recherche n'est pas toujours effectuée du fait de l'absence de signes cliniques et de la connaissance de l'infection chez cet enfant.

Sur ces 10 critères, seulement 4 d'entre eux sont valables (les items 1, 5, 6 et 8). Les autres critères ne sont pas totalement valides concernant ce dépistage

3. Recommandations actuelles en période prénatale

Les recommandations actuelles ne sont pas en faveur d'un dépistage systématique durant la grossesse.

3.1. Recommandations du CNGOF (2002)

Le dépistage du CMV pendant la grossesse pose de nombreux problèmes. Tout d'abord, si une séroconversion est mise en évidence en dehors de tout signe clinique maternel et foétale, la conduite à tenir reste difficile à déterminer car l'enfant pourrait être indemne de séquelles. Il n'existe aucun traitement efficace pour stopper ou diminuer les séquelles néonatales possibles.

Si un dépistage systématique était mis en place, cela conduirait à augmenter les angoisses maternelles et les demandes d'interruptions médicales de grossesses injustifiées. Le bénéfice de cette stratégie n'est actuellement pas démontrée [23].

3.2. Recommandations de L'ANAES (2004)

Le consensus de non-dépistage décrété par la HAS (anciennement ANAES) se base sur l'absence de traitement disponible pour le moment et la difficulté d'établir un pronostic. En revanche, l'HAS souligne le caractère obligatoire de l'information à délivrer aux patientes. Or selon une étude récente menée au niveau national en 2012, il apparaît que 33% des sages-femmes ignorent l'existence de ces recommandations émises en 2004. On note que 74% d'entre-elles et 69% des médecins ne délivrent pas les informations nécessaires aux femmes durant leur grossesse [22].

4. Dépistage du cytomégalovirus en période néonatale

Sur l'existence de signes cliniques ou une virémie maternelle avérée en cours de grossesse, le nouveau-né bénéficiera d'un dépistage en suites de couches. Ce dépistage est ciblé mais ne correspond donc pas la plupart du temps à des sujets en apparence bonne santé comme le définit l'OMS.

L'urine fœtale est récoltée à 48h d'intervalle dans les jours suivant la naissance de l'enfant (J0-J10). Ce test de dépistage possède les qualités suivantes : **simplicité** de mise en œuvre (recueil des urines), **fiabilité**, **reproductibilité** et **validité** (sensibilité et spécificité proche de 100%). Il est également **acceptable** puisque non invasif, sans danger et facilement réalisable par un nombre significatif du personnel de suites de couches (sages-femmes, auxiliaires de puéricultrice, pédiatres).

Selon l'OMS, le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût-efficacité avantageux relativement à une situation de référence. Or il nous manque ces informations (voir chapitre 3.1).

Les récents résultats de l'enquête de l'InVS ne sont pas en faveur des idées considérées et utilisées jusqu'ici par les experts de dire que le CMV a un poids important pour la santé public. La surveillance postnatale des nouveau-nés infectés, notamment asymptomatiques, permettant une prise en charge précoce (en particulier des déficits auditifs) et les données récentes sur des traitements antiviraux spécifiques pourraient conduire à revoir l'intérêt du dépistage du nouveau-né [12].

5. Vers un futur vaccin ?

Le virus occupe les chercheurs depuis un bon nombre d'année, avec un début de recherche sur un vaccin depuis le début des années 70. Celui-ci n'est pas encore disponible sur le marché pour lutter contre l'infection à cytomégalovirus.

Aux États-Unis, alors que l'on dénombre chaque année environ 40 000 enfants infectés par le virus *in utero* et 4000 à 8000 enfants porteurs de séquelles, l'Agence de la Médecine (*the Institut of Medicine*) a fait du développement de ce vaccin une grande priorité depuis 1999. Celui-ci permettrait alors une réduction de la mort foetale et des séquelles dues à l'infection, notamment la surdité et les atteintes du système nerveux central. En 2004, cinq vaccins étaient à l'étude [24]. En 2006, des tests chez l'Homme ont été entrepris et la tolérance vaccinale semblait satisfaisante [8].

Une étude anglaise ayant réunie 464 sujets séronégatifs sur une période s'étendant de août 1999 à avril 2006 a prouvé que les nourrissons dont les mères avaient des anticorps anti-CMV liés à une infection ancienne ont eu une réduction de 67% du taux d'infection congénitale, par rapport aux nourrissons des femmes qui étaient initialement séronégatives. Si des études futures continuent à démontrer une efficacité raisonnable, une sécurité et un niveau acceptable de réactogénicité, alors ce vaccin pourrait être utile dans la prévention de l'infection à CMV chez les jeunes femmes [25].

Pour le moment, la prévention est avant tout primaire et réalisée par les professionnels de santé, comme nous allons l'expliquer dans la troisième et dernière partie de la revue de littérature.

III. PRÉVENTION PAR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

1. État des lieux de la prévention

Comme nous l'avons souligné précédemment, les professionnels de santé ont une connaissance insuffisante sur le CMV et ses recommandations. D'après une étude réalisée au sein du Réseau Périnatal Lorrain en 2007, 48,5% d'entre eux pensent que le CMV n'est pas un problème de santé publique, au même titre que la rubéole et la toxoplasmose [5].

Il en va de même pour la population générale : 60% des femmes enceintes ont déjà entendu parler du cytomégalovirus mais seulement 65% d'entre-elles connaissent les mesures d'hygiène. Du fait de l'absence d'information, la connaissance des femmes sur ce virus est placée au dernier rang des maladies infantiles et autres micro-organismes alors qu'il est l'une des causes les plus graves de handicap [22].

L'augmentation de la connaissance du CMV est une étape importante dans la diminution du nombre d'infections congénitales à CMV. La diffusion d'une information réfléchie et accessible pour toutes les patientes paraît nécessaire, que ce soit en préconceptionnelle et durant la grossesse (en préparation à la naissance et à la parentalité, en consultation prénatale etc).

Aux États-Unis, le coût estimé pour la prise en charge d'un enfant infecté par le CMV est de 300 000 dollars par an [26]. En France, la notion de ce coût-bénéfice n'a pas été retrouvée dans de récentes études. En appliquant des coûts similaires à notre pays via une projection théorique approximative (ces chiffres étant inconnus en France), la prise en charge annuelle d'un enfant avec des séquelles serait de plus de 267 219 euros ; le coût des soins pour l'ensemble des enfants infectés par le CMV chaque année s'élèverait alors au delà de 27 millions d'euros.

2. Prévention primaire

Une des bases de notre profession étant l'éducation et la prévention auprès des femmes enceintes, il semble crucial que les professionnels de santé impliqués dans la périnatalité connaissent parfaitement les règles d'hygiène de base dont l'efficacité dans la prévention des infections congénitales à CMV est désormais établie. Ces conseils sont les suivants [1,4] : se laver régulièrement les mains, particulièrement après le change d'un enfant ; en cas de contact avec des enfants en bas âge (moins de 3 ans) : ne pas embrasser l'enfant sur la bouche ou sur ses larmes, ne pas partager ses affaires de toilettes, ses ustensiles de repas, ne pas mettre sa tétine à la bouche. En effet, l'excrétion du virus chez les enfants âgés de moins de 3 ans est prolongée, pouvant s'étendre sur une période de 6 à 42 mois selon l'étude d'Adler [27]. Les conjoints des femmes enceintes doivent également respecter ces quelques conseils d'hygiène.

DEUXIEME PARTIE
L'ÉTUDE

I. MATÉRIEL ET MÉTHODE

1. Objectifs de l'étude

A l'issue de cette revue de la littérature et compte tenu de la part importante que représente la prévention dans notre profession, il nous paraît pertinent d'étudier ce sujet. Le cytomegalovirus étant aussi peu connu, ce travail permettra peut être de sensibiliser davantage les personnes à cette thématique.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la pertinence du protocole de dépistage du CMV depuis sa mise en place en 2010 par le Réseau Périnatalité en Haute-Normandie, ainsi que le respect de sa réalisation par les professionnels de santé. L'objectif secondaire est plutôt médico-économique puisqu'il vise davantage à comparer le coût de ce dépistage par rapport au nombre de virémies diagnostiquées.

Notre problématique de départ est donc la suivant : Alors que le dépistage du cytomegalovirus est réalisé en suites de couches sur des critères précis, quelle est la pertinence de celui-ci depuis sa mise en place en 2010 par le Réseau Périnatalité en région Haute-Normandie ?

Notre première hypothèse est que **les professionnels de santé ne réalisent pas à bon escient le dépistage du cytomegalovirus en suites de couches.**

Notre deuxième hypothèse est que **le dépistage urinaire du cytomegalovirus en suites de couches n'est pas pertinent au regard du coût qu'il implique, comparativement au nombre d'enfants diagnostiqués.**

2. Méthodologie choisie

Pour cette étude, nous nous sommes appuyés sur le protocole de dépistage du cytomégalovirus mis en place au CHU de Rouen depuis janvier 2010 par le Réseau Périnatalité de Haute-Normandie (Annexe I).

Notre recherche est une étude unicentrique, et nous avons travaillé en collaboration avec l'Institut de Biologie Clinique (IBC) du Centre Hospitalier Universitaire Charles Nicolle de Rouen. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 30 mois, soit de janvier 2013 à juin 2015. Le choix de cette période correspond à un changement du taux de dosage par PCR du cytomégalovirus dans les prélèvements. En effet, avant janvier 2013, le dosage par PCR du CMV se révélait positif pour un résultat supérieur à 500µg, désormais ce résultat se positive pour un dosage supérieur à 200µg, permettant une meilleure précision quant au diagnostic d'infection congénitale à CMV.

Nous avons réuni 193 dossiers au total, soit un total de 340 prélèvements effectués.

3. Population étudiée

La population étudiée regroupe l'ensemble des nouveau-nés ayant eu un dépistage urinaire pour le cytomégalovirus pendant cette période de 30 mois.

3.1. Critères d'inclusions

Nous avons inclus tous les enfants ayant bénéficié d'un dépistage urinaire pour le cytomégalovirus, que ce test se soit révélé positif ou négatif.

Un autre critère d'inclusion est l'âge de l'enfant, nous avons étudié les dossiers pour lesquels le dépistage a été effectué entre 0 et 28 jours de vie puisque cette période correspond notamment au champ de compétence de la sage-femme.

3.2. Critères d'exclusions

Nos critères d'exclusions sont donc les enfants âgés de plus de 28 jours ainsi que la réalisation du dépistage en dehors de l'hospitalisation initiale.

L'IBC ne reçoit pas uniquement les prélèvements provenant du CHU de Rouen mais aussi ceux du Centre Hospitalier du Belvédère de Mont Saint Aignan. Cependant, pour des raisons pratiques et administratives, nous avons travaillé uniquement sur les dossiers en provenance du CHU de Rouen et donc exclu les autres prélèvements.

4. Déroulement de l'étude

4.1. Création du listing des prélèvements

Pour débiter cette étude, en mai 2015, le Docteur Louvel travaillant à l'IBC nous a fourni la liste de tous les prélèvements urinaires analysés par PCR à la recherche du cytomégalo virus depuis la mise en place du protocole, soit depuis janvier 2010.

A partir de cette liste, nous avons recréé un tableau dans Open Office Calc® afin de conserver uniquement les prélèvements réalisés entre janvier 2013 et juin 2015 pour des enfants dépistés dans les 28 premiers jours de vie et sans ré-hospitalisation a posteriori. Nous avons regroupé sous l'identité de chaque enfant le ou les prélèvements avec la date de réalisation de chacun d'entre eux. Nous avons précisé le résultat du prélèvement (positif ou <200) ainsi que le service où a été réalisé ce dernier : service d'obstétrique (OBST), unité kangourou (UK), néonatalogie (NNAT) ou réanimation pédiatrique (REAP).

4.2. Création de la grille d'étude des dossiers

Dans un second temps, nous avons créé une grille d'étude reprenant les différents items justifiant un dépistage du CMV en postnatal selon le protocole du Réseau Périnatalité de Haute-Normandie (Annexe V).

Nous avons donc élaboré une colonne par items : l'existence ou non d'une **primo-infection maternelle**, l'existence d'un **RCIU**, la **taille du périmètre crânien** en centimètres, l'existence d'un **purpura et d'une splénomégalie associées ou non à une thrombopénie**, l'existence d'un **ictère cholestatique**, l'existence d'une **hépatosplénomégalie**, le résultat du **dépistage auditif** en suites de couches.

Nous avons ajouté cinq autres colonnes essentiels pour l'analyse : **date de naissance**, **terme de naissance**, **sexe**, **nombre(s) de dépistage(s) total(aux) effectué(s)**, **résultat positif ou négatif**.

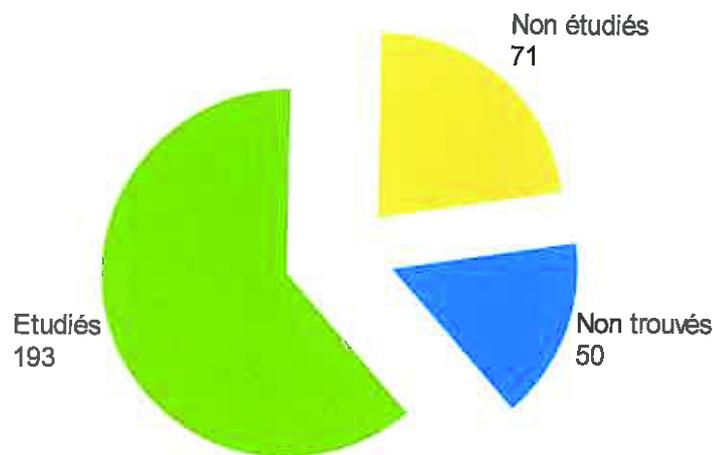
4.3. Recherche des dossiers

Notre étude de dossier s'est déroulée d'avril à juin 2016. Pour accéder aux dossiers, nous avons dû procéder différemment en fonction de leur service de provenance (unité d'obstétrique ou autres unités d'hospitalisation).

