



**HAL**  
open science

# Pronostic du fœtus infecté par le cytomégalo­virus après primo-infection maternelle du premier trimestre

Valentine Faure Bardon

► **To cite this version:**

Valentine Faure Bardon. Pronostic du fœtus infecté par le cytomégalo­virus après primo-infection maternelle du premier trimestre. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03191651

**HAL Id: dumas-03191651**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03191651>**

Submitted on 7 Apr 2021

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 116

**THÈSE**  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**  
Spécialité Gynécologie-Obstétrique

Pronostic du fœtus infecté par le cytomégalo­virus  
après primo-infection maternelle du premier trimestre

Présentée et soutenue publiquement  
le 6 septembre 2019

Par

***Valentine FAURE BARDON***

Née le 2 février 1988 à Paris (75)

Dirigée par Mme. Le Docteur Marianne Leruez-Ville, PH

Jury :

M. Le Professeur Yves Ville, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Laurent Salomon, PU-PH

M. Le Docteur Julien Stirnemann, MCU-PH

Mme. Le Docteur Pascale Sonigo, PH

À Aimée.

## Remerciements

Monsieur, c'est pour moi une immense fierté de vous avoir comme président de thèse. Voilà deux années que nous travaillons ensemble et chaque tâche que vous me demandez d'accomplir est toujours innovante, instructive, et valorisante. Merci pour la confiance que vous m'accordez et surtout pour votre disponibilité à toute épreuve.

Marianne, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail de thèse et de m'avoir transmis toute votre expertise virologique sur le CMV.

Laurent, merci pour ton compagnonnage. Tu m'as soutenue dans chaque étape importante de mon internat, de la validation de mon diplôme d'écho, en passant par la réorientation de mon Master 2, jusqu'à ce travail de thèse. Merci.

Julien, merci de m'avoir souvent aidée pour mes stat' de dernières minutes ! J'ai beaucoup d'admiration pour ton dynamisme dans tous les projets de recherche que tu mènes et j'ai hâte de continuer d'apprendre à tes côtés.

Pascale, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir apportée, pour ce travail, vos connaissances radiologiques. Merci aussi à Anne-Elodie pour toutes nos discussions passionnées sur les hypersignaux. Je vous remercie toutes les deux pour vos conseils, travailler avec vous a toujours été très enrichissant.

Merci à toute l'équipe de sages-femmes, d'infirmières, de secrétaires de Necker, à Tiffany, pour votre gentillesse et d'avoir rendu mon quotidien d'interne gai et agréable. Je me réjouis de vous retrouver en novembre !

Merci à tous mes chefs qui m'ont inspirée durant mon internat et qui m'ont fait confiance et particulièrement merci à Jacky Nizard, Isabelle Mélonio, Evanguelos Xylinas, Claire Colmant, Monsieur Mandelbrot, David Fuks, Thierry Bultez, Neil O'Gorman, Marine Driessen, Jean-Pierre Bernard, Florence Eboué, Yardena Cohen, Sophie Wylomanski.

Merci à Lucie & CHLR, Alice & Joao, Marion R., Baloo & Laure, Thomas & Claire, Marion C., Ivan & Fanny, Zaki, pour votre amitié fidèle et immuable.

Merci à Angéline, Adèle, Anne, Mathilde, Léna, Louise, Imane, les jeunes de St Jo, Antoine et Clarita, mes co-internes pour tous ces moments passés à l'hôpital.

Juliette, Aymeric, Emma, les parents, merci de toujours m'encourager et de me fortifier. Nous pouvons être fiers, nous serons bientôt tous des Docteurs !

Victor, merci pour ton soutien indéfectible durant toutes ces années de médecine. Merci pour la constance de ton amour qui me permet d'avancer chaque jour avec sérénité.

Antoine, mon petit garçon, merci d'illuminer nos vies depuis ta naissance et de nous rendre si heureux.

# Table des matières

## Remerciements 2

## Introduction 5

### Partie 1 : Pronostic fœtal en fonction du terme de la primo-infection maternelle 8

- A. *Revue de la littérature* 8
  - 1. Principales études 8
  - 2. Limites de ces études 10
    - a) Effectif 10
    - b) Test diagnostique de l'infection maternelle 10
    - c) Suivi à long terme 11
- B. *Étude du risque de séquelles en fonction du terme de la primo-infection maternelle chez 260 fœtus infectés par le CMV.* 12
  - 1. Méthodes 12
    - a) Population 12
    - b) Détermination du terme de l'infection primaire maternelle à CMV. 13
    - c) Suivi à long terme 15
    - d) Analyse statistique 15
  - 2. Résultats 15
    - a) Description de la population 15
    - b) Évaluation clinique néonatale en fonction du terme de primo-infection maternelle. 17
    - c) Séquelles à long terme en fonction du terme de primo-infection maternelle 19
  - 3. Conclusion de l'étude 20

### Partie 2 : Réévaluation du pronostic fœtal en fonction des données anténatales chez des fœtus infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre : étude rétrospective mono centrique portant sur 62 fœtus. 21

- 1. Méthodes 22
  - a) Population 22
  - b) Suivi échographique et IRM 22
  - c) Définition de l'évaluation pronostique 23
  - d) Issue postnatale 24
- 2. Résultats 27
  - a) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre normale. 28
  - b) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale 31
  - c) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre cérébrale 33
  - d) Interruptions médicales de grossesse 34
- 3. Conclusion de l'étude 36
  - a) Principales constatations 36
  - b) Interprétations de ces résultats 36

## Conclusion 38

## Bibliographie 40

## Annexes 43

*Annexe 1 : Iconographie échographique* 43

*Annexe 2. Iconographie IRM* 46

*Annexe 3. Article original publié dans Clinical Infectious Diseases* 48

*Annexe 4. Abstract de l'article original sous presse dans le British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 55

## Introduction

Le cytomégalo virus (CMV) appartient à la famille des Herpesviridae et se transmet par contact avec un fluide corporel infecté, notamment la salive. La séroprévalence de l'infection à CMV est importante (50% aux USA et pays européens, jusqu'à 100% dans les pays du Sud). En France, la séroprévalence chez la femme enceinte est de 61% dans une enquête mono centrique de dépistage récente (1) . La prévalence chez le nouveau-né est de 0,37% et fait suite dans 52% des cas à une primo-infection maternelle et dans 47,7% à une infection maternelle secondaire(1).

L'infection fœtale peut, en effet, survenir après primo-infection maternelle pendant la grossesse mais aussi après une infection maternelle non primaire qui survient chez des patientes déjà immunisées avant la grossesse (séropositives). L'épidémiologie et la physiopathologie des infections secondaires sont encore mal comprises. Elles pourraient être liées soit à une réactivation de la souche virale endogène soit à une ré-infestation par une nouvelle souche virale(2). Les femmes séronégatives avant la grossesse ont, cependant, quatre fois plus de risque de donner naissance à un bébé infecté que celles déjà immunisées (1). Le type d'infection est étroitement lié aux caractéristiques sociodémographiques maternelles avec deux profils très différents. Les facteurs de risque maternels d'infection congénitale après primo-infection maternelle sont : un âge <25 ans (OD=7,9), la multiparité (OD=4,1), être née dans un pays riche (OD=5,2) et avoir un milieu socio-économique élevé ( $p=0,019$ ). Les facteurs de risque maternels d'infection congénitale après infection secondaire sont, quant à eux, un âge < 25 ans (OD=4,6) et être issue d'un milieu socio-économique bas , notamment être au chômage (OD=5,8)(1). L'infection à CMV est le plus souvent asymptomatique chez la mère.

Le risque de transmission du virus de la mère au fœtus est variable selon les trimestres de contamination maternelle, il a été rapporté à 32% dans une méta-analyse de la littérature(3). Quatre études se sont attachées de façon pertinente à rapporter ce risque de transmission en fonction du terme de contamination. En synthétisant leurs résultats, il apparaît que les risques de transmission après infection maternelle en périconceptionnel, 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre, étaient respectivement de 23%(25/108), 38% (158/418), 40% (107/264), 66% (78/118) (4–7). Ces résultats obtenus d'études rétrospectives dans lesquelles

un dépistage sérologique systématique n'a pas été pratiqué, restent sujets à caution. D'ailleurs, dans les études de dépistage systématique à la naissance parmi les nouveau-nés infectés à la suite d'une primo-infection maternelle, la proportion de ceux infectés après une primo-infection survenue au 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre est similaire (8,9).

Le fœtus est ainsi infecté par transmission verticale. Le virus est d'abord confronté au placenta où il se réplique. Celui-ci agit à la fois comme une barrière contre le CMV mais aussi comme un réservoir. Une fois dans la circulation fœtale le virus peut entraîner une atteinte de tous ses organes et se traduire par des signes échographiques détectables en prénatal : atteinte rénale (oligoamnios), entérocolite virale (hyperéchogénicité intestinale), atteinte hépatique (hépatomégalie), et hématoxicité (splénomégalie, ascite, voire anasarque). Un retard de croissance intra utérin peut aussi être identifié ; il est la conséquence de l'infection fœtale et/ou de l'infection placentaire. Dans certains cas le virus peut entraîner une atteinte cérébrale sévère (microcéphalie, anomalie de la gyration...) ou modérée (calcifications intra cérébrales, kystes subépendymaires...)(2). Cependant, le fœtus peut, bien qu'infecté, ne pas présenter de manifestation clinique/ échographique d'infection. En cas d'atteinte fœtale sévère, la femme enceinte peut, en France, demander une interruption médicale de grossesse (IMG).

L'infection congénitale à CMV peut entraîner des séquelles permanentes chez l'enfant tels qu'un déficit auditif, une déficience visuelle, et un retard mental. Dans une méta-analyse récente basée sur 15 études et incluant 117 986 enfants dépistés pour le CMV, le pourcentage d'enfants infectés présentant des symptômes à la naissance était de 12,7% avec un risque de séquelles à long terme, pour ces nouveau-nés symptomatiques, de 40 à 58%. Le risque, à long terme, d'apparition de séquelles chez les nouveau-nés asymptomatiques était de 13,5% (essentiellement un déficit auditif isolé) (10).

La prise en charge ante-natale actuelle de l'infection congénitale à CMV passe d'abord par établir le diagnostic de l'infection fœtale. Aucun dépistage de l'infection congénitale à CMV n'est actuellement recommandé durant la grossesse mais en pratique, de nombreuses femmes enceintes ont une sérologie de dépistage prescrite par leur praticien. Ainsi, le diagnostic d'infection congénitale à CMV peut être suspecté soit en présence d'une séroconversion maternelle identifiée biologiquement soit en présence de signes d'appel échographiques visualisés lors des échographies de dépistage. Le diagnostic est confirmé par amniocentèse, réalisée au moins 8 semaines après la primo-infection maternelle pour une



meilleure sensibilité, avec détection de l'ADN du CMV par PCR positive sur le liquide amniotique(11,12).

Une fois le diagnostic d'infection congénitale à CMV prouvé, le pronostic peut être précisé grâce à différents examens complémentaires : échographie, IRM fœtale et marqueurs biologiques sur ponction de sang fœtal(4,11,13–26).

L'objectif de ce travail était de définir, grâce aux moyens disponibles en anténatal, le pronostic du fœtus infecté par le CMV après primo-infection maternelle. L'infection fœtale après infection secondaire a été exclue de notre travail d'analyse.

Dans une première partie nous nous sommes attachés à évaluer le trimestre de contamination comme facteur pronostique. Après avoir réalisé une revue de la littérature exhaustive nous avons conduit une étude sur 255 patientes et leurs 260 fœtus / 234 nouveau-nés infectés et nous avons montré qu'après primo-infection maternelle, seuls les cas d'infection du premier (1<sup>er</sup>) trimestre ont présenté des séquelles avec un risque de 32,4%.

Dans une seconde partie, nous avons cherché à préciser le risque de séquelles dans cette population à très haut risque en fonction des résultats des examens disponibles en anténatal : échographies, IRM, biologie fœtale. Nous avons montré dans une étude rétrospective, longitudinale, standardisée de 62 fœtus infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre, qu'un suivi anténatal sans aucune anomalie décelable permettait de donner un conseil prénatal rassurant défini comme l'absence de séquelle modérée à sévère.

## Partie 1 : Pronostic fœtal en fonction du terme de la primo-infection maternelle

### A. Revue de la littérature

De nombreuses études ont évalué le pronostic en fonction du terme de la primo-infection maternelle. Tous les articles publiés en anglais depuis les années 2000 ont été revus. Les mots clefs sur PubMed étaient : « cytomegalovirus », « congenital », « outcome ». Six études étaient pertinentes car le terme de séroconversion maternelle et l'issue postnatale y étaient bien documentés : quatre études prénatales (4,6,7,27) et deux études pédiatriques(28,29).

#### 1. Principales études

Picone et al. (4) n'ont pas observé de cas de nouveau-nés symptomatique après 14 SA dans leur cohorte de 57 fœtus infectés. 3/23 (13%) nouveau-nés infectés au cours du 1<sup>er</sup> trimestre étaient symptomatiques (23= 8 en « périconceptionnel » et 15 au « 1<sup>er</sup> trimestre »). Le détail des symptômes n'était pas renseigné. Du fait de la présence de signes échographiques, 14 IMG ont eu lieu, toutes après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre. Ces trois nouveau-nés symptomatiques ont aussi présenté des séquelles à long terme mais la durée du suivi n'a pas été précisée (retard mental, retard psychomoteur modéré, retard psychomoteur sévère).

Pour Lipitz et al. (27) le risque de séquelle était plus important après primo-infection maternelle au 1<sup>er</sup> qu'au 2<sup>ème</sup> trimestre (13/66 (19.7%) vs 4/71 (5.6%), respectivement ; P = 0.01) dans leur cohorte de 137 fœtus infectés. Aucun cas de fœtus infectés après primo-infection maternelle du 3<sup>ème</sup> trimestre n'a été rapporté dans cette étude. Tous les cas de surdité profonde (5/5) et 5/6 cas de pertes auditives faisaient suite à une infection du 1<sup>er</sup> trimestre. Concernant les infections du 2<sup>ème</sup> trimestre, il a été rapporté 1 cas de perte auditive (1,4%) et 3 cas de trouble neurodéveloppemental (4,2%). Ces troubles ont été définis par les auteurs comme étant essentiellement une hypotonie mineure. 7 patientes ont décidé

d'interrompre la grossesse suite à la découverte d'anomalies en anténatal (4 cas du 1<sup>er</sup> trimestre et 3 du 2<sup>nd</sup> trimestre).

Dans l'étude de Gindes et al (7), l'objectif était d'évaluer le risque de séquelles après primo-infection maternelle du 3<sup>ème</sup> trimestre chez 21 fœtus infectés. Aucun cas de séquelles n'a été diagnostiqué chez les 20 nouveau-nés vivants. Le suivi médian était de 36 mois (6-36 mois).

Enders et al (6) ont étudié le risque de symptômes à la naissance en fonction du terme de primo-infection maternelle dans une cohorte de 80 fœtus. Les nouveau-nés étaient symptomatiques dans 7/20 (35%), 4/28 (14%) et 0/26 (0%) des cas après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre respectivement. Il y a eu 6 IMG, 5 et 1 après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre respectivement. Les 4 cas de nouveau-nés symptomatiques après primo-infection maternelle du 2<sup>ème</sup> trimestre étaient considérés comme des formes « modérées » (pétéchie, thrombopénie, anémie). Les seuls cas définis comme sévères (n=2, affection du système nerveux central) étaient des cas infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre. L'issue à long terme n'a pas été rapportée.

Dans l'étude pédiatrique de Pass et al(28), comportant 79 enfants, les auteurs concluent que les fœtus infectés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse étaient plus à risque de séquelles que ceux infectés plus tard (> 14 SA). Concernant le statut clinique à la naissance, 8/35 (23%) et 5/44 (11%) des fœtus infectés au 1<sup>er</sup> et après 14 SA étaient symptomatiques (la présence des symptômes suivants était analysée : pétéchie, hépatosplénomégalie, ictère, examen neurologique). L'évaluation auditive néonatale n'a pas été rapportée. Concernant le suivi à long terme, une surdité a été retrouvée chez 8/34 (24%) des enfants infectés au 1<sup>er</sup> trimestre et chez 1/40 (2,5%) des fœtus infectés après 14 SA (p=0,01, RR=9,6). En considérant tout type de séquelles neurologiques (surdité retard mental, épilepsie, infirmité motrice cérébrale choriochorionite) les risques étaient de 11/34 (32%) et de 6/40 (15%) pour les cas infectés au 1<sup>er</sup> et après 14 SA respectivement. La durée du suivi n'a pas été notifiée.

