

L'infection à cytomégalovirus : où en est-on ?

AUTEUR :

D. Abiteboul, Département Études et assistance médicales, INRS

EN
RÉSUMÉ

Souvent bénigne, l'infection à cytomégalovirus (CMV) peut entraîner des séquelles importantes chez les immunodéprimés et en cas d'infection *in utero*. En milieu professionnel, les femmes enceintes travaillant en crèche ont un risque accru. Si l'intérêt d'un dépistage systématique fait débat, le strict respect des mesures d'hygiène et l'information des femmes enceintes constituent les seules recommandations qui font consensus.

MOTS CLÉS

Risque biologique /
Grossesse / Agent
biologique /
Femme enceinte



© Philippe Castano pour l'INRS

L'infection à cytomégalovirus (CMV), en général bénigne, est préoccupante pour deux catégories de personnes : les immunodéprimés avec des formes sévères et les femmes enceintes du fait du risque encouru par le fœtus en cas d'infection *in utero*. C'est l'infection congénitale la plus fréquente dans les pays développés. L'indication d'un dépistage systématique chez la femme enceinte reste débattue. En milieu de travail, la conduite à tenir face aux jeunes femmes exposées en âge de procréer et en cas de grossesse reste mal codifiée.

1. L'étude de la morphologie des cellules infectées a montré la présence de grandes cellules à inclusion intranucléaire dites inclusions cytomégaliqes.

Des évolutions récentes dans les méthodes de diagnostic, les outils permettant d'évaluer le pronostic et les traitements justifient une mise au point.

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION À CMV

LE CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

Le CMV, connu depuis 1904, à travers l'observation d'inclusions cytomégaliqes¹ (d'où son nom), est finalement isolé en 1956. Il appartient à la famille des *Herpesviridae* ; son unique réservoir est l'Homme.

L'infection à cytomegalovirus : où en est-on ?

Le CMV infecte de nombreux types cellulaires chez l'hôte infecté, expliquant la variété des manifestations cliniques. Il peut rester latent dans de nombreux organes, comme les autres virus du groupe Herpès, et être ainsi à l'origine de réactivations et aussi de transmission au receveur lors de transplantation. Des réinfections avec une nouvelle souche virale sont également possibles.

On le retrouve dans de nombreux liquides biologiques : sang, urines, sécrétions des voies aériennes supérieures, sécrétions génitales, salive, lait, liquide lacrymal [1 à 3]. La période de contagiosité va de plusieurs jours à plusieurs semaines, voire des mois chez les jeunes enfants et les immunodéprimés.

Il s'agit d'un virus fragile, sensible aux méthodes de désinfection habituelles mais qui peut résister quelques heures sur des surfaces et des objets [4].

Il se transmet le plus souvent par contact avec les muqueuses par l'intermédiaire des gouttelettes de sécrétions oro-pharyngées ou des mains souillées par des liquides biologiques infectés (urines, salive...) ou, plus rarement, par un support inerte fraîchement souillé (le virus perd rapidement son pouvoir infectant dans le milieu extérieur) [2]. Une transmission sexuelle (sperme, glaire) est également possible. La déleucocytation des concentrés globulaires² a réduit le risque transfusionnel mais il persiste par greffes

d'organes ou de moelle. Une transmission de la mère à l'enfant est également possible. Celle-ci sera développée plus loin (*cf. infra*).

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'infection à CMV est répandue dans le monde entier et sa prévalence est variable selon les régions géographiques et les statuts socio-économiques. Elle peut atteindre 90 à 100 % à l'âge adulte dans les pays en voie de développement [2, 3]. En France, elle est voisine de 50 %. L'infection est principalement acquise dans la petite enfance par l'allaitement et les contacts rapprochés en collectivité, avec un 2^e pic à l'adolescence par transmission sexuelle [2, 5]. Trois études françaises ont montré que 43 à 52 % des femmes enceintes sont séronégatives [5, 6].