Concernant les dossiers où la mère et l'enfant ont séjourné en suites de couches physiologiques (services d'obstétrique 1 et 2 au CHU de Rouen), nous avons commencé nos recherches aux archives du Pavillon Mère et Enfant (PME). A l'aide des cahiers d'accouchements regroupant toutes les naissances au PME sur une période donnée, nous avons recherché le nom et prénom de la mère grâce à l'identité de l'enfant fourni par l'IBC. En effet, le « dossier de naissance » de chaque nouveau-né est rangé dans le dossier d'accouchement de la mère pour un séjour en O1 ou en O2. Nous devons donc faire la demande du dossier obstétrical de la mère pour accéder au dossier de l'enfant. La commande des dossiers a été faite par informatique via le logiciel CDP2 au SILO (Archives Centrales du CHU).

Concernant les dossiers des enfants ayant séjourné dans une autre unité d'hospitalisation (unité kangourou, néonatalogie rose, néonatalogie verte ou réanimation pédiatrique), un dossier pédiatrique complet à leur nom est créé. C'est pourquoi nous avons fait appel à l'archiviste de néonatalogie afin d'accéder à ces autres dossiers, directement via l'identité fournie par l'IBC. Après lui avoir donné la liste des enfants ayant séjourné dans l'un de ces quatre services, celle-ci a pu effectuer les demandes pour les dossiers souhaités.

Au total, 314 dossiers étaient listés sur cette période de 30 mois. Nous n'avons pas pu retrouver l'intégralité des dossiers, certains à cause de l'identité non précise et d'autres tout simplement introuvables. De même, nous avons manqué de temps pour 23% des dossiers qui n'ont pas pu être étudié. Au final, ce sont 193 dossiers qui ont pu être analysés.



Graphique : Nombre de dossiers pour notre étude

n = 314

4.4. Étude des dossiers

Une fois les dossiers en notre possession, nous avons pu recueillir les informations nécessaires à notre étude. Là encore, la collecte des informations ne s'est pas faite de la même manière, selon que ce soit un dossier obstétrical ou un dossier pédiatrique.

Pour les dossiers obstétricaux, nous récupérons dans le « dossier de naissance » du nouveau-né le terme de naissance, le sexe de l'enfant (féminin ou masculin), le percentile de croissance (selon Audipog) et la mesure du périmètre crânien (en centimètres). Nous recherchons également dans ce dossier des informations relatives au premier examen clinique du nouveau-né (effectué par une sage-femme ou un

pédiatre) comme un purpura ou une hépatosplénomégalie par exemple. Grâce au dossier « résumé de séjour du nouveau-né », nous récupérons dans la section « dépistage auditif » le résultat de l'OEAA ou du PEAA effectué au cours du séjour. Les feuilles de transmissions des aides-soignantes nous permettaient de confirmer le nombre de dépistage(s) urinaire(s) effectué(s) durant le séjour ; ces informations étant confirmées par les résultats de l'IBC présent dans ce même dossier. Grâce au dossier « initialisation d'un suivi de grossesse » et aux résultats des sérologies maternelles classées dans le dossier, nous pouvions compléter le statut immunitaire de la femme vis-à-vis du cytomégalovirus (si des dosages avaient été effectués en cours de grossesse par exemple, en précisant l'index d'avidité des IgG et des IgM) et également préciser s'il existait une co-infection à VIH.

Pour les dossiers pédiatriques, lorsque le « dossier de naissance » était présent, nous pouvions récolter les mêmes informations. Parfois le périmètre crânien n'était pas noté (suite à un transfert immédiat dans une unité de réanimation) ; cette mesure était alors retrouvée via la feuille de soin du nouveau-né tenue par les infirmiers du service. Un dossier retraçant tous les examens pédiatriques dont l'enfant a bénéficié lors de son séjour nous donnait des informations cliniques supplémentaires comme un purpura, une splénomégalie, une hépatosplénomégalie, un ictère ou encore une thrombopénie. S'il existait bien une thrombopénie, cette dernière nous été confirmée par les résultats sanguins du nouveau-né classés dans son dossier pédiatrique. Les sérologies maternelles étaient retrouvées dans l'anamnèse du première examen clinique du nouveau-né. Le compte rendu de sortie de la mère et de l'enfant nous permettaient de préciser le résultat du dépistage auditif et les informations concernant les sérologies maternelles.

Concernant l'item « RCIU », nous avons retenu le percentile de croissance selon Audipog (et non celui selon Fessard) pour déterminer l'existence ou non d'une restriction de croissance in utero à la naissance, puisque c'est celui qui est le plus utilisé en obstétrique. Une croissance inférieure au 10^e percentile signifie que l'enfant est hypotrophe pour le terme de naissance ; une croissance inférieure au 3^e percentile signifie que l'enfant est sévèrement hypotrophe.

Concernant l'item « microcéphalie », nous avons calculé le percentile de croissance du périmètre crânien via les courbes de croissance Audipog pour rester cohérent. Celle-ci étant différente pour une fille et un garçon (Annexe VI). Ce calcul s'est donc basé sur le sexe, le terme et la mesure en centimètres du périmètre crânien récupéré dans les dossiers des enfants. Cela nous a permis de déterminer si l'enfant avait à la naissance une microcéphalie (PC inférieur au 3^e percentile) ou non (PC supérieur au 3^e percentile) ; le 3^e percentile correspondant à -2DS.

Concernant l'item « primo-infection maternelle », nous avons précisé le résultat pour les IgG et pour les IgM. En effet, un résultat avec des IgG+ et des IgM- signe une infection ancienne ; un résultat avec des IgG- et des IgM+ peut signer une primo-infection récente (sous réserve d'un deuxième prélèvement).

Concernant l'item « dépistage auditif », nous n'avons pas précisé le type de dépistage effectué (OEAP ou PEAA) ; nous notions seulement si le dépistage était positif (+/+), négatif (+/-, -/+ ou -/-) ou non fait (NF) au cours du séjour du nouveau-né.

4.5. Retranscription des données recueillies

La retransmission des données s'est ensuite faite via le logiciel Sphinx[®], outil statistique sur ordinateur, dès juillet 2016.

Nous avons entré dans le logiciel chaque items tels des questions fermées à choix unique. Pour les items « terme » et « RCIU », nous avons créé des classes afin de pouvoir grouper les différentes réponses.

Items	Nombre de choix de réponses possibles	Choix de réponses possibles
Terme	14]28-28+6] ; [29-29+6] ; [30-30+6] ; [31-31+6] ; [32-32+6] ; [33-33+6] ; [34-34+6] ; [35-35+6] ; [36-36+6] ; [37-37+6] ; [38-38+6] ; [39-39+6] ; [40-40+6] ; [41-41+6[
Sexe	2	F ; G
Nombre de dépistage(s)	3	1 ; 2 ; 3
Résultat du dépistage	2	+ ; -
Primo-infection maternelle	4	0 ; IgG+ IgM- ; IgG+ IgM+ ; Séroconversion maternelle
RCIU	5	<3 ; [3-10] ; [10-90] ; [90-97] ; >97
Microcéphalie	2	<3 ; >3
Purpura + splénomégalie +/- thrombopénie	7	0 ; Purpura ; Splénomégalie ; Thrombopénie ; Purpura + thrombopénie ; Splénomégalie + thrombopénie ; Purpura + splénomégalie
Ictère cholestatique	2	0 ; ictère
HSM	2	0 ; HSM
Dépistage auditif	3	+ ; - ; NF

4.6. Analyse des données

Pour finir, le logiciel Sphinx® nous a permis de faire l'analyse statistique de nos données et Open Office Calc® la création de graphiques pour exposer nos résultats.

Nous avons analysé nos questions fermées de manière classique. Pour les résultats, nous avons choisi de les présenter majoritairement en effectif au vu du nombre de dossiers total (n = 193) et en pourcentage arrondi au dixième percentile pour faciliter la compréhension de certains tableaux croisés.

Nous avons élaboré trois grandes thématiques pour ces résultats : les conditions de réalisations de ce dépistage, la fiabilité des critères existants pour ce dépistage et les critères retrouvés chez les enfants ayant eu un dépistage positif.

A l'aide des tableaux croisés, nous avons principalement utilisé le test du χ^2 ou le test de Fisher pour l'analyse de nos résultats. Nous avons précisé les intervalles de confiance lorsque ces derniers étaient significatifs.

II. LES RÉSULTATS

Nous avons établi un tableau résumant le nombre de dépistages réalisés, le nombre d'enfants dépistés et les virémies diagnostiquées :

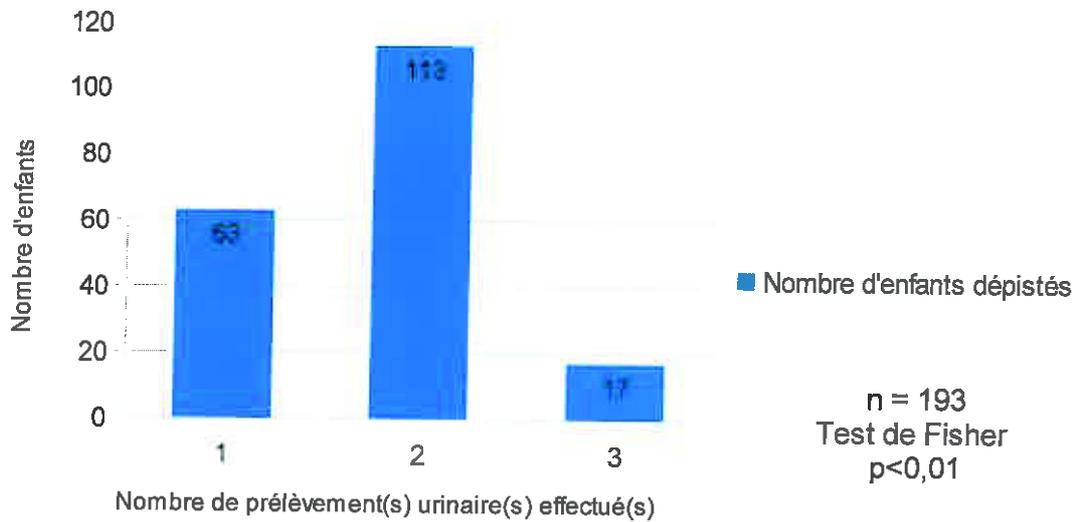
	Positifs	Négatifs	Totaux
Nombre d'enfants dépistés	4	189	193
Nombres de prélèvements effectués	6	334	340

Tableau 1 : Récapitulatif des dossiers

1. Les conditions de réalisation du dépistage sont-elles respectées ?

Nous avons voulu exposer les résultats permettant d'évaluer la bonne réalisation du dépistage urinaire du cytomégalovirus en suites de couches.

Nous avons analysé le **nombre de prélèvement(s) urinaire(s) réalisé(s) par enfant** tout en sachant que le protocole indique d'en réaliser deux le plus tôt possible après la naissance :



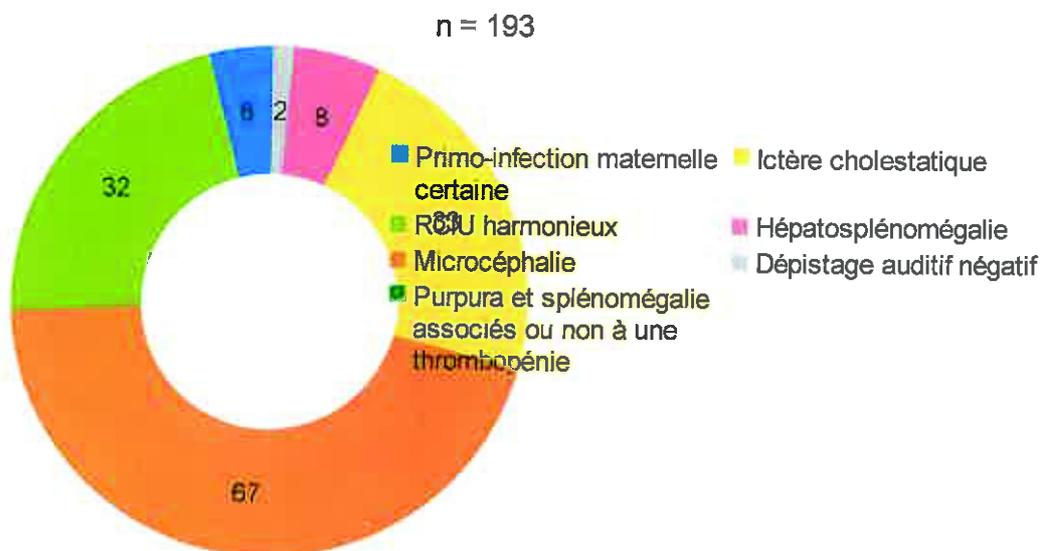
Graphique 1 : Nombre de prélèvement(s) urinaire(s) réalisé(s) par enfant

On retrouve une faible majorité d'enfants (58,3% soit 113 enfants) ayant bénéficié de deux prélèvements urinaires pour la réalisation de ce dépistage, avec un intervalle de confiance pour chaque catégorie >95%.