Dans l'étude pédiatrique de Foulon et al. (29) comportant 28 enfants ayant une infection congénitale à CMV, une surdité a été diagnostiquée chez 4/5 (80%) et 1/12 (8%) des fœtus infectés après primo-infection maternelle au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre respectivement. Cependant, ce seul cas de surdité après primo-infection maternelle au 2<sup>ème</sup> trimestre avait aussi présenté une méningite à pneumocoque à l'âge de 8 mois antérieure au diagnostic de

surdité. Aucun cas de surdité n'a été retrouvée après primo-infection au 3<sup>ème</sup> trimestre (11 cas). L'âge médian de suivi était de 34,2 mois (4-122 mois).

En conclusion, d'après cette revue de la littérature il apparaissait que l'infection congénitale à CMV après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre était beaucoup plus à risque de complication qu'après primo-infection du 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre.

## 2. Limites de ces études

### *a) Effectif*

Ces cohortes de nouveau-nés étaient de faible effectif avec un maximum de 137 nouveau-nés infectés dans la plus grande étude (27) mais où la population des foetus infectés après primo-infection maternelle du 3<sup>ème</sup> trimestre n'était pas représentée. Les autres études ont inclus entre 21 et 79 nouveau-nés (4,6,7,28,29) .

### *b) Test diagnostic de l'infection maternelle*

Dans la plupart de ces études la primo-infection maternelle à CMV a été affirmée chez des patientes qui ont présenté une séroconversion des CMV-IgG. Il est désormais reconnu que celle-ci permet, en effet, de faire le diagnostic de la primo infection mais ne permet pas de la dater précisément à moins d'avoir une série de sérums maternels rapprochés dans le temps. La mesure de l'avidité des CMV-IgG permet, quant à elle, de dater correctement la primo-infection maternelle (7,8) : une avidité faible indique une primo-infection maternelle dans les trois derniers mois alors qu'une avidité forte permet d'exclure une primo-infection dans les trois derniers mois (31) . Seules quatre études se sont attachées à évaluer cette avidité (4,6,7,27). Les autres études ont défini le trimestre de la primo-infection à partir de la séroconversion des CMV-IgG négatif en CMV-IgG positif sans réaliser d'avidité des CMV-IgG (28,29). Dans l'étude de Pass et al. l' intervalle médian entre le dernier sérum CMV-IgG négatif et le premier sérum IgG positif était de 30 semaines (28) . Ce délai n'a pas été précisé dans l'étude de Foulon et al (29).

### *c) Suivi à long terme*

Dans ces études l'évaluation des séquelles à long terme était très hétérogène. Dans l'étude de Lipitz le suivi médian était 27 mois avec un intervalle allant de 3 à 96 mois(27). Ainsi certains enfants n'ont bénéficié d'une évaluation neurologique et auditive qu'à 3 mois de vie. La pertinence de l'examen neurologique à cet âge de vie peut être discutée. De plus, les trois cas de séquelles neurologiques après primo-infection maternelle du 2<sup>ème</sup> trimestre étaient définis comme des cas d'hypotonies mineures. L'âge de ces trois cas et le moyen d'évaluation neurologique n'étaient pas spécifiés. Pour le seul cas de surdité après primo-infection maternelle du 2<sup>ème</sup> trimestre la durée du suivi post natal n'était pas renseignée. Enfin, une partie des informations concernant le suivi post natal a été obtenue après interview téléphonique des parents. L'objectivité de ce type de recueil de données médicales peut être questionné.

Dans l'étude de Pass et al(28) la durée du suivi n'était pas spécifié. Ainsi l'âge des enfants au moment du diagnostic de séquelle n'a pas été défini.

Dans ces études, lors de l'évaluation auditive du risque de séquelles, la présence d'une otite moyenne chez l'enfant n'était que rarement notifiée. Les otites moyennes aiguës sont très fréquentes chez le nourrisson avec un taux d'incidence rapporté dans la première année de vie de 569/1000 enfant-année(32). Celles-ci peuvent altérer l'évaluation auditive de façon transitoire et rendre un examen auditif non interprétable. Dans la plus part des études citées, pour les enfants présentant une surdité, la présence/ absence d'une otite moyenne n'était jamais spécifiée(4,27,28). Ces cas de surdité pourraient ainsi être des faux-positifs : attribués à l'infection congénitale à CMV alors qu'ils seraient en fait en rapport avec le diagnostic d'otite moyenne. Seule l'équipe pédiatrique de Foulon s'est attachée à exclure tous les enfants présentant une otite moyenne(29).

Afin d'évaluer spécifiquement la corrélation entre le trimestre de contamination maternelle et l'issue post natale des fœtus nous avons conduit une étude de ce risque de séquelles chez 260 fœtus infectés par le CMV ayant une datation précise du trimestre de la primo-infection et une évaluation post natale standardisée.

## B. Étude du risque de séquelles en fonction du terme de la primo-infection maternelle chez 260 fœtus infectés par le CMV.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'association entre le terme de la primo-infection maternelle à CMV et le risque de séquelles.

### 1. Méthodes

#### a) Population

La cohorte a été formée à partir de cas d'infection congénitale à CMV provenant de trois études qui ont inclus des patients entre 2011 et 2017 (Cymeval II (33) Cymepedia (1) et BiocCMV). Les trois études ont été acceptées par des comités d'éthique (2011-001610-34 ; 2013-A00213-42 ; 2016-14024) et les consentements éclairés signés des mères ont été recueillis. Ces études ont été enregistrées sur clinicaltrial.gov : NCT01923636 (Cymepedia) ; NCT01651585 (Cymeval II) et NCT03090841 (BiocCMV). L'origine des cas inclus dans notre étude a été rapportée dans le Tableau A1.

Les cas étaient inclus uniquement si le terme de la primo-infection maternelle pouvait être déterminé avec précision. Tous les enfants inclus étaient âgés d'au moins 1 an et ont bénéficié d'une évaluation clinique complète afin de déterminer s'ils étaient symptomatiques ou non.

La définition d'un nouveau-né asymptomatique était la suivante : poids de naissance supérieur au dixième percentile (courbes AUDIPOG), examen clinique normal (absence d'hépatosplénomégalie, absence de pétéchies, périmètre crânien normal, examen neurologique normal), examens biologiques normaux (hémoglobine > 11g/dL, plaquettes > 100 G/L, ALAT < 80 UI/L, bilirubine conjuguée < 20micromol/L et < 10% bilirubine totale), absence de lésions sévères à l'échographie cérébrale transfontanellaire (calcifications intracrâniennes multiples, hyperéchogénicité périventriculaire, ventriculomégalie sévère > 15 mm), fond d'œil normal, examens audiolologiques normaux (potentiels évoqués auditifs) (33).

Seuls les cas d'IMG avec autopsie ont été inclus dans notre étude. Après examens neurofoetopathologiques les IMG ont été classées selon leur sévérité. La forme était dite sévère en présence des signes suivants : microcéphalie (< -3 SD), ventriculomégalie, nécrose de la substance blanche, anomalies de la gyration, polymicrogyrie. La forme était dite non

sévère en présence des anomalies mineures suivantes : vascularite cérébrale, hémorragie intraventriculaire, kyste de germinolyse.

**Tableau A1 : Origine des cas inclus dans notre étude**

	<b>Cymeval II</b>	<b>Cymepédia</b>	<b>BiocCMV</b>
<b>Nombre de fœtus/ nouveau-nés inclus n=260</b>	22	174	64
<b>Critère d'inclusion de l'étude d'origine</b>	Fœtus présentant des signes échographiques non sévères d'infection congénitale à CMV Étude multicentrique française (6 centres)	Diagnostic d'infection congénitale à CMV chez les nouveau-nés (< 10 jours de vie) Étude multicentrique française (11 centres)	Patiente présentant une primo-infection à CMV pendant sa grossesse Étude mono centrique (Necker)
<b>Années d'inclusion</b>	2011-2012	2013-2017	2015-2017
<b>Fœtus présentant des anomalies n (%)</b>	24/24 (100%)	21/173 (16%)	20/64 (31%)

*b) Détermination du terme de l'infection primaire maternelle à CMV.*

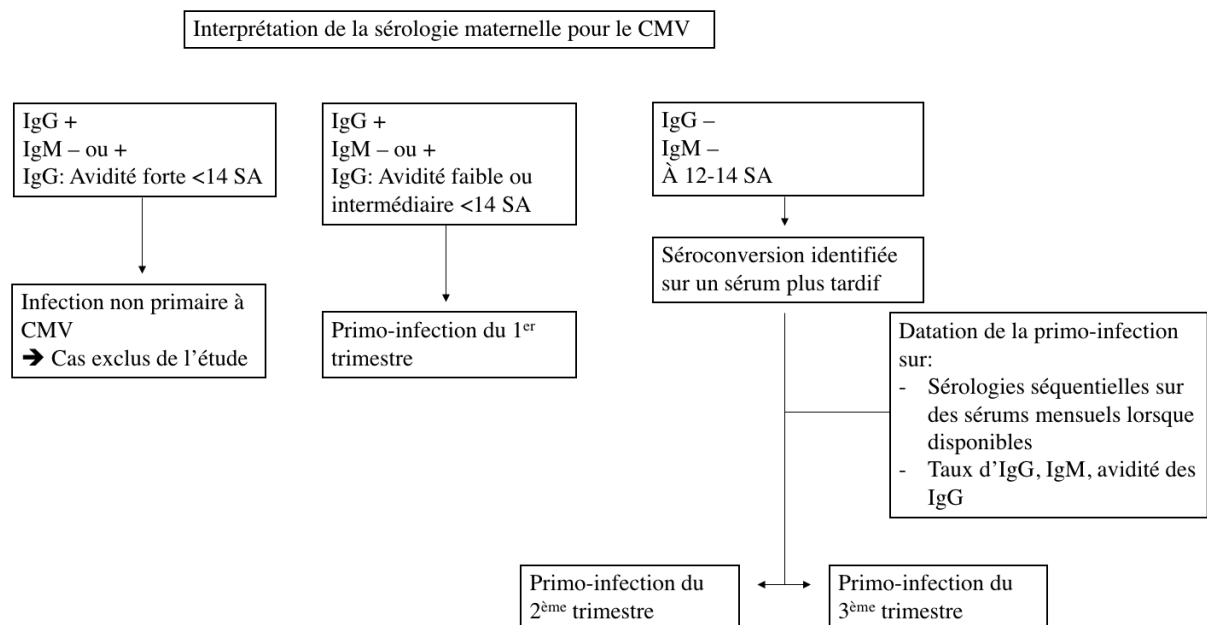
Tous les sérums ont été centralisés pour leur analyse au laboratoire de référence de Necker. La sérologie pour le CMV ne fait pas partie des examens recommandés au cours de la grossesse mais elle est, en pratique, souvent proposée et réalisée. La plupart de nos cas avait été dépisté au cours de la grossesse. Lorsque l'infection n'a été diagnostiquée qu'à la naissance, les sérums réalisés pendant la grossesse ont été récupérés et les sérologies réalisées rétrospectivement. En France, les femmes enceintes bénéficient de façon standardisée d'un prélèvement sanguin au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre de leur grossesse. Les femmes séronégatives pour la toxoplasmose ont, quant à elles, une prise de sang mensuelle. Tous les sérums sont conservés au moins 1 an dans les laboratoires et il est donc aisé de les récupérer afin d'effectuer de nouvelles sérologies rétrospectivement.

Les taux d'IgG et IgM ont été déterminés sur l'automate LIAISON XL CMV IgGII et IgM (DiaSorin, Antony France). L'avidité des IgG a été mesurée sur l'automate LIAISON CMV IgG Avidité II et/ou par l'automate VIDAS CMV IgG avidité II (BioMerieux, Marcy L'Etoile, France): les deux techniques ont une sensibilité élevées pour le dépistage des infections primaires (30).

La Figure A1 illustre l’algorithme pour l’interprétation des sérologies maternelles. Pour tous les cas inclus dans notre étude, une sérologie au 1<sup>er</sup> trimestre a été réalisée. Les cas présentant une avidité forte en IgG au 1<sup>er</sup> trimestre ont été exclus de l’étude. Les cas présentant une séroconversion et/ou des IgG positives, des IgM positives, et une avidité en IgG faible ou intermédiaire ont été considérés comme des primo-infections du 1<sup>er</sup> trimestre. Les cas présentant des IgG et des IgM négatives au 1<sup>er</sup> trimestre (à 12-14 SA) ont été définis comme des primo-infections du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre selon la date de séroconversion. Cette dernière a été déterminée en testant successivement les sérums mensuels réalisés pendant la grossesse. Lorsque la patiente ne disposait pas de sérums mensuels, la détermination du début de la primo-infection était basée sur le taux d’IgG et d’IgM (un taux élevé d’IgM associé à un taux bas ou négatif d’IgG était en faveur d’une primo-infection récente) et sur la mesure de l’avidité (une avidité <10% est en faveur d’une primo-infection débutée dans les trois dernières semaines) (1).

**Figure A1 : Algorithme pour la détermination du terme de primo infection à CMV chez la mère.**

CMV : cytomégalovirus, Ig : immunoglobuline. SA : semaine d’aménorrhée





### *c) Suivi à long terme*

Tous les enfants ont été suivis selon le même protocole avec une consultation systématique à 4, 12, 18, 24, 36 et 48 mois de vie. L'examen clinique était standardisé et comprenait une évaluation du développement moteur, cognitif, psychologique et du langage de l'enfant selon son âge.

Chaque catégorie était classée selon un grade allant de 1 à 4 : grade 1 = normal pour l'âge, grade 2= légèrement inférieur à l'âge, grade 3 et 4= séquelles neurologiques. Des tests audiologiques étaient réalisés à chaque visite : potentiels évoqués auditifs (PEA) ou audiométrie selon l'âge de l'enfant. En cas de constatation d'une otite moyenne lors de l'examen celle-ci était notifiée. Un diagnostic audiologique de déficit auditif en présence d'une otite moyenne était considéré comme ininterprétable et l'examen était alors répété 4 à 6 mois plus tard, après guérison de l'otite. Des aérateurs transtympaniques ont été posés en cas d'otites répétées.

L'audition était considérée comme normale si l'enfant percevait un stimulus auditif entre 0 et 20 dB. Le déficit auditif était considéré comme léger, modéré, sévère ou profond si l'enfant ne percevait le stimulus qu'entre 21 et 30 dB, 31 et 60 dB, 61 et 90 dB, et  $\geq 91$  dB, respectivement. La fonction vestibulaire était évaluée chez les enfants présentant un déficit auditif et/ou un retard à la marche (test bi calorique, video Head Impulse Test (vHIT), potentiels évoqués vestibulaires myogéniques).

### *d) Analyse statistique*

La comparaison entre les groupes a été faite par le test exact de Fisher. Le suivi à long terme entre les groupes a été évalué par le test de Kruskal-Wallis et l'intervalle de confiance a été estimé par la méthode de Clopper-Pearson. Un résultat statistiquement significatif été défini par une valeur de  $p < 0.05$ .

## 2. Résultats

### *a) Description de la population*

Dans 86% des cas (224/260) la primo-infection maternelle était connue en anténatal soit parce que la patiente avait bénéficié d'un dépistage sérologique (91%) soit car le fœtus

était porteur de signes d'appel échographique (9%). Le diagnostic d'infection congénitale à CMV a été fait par PCR sur liquide amniotique au cours d'une amniocentèse dans 56% (146/260).

Dans 14% (36/260) le diagnostic a été fait en post natal devant un enfant symptomatique et notamment devant un nouveau-né avec un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile. Le diagnostic post natal a été fait chez 12.6% (16/126), 10% (7/72), et 36% (13/36) des 234 nouveau-nés infectés au cours des 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse respectivement.

Parmi tous les nouveau-nés infectés de notre étude, l'infection congénitale à CMV a eu lieu dans 58% (152/260), 28% (72/260), and 14% (36/260) au cours des 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse respectivement. Le flow-chart est en figure A2.