MANIFESTATIONS CLINIQUES (HORS GROSSESSE ET INFECTION CONGÉNITALE)

La primo-infection ou infection primaire à CMV reste inapparente dans 90 % des cas chez l'enfant et l'adulte immunocompétent. Dans 10 % des cas, elle se manifeste par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, fatigue, myalgies, lymphadénopathies. Biologiquement on peut retrouver un syndrome mononucléosique³, voire parfois une cytolyse hépatique. Les complications sont très rares : atteinte pulmonaire à type de pneumopathie interstitielle, ou troubles neurologiques

avec syndrome de Guillain Barré... Les infections secondaires, qui surviennent soit par réactivation du virus primo-infectant soit par réinfection par une souche exogène différente, sont en général asymptomatiques [5].

Chez la personne immunodéprimée, la réactivation du CMV peut rester également asymptomatique ou donner lieu à une fièvre et des atteintes viscérales : on parle alors de maladie à CMV (fièvre, atteintes multi-viscérales). Ainsi, chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la maladie à CMV (en particulier la chorio-rétinite) peut survenir en cas d'immunodépression profonde (taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm³). Cependant, sa fréquence a été beaucoup réduite par l'efficacité des traitements anti-rétroviraux actuels [2]. En cas de greffes d'organes ou de cellules, les conséquences d'une infection à CMV peuvent être gravissimes.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [2, 5]

Le diagnostic biologique peut se faire de deux façons :

- **Détection de l'ADN viral** : elle est réalisée par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) en temps réel, technique rapide de plus en plus utilisée et qui peut être réalisée sur de nombreux liquides biologiques (sang, urines, liquide cébrospinal, liquide amniotique, tissus fœtaux...) en fonction du contexte clinique.

2. La déleucocytation est un processus qui consiste à diminuer le nombre de leucocytes (globules blancs) dans le sang, les globules blancs hébergeant des agents pathogènes dont ils peuvent être les vecteurs : cette technique permet de limiter le risque d'infection transmise par transfusion.

3. Un syndrome mononucléosique se caractérise par la présence dans le sang d'une proportion accrue de certaines catégories de globules blancs : plus de 50 % de cellules mononucléées et plus de 10 % de lymphocytes activés (taille augmentée, coloration basophile). Les pathogènes les plus fréquemment en cause sont : l'EBV (virus Epstein-Barr, agent de la mononucléose infectieuse), le CMV, le VIH et le toxoplasme.

■ **Sérodiagnostic** : la détection des anticorps de type Immunoglobulines IgG et IgM est réalisée actuellement par technique Elisa (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). La détection d'IgM permet de suspecter une primo-infection mais pas toujours d'en affirmer le caractère récent, sauf si l'on dispose d'un sérum précoce négatif. En effet, les IgM peuvent persister plusieurs mois après la primo-infection et être détectées en cas de réinfection ou de réactivation. Leur présence peut également être due à des stimulations non spécifiques du système immunitaire induites par une autre infection ou à des réactions croisées [2]. En cas de nécessité de confirmer une primo-infection récente, notamment en cas de grossesse, l'indice d'avidité⁴ des IgG pour l'antigène viral doit être mesuré. L'objectif est de différencier les primo-infections récentes où cet indice est faible des infections anciennes ou secondaires où il est élevé. L'interprétation en reste néanmoins délicate en cas de taux d'IgG faible ou de valeur intermédiaire de l'indice.

TRAITEMENT

L'infection à CMV de l'adulte immunocompétent ne requiert qu'un traitement symptomatique. Pour les immunodéprimés, les femmes enceintes et les nouveau-nés, les indications prophylactiques et thérapeutiques des molécules antivirales disponibles (Aciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir et Valaciclovir) relèvent d'une prise en charge spécialisée.