Nous nous sommes intéressées au nombre de dépistages réalisés pour chacun des critères cités dans le protocole pédiatrique du CMV :

Indications de dépistage du CMV	Nombre de dépistage(s) retrouvant cette indication de dépistage
Primo-infection maternelle certaine	6
RCIU harmonieux	32
Microcéphalie	67
Purpura et splénomégalie associés ou non à une thrombopénie	0
Ictère cholestatique	33
Hépatosplénomégalie	8
Dépistage auditif négatif	2

Tableau 2 : Indications pour dépister le CMV en période néonatale et le nombre de prélèvements effectués pour chacune d'elles

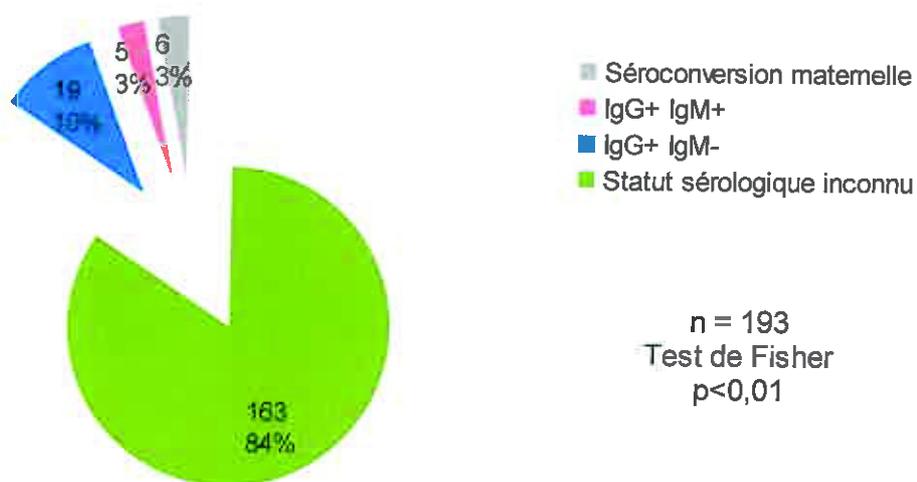


Graphique 2 : Nombre de dépistage(s) pour chacune des indications de dépistage du CMV en période néonatale

2. Fiabilité des indications pour effectuer le dépistage à CMV

Nous avons souhaité analyser, item par item, combien de dépistages étaient réalisés pour chacune d'entre elles.

✓ **Primo-infection maternelle certaine en anténatale**



Graphique 3 : Statut sérologique des mères en cours de grossesse

L'indication sur le statut sérologique des femmes enceintes n'a concerné qu'une minorité de dossiers (n=30). Seul 3% de notre échantillon retrouve une séroconversion maternelle. La répartition est très significative avec $p < 0,01$ et un intervalle de confiance à 95% pour chaque catégorie

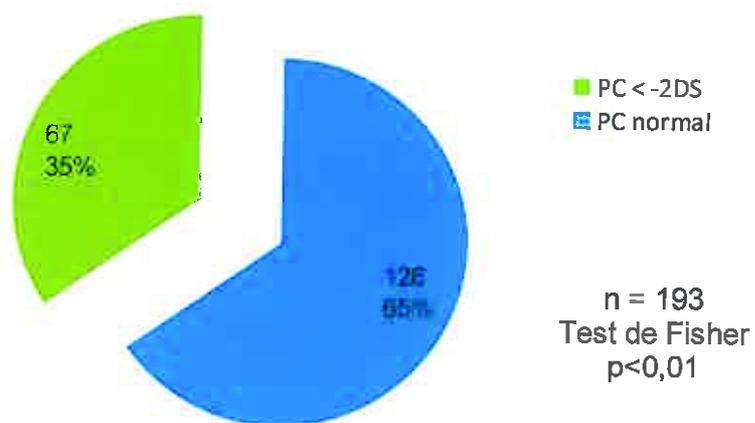
✓ RCIU harmonieux

Nous avons réalisé un tableau croisé entre les items « microcéphalie » et « RCIU », pour une sélection plus précise des dossiers comportant un retard de croissance intra-utérin harmonieux :

RCIU \ Microcéphalie	<3	>3	TOTAL
<3	32	48	80
[3-10]	21	34	55
]10-90[14	40	54
[90-97]	0	3	3
>97	0	1	1
TOTAL	67	126	193

Tableau 4 : Tableau croisé entre la croissance et le PC en percentile selon Audipog

✓ Microcéphalie (PC < -2DS)



Graphique 4 : Pourcentage d'enfants dépistés présentant une microcéphalie

- ✓ Existence d'un purpura et d'une splénomégalie associés ou non à une thrombopénie

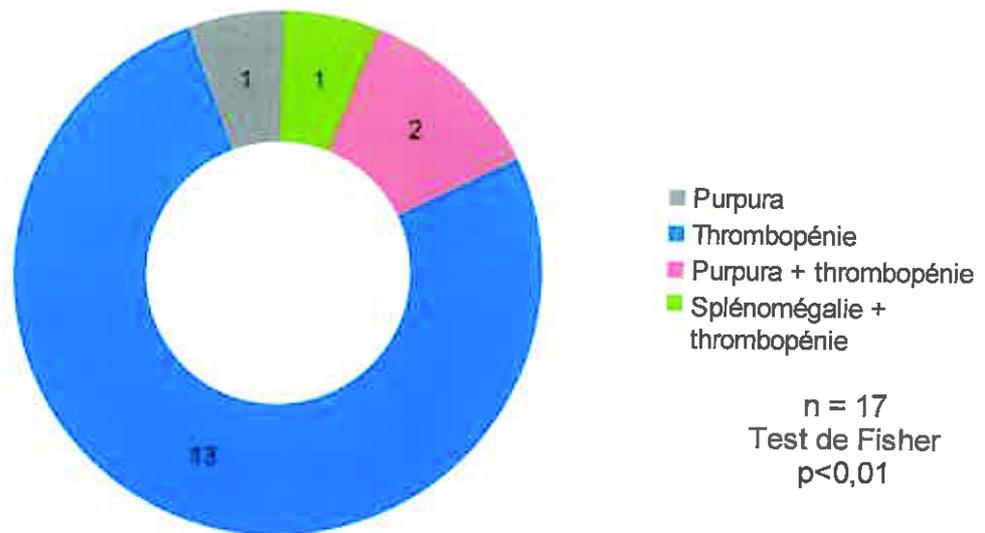
Nous avons choisi d'énoncer ces 3 critères indépendamment les uns des autres puis selon les associations les plus souvent retrouvées dans nos dossiers :

	Nombre	% cités
Purpura	1	0,5%
Splénomégalie	0	0,0%
Thrombopénie	13	6,7%
Purpura + thrombopénie	2	1,0%
Splénomégalie + thrombopénie	1	0,5%
Purpura + splénomégalie	0	0,0%
Aucun critères cliniques	176	91,2%
Total	193	100,0%

Tableau 4 : Critères cliniques retrouvés chez les enfants dépistés

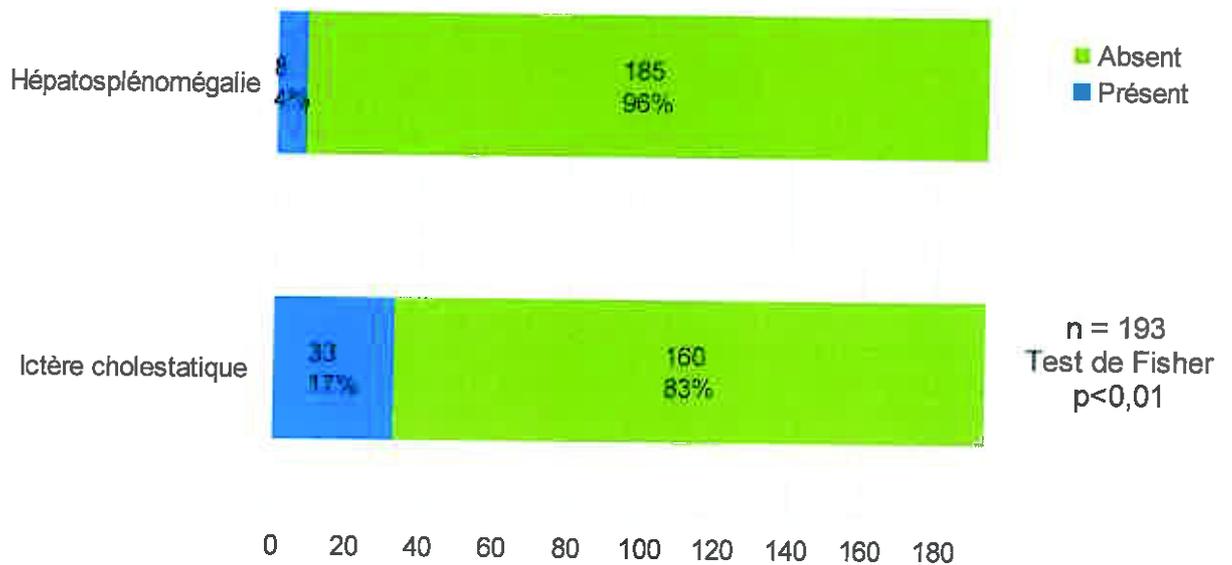
Résultat significatif avec $p < 0,01$

Une très forte majorité des enfants dépistés ne présentait aucun de ces symptômes cliniques (n=176). L'intervalle de confiance est de 95% pour chaque catégorie.



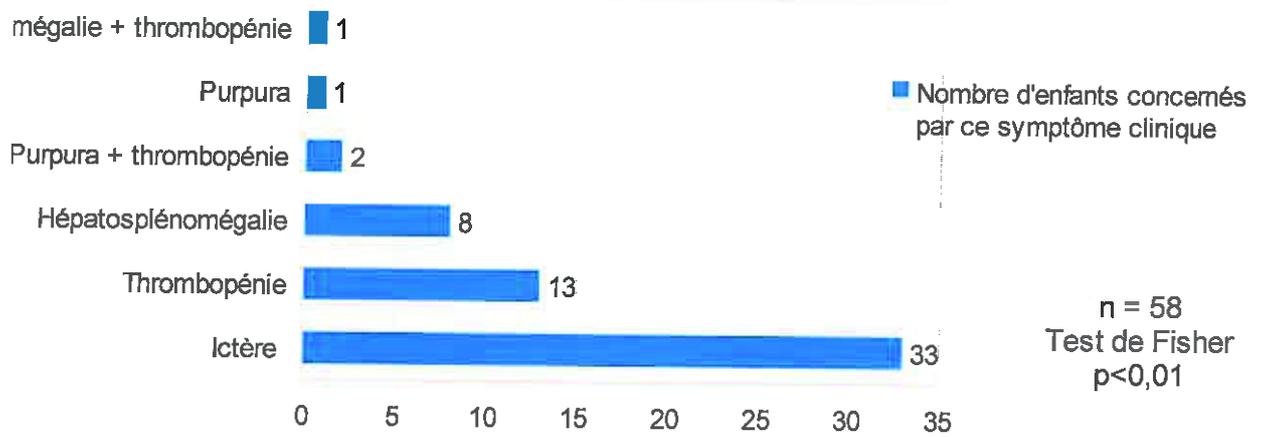
Graphique 5 : Répartition des signes cliniques chez 17 des enfants dépistés

✓ Ictère cholestatique



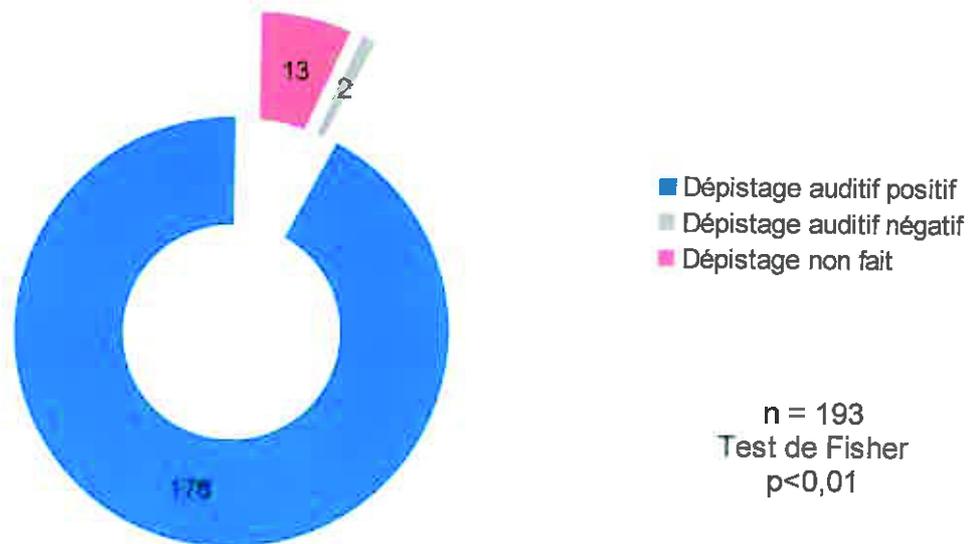
Graphique 6 : Répartition des hépatosplénomégalies et des ictères cholestatiques parmi les enfants dépistés