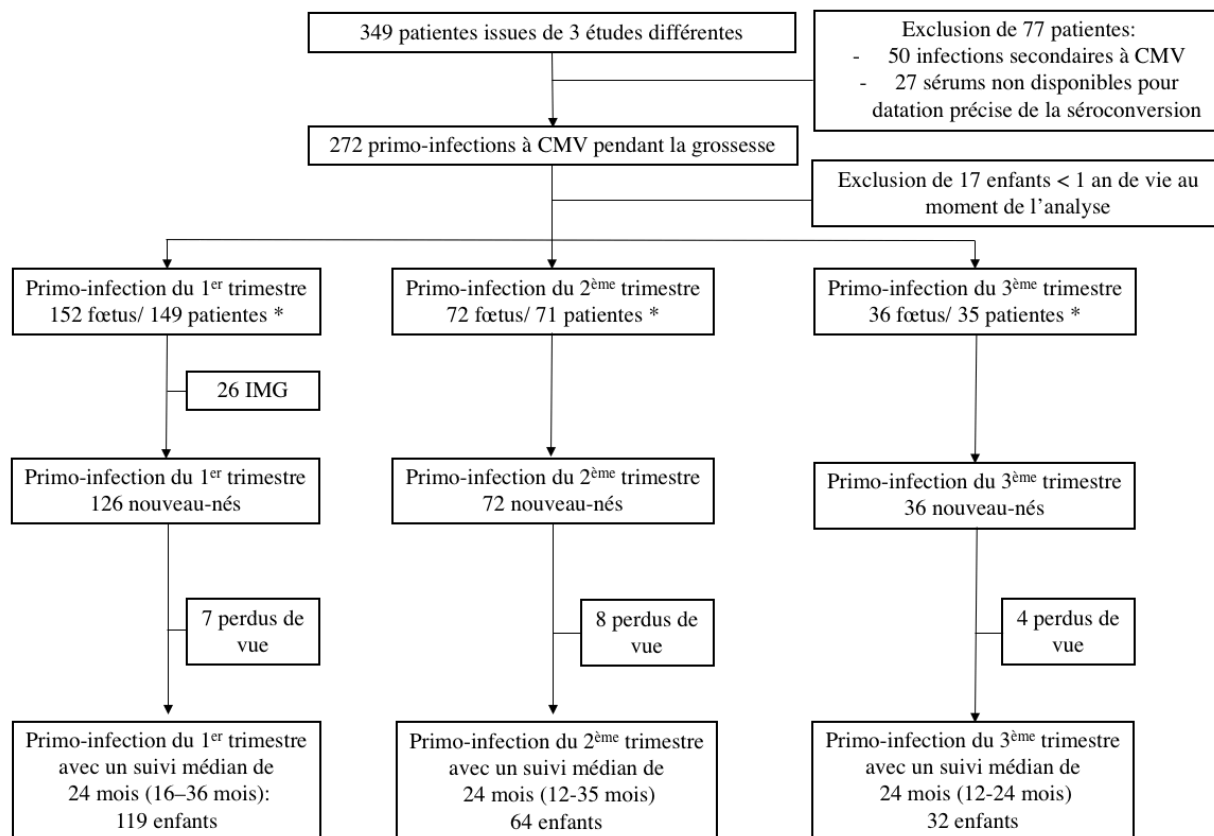
Parmi les 26 cas d'IMG, un seul ne présentait pas de critère de sévérité à l'examen neurofoetopathologique et tous étaient issus d'une primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre.

Le terme médian du suivi post natal était de 24 mois et n'était pas différent entre les 3 groupes ( $p=0,253$ ). La proportion de fœtus suivis au moins 24 mois issus d'une primo-infection du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre était de 57%, 61%, et 56% respectivement. Parmi les 234 nouveau-nés, 19 (8%) ont été perdus de vue après l'examen néonatal.

**Figure A2 : Diagramme de flux.**

IMG : interruption médicale de grossesse, CMV : cytomégalovirus.

\*5 grossesses gémellaires.



*b) Évaluation clinique néonatale en fonction du terme de primo-infection maternelle.*

Un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile a été retrouvé chez 14%, 19%, et 36% des nouveau-nés infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse respectivement (tableau A2). Le seul et unique symptôme des nouveau-nés infectés après primo-infection maternelle du 3<sup>ème</sup> trimestre était un poids de naissance inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile (n=13/36, 36%).

Les cas pour lesquels le diagnostic a été posé en post et non en pré natal (principalement devant un poids inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile) étaient plus fréquent dans le groupe du 3<sup>ème</sup> trimestre que dans la population totale. En retirant les cas d'infection découverts à la naissance (N=36), les proportions de nouveau-nés avec un poids de naissance

inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse étaient de 11% (12/110), 12% (8/65), et 17% (4/23) respectivement.

Seuls les nouveau-nés infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre ont présenté un déficit auditif et ce dans 18% (23/126) des cas. Le déficit auditif était bilatéral chez 8 nouveau-nés : profond, sévère et modéré dans 6,1 et 1 cas respectivement. Le déficit auditif était unilatéral chez 15 nouveau-nés : profond, sévère et modéré dans 8, 5 et 2 cas respectivement.

**Tableau A2 : Statut clinique des nouveau-nés infectés en fonction de l'âge gestationnel de la primo-infection maternelle à CMV.**

(1) Les infections du premier trimestre étaient comparées à celles du deuxième trimestre. (2) Les infections du premier trimestre étaient comparées à celles du troisième trimestre.

\* Nouveau-nés présentant un ou plusieurs de ces signes en l'absence de déficit auditif : examen clinique anormal (hépatomégalie, splénomégalie, pétéchies) fond d'œil anormal, examens biologiques anormaux.

	<b>1<sup>er</sup> trimestre (&lt;14 SA) n=126</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre (≥14 et &lt;28 SA) n=72</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre (≥28 SA) n=36</b>	<b>P (1)</b>	<b>P (2)</b>
<b>Symptomatique—n (%)</b>	41 (32.5%)	16 (22.2%)	13 (36.1%)	0.168	0.841
<b>Déficit auditif—n (%)</b>	23 (18.3%)	0	0	< 0.001	0.013
<b>Poids de naissance &lt;10<sup>ème</sup>p isolé—n (%)</b>	11 (8.7%)	11 (15.3%)	13 (36.1%)	0.240	< 0.001
<b>Tous les nouveau-nés ayant un poids de naissance &lt;10<sup>ème</sup>p —n (%)</b>	18 (14.3%)	14 (19.4%)	13 (36.1%)	0.454	0.007
<b>Autres*—n (%)</b>	6 (4.8%)	3 (4.2%)	0	> 0.999	0.340

### *c) Séquelles à long terme en fonction du terme de primo-infection maternelle*

Parmi les 215 enfants ayant un suivi à long-terme disponible, 23 avaient un déficit auditif modéré au dernier examen audiolinguistique mais dans un contexte clinique d'otite moyenne aiguë ou chronique. Pour ces enfants les résultats audiolinguistiques ont été considérés comme ininterprétables.

Un déficit auditif en l'absence d'otite moyenne (résultat interprétable) a été diagnostiqué chez 30 enfants : 16% (30/192) de tous les enfants et 27% (30/108) des enfants infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre.

Le déficit auditif était d'apparition tardive chez 7/169 enfants (4% ; 169=192 moins les 23 enfants ayant présenté un déficit auditif dès la naissance) et celui-ci était toujours unilatéral. Ce diagnostic a été posé au cours des examens du 4<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 18<sup>ème</sup> mois, pour 3, 3 et 1 enfants respectivement et tous étaient des cas infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre avec une incidence de 7/85 (8,2% ; 85=108 moins les 23 enfants ayant présenté un déficit auditif dès la naissance).

Parmi les 30 cas de déficit auditif, 8 étaient bilatéraux et profonds, 22 étaient unilatéraux : 13 profonds, 5 sévères, 4 modérés.

Des séquelles neurologiques ont été rapportées chez 15 enfants : 7% (15/192) de tous les enfants et 12% (15/119) des enfants infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre. Les séquelles étaient les suivantes : troubles vestibulaires (n=11), retard développemental sévère (n=1), monoparésie (n=1), trouble autistique (n=1), diplospasie spastique (n=1) (Tableau A3).

Les cas de déficit auditif et de séquelles neurologiques étaient tous survenus chez des enfants infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre. Pour ces enfants le risque global de séquelles était de 32,4% (35/108) et il était statistiquement lié au 1<sup>er</sup> trimestre de contamination (Tableau A3).

Parmi les 180 enfants qui n'ont pas présenté de séquelles, 16 (8,8%) ont présenté une évaluation motrice ou du langage de grade 2. La fréquence de cette évaluation légèrement inférieure à l'âge n'était pas statistiquement différente entre les trois trimestres de contamination : 9,5% (8/84 ; P = .60), 5% (3/64 ; P = .75), et 15% (5/32 ; P = .14) après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre respectivement.

**Tableau A3 : Séquelles à l'âge médian de 2 ans en fonction de l'âge gestationnel de la primo-infection maternelle à CMV.**

(1) Les infections du premier trimestre étaient comparées à celles du deuxième trimestre.

(2) Les infections du premier trimestre étaient comparées à celles du troisième trimestre.

\* Description des séquelles neurologiques : 11 troubles vestibulaires, 1 retard développemental sévère, 1 monoparésie, 1 trouble autistique, 1 diplégie spastique.

\*\* Parmi les enfants infectés au premier, deuxième et troisième trimestre il y en avait 11 (119-108), 9 (64-55) et 3(32-29) respectivement qui présentaient lors du dernier examen audiolgique des résultats ininterprétables du fait d'une otite et qui ont donc été exclus de l'analyse.

	<b>1<sup>er</sup> trimestre (&lt;14 SA) N= 119</b>	<b>2<sup>ème</sup> trimestre (≥14 and &lt;28 SA) N= 64</b>	<b>3<sup>ème</sup> trimestre (≥28 SA) N=32</b>	<b>P (1)</b>	<b>P (2)</b>
<b>Séquelles neurologiques*</b>	15 (12.6%) 95% CI (7.23,19.64)	0 95% CI (0.5.6)	0 95%CI (0.10.89)	0.007	0.041
<b>Déficit auditif**</b>	30/108 (27.7%) 95% CI (19.59,37.22)	0/55 (0%) 95%CI (0,6.49)	0/29 (0%) 95%CI (0,11.94)	<.0001	0.003
<b>Toutes séquelles confondues**</b>	35/108 (32.4%) 95% CI (23.72,42.09)	0/55 (0%) 95% CI (0,6.49)	0/29 (0%) 95%CI (0,11.95)	<.0001	0.001

### 3. Conclusion de l'étude

Cette cohorte de 255 patientes et leurs 260 fœtus / 234 nouveau-nés infectés est la plus grande rapportée jusqu'à ce jour, avec une évaluation complète des symptômes à la naissance et sur le long terme selon le terme précis de primo-infection maternelle. La principale constatation est que le risque de séquelles neurologique et/ou auditive a été uniquement objectivé chez les cas infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre avec un risque global pour ces cas de 32,4%.

Forts de cette constatation, nous avons décidé dans une deuxième partie de notre travail d'affiner le pronostic de ces fœtus infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre, grâce aux examens disponibles en anténatal.

## Partie 2 : Réévaluation du pronostic fœtal en fonction des données anténatales chez des fœtus infectés après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre : étude rétrospective mono centrique portant sur 62 fœtus.

Bien que l'âge gestationnel au moment de l'infection soit un facteur pronostique majeur(4,34), d'autres paramètres tels que les signes échographiques (4,13,15,16), la numération plaquettaire dans le sang fœtal(19,22,24,25) et l'IRM fœtale (18,20,21,23) ont aussi été décrits comme des facteurs pronostiques indépendants dans différentes études.

Il est rapporté, en cas d'échographies normales, une valeur prédictive négative de plus de 90% pour le risque de séquelles. En revanche, les signes cérébraux observés à l'échographie sont associés à un mauvais pronostic, et les signes extracérébraux présentent un risque de séquelles de 20% à 60%.

Plusieurs paramètres du sang fœtal, en particulier la thrombopénie, sont associés à un mauvais pronostic. Dans une étude récente, un taux de plaquettes fœtal inférieur à 114 G/L était associé à un risque de 62.5% de symptômes à la naissance ou IMG (25).

L'IRM fœtale au troisième trimestre montre de meilleures sensibilités et valeurs prédictives que l'échographie du deuxième trimestre(18,20).

A ce jour, la valeur prédictive de ces facteurs pronostiques a été principalement évaluée quel que soit l'âge gestationnel de la primo-infection maternelle. Le récent changement de paradigme du 1<sup>er</sup> trimestre comme seule source de séquelles nécessite de nouvelles données spécifiques après la datation précise de l'infection maternelle.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la valeur prédictive des échographies associées à l'IRM prénatale pour le diagnostic de séquelles chez les fœtus infectés par le CMV après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre.

## 1. Méthodes

### *a) Population*

Nous avons rétrospectivement analysé tous les cas d'infections congénitales à CMV qui ont été suivis dans notre service entre 2009 et 2018. Seuls les cas d'infection fœtale après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre ont été inclus.

Les patientes étaient référées soit après la découverte d'une séroconversion maternelle soit après la découverte de signes d'appel échographiques chez le fœtus.

Le diagnostic de primo-infection maternelle à CMV était réalisé sur un sérum maternel du 1<sup>er</sup> trimestre retrouvant une séroconversion et/ou des IgG positives, des IgM positives, et une avidité en IgG faible ou intermédiaire.

Le diagnostic d'infection fœtale était réalisé par amniocentèse avec détection d'une PCR CMV positive dans le liquide amniotique. Le geste était réalisé au moins 8 semaines après la date de la primo-infection maternelle et jamais avant la 17 SA.

Une ponction de sang fœtal (PSF) pour analyse du taux de plaquettes et de la charge virale était proposé à toutes les patientes.

49 patientes dont le fœtus présentait des signes échographiques non sévères d'infection, une virémie > 3000 copies/mL, ou un taux de plaquettes fœtales < 100 G/L ont reçu du Valaciclovir 8g/ jour à partir du diagnostic d'infection fœtale et ce jusqu'à l'accouchement dans le cadre d'un essai thérapeutique (CYMEVAL II : NCT 01651585).

### *b) Suivi échographique et IRM*

Dès lors que la patiente nous était référée, un suivi échographique toutes les deux semaines était organisé jusqu'à l'accouchement. Toutes les échographies ont été réalisées par des échographistes référents sur des Voluson 730, Expert E8, ou E10 machine (General Electric, Zipf, Austria). L'examen échographique était standardisé avec recherche de signes cérébraux et extracérébraux d'infection à CMV, avec notamment mesures du foie, de la rate, du placenta selon les courbes de référence(35–37). Tous les compte-rendu ont été rétrospectivement relus et pour chaque échographie il a été noté une conclusion synthétique : échographie normale, présence de signes extracérébraux et/ou cérébraux.



Les IRM fœtales étaient réalisées sur un appareil d'une puissance de 1.5 Tesla (General Electric Signa 1.5 T, GEMS, Milwaukee, WI, USA). Aucune injection de produit de contraste ni sédations maternelle ou fœtale n'ont été pratiquées. La plupart des IRM ont été réalisées en utilisant la séquence T2 Half Fourier Single Shot Fast Spin-Echo sequence (SSFSPE) (TR/TE, 4000/86 ; matrix, 256 x 256 ; FA 125° ; signal moyen, 1 ; épaisseur tranche, 3mm ; distance factor, 30%) focalisée sur le cerveau.

Les radiologues avaient plus de quinze ans d'expérience dans l'interprétation des images d'IRM fœtale et étaient en ouvert des résultats échographiques au moment où l'IRM a été pratiquée.

Pour cette étude toutes les images d'IRM ont été revues afin de classer les signes cérébraux d'infection fœtale. Conformément à la classification proposée par Cannie et al. (18) cinq grades ont été définis : grade 1 : IRM normale, grade 2 : hypersignal de la substance blanche (HSSB) dans la région frontale ou pariéto-occipitale, grade 3 : HSSB dans la région temporale, grade 4 : présence de kystes ou septations dans la région temporale, grade 5 : anomalie de la gyration, hypoplasie cérébelleuse, microcéphalie. Toujours en accord avec la classification de Cannie, les cas de ventriculomégalie et de calcification étaient notés mais comme ces lésions n'étaient jamais isolées ces cas n'ont pas été classés séparément. L'évaluation du signal de la substance blanche était définie indépendamment par deux radiologues. En cas de discordance d'évaluation initiale entre les deux (21%), un consensus sur la présence ou non d'un hypersignal était trouvé après discussion.

Une iconographie des images échographiques et IRM est proposée en annexe.

### *c) Définition de l'évaluation pronostique*

Nous avons cherché à définir les valeurs prédictives de ces examens à différents instants de la grossesse : à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre (< 28SA), après l'IRM prénatale et à la fin du suivi échographique du 3<sup>ème</sup> trimestre.

A 28 SA, les fœtus étaient classés en trois groupes en fonction des résultats des échographies successives réalisées au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre et du taux de plaquettes lorsqu'une PSF avait été réalisée. Un taux de plaquettes inférieur à 114 G/L était considéré comme un marqueur d'atteinte extracérébrale (hématologique) du fœtus. Ce seuil a été déjà évalué comme marqueur pronostique dans une étude préalable (25).