CAS PARTICULIER DE L'INFECTION CONGÉNITALE À CMV

L'infection congénitale à CMV est la cause non-héréditaire la plus fréquente de troubles neurosensoriels et de retard mental chez l'enfant. Cette infection est fréquente et concerne environ 0,65 % des naissances vivantes dans les pays industrialisés [5]. Une étude récente en Île-de-France portant sur 12 000 naissances a trouvé 0,32 % de nouveaux-nés infectés [7].

TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU CMV

Trois études françaises ont montré que 43 à 52 % des femmes enceintes sont séronégatives et que 0,6 à 1,4 % acquièrent une infection primaire pendant leur grossesse. Les infections maternelles secondaires sont très peu documentées [5, 6].

Les contacts fréquents et prolongés avec de jeunes enfants représentent le principal facteur de risque de contamination pour la femme enceinte séronégative. Un enfant de moins de deux ans atteint d'une infection CMV, est le plus souvent asymptomatique mais excrète le virus dans sa salive et ses urines pendant 6 à 42 mois (moyenne 18 mois) [8]. Dans une étude française réalisée chez 256 enfants de 6 crèches (âge moyen de 20 mois), 52 % excrètent du CMV dans leur salive [9].

Sont également des facteurs de risque pour la femme séronégative,

le jeune âge des enfants (moins de 3 ans), le fait qu'il soit gardé en collectivité, le bas niveau socio-économique mais également la séropositivité du conjoint, notamment en cas de séroconversion chez celui-ci [10] (*encadré 1*).

La transmission au fœtus survient principalement *in utero* par voie transplacentaire au cours d'une primo-infection ou d'une infection secondaire chez la mère ; elle peut également se produire lors de l'accouchement par contact avec les sécrétions génitales contaminées, ou par l'allaitement. Ces 2 derniers modes de transmission ne donnent jamais lieu à des atteintes sévères [5, 6, 11].

↓ Encadré 1

> FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION À CMV CHEZ LES FEMMES ENCEINTES

- Femme séronégative.
- Bas niveau socio-économique.
- Mère d'un enfant < 3 ans.
- Mère d'un enfant gardé en collectivité.
- Profession exposée : crèches, garderie.
- Sérologie positive du conjoint.

4. Le test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV permet de différencier une primo-infection récente d'une infection ancienne. En effet, les immunoglobulines de type IgG synthétisées au moment d'une primo-infection récente possèdent une faible avidité pour l'antigène par rapport à celles synthétisées lorsque l'infection est plus ancienne et lors des infections secondaires. En pratique, on mesure après traitement par un agent dénaturant la dissociation de la liaison antigène-anticorps. Les niveaux d'avidité sont rapportés comme des indices d'avidité, exprimant le pourcentage d'IgG lié à l'antigène.

L'infection à cytomégalovirus :
où en est-on ?

CONSÉQUENCES POUR LES ENFANTS INFECTÉS *IN UTERO* PAR LE CMV

(figure 1)