✓ Hépatosplénomégalie



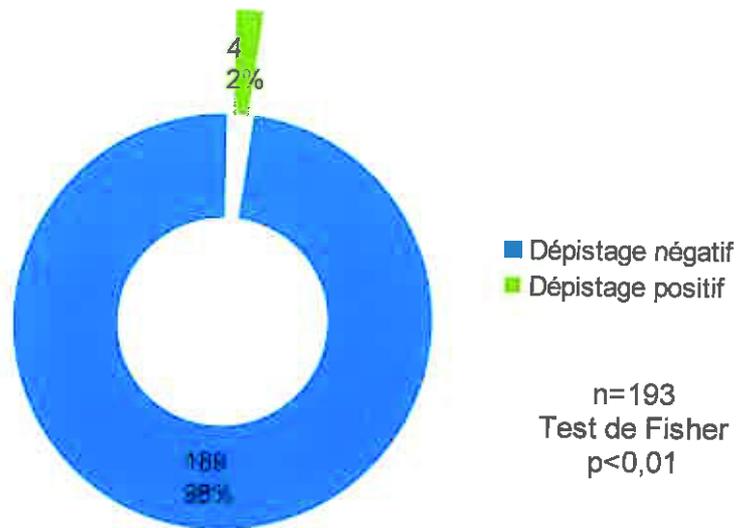
Graphique 7 : Symptômes cliniques retrouvés chez 58 enfants dépistés dans notre échantillon

✓ Dépistage auditif négatif



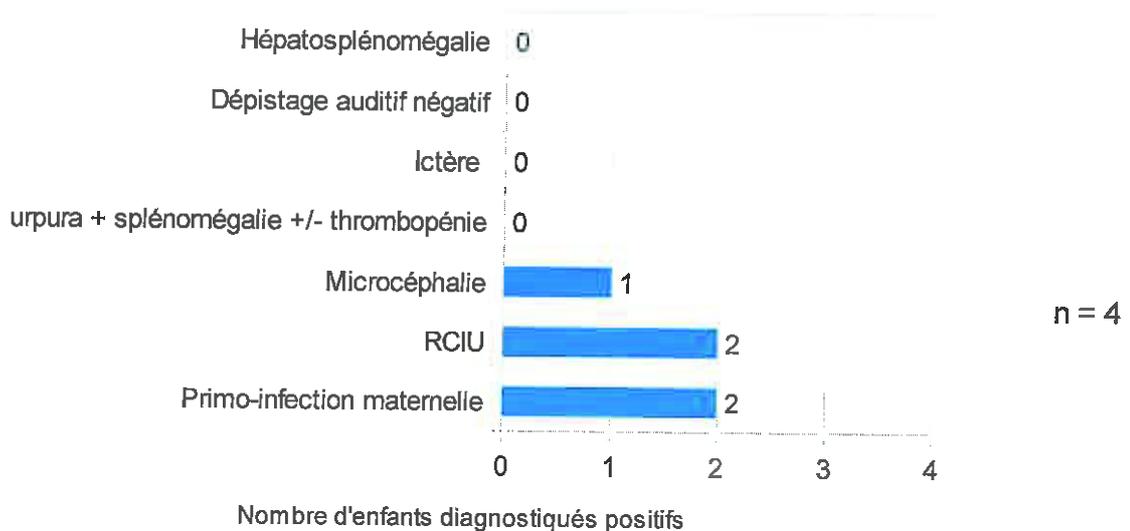
Graphique 8 : Résultats des dépistages auditifs chez les enfants dépistés

3. Pour les virémies diagnostiquées, quels critères sont retrouvés ?



Graphique 9 : Résultat des dépistages urinaires à CMV dans notre échantillon

Nous nous sommes intéressées aux **critères retrouvés parmi les résultats positifs** au cytomégalovirus. Ces chiffres ne sont pas significatifs puisque notre échantillon révèle 4 virémies diagnostiquées au total, soit 2% de notre échantillon.



Graphique 10 : Critères cliniques chez les enfants positifs à cytomégalovirus

III. LA DISCUSSION

1. Avant-propos

Notre étude nous tenait à cœur en raison du versant pédiatrique qui peut parfois être délaissé dans notre profession, mais aussi pour le côté médico-économique de plus en plus présent de nos jours. Notre problématique « **Alors que le dépistage du cytomegalovirus est réalisé en suites de couches sur des critères précis, quelle est la pertinence de celui-ci depuis sa mise en place en 2010 par le Réseau Périnatalité en région Haute-Normandie ?** » s'est basée sur le protocole du Réseau Périnatalité de Haute-Normandie « Recommandations générales : CMV en période néonatale ».

Dans un premier temps, le contact établi auprès de l'Institut de Biologie Clinique de Rouen a permis de débiter notre recherche. Grâce à l'aide du Docteur Louvel et de son équipe, nous avons pu accéder à la liste des enfants dépistés pour le cytomegalovirus. Ils nous ont également éclairé sur le coût « théorique » engendré par ce dépistage, permettant de répondre en partie à notre deuxième hypothèse qui était que le dépistage urinaire du cytomegalovirus en suites de couches n'est pas pertinent au regard du coût qu'il implique, comparativement au nombre d'enfants diagnostiqués.

Dans un second temps, l'étude des dossiers réalisée au SILO (archives centrales du CHU de Rouen) et aux archives de néonatalogie a permis la récolte des données parmi les 314 dossiers retenus et la présentation de nos résultats précédemment détaillés. Cet échantillon de données a répondu à notre première hypothèse qui était que les professionnels de santé ne réalisent pas à bon escient le dépistage du cytomegalovirus en suites de couches.

Nous voulons rappeler que cette étude ne juge pas les professionnels de santé et la bonne réalisation de leur travail. Nous souhaitons principalement approcher davantage le côté médico-économique, essentiel dans notre façon d'exercer en milieu hospitalier de nos jours, et pouvoir sensibiliser davantage nos collègues à l'importance de la prévention contre ce virus qui reste encore méconnu de tous et surtout des couples.

2. Limites de l'étude

Pour la récolte de données, nous avons rencontré de nombreuses difficultés. Nous nous sommes heurtées à une complexité de recherche du fait de la liste non exhaustive fourni par l'Institut de Biologie Clinique (IBC) de Rouen relatant tous les dépistages urinaires réalisés chez les enfants pour le cytomégalovirus.

Ne possédant que l'identité de l'enfant, il était parfois difficile de retrouver l'identité de la mère via les cahiers d'accouchement. A cause de cette difficulté de recherche, de nombreux dossiers n'ont pas pu être retrouvés (50 dossiers au total).

De même, le nombre de prélèvements urinaire effectués indiqué par la liste que l'IBC nous avait transmise ne correspondait pas toujours au nombre de prélèvements exactes retrouvés dans le dossier de l'enfant. Parfois le listing nous indiquait un seul résultat de PCR, or nous retrouvions dans les transmissions écrites du dossier et/ou dans les résultats papiers classés, deux prélèvements effectués voir plus.

Au cours de notre étude, un biais assez important a été découvert. Nous nous sommes rendues compte qu'un autre protocole interférait avec le protocole de dépistage du CMV : celui de la prise en charge en post-partum des enfants de mères séropositives au VIH. En effet, ces derniers bénéficient également d'un dépistage urinaire du CMV dans les premiers jours de vie. Nous avons noté au cours de notre étude que pour 20 nouveau-nés, les mères étaient séropositives au VIH. Ce dépistage

est justifié puisque l'immunodépression induite par le VIH représente un facteur de risque supplémentaire d'infection à CMV.

Concernant chacune des indications de dépistage, certaines ont du être interprété différemment pour des raisons de faisabilité.

Pour commencer, nous avons retenu pour l'indication de dépistage « RCIU harmonieux » uniquement les poids avec le percentile de croissance selon Audipog et le périmètre crânien en centimètres. En effet, la mesure de la taille de l'enfant n'étant pas réalisée dès la naissance, il semble évident que le terme « harmonieux » n'est pas totalement respecté dans la réalisation du protocole.

De même, l'item « ictère cholestatique » semble peu adapté. En effet, un ictère cholestatique se définit comme un ictère à bilirubine conjugué associé à un prurit [28] ce qui est assez difficile à observer lors de l'examen clinique d'un nouveau-né. C'est pourquoi lors de notre étude de dossiers, nous avons tout de même retenu les ictères déclarés en cours du séjour chez les nouveau-nés car ils incluent tout types d'ictères.

3. Application du dépistage du cytomégalovirus en suites de couches chez les nouveau-nés hypotrophes

Comme nous avons pu le voir précédemment dans la revue de la littérature, selon l'OMS un dépistage doit répondre à 10 critères [22]. Pour le dépistage du cytomégalovirus en suites de couches chez les nouveau-nés hypotrophes, selon le protocole du Réseau Périnatalité de Haute-Normandie « Recommandations générales : CMV en période néonatale », les items suivants sont respectés :

- *La maladie dont on recherche les cas constitue une menace grave pour la santé publique*, en effet le CMV reste la première cause d'infection congénitale d'origine virale et la première cause de surdité congénitale non génétique

- *Une épreuve ou un examen de dépistage efficace existe, le dépistage urinaire réalisé en suites de couches a une sensibilité et une spécificité proche de 100%*
- *L'épreuve utilisée est acceptable pour la population, ce dépistage n'étant pas invasif pour les nouveau-nés donc facilement acceptable pour les parents.*

3.1. Conditions de réalisation du protocole

Les conditions de réalisation du protocole sur lesquelles nous nous sommes appuyées sont strictes.

Ce dépistage répond au 10^e critère de dépistage de l'OMS « *la recherche des cas est continue et elle n'est pas considérée comme une opération exécutée « une fois pour toutes »* ». En effet, celui-ci doit être réalisé deux fois (afin d'observer une cinétique dans les taux d'IgG et d'IgM) et le plus tôt possible après la naissance (pour ne pas dépister une infection néonatale qui apparaît dans les jours suivants la naissance mais qui est bénigne). Notre étude révèle que seul 58,5% de notre échantillon a bénéficié de 2 prélèvements urinaires. Un tiers de notre échantillon (32,7%) a eu 1 seul dépistage et 17 des enfants en ont eu 3 (8,8%).

On peut expliquer ces résultats, et notamment le fait qu'une petite moitié des dépistages ne soit pas réalisée selon le protocole, par les prescriptions des pédiatres. En effet, si ces derniers ne jugeaient pas nécessaire de réaliser un second prélèvement, l'enfant ne bénéficiait que d'un seul dépistage ; par exemple si l'examen clinique de l'enfant en suites de couches était en faveur d'une autre étiologie (étiologie vasculaire pour un retard de croissance intra-utérin par exemple). Ils pouvaient également invoquer des raisons économiques, et donc considérer un second prélèvement inutile suite à un premier résultat revenu négatif pour le cytomégalovirus. Nous pouvons également soumettre l'idée qu'en raison des changements d'internes tous les 6 mois, les protocoles peuvent ne pas être totalement maîtrisés.

Parfois, nous retrouvions dans les dossiers que le personnel hospitalier avait manqué de temps pour réaliser ce dépistage : charge de travail dans le service, difficulté de récolter de l'urine sans contamination par les selles, répétition des prélèvements sans

succès, oubli d'envoi du prélèvement urinaire laissé dans le frigidaire etc. Les sages-femmes ou infirmières du service pouvaient également être confrontées à un retour précoce à domicile du couple mère et enfant, et donc ne pas réaliser ce dépistage dans de bonnes conditions.

3.2. Critères d'application du protocole

Le 8^e critère de dépistage de l'OMS cite « *Le choix des sujets qui recevront un traitement est opéré selon des critères préétablis* ». Le protocole du Réseau Périnatalité donne les indications précises pour effectuer ce dépistage urinaire.

Dans la littérature, les **signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez les enfants atteints du CMV** sont les pétéchies (76%), au moins une anomalie neurologique (68%), l'ictère (67%), l'hépatosplénomégalie (60%) et la microcéphalie (53%).

Dans notre étude, nous n'avons pas à faire au même type de classement pour mettre en lumière les **critères qui rassemblent le plus grand nombre de dépistages** : le premier critère est la microcéphalie avec 35% des enfants dépistés, en deuxième position l'ictère cholestatique et le retard de croissance in utero totalisent chacun 32% des dépistages. L'hépatosplénomégalie est retrouvé chez 8 enfants dépistés (4,14%). Un seul enfant atteint de purpura a été dépisté (0,51%).

Ces différences de classement peuvent s'expliquer de part la taille de notre échantillon (n = 193) comparée aux importantes cohortes des études qui permettent de connaître les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés chez les enfants infectés. Notre étude ne permet pas de savoir si tout les enfants atteints de purpura sont dépistés pour le CMV, même si nous sommes convaincues que cela ne doit pas être le cas en raison des nombreuses étiologies expliquant des pétéchies. Nous pouvons néanmoins soumettre l'idée que les indications du dépistage ne sont peut être pas assez adaptées par rapport aux signes cliniques les plus souvent découverts chez un enfant atteint par ce virus.

Concernant les 4 virémies diagnostiquées retrouvées dans notre étude, nous retrouvons 2 cas de RCIU et 1 cas de microcéphalie. Là encore, notre échantillon ne nous permet pas de transposer ces résultats à ceux de la littérature en raison de sa taille. Nous savons que 90% des nouveau-nés infectés seront asymptomatiques à la naissance, cela peut expliquer le peu de virémies diagnostiquées au CHU de Rouen sur une période de 30 mois.