Les groupes étaient les suivants :

1) évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre (E2<sup>ème</sup>T) Normale : toutes les échographies réalisées étaient décrites comme normales et le taux de plaquettes fœtal était supérieur à 114 G/L

2) E2<sup>ème</sup>T extracérébrale : Il a été détecté sur au moins une échographie une ou des anomalie(s) extracérébrale(s) (qu'elles aient disparu ou non ultérieurement) mais jamais d'anomalies cérébrales et/ou le taux de plaquettes fœtal était inférieur à 114 G/L

3) E2<sup>ème</sup>T cérébrale : il a été détecté lors d'une ou plusieurs échographie(s) une ou des anomalie(s) cérébrale(s) avec ou sans anomalies extracérébrales, indépendamment du taux de plaquettes fœtal.

Après la réalisation de l'IRM fœtale, nous avons recalculé, pour chacun de ces trois groupes, une nouvelle analyse du risque de séquelles en fonction de la présence d'anomalie cérébrale à l'IRM prénatale.

Comme dans tous les centres de diagnostic prénatal, la réalisation d'une IRM fœtale n'est pas systématique, nous avons aussi cherché à analyser, pour chacun de ces trois groupes, le risque de séquelles en fonction de la présence d'anomalie cérébrale sur les échographies successives du 3<sup>ème</sup> trimestre, indépendamment des résultats IRM.

#### *d) Issue postnatale*

Dans les dix premiers jours de vie, l'infection congénitale à CMV a été confirmée pour tous les nouveau-nés par une PCR CMV positive dans les urines ou dans la salive. Pour chacun des nouveau-nés une évaluation clinique et paraclinique standardisée a été réalisée afin de définir s'ils étaient symptomatiques ou non. La définition d'un nouveau-né asymptomatique était la même que celle utilisée dans notre étude du risque de séquelles en fonction du terme (première partie de ce travail).

Pour l'évaluation du risque de séquelles, les enfants ont eu une évaluation clinique standardisée lors de visites médicales à 4, 12, 18, 24, 36, et 48 mois de vie. A chaque consultation avec le pédiatre, il était réalisé une évaluation clinique (psychologique, neurologique, du langage) et des examens auditifs par potentiels évoqués auditifs. Pour notre étude seuls les nourrissons avec un suivi post natal (audiologique et neurologique) supérieur à douze mois ont été inclus. Les séquelles ont été classées en trois groupes selon le degré de sévérité : légère, modérée ou sévère. Les définitions de chacun de ces groupes étaient les

suivantes : légère= déficit auditif unilatéral, modérée= trouble moteur avec ou sans déficit auditif unilatéral, sévère= déficit auditif bilatéral et/ou retard psychomoteur.

Seuls les cas d'IMG avec autopsie ont été inclus.

Le protocole de prise en charge est illustré dans la Figure B1.

**Figure B1 : Protocole de prise en charge des patientes ayant présenté une primo-infection à CMV du 1<sup>er</sup> trimestre.**

PIM : primo-infection maternelle ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; CMV : cytomégalo virus ; Ig : Immunoglobuline ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ; IMG : interruption médicale de grossesse

<sup>a</sup> Amniocentèse réalisée après diagnostic biologique de primo-infection maternelle et/ou en cas de signes d'appel échographiques. Geste réalisé au moins 8 semaines après la date de la primo-infection maternelle et jamais avant la 17 SA

<sup>b</sup> Ponction de sang fœtal pour analyse du taux de plaquettes fœtal et de la virémie fœtale. Geste proposé à toutes les patientes en cas de PCR positive dans le liquide amniotique.

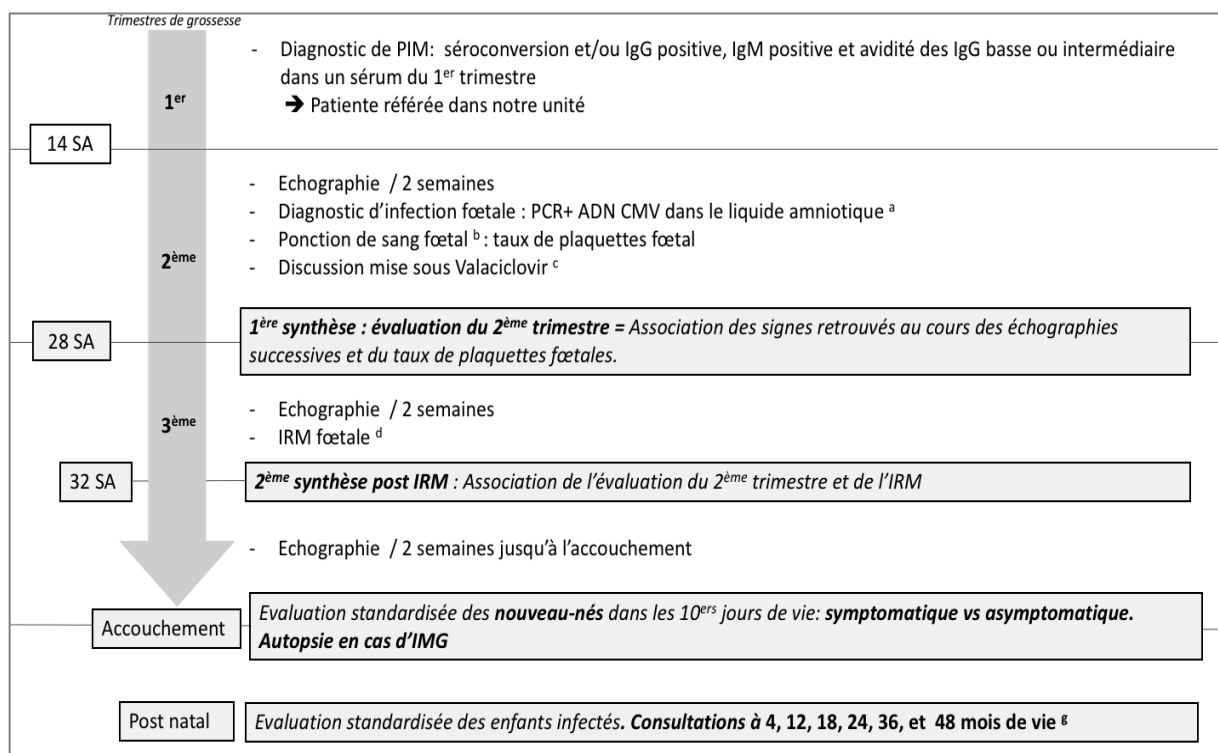
<sup>c</sup> 49 patientes ont reçu du Valaciclovir 8g/jour à partir du diagnostic d'infection fœtale et ce jusqu'à l'accouchement dans le cadre d'un essai thérapeutique (CYMEVAL II : NCT 01651585).

<sup>d</sup> L'IRM a été classée en 5 grades selon la classification de Cannie et a été réalisée à un terme médian de 32 SA.

<sup>e</sup> L'évaluation standardisée du nouveau-né comprenait systématiquement : un examen clinique, une évaluation biologique, un examen auditif par potentiels évoqués auditifs, une échographie transfontanellaire, un fond d'œil. Le statut de nouveau-né symptomatique était défini en présence d'au moins une anomalie sur ces examens.

<sup>f</sup> Seuls les cas d'IMG avec autopsie ont été inclus.

<sup>g</sup> Évaluation clinique standardisée des enfants infectés. A chaque consultation avec le pédiatre était réalisé une évaluation clinique (psychologique, neurologique, du langage) et auditive par potentiels évoqués auditifs.



## 2. Résultats

Dans notre CPDPN, entre 2009 et 2018, 94 fœtus avaient un diagnostic prénatal d'infection congénitale à CMV, un suivi échographique régulier et une IRM fœtale.

L'infection était survenue après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, et 3<sup>ème</sup> trimestre dans 66% (62/94), 28% (26/94), 4% (4/94) respectivement. Dans 2 cas (2%) le trimestre de contamination n'a pas pu être défini précisément. Seuls les cas d'infection fœtale après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre ont été soumis à l'analyse (n=62).

Le diagnostic prénatal a été réalisé pour 61 cas au cours d'une amniocentèse et dans 1 cas au cours d'une PSF avec détection positive de l'ADN viral par PCR sur liquide amniotique ou sur sang fœtal. Le taux de plaquettes fœtal obtenu après PSF était disponible dans 54/62 cas (87%). Les détails concernant ce taux ont été résumés dans le Tableau B1.

Les IRM ont été réalisées à un terme médian de 32 ± 2 SA.

L'évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre était anormale chez 35/62 (56,5%) fœtus : 26/62 (42%) avaient une E2<sup>ème</sup>T Extracérébrale et 9/62 (14,5%) une E2<sup>ème</sup>T Cérébrale. L'évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre était normale pour 27/62 (43,5%) fœtus. Parmi les 62 cas, 9.7% (6/62) grossesses ont été interrompues, 37.5% (21/56) nouveau-nés étaient symptomatiques à la naissance. Un suivi médian de 29 mois (12-84 mois) était disponible pour 40 enfants et 14/40 (35%) ont présenté des séquelles : 12.5% (5/40) étaient légères et 22.5% (9/40) étaient modérées à sévères.

**Tableau B1 : Classification des fœtus selon les données échographiques du 2<sup>ème</sup> trimestre et du taux de plaquettes fœtales.** Les cases colorées en gris représentent les fœtus définis comme ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale

Taux de plaquettes fœtales	Suivi échographique au cours du 2 <sup>ème</sup> trimestre		
	Normal (N=28)	Signes extracérébraux (N= 25)	Signes cérébraux (N=9)
>114 G/l	24	15	5
< 114 G/l	1	7	2
Non disponible	3	3	2

*a) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre normale.*

Parmi les 62 fœtus, 27 avaient une E2<sup>ème</sup>T Normale (43,5%). Dans ce groupe, 1/27 (3,7%) grossesse a été interrompue, 7/26 (26,9%) nouveau-nés étaient symptomatiques à la naissance et 5/17 (29,4%) ont présenté des séquelles. 9 enfants n'ont pas été inclus dans l'analyse du risque de séquelles (perdu de vue ou suivi < 12 mois).

*Prédiction des symptômes à la naissance.*

Lorsque l'IRM cérébrale était normale le risque diminuait à 17,6% (3/17) (Tableau B2). En l'absence de signes cérébraux aux échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre le risque diminuait aussi à 18,2% (4/22) (Tableau B3). Le taux de faux-positifs était plus important avec l'IRM qu'avec le suivi échographique du 3<sup>ème</sup> trimestre (VPP = 44% et 75% respectivement). Les faux positifs de l'IRM correspondaient dans 4/5 cas à des hypersignaux de la substance blanche isolés (grade 2 (n=3) ou 3 (n=1)). Le faux positif de l'échographie correspondait à des images en candélabre. Les vrais-positifs de l'IRM étaient pour 3/4 des grades 4 et 5 (n=2 et n=1 respectivement).

*Prédiction des séquelles modérées à sévères.*

En présence d'une IRM cérébrale normale le risque de séquelles modérées à sévères était de 0% (0/12) (Tableau B2). En l'absence de signes cérébraux aux échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre le risque était de 7% (1/14) (Tableau B3). Les VPP de l'IRM et des échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre étaient de 60% (3/5 : grade 4 (n=2), grade 3 (n=1)) et 67% (2/3) respectivement (Tableau B4). Les faux positifs de l'IRM et du suivi échographique du 3<sup>ème</sup> trimestre correspondaient respectivement à des hypersignaux de la substance blanche isolés (grade 2 (n=2)) et à des images en candélabre (n=1).

**Tableau B2 : Prédiction du risque de complications à la naissance et de séquelles en fonction de l'évaluation du deuxième trimestre et de l'IRM.**

IMG : Interruption médicale de grossesse ; ND : non disponible

Seize enfants n'ont pas été inclus dans l'analyse du risque de séquelles (perdus de vue ou âge de vie < 12 mois) : 9<sup>a</sup>, 5<sup>b</sup>, 2<sup>c</sup>.

	Évaluation du deuxième trimestre					
	Normale (n=27/62 <sup>a</sup> (43,5%))		Extracérébrale (n=26/62 <sup>b</sup> (42%))		Cérébrale (n=9/62 <sup>c</sup> (14,5%))	
<i>Symptômes à la naissance</i>	26.9% (7/26)		48% (12/25)		40% (2/5)	
<i>Séquelles légères</i>	11.8 % (2/17)		15% (3/20)			
<i>Séquelles modérées à sévères</i>	17.6% (3/17)		30% (6/20)		0/3	
	↓		↓		↓	
	IRM cérébrale					
	Normale	Anormale	Normale	Anormale	Normale	Anormale
<i>Symptômes à la naissance</i>	17.6% (3/17)	44.4% (4/9)	33.3% (5/15)	70 % (7/10)	0/1	50% (2/4)
<i>Séquelles légères</i>	16.7% (2/12)	0% (0/5)	9% (1/11)	22.2% (2/9)		
<i>Séquelles modérées à sévères</i>	0% (0/12)	60% (3/5)	27.3 % (3/11)	33.3 % (3/9)	ND	0/3
<i>IMG</i>	0	3.7% (1/27)	0	3.8% (1/26)	0	44% (4/9)

**Tableau B3 : Prédiction du risque de complications à la naissance et de séquelles en fonction de l'évaluation du deuxième trimestre et des échographies cérébrales du 3<sup>ème</sup> trimestre.**

IMG : Interruption médicale de grossesse ; ND : non disponible

Seize enfants n'ont pas été inclus dans l'analyse du risque de séquelles (perdus de vue ou âge de vie < 12 mois) : 9<sup>a</sup>, 5<sup>b</sup>, 2<sup>c</sup>.

	Évaluation du deuxième trimestre					
	Normale (n=27/62 <sup>a</sup> (43,5%))		Extracérébrale (n=26/62 <sup>b</sup> (42%))		Cérébrale (n=9/62 <sup>c</sup> (14,5%))	
<i>Symptômes à la naissance</i>	26.9% (7/26)		48% (12/25)		40% (2/5)	
<i>Séquelles légères</i>	11.8 % (2/17)		15% (3/20)		0/3	
<i>Séquelles modérées à sévères</i>	17.6% (3/17)		30% (6/20)		0/3	
	↓		↓		↓	
	<b>Examen cérébral au cours du suivi échographique du 3<sup>ème</sup> trimestre</b>					
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Normal	Anormal
<i>Symptômes à la naissance</i>	18.2% (4/22)	75% (3/4)	47.6% (10/21)	50% (2/4)	0% (0/1)	50% (2/4)
<i>Séquelles légères</i>	14.3% (2/14)	0% (0/3)	18.8% (3/16)	0% (0/4)	ND	0/3
<i>Séquelles modérées à sévères</i>	7.1% (1/14)	66.7% (2/3)	31.3% (5/16)	25% (1/4)		
<i>IMG</i>	0	3.7% (1/27)	0	3.8% (1/26)	0	44% (4/9)



*b) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale*

Parmi les 62 fœtus infectés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, 26 avaient une E2<sup>ème</sup>T extracérébrale (42%). Les détails concernant les anomalies extracérébrales sont dans le Tableau B5. Dans ce groupe, 1/26 (3,8%) grossesse a été interrompue, 12/25 (48%) nouveau-nés étaient symptomatiques à la naissance et 45% (9/20) ont présenté des séquelles. 5 enfants n'ont pas été inclus dans l'analyse du risque de séquelles (perdu de vue ou suivi < 12 mois). Nous avons aussi noté que 40% de ces fœtus (10/25) avaient des échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre normales (disparition des signes extracérébraux). Parmi ces 10 nouveau-nés, la moitié était symptomatique à la naissance (5/10), et la moitié des enfants avec un suivi supérieur à 12 mois présentait des séquelles (3/6, 4/10 perdus de vue)

*Prédiction des symptômes à la naissance.*

Lorsque l'IRM cérébrale était normale le risque diminuait à 33,3% (5/15) (Tableau B2). En l'absence de signes cérébraux aux échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre le risque restait le même qu'à la fin du 2<sup>ème</sup> trimestre (47,6% n=10/21) (Tableau B3). Les faux positifs de l'IRM (30%) correspondaient dans 2/3 cas à des hypersignaux de la substance blanche (grade 2 (n=1), grade 3 (n=1)). Les faux positifs de l'échographie (n=2) correspondaient à des images en candélabre (n=1) et à un cloisonnement de ventricule (n=1). Les vrais-positifs de l'IRM (VPP=70%, 7/10) étaient des grades 2 (n=4), 3 (n=2), 4 (n=1).

*Prédiction des séquelles modérées à sévères.*

Que l'IRM soit normale ou anormale le risque de séquelles modérées à sévères était sensiblement le même : 27% (3/11) et 33% (3/9 : grades 2 (n=2) et 3 (n=1)) respectivement (Tableau B2).