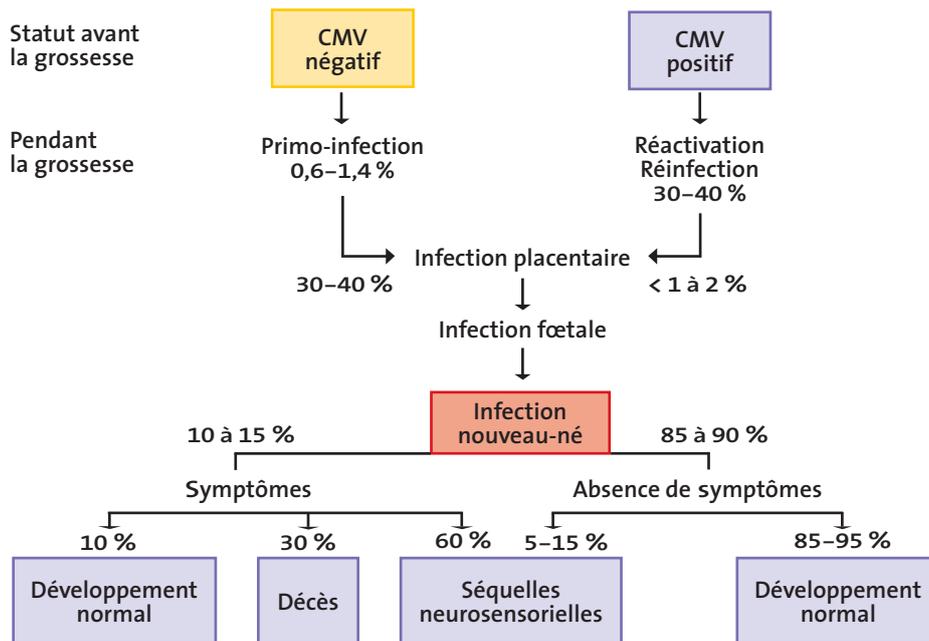
EN CAS DE PRIMO-INFECTION MATERNELLE

Le taux de transmission au fœtus lors d'une primo-infection est de 30 à 40 %. Ce taux augmente avec l'âge de la grossesse et serait maximal au 3^e trimestre. À l'inverse, c'est lorsque la transmission survient au 1^{er} trimestre que les atteintes du fœtus sont les plus graves [5, 11, 12]. Parmi les nouveau-nés infectés :

- 10 à 15 % sont symptomatiques à la naissance. Environ la moitié de ces nouveau-nés symptomatiques présente une atteinte disséminée typique : la maladie des inclusions cytomégaliqes. Les anomalies cliniques les plus fréquentes sont alors : retard de croissance, hépatosplénomégalie, microcéphalie, ictère, pétéchies, hypotonie/léthargie, convulsions, associées à diverses anomalies biologiques. En cas de forme disséminée, la mortalité est élevée (20-30 %) et 90 % des enfants qui survivent présentent des séquelles neurosensorielles : retard mental, psychomoteur, surdité progressive uni- ou bilatérale, troubles visuels... Parmi les enfants modérément symptomatiques à la naissance, la majorité aura un développement normal mais 25-35 % seront porteurs de handicaps plus ou moins importants à long terme.
- 85 à 90 % des enfants infectés naissent asymptomatiques. Environ 5 à 15 % développeront néanmoins des séquelles à type de perte auditive neurosensorielle, retard de développement psychomoteur et altération visuelle. Les surdités (séquelles les plus fréquentes) sont bilatérales dans 50 % des cas et n'apparaissent parfois que secondairement, plusieurs mois ou années après la naissance. Les nou-

↓ Figure 1

Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV.



veau-nés infectés et asymptomatiques nécessitent donc une surveillance clinique, avec un dépistage des troubles de l'audition.

Il faut noter cependant qu'en l'absence de politique de dépistage systématique à la naissance, ces nouveau-nés infectés sont la plupart du temps non diagnostiqués.

EN CAS D'UNE INFECTION SECONDAIRE

Si les infections secondaires sont beaucoup plus fréquentes (30-40 %) que les primo-infections chez la femme enceinte, le taux de transmission au fœtus est, quant à lui, beaucoup plus faible (1 à 2 %) (figure 1). Les enfants infectés sont généralement asymptomatiques à la naissance et la surdité uni- ou bilatérale, partielle ou totale, est la séquelle la plus sévère observée, les séquelles multiples étant rares.

La surdité peut se développer plusieurs années après la naissance.

DIAGNOSTIC

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'infection à CMV chez la femme enceinte n'a pas de spécificité particulière : 90 % des formes sont asymptomatiques, ce qui complique leur repérage. Le diagnostic est le plus souvent évoqué à l'occasion de la découverte d'anomalies à l'échographie chez le fœtus. Il est basé sur la sérologie avec recherche d'IgG + d'IgM anti-CMV. La détection d'IgM anti-CMV fait suspecter une primo-infection récente mais ne permet pas de la dater précisément, ni d'en affirmer le caractère primaire. Seules 10 à 30 % des femmes avec des IgM détectables sont atteintes d'une primo-infection récente [11].