Le cytomégalovirus reste peu dépisté en anténatale. Les autorités de santé publiques n'étant pas en faveur d'un dépistage systématique chez les femmes enceintes (III-B), le nombre de virémies maternelles est largement sous-estimé. C'est pourquoi le critère « **primo-infection maternelle certaine** » a concerné une minorité de dossiers (n = 30) dans notre étude (15,5%). Majoritairement, nous n'avons pas retrouvé d'indications sur le statut sérologique de la mère durant sa grossesse. Le statut « IgG+ IgM- » signifie qu'il existe un contact ancien avec le virus. De même, nous retrouvions parfois un doute sur une séroconversion en cours de grossesse, le statut « IgG+ IgM+ » était alors écrit dans le dossier sans toutefois parler de séroconversion maternelle. Cela peut s'entendre s'il n'existe pas de dosage sanguin IgG IgM avant grossesse, comme le rappelle le Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs « Le diagnostic de primo-infection pendant la grossesse devrait être fondé sur l'apparition de novo d'IgG propre au virus dans le sérum d'une femme enceinte qui était auparavant séronégative ou sur la détection d'anticorps IgM spécifiques associés à de l'IgG de faible avidité (II-2A) » [30].

La littérature rapporte une incidence de primo-infection chez les femmes enceintes de 1 à 4%, ce qui est assez similaire aux résultats de notre échantillon puisqu'on retrouve 3% de séroconversion maternelle (résultat significatif avec $p < 0,01$ et un intervalle de confiance à 95% pour chaque catégorie). Ce critère doit donc évidemment être conservé pour dépister le CMV en période postnatale.

Pour 1 cas de virémie diagnostiquée, la mère présentait une immunité ancienne avec un statut sérologique « IgG+ IgM- ». On peut alors se poser la question d'une ré-infection secondaire chez cette patiente en cours de grossesse mais ce diagnostic est difficile à poser. Pour une ré-infection, le risque de transmission materno-foetal est

variable de 0,15 à 3,4%, ce qui correspond tout de même au résultat de notre étude qui est de 0,51% avec un enfant présentant un RCIU à la naissance.

Pour 1 autre des cas diagnostiqué positif au CMV, la mère était séropositive au VIH ; cela atteste de l'importance de cet autre protocole pédiatrique utilisé pour dépister les virémies à CMV chez les patientes séropositives au VIH (en raison de l'immunodépression).

Il aurait été intéressant de relever l'âge et la parité des patientes, la littérature incriminant ces deux facteurs dans l'infection à CMV [6].

La **microcéphalie** représente donc un des critères majeurs pour l'application de ce dépistage avec un peu plus d'un tiers des enfants (35%) présentant un PC < -2DS (déviations standard). L'intervalle de confiance est de 95% pour chaque catégorie.

Dans de nombreux cas, nous retrouvions dans le dossier de naissance l'examen du pédiatre avec une prescription du dépistage du CMV à cause de la microcéphalie plus ou moins associée à un RCIU. Parfois celui-ci était même réalisé « par principe » alors qu'une étiologie vasculaire était connue durant la grossesse.

L'atteinte cérébrale reste la plus typique des anomalies et fait souvent évoquer la possibilité d'une infection à CMV, la littérature rapporte plus de la moitié de microcéphalie chez les enfants infectés (53%). Même si l'étiologie virale peut être difficile à diagnostiquer, surtout en cas de RCIU associé (25,4% dans notre échantillon), ce critère de dépistage reste important mais il faudrait tout de même éliminer les dépistages « de principe » lorsqu'une étiologie évidente est retrouvée pendant la grossesse.

A contrario, la littérature rapporte que le **retard de croissance intra-utérin** peut être la seule anomalie témoignant de l'infection à CMV. Ce critère était également souvent mis en avant dans les examens cliniques de nouveau-né lorsqu'un dépistage du CMV était prescrit par les pédiatres.

Parmi nos données récoltées, nous mettons en lumière que 32 cas présentaient un RCIU sévère harmonieux (16%) c'est à dire un PC et une croissance inférieure au 3^e

percentile lors de ce dépistage. On retrouve 14 cas présentant un RCIU dysharmonieux (7,2%) où seul le PC était inférieur à -2DS. A contrario, 44 cas ont bénéficié de ce dépistage alors qu'ils présentaient une croissance normale (soit 22,8%). Cela s'explique notamment par le fait qu'il est difficile d'avoir un retard dit « harmonieux » alors que la taille de l'enfant n'est pas prise en compte à la naissance. Dans les dossiers de nouveau-né, le dépistage du CMV était principalement prescrit pour un poids de naissance inférieur au 10^e percentile, soit pour 69,9% de notre échantillon, ce qui représente la part la plus importante dans ce dépistage. Pour une meilleure sélection des RCIU dit « harmonieux », les percentiles de croissance pour le poids et le périmètre crânien devrait être pris en compte simultanément afin d'affiner les critères de dépistage.

L'hépatosplénomégalie (HSM) est un critère également peu spécifique du CMV, ce virus ayant une affinité pour la plupart des organes du fœtus. Dans la littérature, on retrouve une HSM chez 60% des enfants infectés par le virus et elle peut être le témoin d'une hépatite cholestatique avec insuffisance hépatique en cas d'infection, d'où le lien avec l'ictère [2]. Ce lien n'est pas retrouvé dans notre échantillon, et seulement 4% d'enfants ayant bénéficié de ce dépistage présentaient une HSM. Cette dernière est constamment recherché lors d'un examen clinique à la naissance, et si elle est présente des examens complémentaires sont entrepris. Nous avons retrouvé pour 1 cas une HSM à la naissance, puis ce symptôme n'était pas retrouvé dans les jours suivants. De même, nous avons retrouvé séparément 1 cas de splénomégalie et 5 cas d'hépatomégalies. Ce critère reste donc peu précis pour ce dépistage, nous pouvons soumettre l'idée de le corrélér directement à un ictère afin d'affiner ce critère de dépistage.

Pour le symptôme clinique de l'ictère, celui-ci apparaît chez 17% des enfants sains de notre échantillon. Parmi les 4 cas de virémies diagnostiquées, aucun enfant ne présentait d'ictère, alors que la littérature rapporte ce symptôme clinique dans la majorité des cas (67%) chez les enfants infectés. Ce symptôme est plutôt bien dépisté grâce aux appareils de mesure de la bilirubine, ce résultat n'est donc pas faussé.

Nous retrouvons dans notre étude un lien évident entre thrombopénie et ictère avec 6 cas diagnostiqués. La taille de notre échantillon concernant les virémies diagnostiquées ne nous permet pas de faire de comparatif avec la littérature, la dépendance n'est pas significative. Cet item pour le dépistage reste discutable puisque le CMV touche entre autre le foie lors d'une dissémination foétale et l'ictère reste non spécifique de ce virus puisque 60 à 80% des nouveau-nés sains développeront une hyperbilirubinémie en suites de couches [31]. Comme dit précédemment, ce signe clinique devrait être corrélé à d'autres symptômes pour une meilleure précision des éléments de dépistage.

Pour le critère « **purpura et splénomégalie associés ou non à une thrombopénie** », si nous avons choisi le terme strict de cet item, à savoir avoir l'association d'un purpura et d'une splénomégalie en même temps avec parfois une thrombopénie, nous n'aurions eu aucun dépistage réalisé pour cet item. Nous avons donc choisi d'énoncer ces 3 critères indépendamment les uns des autres puis selon les associations les plus souvent retrouvées.

Parmi ceux retrouvés, 14 cas avaient une thrombopénie (7,2%). L'un d'eux était associée à un purpura. On ne retrouve qu'1 cas associant une splénomégalie et une thrombopénie. Pour notre étude, la thrombopénie concerne au total 13 cas (6,7%) dépistés sur 58 enfants présentant des signes cliniques, soit 22,4%. Ce chiffre est peut être sous-estimé puisque la thrombopénie devrait être objectivée par un prélèvement sanguin, ce qui n'était pas toujours le cas. La littérature rapporte 77% de thrombopénie chez les enfants infectés, ce critère devrait donc être mis en avant par rapport au purpura ou à la splénomégalie.

La littérature relate un purpura thrombopénique idiopathique par destruction périphérique exagérée des plaquettes dans ce conflit immunologique acquis de type post-infectieux comme pour le CMV. Notre échantillon ne présentait que 2 cas de purpura lors de ce dépistage et aucun n'était associé à une thrombopénie. Ce critère reste pourtant facile à dépister, on peut imaginer que le CMV n'est pas la principale étiologie qui explique un purpura d'où le peu de dépistages pour ce symptôme clinique.

Pour le **dépistage auditif** réalisé chez tous les nouveau-nés au 3^e jour de vie, il nous semble peu probable qu'un dépistage urinaire à CMV soit prescrit pour un résultat qui se révélerait négatif. Les dépistages sont réalisés à J3 de vie pour chaque enfant mais le dépistage à CMV est débuté dans les premières 48 heures de vie, on ne peut donc pas faire le lien entre l'item « dépistage auditif négatif » et le dépistage du CMV en suites de couches.

Dans notre étude, seuls 2 résultats sont négatifs et 13 n'ont pas été réalisés en suites de couches lors du séjour du nouveau-né (pour cause de rapprochement mère et enfant ou transfert dans une autre maternité le plus souvent). L'intervalle de confiance est de 95% pour chaque catégorie.

Nos résultats sont plutôt similaires à la littérature. En effet, la surdité est la principale séquelle chez ces enfants, elle est progressive pour 50% des cas et à début différé pour 18% des cas selon l'étude de Boppana et al. ayant réalisé une étude prospective chez 330 nouveau-nés asymptomatiques [29]. Pour notre échantillon, seul un dépistage s'est révélé négatif des deux côtés (-/-) et un autre dépistage négatif pour l'oreille gauche uniquement (+/-) ; la littérature rapporte que la surdité est bilatérale pour la moitié d'entre eux [29].

En cas d'infection congénitale à CMV avérée, un dépistage auditif par PEAA ainsi qu'un examen ORL et une audiométrie tonale sont réalisés (partie « SUIVI » dans le protocole sur les recommandations générales du CMV en période néonatale).

➡ Au vu de tous ces éléments, nous pouvons répondre à notre première hypothèse qui était que les professionnels de santé ne réalisent pas à bon escient le dépistage du cytomégalovirus.

Nous ne pouvons que partiellement confirmer cette dernière. En effet, le dépistage du CMV n'est pas toujours réalisé dans les conditions prévues par le protocole, comme par exemple la réalisation des 2 prélèvements urinaires. Nous pouvons cependant incriminer la charge de travail du personnel soignant et les changements fréquents d'internes concernant les prescriptions médicales, ces derniers pouvant ignorer la présence de ce protocole.

Nous regrettons de ne pas avoir émis d'hypothèse concernant la pertinence des critères de dépistage proposés dans ce protocole, car nous avons pu mettre en lumière que certains items n'étaient pas adaptés ou étaient inexistantes.

4. Enjeux médico-économiques

4.1. Dépister ou ne pas dépister ?

Selon l'OMS, le dépistage organisé se justifie lorsqu'il offre un rapport coût efficacité avantageux relativement à une situation de référence.

Concernant le **dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte**, il fait déjà l'objet de nombreuses controverses. En 2004, l'HAS confirmait le fait de ne pas réaliser de dépistage systématique chez les femmes enceintes car celui-ci ne remplissait pas tous les critères de l'OMS : absence de traitements, données épidémiologiques incomplètes (infection secondaire, séquelles sensorielles tardives), performance des tests sérologiques variable, difficulté d'établir le pronostic (via l'échographie et les prélèvements invasifs in utero), prise en charge non consensuelle de l'infection, conséquences négatives du dépistage (IMG abusives, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, anxiété des couples) [32]. Au regard des coûts engagés pour la prise en charge d'une infection à CMV durant la grossesse, la question médico-économique se pose encore de nos jours. Prenons l'exemple de l'amniocentèse réalisée sur signes d'appels échographiques ou suite à une séroconversion, la prise en charge par la Sécurité sociale est d'environ 500€ (remboursée sur critères comme l'âge, la raison de l'amniocentèse etc) et il existe un risque de fausses couches de 0,5 à 1% à la suite de cet examen complémentaire [33]. La balance bénéfice-risque reste encore à déterminer pour ce dépistage pendant la grossesse.

Pour le **dépistage néonatal du CMV en suites de couches**, il n'existe pas non plus de consensus national ou international. La recherche de l'infection à la naissance en vue d'une détection précoce des atteintes neurosensorielles, comme la surdité, connaît une diversité de pratiques à travers les maternités de France. En Haute-Normandie, et

plus particulièrement au CHU du Rouen, le Réseau Périnatalité a choisi d'effectuer ce dépistage sur des critères précis comme une primo-infection maternelle ou des signes cliniques (ceux étant les plus souvent retrouvés chez les enfants infectés) via deux prélèvements urinaires.

4.2. Coût « théorique » du dépistage

Le dépistage urinaire est réalisé en suites de couches sur prescription du pédiatre. L'installation de la poche de recueil à urines sur le nouveau-né, le prélèvement des urines et le conditionnement pour l'envoi au laboratoire sont accomplis par l'infirmière, l'auxiliaire de puériculture ou la sage-femme du service. Ici, nous avons donc un coût de main-d'œuvre, de locaux (les suites de couches, l'unité de réanimation ou la néonatalogie) et de matériels principalement (la poche de recueil, le bon pour le laboratoire, le tube stérile pour les urines etc). Par la suite, le prélèvement est acheminé au laboratoire par le personnel hospitalier (aides-soignants, brancardiers etc).