Concernant les faux négatifs de l'IRM, les 3 cas avaient une hyperéchogénicité intestinale au 2<sup>ème</sup> trimestre, des plaquettes fœtales > 114 G/L, des échographies cérébrales normales au 3<sup>ème</sup> trimestre. Le 1<sup>er</sup> cas a présenté un déficit auditif bilatéral profond à la naissance puis un retard des acquisitions psychomotrices. Le 2<sup>ème</sup> a présenté une cophose unilatérale à la

naissance puis un déficit vestibulaire. Le 3<sup>ème</sup> était asymptomatique à la naissance mais a développé un déficit auditif unilatéral modéré et un déficit vestibulaire bilatéral.

Les faux positifs de l'IRM (67%) correspondaient dans deux tiers des cas à des hypersignaux de la substance blanche (grade 2 (n=3), grade 3 (n=1)) et dans 2/6 cas à un grade 4.

Les faux-positifs de l'échographie (75%, 3/4) avaient une ventriculomégalie à 12 mm (n=1), des images en candélabre (n=1), un cloisonnement de ventricule (n=1).

**Tableau B5. Description des anomalies extracérébrales dans le groupe Extracérébral (n=25 nouveaux)**

VPP : Valeur prédictive positive ; HEI : hyperéchogénicité intestinale ; SMG : splénomégalie, HMG : hépatomégalie, RCIU : retard de croissance intra utérin, PF : plaquettes fœtales

<sup>a</sup> Hyperéchogénicité intestinale était définie comme un signal équivalent ou supérieur à celui de l'os.

<sup>b</sup> Biométries de rate selon Schmidt(35).

<sup>c</sup> Mesure para sagittale du foie selon Vintzileos et al(36). Une mesure > 40 mm au 2<sup>ème</sup> trimestre était considéré comme une hépatomégalie.

<sup>d</sup> La placentomégalie était définie comme une épaisseur de placenta > 40 mm (38).

	HEI <sup>a</sup>	SMG <sup>b</sup>	HMG <sup>c</sup>	RCIU	Ascite	PMG <sup>d</sup>	PF <114 G/L	Oligo- amnios
<b>Fœtus présentant le signe %(n)</b>	84% (21/25)	32% (8/25)	32% (8/25)	8% (2/25)	4% (1/25)	16% (4/25)	36% (9/25)	8% (2/25)
<b>Signe isolé sur les échographies</b>	43% (9/21)	0% (0/8)	0% (0/8)	0% (0/2)	0% (0/1)	0% (0/4)	11% (1/9)	0% (0/2)
<b>VPP pour les symptômes à la naissance</b>	48% (10/21)	50% (4/8)	50% (4/8)	50% (1/2)	100% (1/1)	25% (1/4)	67% (6/9)	50% (1/2)
<b>Enfants dont le suivi à long terme est disponible (n= 20)</b>	16	7	7	2	0	3	7	2
<b>VPP pour les séquelles</b>								
<i>Toutes</i>	44% (7/16)	43% (3/7)	57% (4/7)	0	0	0	14% (1/7)	100% (2/2)
<i>Légères</i>	19% (3/16)	29% (2/7)	29% (2/7)	0	0	0	0	0
<i>Modérées à sévères</i>	25% (4/16)	14% (1/7)	29% (2/7)	0	0	0	14% (1/7)	100% (2/2)

*c) Issue post natale des fœtus ayant une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre cérébrale*

Parmi les 62 fœtus infectés au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, 9 avaient une E2<sup>ème</sup>T cérébrale (14,5%). Une IMG a été réalisée dans la moitié des cas (4/9), 2/5 (40%) des nouveau-nés étaient symptomatiques à la naissance, et 0/3 ont présenté des séquelles (Tableau B2 et B3).

1/5 cas avait une hyperéchogénicité périventriculaire sur les échographies du 2<sup>ème</sup> trimestre qui a disparu au 3<sup>ème</sup> trimestre (IRM et échographie cérébrales normales). Ce cas était asymptomatique à la naissance et a ensuite été perdu de vue.

3/5 avaient au 2<sup>ème</sup> trimestre des images de cloisonnements ventriculaires dont 2 associés à une hyperéchogénicité périventriculaire. Ces 3 cas étaient classés grade 4 à l'IRM. A la naissance, 2/3 étaient considérés comme symptomatiques du fait de la persistance de ces anomalies sur l'imagerie post natale, 1 a ensuite été perdu de vue et l'autre était asymptomatique à 27 mois. Le 3<sup>ème</sup> cas était asymptomatique à la naissance et à long terme (31 mois)

1/5 cas avait des images de cloisonnement ventriculaire et en candélabre au cours du suivi échographique. Ce cloisonnement n'était pas visible sur l'IRM et celle-ci était classée grade 2. Ce nouveau-né était asymptomatique à la naissance et au long cours (24 mois).

#### *d) Interruptions médicales de grossesse*

Une IMG a été réalisée chez 9,7% (6/62) des fœtus infectés au 1<sup>er</sup> trimestre.

1 fœtus avait une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Normale, une échographie cérébrale dans la semaine précédant l'IRM considérée comme normale et des anomalies de la gyration à l'IRM. Ces lésions ont été retrouvées à l'examen neurofœpathologique.

1 fœtus avait une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale, une échographie cérébrale dans la semaine précédant l'IRM considérée comme normale et une microcéphalie associée à des hypersignaux diffus à l'IRM. L'examen neurofœpathologique était en faveur d'une atteinte multi-viscérale, et d'une astroglie sévère de la substance blanche.

4 fœtus avaient une évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Cérébrale. 1 cas était classé grade 4 à l'IRM et l'examen neurofœpathologique a conclu à une encéphalite à CMV. Les 3 autres cas étaient classés grade 5 avec des anomalies de la gyration. Les examens neurofœpathologiques ont tous retrouvés des lésions de polymicrogyrie.

**Tableau B4. Prédiction des symptômes à la naissance et des séquelles modérées à sévères en fonction de l'évaluation fœtale.**

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPn : valeur prédictive négative ; IRM Imagerie par résonance magnétique.

		Évaluation fœtale	Se	Sp	PPV	NPV
<b>Prédiction des symptômes à la naissance (n=62)</b>	<b>Évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Normale</b>	Seule (normale vs anormale)	67%	54%	47%	73%
		+ IRM (normale vs ≥ grade 2)	57%	74%	44%	82%
		+ Signes cérébraux aux échographies du 3 <sup>ème</sup> trimestre	43%	95%	75%	82%
	<b>Évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale</b>	Seule	63%	59%	48%	73%
		+ IRM (normale vs ≥ grade 2)	58%	77%	70%	67%
		+ Signes cérébraux aux échographies du 3 <sup>ème</sup> trimestre	17%	85%	50%	52%
<b>Prédiction des séquelles modérées à sévères (n=40)</b>	<b>Évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Normale</b>	Seule (normale vs anormale)	67%	45%	26%	82%
		+ IRM (normale vs ≥ grade 2)	100%	86%	60%	100%
		+ Signes cérébraux aux échographies du 3 <sup>ème</sup> trimestre	67%	93%	67%	93%
	<b>Évaluation du 2<sup>ème</sup> trimestre Extracérébrale</b>	Seule	67%	50%	30%	82%
		+ IRM (normale vs ≥ grade 2)	50%	57%	33%	73%
		+ Signes cérébraux aux échographies du 3 <sup>ème</sup> trimestre	17%	79%	25%	69%

### 3. Conclusion de l'étude

Nous avons réalisé une étude longitudinale, standardisée de tous les fœtus ayant eu un diagnostic d'infection congénitale à CMV après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre.

#### a) Principales constatations

Le suivi au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre était normal pour 43,5% des fœtus, et en faveur d'une atteinte extracérébrale et cérébrale dans 42% et 14,5% respectivement.

Lorsque le suivi au 2<sup>ème</sup> trimestre et l'IRM réalisée à un terme médian de 32 SA étaient normaux, la valeur prédictive négative pour le risque de séquelles modérées à sévères était de 100%. Seul persistait un risque séquellaire de 16,7% de déficit auditif unilatéral. Deux tiers des vrais positifs étaient des grades 4 et tous les faux positifs des grades 2.

Après constatation d'anomalies cérébrales sur les échographies du 2<sup>ème</sup> trimestre, la moitié des couples ont demandé une IMG. Lorsque l'IRM fœtale avait conclu à un grade 5, les examens neurofoetopathologiques ont tous retrouvés des lésions de polymicrogyrie. Ces anomalies cérébrales structurelles n'étaient pas retrouvées après IMG pour lésion de grade 4.

Lorsqu'une atteinte extracérébrale était diagnostiquée au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre, la moitié des enfants étaient symptomatiques à la naissance et un tiers présentaient des séquelles modérées à sévères. Dans ce groupe, les VPP et VPN de l'IRM pour ce type de séquelles étaient de 33% et 73% respectivement. Les vrais positifs de l'IRM étaient des grades 2-3 et deux tiers des faux positifs étaient aussi des grades 2-3.

Les VPN des échographies du 3<sup>ème</sup> trimestre pour les risques de symptômes à la naissance et pour le risque de séquelles était moins bonne qu'avec l'IRM cérébrale. Les faux positifs de l'échographie étaient essentiellement les images en candélabre.

#### b) Interprétations de ces résultats

Les hypersignaux de la substance blanche (grades 2 et 3) ne semblent pas prédictifs des séquelles modérées à sévères ni des symptômes à la naissance.

La définition même de l'hypersignal est contestable puisque dans 21% des cas nos radiologues avaient conclu de façon différente sur leur présence ou non. Cette subjectivité dans l'appréciation de la substance blanche ne semble pas dépendante du niveau d'expertise puisqu'elle était retrouvée dans les mêmes proportions dans l'étude de Cannie et al. (discordance de 22,6% entre radiologues)(18). Afin de clarifier la valeur prédictive de ces hypersignaux dans l'infection congénitale à CMV il faudrait utiliser des séquences IRM spécifiques permettant, à partir de région d'intérêt (ROI), une caractérisation objective et reproductible du signal.

Les anomalies IRM qui grèvent le pronostic sont essentiellement les anomalies cérébrales structurales puisqu'en leurs présences des lésions de polymicrogyrie sont retrouvées à l'examen neurofoetopathologique.

Dans cette population de fœtus infectés au 1<sup>er</sup> trimestre, déjà à haut risque de séquelles (30%), la présence de signes extracérébraux doit être systématiquement recherché de façon répétée et standardisée pendant tout le 2<sup>ème</sup> trimestre. La détection de ces signes est accessible à tout échographiste à condition d'être traqués et non banalisés. Les patientes devraient être suivies en échographie dès 15-17 SA puisque ces signes sont fugaces et ont disparu chez 40% des fœtus au 3<sup>ème</sup> trimestre. Leur absence pendant le 2<sup>ème</sup> trimestre, suivi d'une IRM normale permettrait pourtant de donner un conseil prénatal complètement rassurant : aucune séquelle modérée à sévère.

## Conclusion

L'objectif de ce travail était d'établir, en prénatal, le pronostic de l'infection congénitale à CMV après primo-infection maternelle.

Il a été montré que les séquelles à long terme, après primo-infection maternelle, n'étaient présentes que chez les enfants infectés lors du 1<sup>er</sup> trimestre et que le pronostic de ces fœtus pouvait être affiné grâce à une combinaison d'examens disponibles en prénatal.

Dans la première partie de ce travail, il a été rapporté un risque de séquelles neurologiques et/ou auditives de 32,4% après primo-infection maternelle du 1<sup>er</sup> trimestre et de 0% lorsqu'elle avait lieu au deuxième ou troisième trimestre.

La revue de la littérature effectuée a pourtant mis en évidence des études (27–29) rapportant des cas de séquelles après primo-infection maternelle au-delà de 14 SA. Il est possible que ces études aient présenté certaines limites. Parmi celles-ci il a été relevé que les effectifs de ces cohortes étaient faibles, l'évaluation virologique du terme de contamination ne reposait pas systématiquement sur les tests d'avidité des IgG, le statut des enfants au-delà de la naissance n'était pas toujours rapporté et que la présence ou non d'une otite moyenne aigüe en présence d'un examen audiolinguistique anormal n'était pas systématiquement précisé.

Notre étude porte sur la plus grande cohorte d'enfants nés infectés à ce jour et l'ensemble de ces éléments virologiques et cliniques ont été pris en compte avec précision. Les limites de notre étude étaient : un suivi médian de seulement 24 mois et l'absence de groupe contrôle qui aurait permis de vérifier que toutes les séquelles rapportées étaient bien imputables à l'infection congénitale à CMV.

Dans la deuxième partie de ce travail nous avons montré qu'avec un suivi anténatal comprenant des échographies itératives régulières débutées dès le début du 2<sup>ème</sup> trimestre, une évaluation du taux de plaquettes sur sang fœtal, une IRM prénatale, le pronostic de ces fœtus à haut risque de séquelles pouvait être affiné.

Lorsque l'ensemble de ces examens était normal, le risque de séquelles modérées à sévères était de 0%.

Notre étude est la première à n'inclure que les infections congénitales après primo-infection maternelle à risque de séquelles, celles du 1<sup>er</sup> trimestre. De plus, nous avons étudié non seulement l'issue fœtale à la naissance mais aussi au-delà avec un suivi médian de 29 mois.



Enfin, notre évaluation fœtale reposait sur l'ensemble des examens pronostiques disponibles en anténatal : l'échographie, la PSF et l'IRM.

Notre étude présentait cependant quelques limites. D'abord, 49/62 patientes ont reçu en anténatal un traitement par Valaciclovir dans le cadre d'un protocole de recherche visant à diminuer les symptômes à la naissance. L'effet de cette thérapie fœtale n'a pas été spécifiquement étudié dans notre étude mais nous pouvons imaginer que le nombre d'enfants symptomatiques à la naissance et/ou présentant des séquelles aurait pu être plus important en l'absence de ce traitement. De même, tous les cas d'IMG n'ayant pas eu d'autopsie (par souhait parental) ont été exclus. Le nombre de forme sévère de CMV est donc vraisemblablement sous-estimé dans notre cohorte. Enfin, les données ont été analysées rétrospectivement et sans groupe contrôle.

Les femmes enceintes devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage du CMV par une sérologie à la fin du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Les femmes séronégatives pourraient alors être rassurées quant au risque de contamination pendant le reste de leur grossesse puisque seules les infections avant 14 SA sont pourvoyeuses de séquelles. Les femmes qui ont présenté une séroconversion pourraient être adressées dans un centre de référence et bénéficier d'un conseil prénatal avisé qui reposerait sur une évaluation fœtale complète et standardisée. Il reste cependant les cas des patientes déjà immunisées avant la grossesse qui pourraient présenter une infection non primaire.

Notre travail s'est intéressé uniquement au cas de primo-infection maternelle. Bien que le risque de contamination fœtale soit moins élevé après réactivation du virus, le risque de séquelles est tout aussi élevé qu'après primo-infection. Des études s'intéressant spécifiquement aux infections secondaires sont donc nécessaires afin de compléter ce travail d'évaluation pronostique de l'infection congénitale à CMV.

## Bibliographie

1. Leruez-Ville M, Magny J-F, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussi eres L, et al. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva. *Clin Infect Dis.* 1 ao t 2017;65(3):398-404.
2. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* janv 2017;38:97-107.
3. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Reviews in Medical Virology* juill 2007
4. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* ao t 2013;33(8):751-8.
5. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol.* avr 2011;50(4):303-7.
6. Enders G, Daiminger A, B ader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* nov 2011;52(3):244-6.
7. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG.* juin 2008;115(7):830-5.
8. Puhakka L, Lappalainen M, L onnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, et al. The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc.* juill 2019
9. Barkai G, Ari-Even Roth D, Barzilai A, Tepperberg-Oikawa M, Mendelson E, Hildesheimer M, et al. Universal neonatal cytomegalovirus screening using saliva – Report of clinical experience. *Journal of Clinical Virology* ao t 2014
10. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* oct 2007;17(5):355-63.
11. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn.* avr 2017;37(4):389-98.
12. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* juin 2000;95(6 Pt 1):881-8.
13. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* ao t 2008;28(8):753-8.
14. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J-M, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG.* sept 2007;114(9):1113-21.
15. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* avr 2008;
16. Simonazzi G, Curti A, Murano P, Cervi F, Contoli M, Lazzarotto T, et al. Congenital

cytomegalovirus infection and small for gestational age infants. *Prenat Diagn.* août 2014;34(8):765-9.