On ne peut conclure à une infection récente qu'en cas de séroconversion des IgG anti-CMV (apparition d'IgG spécifiques du virus chez une femme enceinte antérieurement séronégative) ou, en l'absence de test de référence, en cas de constatation d'un indice d'avidité des IgG anti-CMV faible. Lorsqu'une infection est suspectée et que l'indice d'avidité est intermédiaire ou proche des seuils d'interprétation, l'interprétation des résultats en matière de datation est délicate : il est alors souhaitable qu'un contrôle soit réalisé par un laboratoire spécialisé pour éviter les erreurs diagnostiques [5].

CHEZ L'ENFANT

En prénatal

Un diagnostic anténatal peut être réalisé en cas d'infection maternelle récente (diagnostiquée ou suspectée surtout pendant la 1^{re} moitié de grossesse) et/ou du fait de l'existence de signes échographiques compatibles avec une infection congénitale à CMV. Une infection congénitale peut être suspectée devant des anomalies échographiques : signes d'infection généralisée (retard de croissance intra-utérin, hépatosplénomégalie, ascite foetale ou anasarque fœto-placentaire...) ou anomalies plus rares et plus tardives témoignant d'une atteinte neurologique (calcifications périventriculaires, ventriculomégalie, atteintes cérébelleuses...) ; ces dernières représentent le facteur pronostique majeur avec un risque élevé de séquelles et qui doivent faire pratiquer une IRM.

Une amniocentèse est réalisée au moins 6 à 8 semaines après la primo-infection maternelle (délai pour le développement de l'infection foetale) et après la 21^e semaine de grossesse (terme après lequel la maturité du système urinaire

foetal est acquise, permettant une excrétion du CMV dans le liquide amniotique), pour prélèvement de liquide amniotique à partir duquel la présence du virus est recherchée par PCR (sensibilité de 78 à 98 %) [2, 5, 10, 11].

En postnatal

L'excrétion de virus par le nouveau-né est recherchée sur les urines et la salive par PCR au cours des trois premières semaines de vie. Au-delà de trois semaines, l'infection peut avoir été acquise en postnatal. Tous les enfants confirmés à la naissance comme ayant contracté une infection congénitale à CMV doivent être suivis régulièrement, en particulier du point de vue de l'audition. En effet, l'âge moyen d'apparition de la surdité congénitale à CMV est de 27 mois [10].

PRONOSTIC

Lorsque le diagnostic d'infection foetale est posé, l'enjeu devient de prédire le niveau de sévérité possible de l'infection pour l'enfant à naître. Ce pronostic est difficile à établir car ce n'est pas parce qu'il y a infection qu'il y a atteinte foetale. Il existe différents critères apportant un faisceau d'informations mais aucun n'est reconnu comme permettant d'établir un pronostic fiable [5] (encadré 2).

PRISE EN CHARGE MÉDICALE ET THÉRAPEUTIQUE

PENDANT LA GROSSESSE

En cas de diagnostic d'une infection par le CMV pendant la grossesse, aucun des traitements visant à prévenir la transmission au fœtus qui ont été tentés, n'est à ce jour validé. Le Valaciclovir est un antiviral bien toléré pendant la grossesse : son utilisation chez des mères porteuses d'un fœtus infecté présentant des anomalies

↓ Encadré 2

> PRINCIPAUX CRITÈRES PRÉDICTIONNELS DE L'ATTEINTE FŒTALE ET/OU DE SA GRAVITÉ

- Primo-infection maternelle : transmission 20 fois plus fréquente qu'en cas d'infection secondaire.
- Transmission au fœtus au cours du 1^{er} trimestre de grossesse : risque maximal d'atteintes neurologiques avec séquelles.
- Anomalies cérébrales à l'échographie confirmée par l'IRM au 3^e trimestre : risque majeur de séquelles.
- Autres paramètres discutés :
 - niveau de la charge virale dans le liquide amniotique : fiabilité discutée,
 - traitement de la femme enceinte visant à minimiser la transmission et la gravité de l'atteinte foetale (protocoles en cours) : actuellement aucun traitement n'est validé.