Une fois à l'IBC (bâtiment adossé au CHU de Rouen), le prélèvement est envoyé en analyse dans des automates pour pouvoir réaliser la PCR (Polymerase Chain Reaction) afin de détecter le virus dans les sécrétions. Il faut compter 5 heures pour une seule analyse, comprenant la préparation, l'extraction, la PCR puis la validation par le biologiste. Ici, nous avons donc un coût pour la main-d'œuvre comprenant le technicien de laboratoire et le biologiste qui interprétera le résultat, et un coût pour les matériaux utilisés comprenant notamment l'automate et son entretien et les réactifs utilisés pour l'analyse.

Le coût de l'analyse pour l'hôpital est un coût « théorique », c'est à dire que le CHU de Rouen ou le Centre Hospitalier du Belvédère ne paie pas directement l'IBC pour les analyses réalisées.

Ce coût est répertorié dans la classification NABM de l'assurance maladie, la nomenclature générale des actes de biologie médicale, et plus précisément dans la liste TNB (Table Nationale de codage de Biologie). Tout acte de biologie médicale est

identifié par un numéro de code auquel correspond un coefficient identifié par la lettre clé B. Les honoraires résultent de la multiplication de la valeur monétaire de B et du coefficient de l'analyse ou de l'examen. La valeur monétaire de la lettre clé B change tous les ans, le CHU l'a fixé pour cette année à B=0,27€ (cotation précisée par le Docteur Louvel lors de notre entretien).

Pour cette analyse, le code de l'acte est le 1713 appelé « INFECTION A CMV RECENTE SD : IGG + IGM PAR EIA ». La cotation est la 85B, nous obtenons donc un **coût théorique pour une analyse par PCR sur échantillon de 22,95€** [34]. Si nous extrapolons ce coût à l'ensemble de notre échantillon, le CHU de Rouen aurait « déboursé » l'équivalent de **7803€ pour l'ensemble des 340 PCR réalisés sur cette période de 30 mois**. Cela équivaut à une moyenne annuelle de plus de 3120€.

Pour des analyses réalisés en laboratoires extérieurs et/ou privés, ce coût augmente considérablement car la PCR reste un examen innovant et la cotation est alors considérée hors nomenclature, c'est à dire que l'Assurance Maladie n'a pas encore intégré ces actes dans sa nomenclature [35]. Les tarifs varient alors de 54 à 122€ selon les laboratoires (avec les coûts des techniciens, des biologistes, de l'automate et du matériel).

Sur notre période d'étude de 30 mois, nous retrouvons un faible nombre de virémies diagnostiquées, à savoir 4 sur 193 dossiers (soit 2%). Les atteintes cliniques retrouvées chez ces enfants sont la microcéphalie (1 cas) et le retard de croissance in utero (2 cas). Deux de ces cas découlaient d'une primo-infection maternelle découverte en cours de grossesse. Le dernier cas ne retrouvait qu'une séroposivité maternelle au VIH. Malgré la taille de notre échantillon concernant les résultats positifs à CMV qui ne nous permet pas de transposer ces résultats à ceux de la littérature (n = 4) et le coût théorique calculé, nous pouvons affirmer que ce dépistage reste coûteux par rapport au nombre de virémies diagnostiquées. Ce coût reste malgré tout moins important comparé à un examen réalisé à l'extérieur mais dans la politique économique actuelle des hôpitaux publiques, il n'existe pas de « petites économies » ; la Haute-Normandie devant réaliser 15 millions d'économie entre 2015 et 2017 [36].

→ Ces résultats permettent de confirmer notre deuxième hypothèse qui était que le dépistage urinaire du cytomégalovirus en suites de couches n'est pas pertinent au regard du coût qu'il implique, comparativement au nombre d'enfants diagnostiqués.

Si on transpose le 9^e critère de dépistage de l'OMS « *le coût de la recherche des cas [...] n'est pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux* » à notre étude (en excluant le coût global des soins médicaux pour les enfants infectés par le cytomégalovirus), ce dépistage est réellement coûteux par rapport au peu de virémies dépistées.

Notre étude était centré sur le dépistage en postnatal, il serait justement intéressant de réaliser une étude sur le coût de la prise en charge des enfants infectés à long terme, comparativement au nombre d'enfants dépistés annuellement,

5. Proposition d'action

5.1. A court terme

Sachant que 90% des enfants seront asymptomatiques à leur naissance, il nous paraît évident que ce dépistage reste indispensable pour repérer et traiter les infections congénitales à CMV.

Malgré la taille de notre échantillon, il apparaît clair que 4 virémies diagnostiquées sur 193 dossiers en 30 mois, cela paraît peu au regard du coût qu'implique ces nombreux dépistages. La proposition d'action porte alors essentiellement sur l'affinement des critères de dépistage. Nous pourrions garder l'item « primo-infection maternelle certaine », puis affiner les suivants « pétéchies +/- thrombopénie » « anomalies neurologiques » « hépatosplénomégalie et ictère » « RCIU harmonieux avec taille et PC <3^e percentile sans autre étiologie retrouvée » « Microcéphalie PC <3^e percentile ». Le dépistage auditif négatif ne devrait pas être considéré comme un critère de dépistage, puisqu'il n'est pas utilisé.

De même, sans incriminer les professionnels de santé, le protocole devrait être davantage respecté. Par exemple, l'enfant dépisté doit bénéficier de 2 prélèvements urinaires et non 3 ou 4 comme nous avons pu le constater au cours de l'étude.

5.2. A moyen et long terme

La prévention par les professionnels de santé devrait être systématique en consultation prénatale, au même titre que la prévention contre la toxoplasmose ou la listéria. Du fait de la durée de consultation relativement courte (20 minutes en moyenne), la consultation prénatale précoce réalisée au 4ème mois devrait permettre d'avoir davantage de temps pour donner les conseils simples de prévention repris par du CSHPH du 8 mars 2002 [9].

Le Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France avait d'ailleurs publié sur son site internet une plaquette de prévention contre le CMV (Annexe VII) en téléchargement libre. Une diffusion de cette dernière par les professionnels de santé en consultation prénatale auprès des patientes serait plutôt facile à réaliser et permettrait de faire circuler simplement les conseils de prévention.

En juin 2015, un père dont l'enfant est décédé à 5 semaines de vie d'une infection congénitale à cytomégalovirus s'indignait sur les réseaux sociaux du manque d'informations autour de ce virus. La prévention reste le premier moyen d'action et la sage-femme fait partie des acteurs principaux auprès des couples pour diffuser ces informations clés.

Récemment, une technique de diagnostic de l'infection congénitale à CMV a été mise au point sur les prélèvements sanguins néonataux réalisé au 3^e jour. A long terme, et si le budget le permettait, nous pourrions imaginer un dépistage systématique pour tous les nouveau-nés au même titre que la phénylcétonurie ou la mucoviscidose via ce dépistage néonatal.

CONCLUSION

Le cytomégalovirus est un véritable problème de santé publique puisqu'il représente la première cause d'infection congénitale d'origine virale et la première cause de surdité congénitale non génétique. En tant que futurs maïeuticiens, nous nous sommes intéressées à notre rôle dans la prévention de ce virus et à notre implication dans l'aspect médico-économique inhérent au statut hospitalier. Notre étude rétrospective unicentrique au CHU de Rouen regroupant 193 dossiers nous a permis de répondre, sans jugement, à notre problématique voulant évaluer la pertinence du dépistage du cytomégalovirus en suites de couches.

Les professionnels de santé ne réalisent pas toujours à bon escient le dépistage du cytomégalovirus en suites de couches. En effet, la charge de travail du personnel soignant et les différents prescripteurs pourraient expliquer ce manque de rigueur.

Le dépistage urinaire du cytomégalovirus en suites de couches n'est pas pertinent au regard du coût qu'il implique, comparativement au nombre d'enfants diagnostiqués. Depuis la mise en place du protocole en 2010, on dénombre au total 15 virémies diagnostiquées. Notre étude démontre une incidence de 2% d'infections congénitales à CMV parmi les enfants dépistés ($n = 4$) sur les critères du protocole, pour un budget « théorique » de 7803€ sur 30 mois.

La prévalence de l'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés est d'environ 1% mais nous savons que 90% des nouveau-nés seront asymptomatiques à la naissance, ce qui rend tout de même le dépistage de ce virus en suites de couches indispensable. Notre travail était centré sur la pertinence du dépistage depuis sa mise en place en 2010 et notamment sur le coût engendré par celui-ci. Face au peu de virémies dépistées, il nous semblerait intéressant de suivre à plus long terme l'évolution des enfants infectés in utero dans les premières années de vie afin de mieux appréhender l'impact des différentes mesures de prévention, et ceci dans le but de continuer la recherche pour un futur vaccin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alain S, Andouard D, Garnier F, Hantz S. Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Ref Gynecol Obstet*. 2010;16:46-1.
2. Mazon M.-C, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-052-C-10, 2009.
3. Kim CS. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection. *Korean J Pediatr*. 2010; 53 (1): 14-20.
4. Guitton S, Cordier A. G., Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Ayoubi J.-M., Benachi A, Picone O. Connaissance du cytomégalovirus par les femmes enceintes et les professionnels de santé en France. *La Revue Sage-femme*. 2012 Novembre;11(5):217-225.
5. Clément S. Le cytomégalovirus : évaluation dans un réseau périnatal de la connaissance et des moyens de prévention de l'infection. *La Revue Sage-femme*. 2007 Novembre;6(6):300-311.
6. Mazon M.-C. Cytomégalovirus. Paris: Elsevier; 2002.
7. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and Outcome of Preconceptional and Periconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis* 2002;186(4):553-557.
8. Cordier A.-G, Valoup-Fellous C, Picone O. La prévention de l'infection maternelle à cytomégalovirus est-elle possible ? *Gynecol Obstet Fertil*. 2010 Octobre;38(10):620-623.
9. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Avis du CSHPF du 8 mars 2002 relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez les femmes enceintes [En ligne]. 2002 Mars [Consulté le 10 décembre 2015]; [1 page]. Consultable à l'URL: http://www.sante.gouv.fr/dossiers/cshpf/a_mt_080302_CMV_grossesse.pdf

10. Picone O. Pour un dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Juin;33(6):441-444.
11. Leruez-Ville M, Ville Y. Infection à cytomegalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Presse Med*. 2014 Juin;43(6):683-690.
12. Parent du Chatelet I, Levy-Bruhl D. Enquêtes sur les infections congénitales à cytomegalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 14-15:124-8.
13. Benoist G, Jacquemard F, Leruez-Ville M, Ville Y. Infection congénitale à cytomegalovirus (CMV). *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Mars;36(3):248-260.
14. Stagno S. Cytomegalovirus. Dans: Remington JS, Stavis R, Palder S. Congenital cytomegalovirus infection with gastrointestinal involvement. *J Pediatr*. 1997;131:168.
15. Jouk PS, Cans C, Gratacap-Cavallier B. Cytomegalovirus infections at birth: what frequency ?. *Presse Med*. 1997;26(6):277.
16. Mitanchez D, Coatantiec Y, Magny JF, Francoual C. Sémiologie postnatale des infections à CMV. *J Pediatr Puericulture*. 1999;12(1):47-51.
17. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41(3):192-7.
18. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Mickaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med*. 2011;364(22):2111-8.
19. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Jr., Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA*. 2010;303(14):1375-82.
20. Site du Vidal. Fiche médicament de la ganciclovir [En ligne]. Mise a jour le 16 janvier 2013 [Consulté le 23 février 2015]. Consultable a l'URL: <http://www.vidal.fr/substances/6922/ganciclovir/>

21. Organisation mondiale de la Santé. Dépistage et détection précoce du cancer [En ligne]. 2015 [Consulte le 19 février 2015]. Consultable à l'URL: <http://www.who.int/cancer/detection/fr/>
22. HAS. Guide méthodologique « Comment évaluer a priori un programme de dépistage ? ». 2004 Mai.
23. Collinet P, Subtil D, Kacet N, Dewilde A, Vincent C, Vallee L, et al. Problèmes posés par le dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Paris: CNGOF; 2002.
24. Arvin A.-M, Fast P, Myers M, Plotkin S, Rabinovich R. Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease : report from the National Vaccine Advisory Committee. Clin Infect Dis. 2004 Juillet;39:233-9.
25. Pass R, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang M.-L et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med. 2009 Avril;360:1191-1199.
26. Schleiss MR. Prospects for development and potential impact of a vaccine against congenital cytomegalovirus infection. J Pediatr. 2007;151(6):564-570.
27. Adler SP, Finney JW, Langanello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. J Pediatr. 2004 Octobre;154(4):485-491.
28. Université Médicale Virtuelle Francophone. Item 320 : Ictère [En ligne]. 2008-2009 [Consulte le 5 août 2016]. Consultable à l'URL: campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item320/site/html/cours.pdf
29. Benoist G. Infection congénitale à cytomegalovirus : épidémiologie, prévention, prise en charge [En ligne]. Mise à jour le 13 septembre 2011 [Consulte le 10 août 2016] Consultable à l'URL: www.gyneco-online.com/obstetrique/cytomegalovirus-et-grossesse