17. Goncé A, Marcos MA, Borrell A, López M, Nadal A, Figueras F, et al. Maternal IgM antibody status in confirmed fetal cytomegalovirus infection detected by sonographic signs. *Prenat Diagn.* sept 2012;32(9):817-21.

18. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, De Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol.* 17 mars 2016;

19. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG.* juin 2008;115(7):823-9.

20. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology.* mai 2010;255(2):613-21.

21. Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, Tepperberg-Dikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* déc 2010;36(6):709-17.

22. Romanelli RM de C, Magny JF, Jacquemard F. Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis.* févr 2008;12(1):38-43.

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

24. Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG.* mars 2011;118(4):448-56.

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

26. Dreux S, Rousseau T, Gerber S, Col J-Y, Dommergues M, Muller F. Fetal serum beta2-microglobulin as a marker for fetal infectious diseases. *Prenat Diagn.* mai 2006;26(5):471-4.

27. Lipitz S, Yinon Y, Malinger G, Yagel S, Levit L, Hoffman C, et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2013;41(5):508-14.

28. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* févr 2006;35(2):216-20.

29. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics.* déc 2008;122(6):e1123-1127.

30. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua J-M, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS® cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: Determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *Journal of Clinical Virology* févr 2013

31. Delforge ML, Desomberg L, Montesinos I. Evaluation of the new LIAISON® CMV IgG, IgM and IgG Avidity II assays. *Journal of Clinical Virology.* nov 2015

32. Ginkel AP, Bruijning-Verhagen PC, Uiterwaal CSP, Ent C van der, Smit H, Hoog ML de. Acute Otitis Media During Infancy. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* mars 2017

33. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny J-F, Couderc S, et al. In utero

treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* oct 2016;215(4):462.e1-462.e10.

34. Faure-Bardon V, Magny J-F, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte A-M, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus (cCMV) following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis.* 31 déc 2018;

35. Schmidt. Sonographic measurements of the fetal spleen: clinical implications. -1985 - *Journal of Ultrasound in Medicine - Wiley Online Library*

36. Vintzileos. Fetal liver ultrasound measurements during normal pregnancy. *Obstetrics and gynecology* Volume: 66 Issue 4 (1985) ISSN: 0029-7844

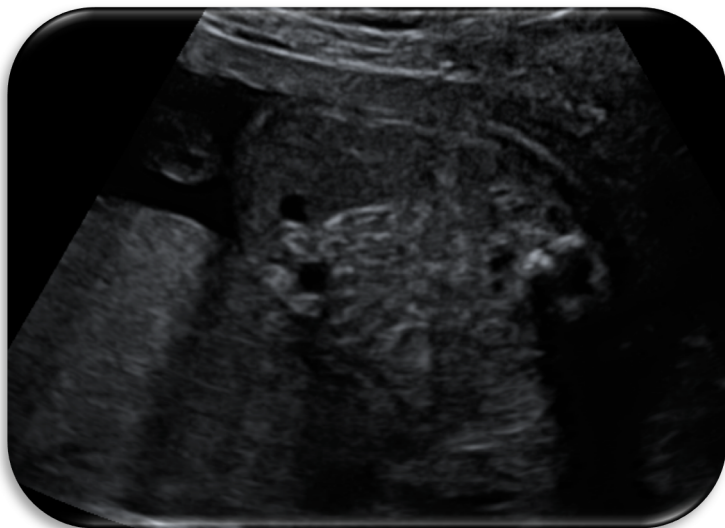
37. Dombrowski MP, Wolfe HM, Saleh A, Evans MI, O'Brien J. The sonographically thick placenta: a predictor of increased perinatal morbidity and mortality. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* juill 1992

38. Grannum PA. Ultrasound examination of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol* 1983;10: 459-73.

## Annexes

### Annexe 1 : Iconographie échographique

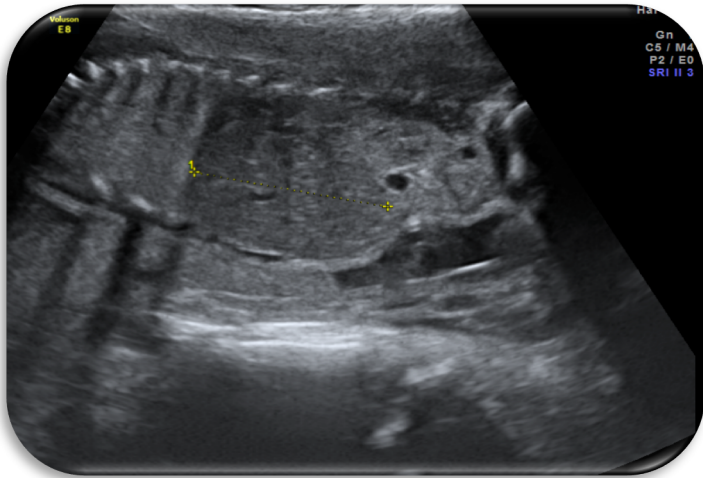
#### Hyperéchogénéicité intestinale



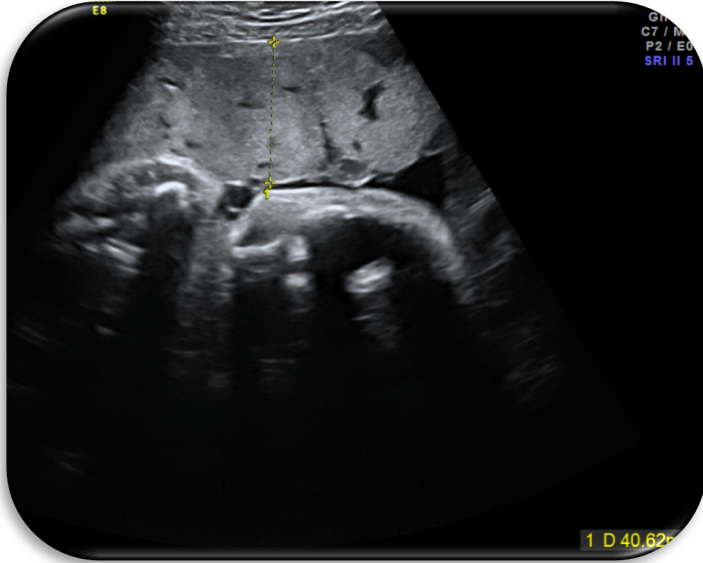
#### Splénomégalie et ascite foétale



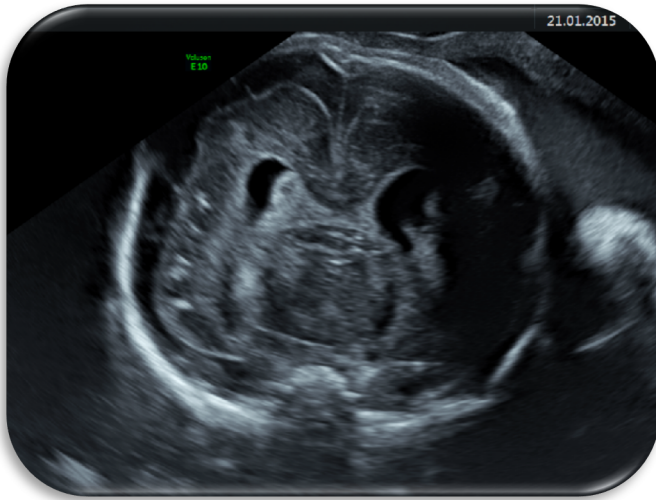
Hépatomégalie



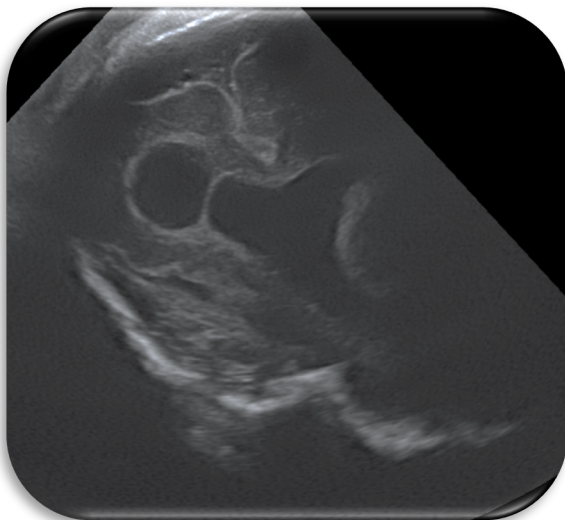
Placentomégalie



Signes cérébraux sévères : élargissement des espaces péricérébraux, asymétrie d'operculation de la vallée sylvienne, hyperéchogénicité périventriculaire bilatérale avec extension à la substance blanche, calcifications disséminées dans le parenchyme



Septation de la corne occipitale



## Annexe 2. Iconographie IRM

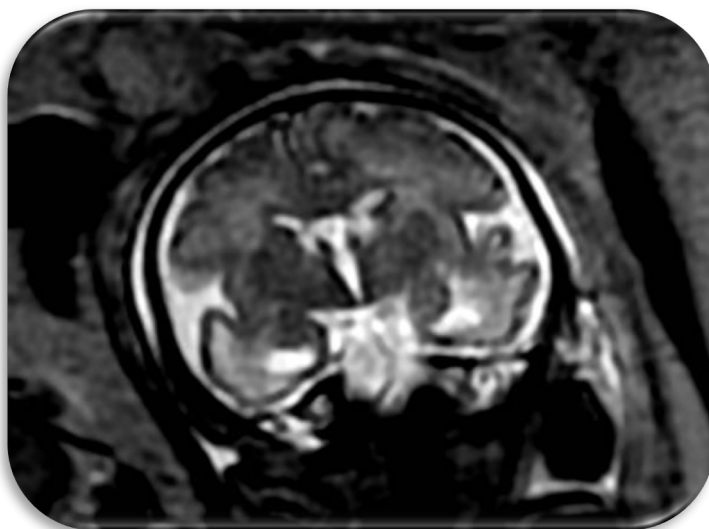
### Classification des images IRM selon Cannie et *al.*(18)

**Grade 1** : IRM normale

**Grade 2** : hypersignal de la substance blanche dans la région frontale ou pariéto-occipitale



**Grade 3** : hypersignal de la substance blanche dans la région temporale

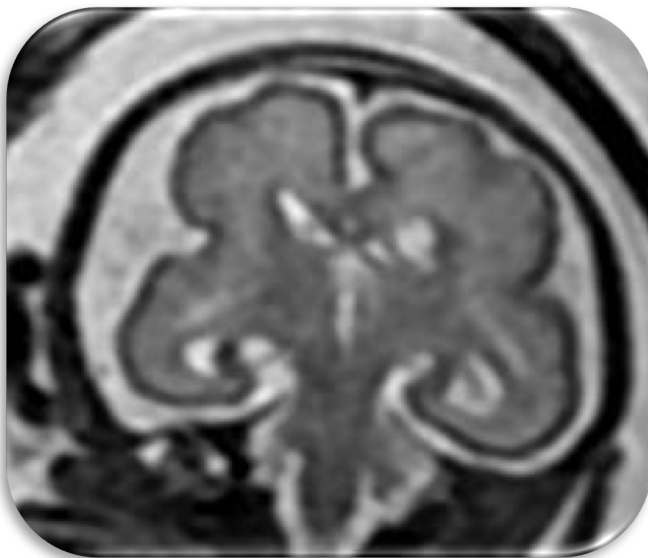




**Grade 4** : présence de kystes/ septations dans la région temporale



**Grade 5** : anomalie de la gyration et/ou hypoplasie cérébelleuse, et/ou microcéphalie  
Ici : anomalie de la gyration



## Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy

Valentine Faure-Bardon,<sup>1,2</sup> Jean-François Magny,<sup>1,3</sup> Marine Parodi,<sup>4</sup> Sophie Couderc,<sup>5</sup> Patricia Garcia,<sup>6</sup> Anne-Marie Malliotte,<sup>7</sup> Melinda Benard,<sup>8</sup> Didier Pinquiel,<sup>9</sup> Dominique Astruc,<sup>10</sup> Hugues Patural,<sup>11</sup> Patrick Pladys,<sup>12</sup> Sophie Parat,<sup>13</sup> Bernard Guillouis,<sup>14,15</sup> Arnelie Garenne,<sup>16</sup> Laurence Bussières,<sup>1,17</sup> Tiffany Guillemlot,<sup>1,18</sup> Julien Stimmemann,<sup>1,2</sup> Idr Ghout,<sup>15,18</sup> Yves Ville,<sup>1,2</sup> and Marianne Lereux-Ville<sup>1,18</sup>

<sup>1</sup>Equipe d'Accueil 73-28, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité; <sup>2</sup>Maternity; <sup>3</sup>Neonatal Intensive Care Unit; and <sup>4</sup>Otology Department, Assistance Publique de Paris, Hôpital Necker-E.M, Paris; <sup>5</sup>Maternity, Hôpital Intercommunal Poissy-Saint Germain; <sup>6</sup>Neonatology and Intensive Care Department, Assistance Publique de Marseille, Hôpital La Conception, Marseille; <sup>7</sup>Neonatal Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire Nîmes, Hôpital L'Archet; <sup>8</sup>Department of Neonatology, Toulouse University Hospital; <sup>9</sup>Department of Neonatology, Rouen University Hospital; <sup>10</sup>Department of Neonatology, Strasbourg University Hospital; <sup>11</sup>Neonatal Intensive Care Unit, University Hospital, Saint-Etienne; <sup>12</sup>Pediatric Department, Neonatology, Centre Hospitalier Universitaire Rennes and Centre d'Investigation Clinique 1414; <sup>13</sup>Maternity, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Cochin, Paris; <sup>14</sup>Department of Neonatology, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, and <sup>15</sup>Medical School, Université Caen Normandie; <sup>16</sup>Brest, Neonatal and Pediatric Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Régional Universitaire; <sup>17</sup>Clinical Research Unit, AP-HP, Hôpital Necker-E.M, and <sup>18</sup>Virology Laboratory, Reference Laboratory for Cytomegalovirus Infections, AP-HP, Hôpital Necker-E.M, Paris; <sup>19</sup>Unité de Recherche Clinique et Département de Santé Publique, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne, and <sup>20</sup>University Versailles-Saint-Quentin, Unité Mixte de recherche S 1168, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, Montigny, France.

**Background.** The known relationship between the gestational age at maternal primary infection and the outcome of congenital CMV is based on small, retrospective studies conducted between 1980 and 2011. They reported that 32% and 15% of cases had sequelae following a maternal primary infection in the first and second or the third trimester, respectively. We aimed to revisit this relationship prospectively between 2011 and 2017, using accurate virological tools.

**Methods.** We collected data on women with a primary infection and an infected child aged at least 1 year at the time of analysis. An accurate determination of the timing of the primary infection was based upon serial measurements of immunoglobulin (Ig) M and IgG and on IgG avidity in sera collected at each trimester. The case outcome was assessed according to a structured follow-up between birth and 48 months.

**Results.** We included 255 women and their 260 fetuses/neonates. The dating of the maternal infection was prospective in 86% of cases and retrospective in 14%. At a median follow-up of 24 months, the proportion of sensorineural hearing loss and/or neurologic sequelae were 32.4% (95% confidence interval [CI] 23.72–42.09) after a maternal primary infection in the first trimester, 0 (95% CI 0–6.49) after an infection in the second trimester, and 0 (95% CI 0–11.95) after an infection in the third trimester ( $P < .0001$ ).

**Conclusions.** These results suggest that a cytomegalovirus infection can be severe only when the virus hits the fetus in the embryonic or early fetal period. Recent guidelines recommend auditory follow-ups for at least 5 years for all infected children. This raises parental anxiety and generates significant costs. We suggest that auditory and specialized neurologic follow-ups may be recommended only in cases of a maternal infection in the first trimester.

**Keywords.** cytomegalovirus; congenital; first trimester; outcome.

Human cytomegalovirus (CMV) is the most prevalent cause of congenital infections and a major cause of neurological disabilities, with a worldwide prevalence of 7 cases per 1000 live births [1]. Of infected neonates, 20% endure long-term sequelae [2]. The current knowledge of the relationship between the gestational age at a maternal primary infection and the risk of long-term sequelae in congenital CMV (cCMV) infections suggests an increased risk in the first trimester, but with similar sequelae

in 6 to 15% of neonates infected in the second or third trimester. A maternal CMV primary infection is usually asymptomatic or has non-specific symptoms, and determining its timing relies on serological investigation. Our knowledge of the impact of the gestational age at a maternal primary CMV infection on the outcome rests on cases diagnosed between 1980 and the early 2000s [3–8]. At that time, the accurate serological determination of the timing of a silent primary CMV infection was difficult, because immunoglobulin G (IgG) avidity assays were either not available or in the early stage of development. We therefore assessed the association between gestational age at a maternal primary infection and outcomes in a large recent cohort that includes cCMV cases between 2011 and 2017. The timing of maternal infections were accurately determined using recent serological tools and a standardized algorithm.