30. Woolf SH, Battista RN, Angerson GM, Logan AG, Eel W. Canadian Task Force on Preventive Health Care. « New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care », CMAJ vol. 169, no 3, 2003, p. 207–8.
31. Cortey A. Ictère du Nouveau-Né :Prévention des hyperbilirubinémies sévères après sortie de maternité [En ligne]. 2012 Juin [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/a_cortey_ictere_2012.pdf
32. ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France [En ligne]. 2004 septembre [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf
33. AMELI. Comment se déroule une amniocentèse ? [En ligne]. Mise à jour le 15 décembre 2015 [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : <http://www.ameli-sante.fr/comment-se-deroule-une-amniocentesenbsp.html>
34. Table Nationale de codage de Biologie. Fiche code acte : 1713 [En ligne]. Mise à jour le 23 mars 2014 [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : http://www.codage.ext.cnamts.fr/cgi/nabm/cgi-fiche?p_code_nabm=1713&p_date_jo_arrete=%25&p_menu=FICHE&p_site=AMELI
35. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier. Référentiel des actes hors nomenclature [En ligne]. Mise à jour le 3 juillet 2012 [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/biologie-pathologie/referentiel-des-actes/>
36. Godeluck S. Economies à l'hôpital : les régions les plus touchées. Les Échos [En ligne]. 15 mai 2015 [Consulté le 12 août 2016]. Consultable à l'URL : http://www.lesechos.fr/15/05/2015/LesEchos/21938-010-ECH_economies-a-l-hopital---les-regions-les-plus-touchees.htm

ANNEXES

Annexe I : Protocole pédiatrique sur les recommandations générales du CMV
en Haute-Normandie

Annexe II : Schéma de la transmission materno-fœtale du cytomégalovirus

Annexe III : Tableau concernant les anomalies échographiques faisant
rechercher une infection à CMV

Annexe IV : Tableau sur l'épidémiologie de l'infection materno-fœtale à CMV

Annexe V : Grille d'étude

Annexe VI : Courbe Audipog du périmètre crânien des garçons et des filles

Annexe VII : Plaquette de prévention du CMV par le CNGOF

Réseaux Périnatalité en Région Haute-Normandie	PROTOCOLE PEDIATRIQUE
Recommandations générales : CMV en période Néonatale	
Date de rédaction : 06/2010 Date de mise à jour : - Date de validation : 06/2010 Version : 1 Page(s) : 4	Rédigé par : Dr C Lardemois et Dr D Pinquier Relecture par : Groupe de travail Pédiatres en Maternité Validé par : Pr Stéphane MARRET



1. CONTEXTE :

L'infection materno-fœtale à cytomégalo virus (CMV) est la principale cause infectieuse de malformation congénitale et de surdité du jeune enfant dans les pays industrialisés. Une infection récente à CMV chez la femme enceinte peut résulter d'une primo-infection ou d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation virale). La symptomatologie clinique chez l'adulte n'est pas spécifique et le diagnostic sérologique de la primo-infection maternelle est possible. La fréquence et la gravité de l'infection fœtale sont mal documentées et les complications à long terme mal connues. L'infection fœtale n'est pas systématique. Le nouveau-né est le plus souvent asymptomatique à la naissance (asymptomatiques 90% vs 10% symptomatiques). Des séquelles neurosensorielles sont possibles dont certaines visuelles et auditives peuvent n'apparaître que plusieurs mois ou années après la naissance.

En 2004, l'ANAES a considéré qu'un dépistage sérologique préconceptionnel ou systématique de l'infection à CMV pendant la grossesse n'était pas justifié. Aucun pays industrialisé ne le recommande.

La prise en charge en cas d'infection maternelle récente n'est pas consensuelle et l'estimation du pronostic de l'infection fœtale reste difficile et l'attitude thérapeutique controversée. L'information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes. Si un dépistage sérologique a été réalisé, **un diagnostic de séroconversion chez la femme enceinte doit conduire à une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.**

2. EPIDEMIOLOGIE :

En France environ 50% des femmes enceintes sont séronégatives et 0,6 à 1,4% des femmes enceintes font une primo-infection (Gourin 2001). Le taux de transmission après primo-infection serait de l'ordre de 50%. Les infections maternelles secondaires existent mais leur incidence reste mal documentée.

La prévalence néonatale de l'infection à CMV est estimée à 0,5% des naissances dans les pays industrialisés.

La séroprévalence maternelle du CMV augmente avec l'âge maternel et la parité. Des études menées aux États-Unis ont montré que le personnel de crèche et de garderie d'enfants avait un risque de séroconversion plus élevé.

3. VIROLOGIE :

Le cytomégalo virus est un virus à ADN du groupe Herpes viridae caractérisé par une phase de latence persistante après la primo-infection. La transmission du virus peut se faire par voie transplacentaire pendant la grossesse, à la naissance ou en période postnatale. L'atteinte fœtale au 1er trimestre est la plus grave.

4. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- Pass R. Day-care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19. *Pediatr Ann* 1991;20(8):419-26.
- Boppana S. *et al.* Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93-9.
- Boppana S *et al.* Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;12:1139-42.
- François M *et al.* Screening for neonatal and infant deafness in Europe in 1992. *Int J Pediatr Oto* 1995;31:175-82
- Lanari M *et al.* Neonatal Cytomegalovirus Blood Load and Risk of Sequelae in Symptomatic and Asymptomatic Congenitally Infected Newborns. *Pediatrics* 2006;117:e76-83
- Adler S *et al.* Recent Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10-18
- Nassetta L *et al.* Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:862-7
- Gandhi R *et al.* Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 2010;99:509-15
- Shoji K *et al.* Is a 6week Course of Ganciclovir Therapy Effective for Chorioretinitis in Infants with Congenital Cytomegalovirus Infection? *J Pediatr* 2010, in press
- ClinicalTrials.gov NCT00466817 Short-Term vs. Long-Term Valganciclovir Therapy for Symptomatic Congenital CMV Infections <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466817>

Le protocole de soins est proposé à titre indicatif et ne saurait être opposable au cas où le praticien en charge du patient estimerait qu'une conduite différente serait plus appropriée, dans le cas général ou dans un cas particulier"

5. DIAGNOSTIC :

1°) SEROLOGIE MATERNELLE PENDANT LA GROSSESSE

IgM	Sérologie			
	+	+	-	
IgG	-	+	+	
Index d'avidité des IgG		Faible < 30%	> 80%	Forte
	Infection récente	Infection récente < 3 mois	Infection ancienne	Infection ancienne

2°) A LA NAISSANCE

L'examen de dépistage doit rester la recherche du Cytomégalovirus dans les urines sur 2 prélèvements successifs et avant J7-10 pour affirmer une infection anténatale

Séroconversion maternelle

- Sérologie au cordon
- CMV Urines* X 2 (PCR et culture)

* interprétation difficile des prélèvements après J7-10 de vie pour dissocier l'infection congénitale et la contamination postnatale

Suspicion d'infection congénitale à CMV

- CMV Urines (PCR et culture)

PCR sang : qualitative et quantitative : charge virale

PCR urine : charge virale

Si CMV urines + avant J7 : complément d'examens

- NFS+ Plaq / ASAT-ALAT-γGT-Bilirubine totale et conjuguée / TP
- Fond d'œil, dépistage auditif (PEAA +/- PEA), ETF

Formes cliniques

10-15% des enfants sont symptomatiques et 70% d'entre eux développeront des séquelles neurosensorielles.

85-90% sont asymptomatiques et 6 à 25% d'entre eux développeront des séquelles neurologiques ou auditives.

Un purpura en période néonatale associée à une splénomégalie avec ou sans thrombopénie est très évocateur d'une infection périnatale à CMV.

6. TRAITEMENT DE L'INFECTION A CMV CHEZ LE NOUVEAU-NE :

a) Molécules disponibles :

- Cymevan® : Ganciclovir
- Rovalcyte® : Valganciclovir

b) Indications : En l'absence de consensus faute d'évaluation prospective, les indications thérapeutiques doivent être décidés de façon collégiale.

En cas de concentration virale élevée, le traitement pourrait réduire le risque de surdité sévère

- Indications consensuelles : rétinite, hépatite (surtout dans sa forme cholestatique) et pneumopathie à CMV avec oxygénodépendance, primitives et nosocomiales
- Indications possibles : thrombopénie, œsophagite, colite, nombre élevé de copies dans le sang > 1000 /ml (PCR quantitative)
- Non indiquée : fœtopathie "fixée" avec atteinte neurologique

c) Posologie :

CYMEVAN® (IV)

Produit veinotoxique, à administrer seul. Bien rincer la tubulure après administration (2 ml de sérum physiologique)

- 7,5 mg/kg x 2/24 heures en perfusion périphérique d'une heure (concentration < 10 mg/ml)
- Adaptation posologique peut être indiquée en cas d'insuffisance rénale : ↘ des doses et dosages sériques

ROVALCYTE® (per os)

- Suspension pour administration orale : bien agiter le flacon lors de la reconstitution à 60 mg /ml
- Biodisponibilité d'environ 50 %
 - Posologie : 15 mg /kg x 2/j soit 0,25 ml/kg x 2/j

d) Durée du traitement :

En l'absence de consensus, la durée de traitement proposée est de 10-15 jours de Ganciclovir IV (7,5 mg/kg x 2/24 h) puis relais per os de Valganciclovir, à la dose de 15 mg /kg x 2/j pour une durée totale de 6 semaines de traitement. Une poursuite du traitement peut être discuté, en particulier en cas de rechute (choriorétinite ++) ou de souche de sensibilité intermédiaire. Une évaluation du traitement par Valganciclovir seul est en cours.

e) Surveillance du traitement :

- NFS ? GB 2 fois par semaine (risque leucopénie, arrêt si PN = 500/mm³)
 - Ionogramme/créatinine : 1 fois par semaine
- Après une semaine de traitement, refaire une PCR quantitative
- Si baisse notable, poursuivre le traitement
 - Si peu ou pas de changement, déterminer la sensibilité de la souche virale++

f) Dosages sériques :

- Taux résiduel et pic sérique 30 min après la fin de la perfusion
- Taux résiduel : de 0,4 à 1 µg/ml ; au delà de 1,5 µg/ml, il faut réduire la dose unitaire plutôt que d'espacer l'intervalle.
- Pics habituels : entre 3 et 4 µg/ml

g) Précaution d'emploi :

- **Perfusion** : pas de coadministration
- **PAS d'association** avec le TIENAM (risque convulsion)

7. SUIVI :

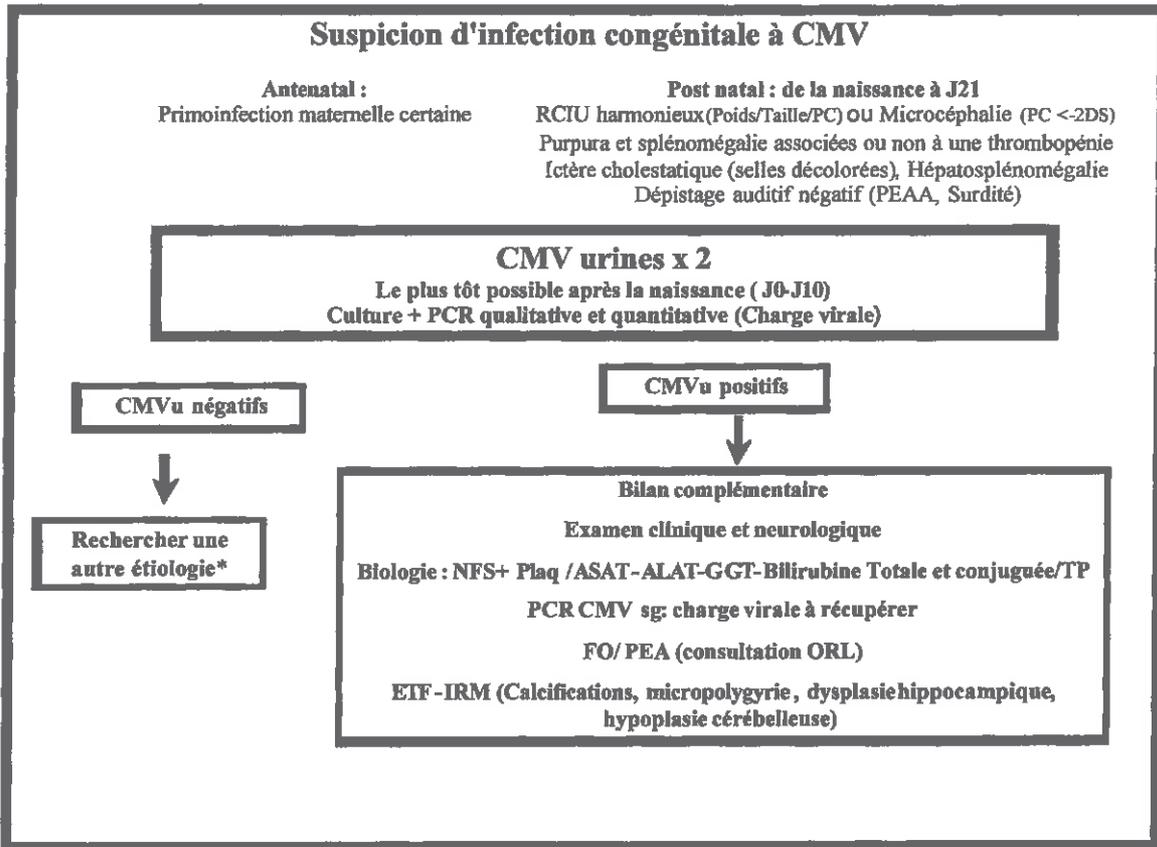
Surveillance des infections congénitales à CMV	
Croissance staturo-pondérale Courbe Périmètre crânien	A la naissance, puis 3, 6, 12, 18, 24 et 36 mois
Examen ORL, PEAA et Audiométrie tonale	A la naissance, puis 3, 6, 12, 18, 24 Puis annuellement jusqu'à l'âge de 6 ans
Examen ophtalmologique : FO et acuité visuelle	A la naissance, puis 12 mois, 36 mois et à 6 ans
Examen clinique et développement neuromoteur	Suivi annuel

* en cas de chorioretinite, une surveillance ophtalmologique avant l'arrêt du traitement et / tous les 15 jours pendant 1 mois après l'arrêt du traitement est recommandée. Un traitement antiviral prolongé pendant plusieurs mois peut être nécessaire.

Le protocole de soins est proposé à titre indicatif et ne saurait être opposable au cas où le praticien en charge du patient estimerait qu'une conduite différente serait plus appropriée, dans le cas général ou dans un cas particulier"

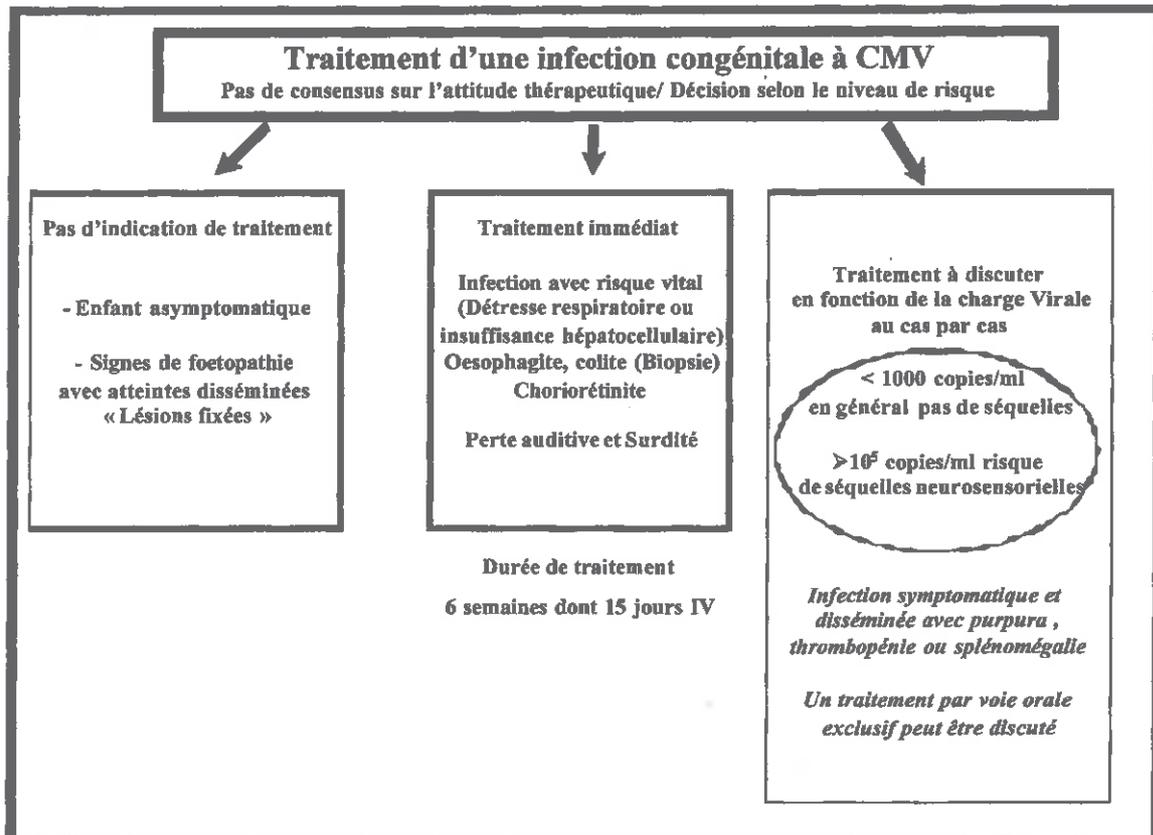
8. ARBRE DECISIONNEL

a) Confirmation diagnostique d'une infection congénitale à CMV

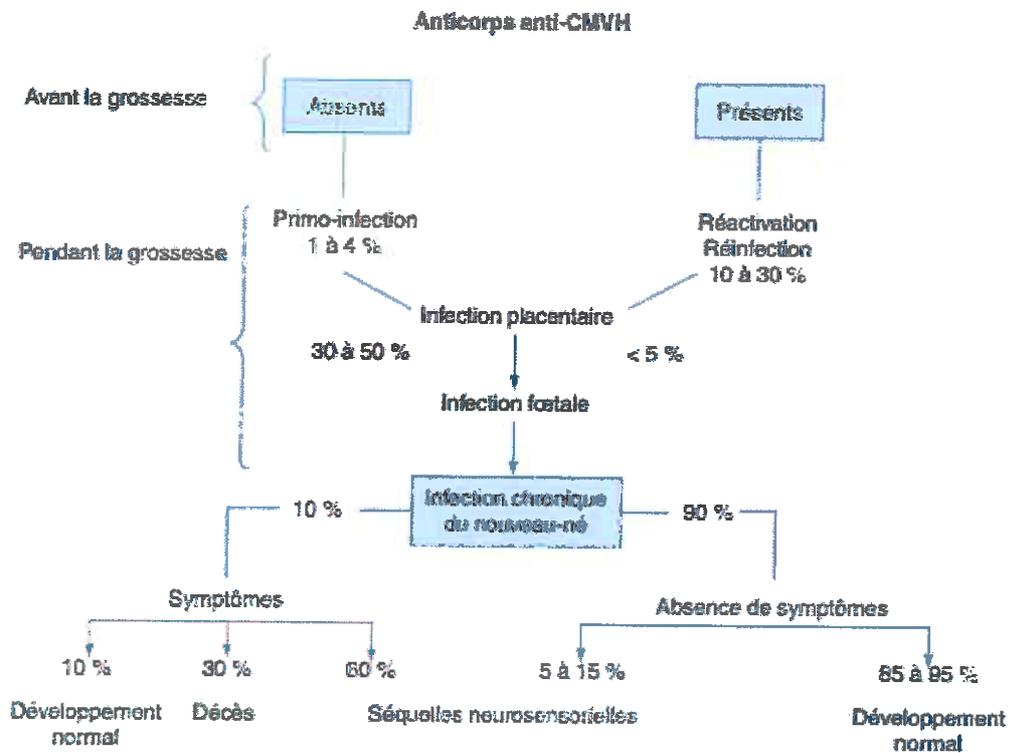


* En cas d'ictère cholestatique avec insuffisance hépatocellulaire, une infection congénitale à CMV peut révéler une galactosémie.

b) Attitude thérapeutique devant une infection congénitale à CMV > 32 SA



Annexe II : Schéma de la transmission materno-fœtale du cytomégalo­virus



Mazeron M.-C, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalo­virus. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-052-C-10, 2009.

Annexe III : Tableau concernant les anomalies échographiques faisant
rechercher une infection à CMV

<i>Signes non spécifiques</i>	<i>Signes évocateurs</i>
<ul style="list-style-type: none"> - RCIU - Oligoamnios ou hydramnios - Hyperéchogénicité des anses intestinales - Iléus pseudo-méconial - Calcification hépatiques, hépatosplénomégalie - Anasarque - Ascite ou épanchement pleural ou péricardique 	<p>Atteinte du SNC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dilatation ventriculaire - Calcifications périventriculaires - Microcéphalie - Troubles de giration (IRM ++)

Mazeron M.-C. Cytomegalovirus. Paris: Elsevier; 2002.

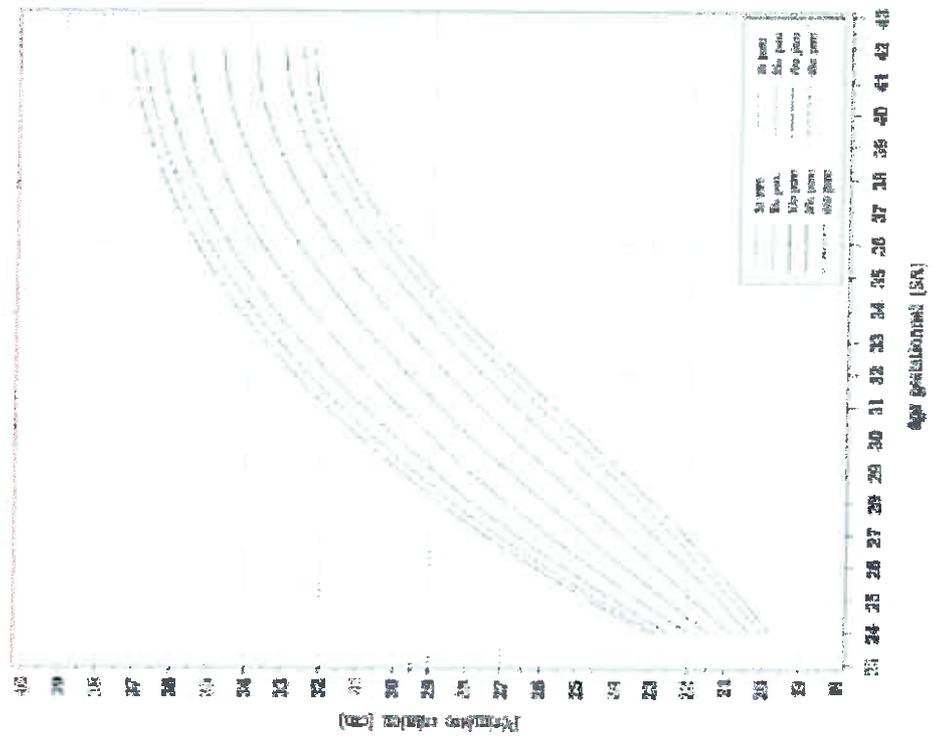
Annexe IV : Tableau sur l'épidémiologie de l'infection materno-fœtale à CMV

Incidence de l'infection congénitale	1,00%
Incidence de la primo-infection en cours de grossesse	1-2%
Transmission materno-fœtale en cours de primo-infection	25-50%
Incidence des formes symptomatiques :	10,00%
→ Formes fatales	20-30%
→ Séquelles majeures (retards mentaux et/ou déficits visuels ou auditifs)	70-80%
Incidences des formes asymptomatiques :	90,00%
→ Séquelles mineures	15%

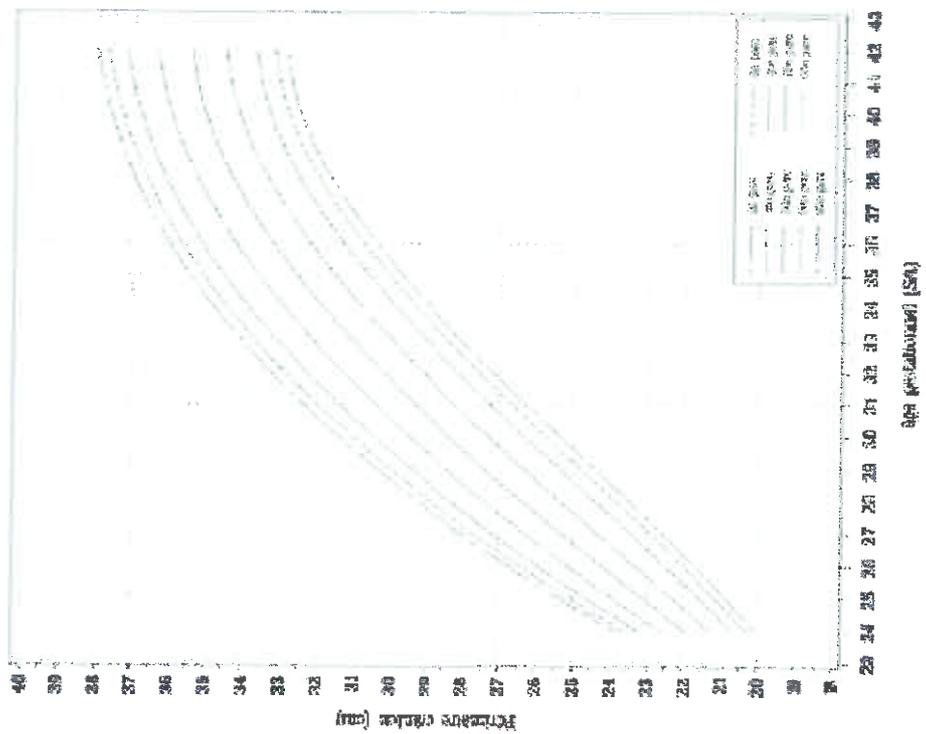
Mazeron M.-C. Cytomegalovirus. Paris: Elsevier, 2002.

Annexe VI : Courbe Audipog du périmètre crânien des garçons et des filles

Périmètre crânien des filles



Périmètre crânien des garçons



Claris O. Courbes de croissance néoantales [En ligne]. 2008 [Consulté le 3 juin 2016].

Consultable à l'URL :

www.audipog.net/pdf/seminaires/seminaire_2008/pres06_audipog.pdf