Received 11 September 2018; editorial decision 19 November 2018; accepted 27 December 2018; published online December 31, 2018.

Correspondence: M. Lereux-Ville, Hôpital Necker-E.M., Virology Laboratory, 149 Rue de Sévres, 75015 Paris, France (marianne.lereux@nck.aphp.fr).

Clinical Infectious Diseases® 2018;XX(X):1–7

© The Author(s) 2018. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail: journals.permissions@oup.com. DOI: 10.1093/cid/ciy1128

We show that sequelae at a median of 2 years of age are confined solely to cCMVs following maternal primary infections in the first trimester of pregnancy. This is reminiscent of the risks associated with congenital rubella [9], although the prevalence of long-term sequelae is lower with cCMV. However, if congenital rubella holds a higher individual risk, the community burden of cCMV is higher, because of its higher prevalence [10].

## POPULATION AND METHODS

### Population

Pairs of women and fetuses/neonates were included when the maternal infection could accurately be dated in the first, second, or third trimester. All children included were at least 1 year old; they were fully investigated and were characterized as either symptomatic or asymptomatic.

The cohort was built by pooling 3 different studies of cCMV cases between 2011 and 2017: the Cymeval II [11], Cymepedia [12], and BiocCMV studies (Supplementary Table S1). Ethics committees approved the 3 studies (2011-001610-34; 2013-A00213-42; 2016-14024), and written informed consent was obtained before inclusion.

These studies are registered in the clinicaltrials.gov website as NCT01923636 (Cymepedia), NCT01651585 (Cymeval II), and NCT03090841 (BiocCMV).

### METHODS

Definitions of a symptomatic neonate and of severe or non-severe cases after the termination of pregnancy are given in the Supplementary Data.

### Determination of the Timing of Maternal Primary Cytomegalovirus Infection

The serological assessments were centralized in the Necker Reference laboratory. CMV serology testing is not mandatory, but is often offered to pregnant women at 12 weeks in France; systematic serology in the second and third trimesters are less often done. Most of our cases had routine serology. In cases diagnosed only at birth, maternal serology results were obtained retrospectively on stored sera. In France, serum samples are systematically collected in the first and third trimesters of pregnancy for various serology tests. Moreover, women seronegative for toxoplasmosis (70% of the pregnant population) are tested monthly. All sera are stored for 1 year and can easily be tested retrospectively.

CMV IgG and IgM antibodies were determined with LIAISON XL CMV IgG II and IgM on Diasorin (Antony, France). IgG avidity was measured by LIAISON CMV IgG Avidity II and/or by VIDAS CMV IgG avidity II (BioMérieux, Marcy L'Etoile, France): both assays have high sensitivities to detect primary infections [13, 14].

The algorithm for CMV serology interpretation is in Figure 1. For all cases included in this study, maternal serum was tested in the first trimester. Cases with high IgG avidity in the first trimester were considered as non-primary infections and were excluded from the study. Cases with seroconversion and/or positive IgG, positive IgM, and low or intermediate IgG avidity in first trimester sera were considered as primary infections in the first trimester. Cases with negative IgG and IgM levels in the first trimester (at 12 to 14 weeks) were classified in either the second or third trimester groups, depending on the date of seroconversion. Seroconversion timing was established by testing consecutive monthly sera, when available. When not available, the determination of the onset of

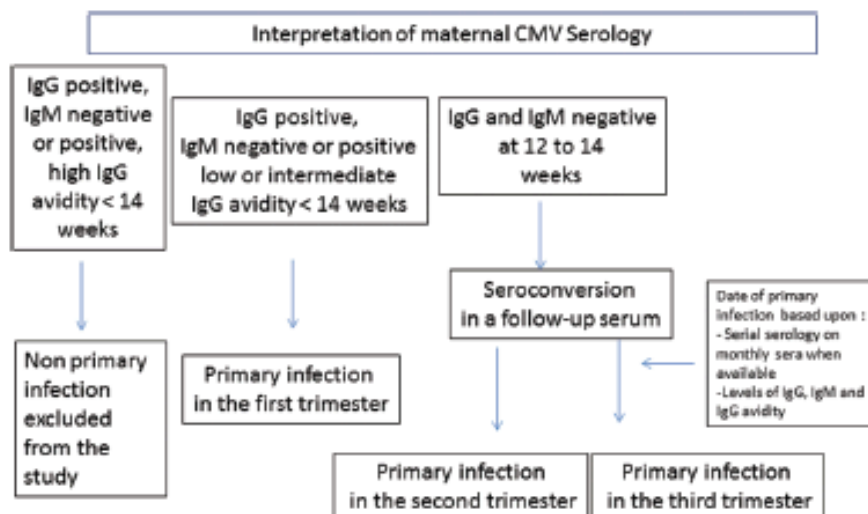


Figure 1. Algorithm for the determination of the timing of maternal infection. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; Ig, immunoglobulin.

the primary infection was based on IgG and IgM levels (high IgM levels with low or negative IgG levels are in favor of very recent primary infections) or avidity values (avidity below 10% is consistent with infection onset within the past 3 weeks) [12].

#### Follow-up Protocol

All infected children were followed with the same protocol, including visits at 4, 12, 18, 24, 36, and 48 months of age (Supplementary Figure S1). Clinical examination was standardized, assessing motor, cognitive, speech, and psychological development according to age. Each of these categories was graded between 1 and 4, where grade 1 was normal for age, grade 2 was slightly below normal, and grades 3 and 4 were considered as neurological sequelae. Audiological assessments and the presence of otitis media were recorded at each visit. Auditory brainstem responses were measured or audiology was done, depending on the child's age. Conductive sensorineural hearing loss (SNHL) with the presence of otitis media with effusion was considered non-interpretable and the testing was repeated 4 to 6 months later, after otitis healing. Tympanostomy tubes were placed when indicated. Hearing was considered normal if the child could hear a stimulus of between 0 and 20 dB. SNHL was mild, moderate, severe, and profound for the detection of sound within 21 to 30 dB, 31 to 60 dB, 61 to 90 dB, and  $\geq 91$  dB, respectively.

Vestibular functions were assessed in children with SNHL and/or delayed walking [15] (see Supplementary Material).

A review of the literature is available in Supplementary Table S2 [4–8].

#### Statistical Analysis

Between-group comparisons were done with Fischer exact tests. Follow-up was compared between groups by the Kruskal-Wallis test, and Clopper-Pearson methods were used to estimate the 95% exact confidence intervals. Only *P* values < .05 were considered as significant.

## RESULTS

#### Description of the Population

In 86% (224/260) of cases, the maternal primary infection was known prenatally because serology was performed prospectively at the woman's request (91%) or because of fetal ultrasound features (9%). CMV fetal infections were diagnosed by positive PCRs in amniotic fluid in 56% (146/260) of the cases. In 14% of the cases (36/260), CMV infections were diagnosed only postnatally and because of neonatal symptoms: mainly, the infant being small for their gestational age (SGA). The diagnosis was made postnatally in 12.6% (16/126), 10% (7/72), and 36% (13/36) of the 234 live-born neonates infected following maternal infections in the first, second, and third trimesters, respectively. A cCMV infection followed the maternal primary infection in the first, second, and third trimester in 58% (152/260), 28% (72/260), and 14% (36/260) of cases, respectively. A flowchart of the study is available in Figure 2.

All but 1 of the 26 cases with termination of pregnancy were severe cases, and all followed a maternal primary infection in the first trimester. The median follow-up duration was 24 months, and was similar for each group. The proportion of children followed for at least 24 months were 57%, 61%, and 56% of those with an infection in the first, second, and third trimester, respectively. Of 234 children, 19 (8%) were lost to follow-up.

#### Clinical Neonatal Status, According to Gestational Age at Maternal Primary Infection

SGA infants under the 10th percentile were found in 14%, 19%, and 36% of neonates infected after maternal infection in the first, second, and third trimester, respectively (Table 1). Being SGA accounted for all symptoms recorded in babies infected in the third trimester. Cases only diagnosed postnatally (mainly because of being SGA) were more frequent in the third trimester than in the total population. When the analysis was done after retrieving the 36 cases diagnosed postnatally, the proportions of SGA infants were 11% (12/110), 12% (8/65), and 17% (4/23) across the first, second, and third trimesters, respectively.

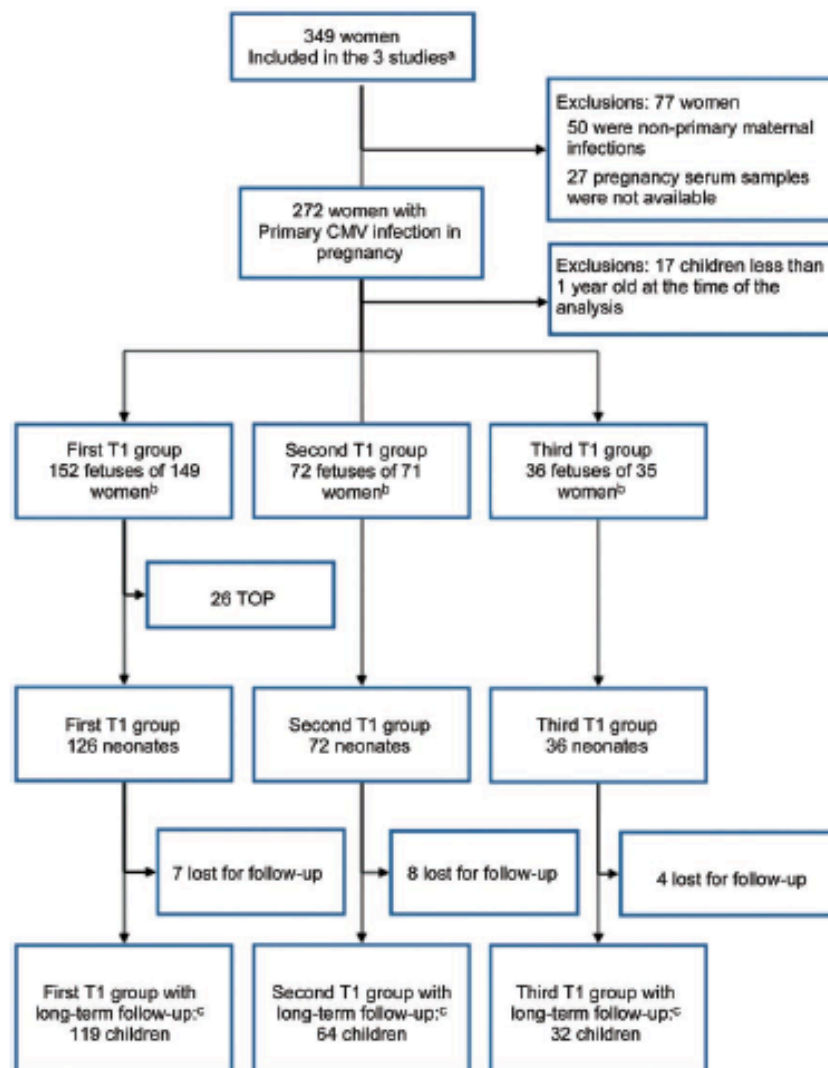
SNHL at birth was found only in the first-trimester group. It was bilateral in 8 neonates: profound in 6, severe in 1, and moderate in 1. It was unilateral in 15 neonates: profound in 8, severe in 5, and moderate in 2.

#### Sequelae at Follow-up, According to Gestational Age at Maternal Primary Infection

Among the 215 children with follow-ups, 23 had moderate SNHL at the last visit, but in a well-documented context of acute or chronic otitis media (Table 2). The audiological tests for these children were reported as uninterpretable. SNHL without otitis media (interpretable test) was reported in 30 children: 16% (30/192) of all children and 27% (30/108) of children infected after a maternal infection in the first trimester. Late-onset SNHL was found in 7/169 children (4%; 169 = 192 minus 23 children already known to have SNHL at birth), and was always unilateral. Late onset was diagnosed at 4-month, 12-month, and 18-month visits in 3, 3, and 1 children, respectively, all of which were in the first-trimester group, with an incidence of 7/85 (8.2%; 85 = 108 minus 23 children with SNHL at birth) in this group. There were 8 children diagnosed with profound bilateral SNHL and 22 children with unilateral SNHL: 13 profound, 5 severe, and 4 moderate. Neurological sequelae were recorded in 15 children (see Table 2).

All SNHL and neurological sequelae occurred in children infected after a maternal primary infection in the first trimester (see maternal serologies in Supplementary Table S3). The risk of neurological sequelae and/or SNHL was significantly linked to the first trimester.

Among the 180 children with no SNHL and no neurological sequelae, 16 (8.8%) had a mild motor or speech delay recorded. The frequency of these borderline delays were not significantly



**Figure 2.** Flowchart of the study. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; T1, trimester of infection; TOP, termination of pregnancy. <sup>a</sup>Cymeval II, Cymepedia, and BlocCMV studies. Among the 349 women/fetuses/neonates included in the Cymeval II, Cymepedia, and BlocCMV studies, 260 fetuses/neonates of 255 women met the inclusion criteria. <sup>b</sup>There were 5 twin pregnancies. The cases that were not included were 50 cases of nonprimary maternal infections, 27 cases for which pregnancy serum samples were not available to ascertain the date of seroconversion or with an uncompleted assessment at birth or at TOP, and 17 children under the age of 1 at the time of analysis. The outcome of the 260 (152+72+36) cases was 26 TOP and 234 live-born neonates (126+72+36). Among the 234 live-born babies, 215 (119+64+32) were followed for at least 2 years. <sup>c</sup>The median (interquartile range) follow-ups were 24 (16–36), 24(12–35), and 24(12–24) months in the first trimester group, second trimester group, and third trimester group, respectively. The proportions of children lost for follow-up were not different in the 3 groups ( $P = .253$ ).

different between groups, with 9.5% (8/84;  $P = .60$ ), 5% (3/64;  $P = .75$ ), and 15% (5/32;  $P = .14$ ) following maternal infections in the first, second, and third trimesters, respectively.

#### Sequelae at Follow-up in the Subgroup of Children That Were Screened at Birth

Between 2014 and 2016, 11 951 consecutive neonates were screened in our maternity wards [12]. There were 44 babies infected; among those, 21 were infected after a primary infection, and 7 of them

had been infected after a primary infection in the first trimester. At 2 years old, 28% (2/7) showed profound, unilateral SNHL. This rate of sequelae in the screened group is, therefore, similar to the rate reported for the overall population of the study.

#### DISCUSSION

This cohort of 255 women with primary infections and their 260 infected fetuses/234 infected neonates is the largest

**Table 1. Clinical Status of Infected Neonates at Birth, According to Gestational Age at Maternal Cytomegalovirus Primary Infection**

	First Trimester ( $<14$ Weeks) ( $n = 126$ )	Second Trimester ( $>14$ and $<28$ Weeks) ( $n = 72$ )	Third Trimester ( $\geq 28$ Weeks) ( $n = 36$ )	P1)	P2)
Symptomatic— $n$ (%)	41 (32.5%)	16 (22.2%)	13 (36.1%)	.168	.841
SNHL— $n$ (%)	23 (18.3%)	0	0	$<.001$	.013
Isolated SGA— $n$ (%)	11 (8.7%)	11 (15.3%)	13 (36.1%)	.240	$<.001$
Total SGA— $n$ (%)	18 (14.3%)	14 (19.4%)	13 (36.1%)	.454	.007
Other <sup>a</sup> — $n$ (%)	6 (4.8%)	3 (4.2%)	0	$>.999$	.340

For P1), the first trimester was compared to the second trimester. For P2), the first trimester was compared to the third trimester.

Abbreviations: SGA, small for gestational age; SNHL, sensorineural hearing loss.

<sup>a</sup>Other indicates 1 or more of the following: hepatosplenomegaly, palechia, retinitis, or abnormalities of laboratory results but without SNHL.

reported to date, with a thorough evaluation of symptoms at birth and of outcomes, according to the precise timing of the maternal primary infection. Among the 234 infected neonates, 126, 72, and 36 were infected after a maternal infection in the first, second, and third trimester, respectively. This overrepresentation of cases from the first trimester is due to the fact that elective CMV serology is more often requested in the first trimester of pregnancy. The main finding is that SNHL and neurological sequelae were only seen in children who were infected following a primary infection in the first trimester of pregnancy, with a risk of neurologic and/or SNHL sequelae of 32.4% in this group.

Previous reports have shown that infection in the first trimester is a risk factor for early and/or late sequelae [3, 4, 6–8]. However, they also reported neurological sequelae and SNHL in 6–15% and 1–8% of children infected following a maternal infection in the second or third trimester, respectively [3, 4, 8]. The discrepancy between our study and previous studies is unlikely to be due to size, since our study included more infected children than the most empowered previous study (Supplementary Table S2). However, other limitations of previous studies could explain this discrepancy. First, the cases included dated back to between 1980 and the early 2000s [3, 4, 6, 8], when avidity assays, which are key to dating CMV primary infections, either did not exist or their pitfalls and limitations

were not well known [16, 17]. It is, therefore, possible that the timing of maternal primary infections were wrongly assigned in some cases of these older studies. In our study, we overcame this difficulty by centralizing serology testing in 1 reference laboratory and using the same assays and the same algorithm for interpretation throughout the study period (2011–2017). The second limitation that could have impacted the results of older studies is the interpretation of audiological tests. Hearing thresholds have been reported as fluctuating from normal to abnormal and back to normal in cCMV-infected children aged less than 2 years [4]. We suspected that the occurrence of otitis media, very frequent at that age, could explain, at least partly, these fluctuations. In our study, the presence of otitis media was scrupulously reported at each hearing assessment in order to not wrongly attribute an otitis-related SNHL to cCMV. Indeed in our study, most children that presented with late-onset, moderate SNHL in the presence of otitis media had normal hearing when their hearing was reassessed after the cure of the otitis. Except in 1 instance [4], previous studies reporting the occurrence of SNHL in children infected in the second or third trimesters of pregnancy did not raise this issue.

Moreover, 8% of children belonging to all 3 trimester groups were recorded as having motor or speech skills slightly below what would be expected for their age group. The prevalences of these mild delays were not significantly different in the 3 groups

**Table 2. Sequelae at Follow-up, According to Gestational Age at Maternal Cytomegalovirus Primary Infection**

	First Trimester ( $<14$ Weeks) ( $n = 119$ )	Second Trimester ( $>14$ and $<28$ Weeks) ( $n = 64$ )	Third Trimester ( $\geq 28$ Weeks) ( $n = 32$ )	P1)	P2)
Neurologic sequelae <sup>a</sup>	15 (12.6%) 95% CI (7.23–19.64)	0 95% CI (0–5.6)	0 95% CI (0–10.89)	.007	.041
SNHL <sup>b</sup>	30/108 (27.7%) 95% CI (19.59–37.22)	0/55 (0%) 95% CI (0–6.49)	0/29 (0%) 95% CI (0–11.94)	$<.0001$	.003
Any sequelae <sup>b</sup>	35/108 (32.4%) 95% CI (23.72–42.09)	0/55 (0%) 95% CI (0–6.49)	0/29 (0%) 95% CI (0–11.95)	$<.0001$	.001

Data are  $n$  (%) or  $n/N$  (%), if missing data. For P1), the first trimester was compared to the second trimester. For P2), the first trimester was compared to the third trimester.

Abbreviations: CI, confidence interval; SNHL, Sensorineural Hearing Loss.

<sup>a</sup>There were 11 cases with vestibular disorders, 1 with severe global development retardation, 1 with arm monoplegia, 1 with severe autistic presentation, and 1 with spastic diplegia.

<sup>b</sup>There were 11, 9, and 3 children with otitis in the first trimester group, second trimester group, and third trimester group, respectively, who had an uninterpretable audiological test at their last visit because of the presence of otitis.

of children and were not different from an expected prevalence of around 10% in the general population [18].

In this study, no sequelae were seen when the primary infection occurred after the first trimester of pregnancy. This suggests that CMV infection can be severe only when the virus hits the fetus in the embryonic or early fetal period. The structure of the inner ear is formed by week 10 and sensory hair cells are present by week 12; this probably explains why SNHL only develops after a maternal infection of the first trimester [19]. A similar epidemiology is documented for congenital rubella, with no sequelae seen when maternal infection occurs after the 16th week; the description of SNHL in rubella maternal infections of the early second trimester might be explained by the uncertainty in dating the pregnancy back in the days when ultrasounds were not routinely available [9]. However, in congenital rubella, infected fetuses following first-trimester maternal infections developed sequelae in up to 90% of cases [9]. In our study and others, the risk of sequelae after a maternal infection in the first trimester was around 30%, and the phenotype of these sequelae was highly diverse, ranging from severe mental and motor sequelae to isolated, unilateral SNHL. The variability of the consequences of primary maternal infections occurring at the same period is not understood. This suggests that the genetic background of the mother or of the fetus might play a role in the defense against a fetal infection. Another explanation could be that in some cases, even if the primary infection occurs before 14 weeks, fetal infection is delayed up to the second trimester, due to the placental role as a barrier and reservoir. The median time between maternal and fetal infections is around 6 weeks [20], but longer time intervals have also been reported [21].

In the European population, about half of cCMV would follow a non-primary infection, mainly by reinfection [12, 22, 23], with a related outcome as severe as that following a primary infection [4, 12, 24, 25]. The pathophysiology of non-primary infections is largely unknown, but it could be speculated from our results that only those occurring in the first trimester could lead to sequelae. However, since the timing of a non-primary infection is practically impossible to achieve, the results from our study could not apply to non-primary infections.

Our results may have major implications for counselling pregnant women with primary infections and for parents dealing with infected newborns. Women with a primary infection in the first trimester of pregnancy should be aware of the likelihood of sequelae if the fetus is infected. This pleads for the proactive counselling of these cases, as well as CMV serological screening in the first trimester and amniocentesis following an early maternal infection. Specific follow-ups of infected fetuses in a reference center for prognostic evaluation seems appropriate [26]. In comparison, women with seroconversion in the second or third trimester could be reassured on the likely outcome of a fetal infection, although the risk of an infant being SGA

should not be ignored. Infected neonates should be evaluated differently accordingly to the timing of the maternal infection. Neonates born to mothers infected in the first trimester should benefit from specialized follow-ups to assess their neurological development and hearing capacity, at least up to 5 years of age. Neonates born to mothers infected in the second or third trimester should probably not undergo specialized audiological and neurological follow-ups. This could lead to changes in the recently published recommendations to follow all infected neonates, with audiological testing at 6-month intervals for the first 3 years of life and then annually [27].

The strength of our study is the size of the well-documented cohort, with the centralized assessment of the timing of maternal primary infections, based upon accurate serological assays and standardized algorithms in the follow-ups of infected children. A limitation of the study is the length of follow-ups, with a median of only 24 months. Late-onset SNHL has been reported up to adolescence, with a median age between 33 and 44 months in only 1 study [28], while in all other studies, most cases were diagnosed by the age of 24 months [25, 29]. In a case-control study by Lanzieri et al [29], 13% and 14% of asymptomatic, infected children had SNHL by the age of 2 or 5 years, respectively. Moreover, the risks of developing SNHL after the age of 5 were not different in infected and uninfected children [29]. Finally, investigators from a study with a follow-up longer than 5 years reported that all significant sequelae were seen before the age of 1 [25]. Another limitation of our study is the absence of a control group of uninfected children, to ensure that all sequelae are linked to cCMV.

In conclusion, our results suggest that the potential severity of fetal infection is restricted to maternal primary infections in the first trimester of pregnancy. This should encourage screening before 15 weeks of gestation, using accurate and standardized virological methods. Furthermore, prolonged follow-ups of audiological and neurological functions are likely to be justified only in infected infants following a primary maternal infection before 14 weeks, as well as in infants infected following a non-primary maternal infection, since determining the timing of these infections is not feasible.

#### Supplementary Data

Supplementary materials are available at *Clinical Infectious Diseases* online. Consisting of data provided by the authors to benefit the reader, the posted materials are not copyedited and are the sole responsibility of the authors, so questions or comments should be addressed to the corresponding author.

#### Notes

**Author contributions.** M. L.-V. (virologist), L. B. (methodologist), I. G. (statistician), J.-F. M. (pediatrician), M. P. (otologist), and Y. V. (obstetrician) designed the study. All coauthors contributed to the data collection. T. G. (technician) performed the serology tests. V. E.-B. (obstetrician), I. G., and M. L.-V. analyzed the data. Y. V., M. L.-V., and I. G. attest to the data and

analysis. M. L.-V. and Y. V. wrote the paper, with input from the coauthors. All authors agreed to publish the paper.

**Acknowledgments.** The authors thank all women and parents who participated in the trial. They also thank Unité de recherche Clinique-Centre d'Investigation Clinique (URC-CRC) Paris Descartes (Laurence Lecomte, Guillaume Masson, Eric Dufour, Myriam Virlovet, and Cindy Parent) for the implementation, monitoring, and data management of the study.

**Financial support.** This work was supported by the Assistance Publique - Hôpitaux de Paris French government (Cymeval II and Cymepedia Clinicaltrial.gov numbers NCT01651585 and NCT01923636).

**Potential conflicts of interest.** M. L.-V. has received travel fees from Live By GI Events, a lecture honorarium from Siemens, and other fees from Abbott and BioMérieux, outside the submitted work. Y. V. has received travel fees from Ferring SAS and Siemens Healthcare SAS, outside the submitted work. All other authors report no potential conflicts. All authors have submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Conflicts that the editors consider relevant to the content of the manuscript have been disclosed.

## References

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:253–76.
2. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007; 17:355–63.
3. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; 35:216–20.
4. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Castels A, Gordis E. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008; 153:84–8.
5. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008; 115:830–5.
6. Enders G, Dalminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol* 2011; 52:244–6.
7. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn* 2013; 33:751–8.
8. Liptitz S, Ylton Y, Mälinger G, et al. Risk of cytomegalovirus-associated sequelae in relation to time of infection and findings on prenatal imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41:508–14.
9. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2:781–4.
10. Vynnycky E, Adams EJ, Cutts FT, et al. Using seroprevalence and immunisation coverage data to estimate the global burden of congenital rubella syndrome, 1996–2010: a systematic review. *PLOS One* 2016; 11:e0149460.
11. Leruez-Ville M, Ghout I, Buisières I, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:A62.e1–e10.
12. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis* 2017; 65:398–404.
13. Vauloup-Fellous C, Berth M, Heska E, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS<sup>®</sup> cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol* 2013; 56:118–23.
14. Delforge ML, Desombere L, Montastros I. Evaluation of the new LIAISON<sup>®</sup> CMV IgG, IgM and IgG avidity II assays. *J Clin Virol* 2015; 72:A2–5.
15. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teister N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2015; 136:e887–95.
16. Revello MG, Genini E, Gorini G, Klensy C, Piralla A, Gierra G. Comparative evaluation of eight commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. *J Clin Virol* 2010; 48:255–9.
17. Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stimmemann JJ, Jacquemard E, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1428–35.
18. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006; 117:357–66.
19. Locher H, Frijns JH, van Iperen L, de Groot JC, Huisman MA, Chuva de Sousa Lopes SM. Neurosensory development and cell fate determination in the human cochlea. *Neural Dev* 2013; 8:20.
20. Bodús M, Hubtmont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn* 1999; 19:314–7.
21. Revello MG, Furlione M, Zavalloni M, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis* 2008; 197:593–6.
22. de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol* 2013; 23:241–9.
23. Puhakka I, Lappalainen M, Lönnqvist T, et al. The burden of congenital cytomegalovirus infection: a prospective cohort study of 20 000 infants in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2018. doi:10.1093/pids/pty027.
24. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006; 148:332–6.
25. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tooley PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1232–9.
26. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38:97–107.
27. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:e177–88.
28. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000; 11:283–90.
29. Lanzieri TM, Chung W, Flores M, et al. Hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2017; 139.





**Refining the prognosis of fetuses infected with cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: A single center retrospective study.**

Valentine Faure-Bardon<sup>1,2</sup>, Anne-Elodie Millischer<sup>1,3</sup>, Benjamin Deloison<sup>1,2</sup>, Pascale Sonigo<sup>1,3</sup>, David Grévent<sup>1,3</sup>, Laurent Salomon<sup>1,2</sup>, Julien Stirnemann<sup>1,2</sup>, Muriel Nicloux<sup>1,4</sup>, Jean-François Magny<sup>1,4</sup>, Marianne Leruez-Ville<sup>1,5</sup>, Yves Ville<sup>1,2</sup>.

1. EA 73-28, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75005, France.
2. AP-HP, Hospital Necker-E.M., Maternity, Paris, 75015, France
3. AP-HP, Hospital Necker-E.M., Radiology, Paris, 75015, France
4. AP-HP, Hospital Necker-E.M., Neonatal Intensive Care Unit, Paris, 75015, France
5. AP-HP, Hospital Necker-E.M., Virology Laboratory, Reference Laboratory for cytomegalovirus infections. Paris, 75015, France.

Corresponding author:

Prof. Yves Ville

Hôpital Necker-Enfants Malades,

Service de gynécologie-obstétrique,

149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Email : [yves.ville@aphp.fr](mailto:yves.ville@aphp.fr)

Tel. +331 71 19 63 32

**Shortened running title (< 60 characters) : Serial assessment in fetuses infected with CMV**

## Abstract:

**Objective:** To define the predictive value (PV) of known prognostic factors of fetal infection with cytomegalovirus following maternal primary infection < 14 weeks', at different time points of pregnancy: end of second trimester, following prenatal MRI at 32 weeks', using all ultrasound scans performed in the third trimester (US3<sup>rd</sup>T).

**Methods:** We defined second trimester assessment (STA) as the combination of ultrasound findings <28 weeks' and fetal platelet count at cordocentesis. Three groups were defined: normal/ extracerebral/ cerebral STA. For each group, PV of STA alone, STA+MRI, and STA+US3<sup>rd</sup>T were assessed retrospectively. Outcome at birth and at follow-up were reported.

**Results:** 62 fetuses were infected < 14 weeks'. STA was normal, with extracerebral and cerebral features in 43.5%, 42% and 14.5% respectively. Negative PV of normal STA and MRI for moderate/severe sequelae was 100%. The residual risk was a unilateral hearing loss in 16.7% of these cases. 44% of the pregnancies with cerebral STA were terminated. Following extracerebral STA, 48% of neonates were symptomatic and 30% had moderate/severe sequelae. In those cases, positive and negative PV of MRI for sequelae were 33% and 73%, respectively. STA+US3<sup>rd</sup>T had a lower negative predictive value than MRI for symptoms at birth and for moderate/severe sequelae. False positive findings at MRI were mostly hypersignals of white matter.

**Conclusion:** Serial assessment in second and third trimesters by ultrasound and MRI is necessary to predict the risk of sequelae occurring in 35% following fetal infection in the first trimester of pregnancy.

## Key words

congenital cytomegalovirus infection / ultrasound / MRI / cordocentesis /prognostic

## Tweetable abstract

Serial ultrasound prognostic assessment following fetal CMV infection in the 1<sup>st</sup> trimester is improved by MRI at 32 weeks

## **Pronostic du fœtus infecté par le cytomegalovirus après primo-infection maternelle du premier trimestre**

### **Résumé :**

L'infection congénitale à cytomegalovirus (CMV) peut entraîner des séquelles chez l'enfant tels qu'un déficit auditif et un retard mental. En France, la prévalence chez le nouveau-né est de 0,37% et fait suite dans 52% des cas à une primo-infection maternelle (PIM) et dans 48% à une infection maternelle secondaire (IMS).

L'objectif de ce travail était de définir, grâce aux moyens disponibles en anténatal, le pronostic du fœtus infecté par le CMV après PIM.

Dans une première partie nous avons évalué le trimestre de contamination comme facteur pronostique. Nous avons conduit une étude sur 255 patientes et leurs 260 fœtus / 234 nouveau-nés infectés et nous avons montré qu'après PIM, seuls les cas d'infection du 1<sup>er</sup> trimestre ont présenté des séquelles auditives et/ou neurologiques avec un risque de 32,4%.

Dans une seconde partie, nous avons cherché à préciser le risque de séquelles dans cette population à haut risque en fonction des résultats des examens disponibles en prénatal : échographies, IRM, biologie fœtale. Dans une étude rétrospective, longitudinale, standardisée de 62 fœtus infectés après PIM du 1<sup>er</sup> trimestre, nous avons montré qu'un suivi anténatal sans aucune anomalie décelable permettait de donner un conseil prénatal rassurant défini comme l'absence de séquelle modérée à sévère.

Nous avons montré que les séquelles, après PIM, n'étaient présentes que chez les enfants infectés lors du 1<sup>er</sup> trimestre et que le pronostic de ces fœtus pouvait être affiné grâce à une combinaison d'examens disponibles en prénatal. Des études s'intéressant spécifiquement aux IMS sont nécessaires afin de compléter ce travail d'évaluation pronostique de l'infection congénitale à CMV.

### **Mots clés :**

Cytomegalovirus, congénital, pronostic

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'École de Médecine  
75270 Paris cedex 06**