échographiques mineures permettrait d'obtenir une proportion plus importante de nouveau-nés strictement asymptomatiques [13]. L'obtention d'une immunisation passive par l'injection d'immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV⁵ a fait l'objet de quelques études avec des résultats discordants [2, 5, 11]. La grossesse doit bénéficier d'un suivi spécialisé avec réalisation d'échographies mensuelles à la recherche d'anomalies évocatrices d'infection congénitale, complétée d'une IRM cérébrale foetale à 32 semaines. En cas de dépistage d'anomalies cérébrales graves ou d'atteinte dissemminée, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être

5. Les immunoglobulines anti-CMV n'ont pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France mais font l'objet d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation nominative).

L'infection à cytomégalo­virus : où en est-on ?

proposée ; devant des anomalies échographiques plus mineures, un pronostic sera établi à la suite d'un bilan poussé incluant des résultats de biologie foetale afin de conseiller les parents.

APRÈS LA NAISSANCE

Dans les études récentes, un traitement de 6 semaines à 6 mois par Valganciclovir est recommandé pour les nouveau-nés symptomatiques avec des anomalies neurologiques ; ce traitement améliore ou stabilise l'audition et le développement psychomoteur [14].

Tous les enfants confirmés infectés à la naissance doivent faire l'objet d'un suivi régulier, en particulier pour dépister une surdité, même si le bilan initial est normal.

PRÉVENTION

MESURES D'HYGIÈNE

Il s'agit du seul moyen à l'heure actuelle pour éviter la transmission de l'infection à la femme enceinte et par conséquent prévenir l'infec-

tion congénitale à CMV. Le CMV se transmet surtout lors de l'exposition aux liquides biologiques d'un enfant de moins de 3 ans infecté (urines, salive). L'information des femmes et l'application de règles d'hygiène simples, décrites dans l'encadré 3, sont préconisées dans toutes les recommandations officielles [15, 17 à 23]. Certaines études ont montré l'efficacité chez des femmes séronégatives, de cette information sur les risques liés à l'infection CMV [8, 12, 24].

Néanmoins, elles ne sont pas évidentes à appliquer au quotidien par une mère vis-à-vis de son enfant. Il est donc indispensable pour espérer avoir un impact positif de ces mesures que les médecins soient eux-mêmes sensibilisés et qu'en conséquence ils informent les femmes enceintes ou ayant un projet de grossesse du risque lié à une infection à CMV congénitale, ainsi que des moyens de s'en protéger. C'est loin d'être le cas comme en témoignent plusieurs études [10, 25, 26].

VACCINATION

Il n'y a actuellement aucun vaccin disponible, même si de nombreuses recherches sont menées.

DÉPISTAGE

Le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte ou ayant un désir de grossesse continue à faire débat (tableau I). Il aurait pour objectif de réduire l'incidence des complications graves de l'infection congénitale à CMV. En France, en 2004, l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) – aujourd'hui HAS (Haute Autorité de santé) – soulignait que le dépistage n'était pas recommandé du fait, notamment, des incertitudes diagnostiques, de l'absence de thérapeutiques validées et des difficultés à établir un pronostic foetal avec le risque d'IMG induite [18]. En outre, des infections congénitales avec séquelles, notamment à type de surdité, peuvent également survenir chez des femmes séropositives lors d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation). Wang et Manicklal soulignent que plus de la moitié des infections congénitales à CMV survient chez des nouveau-nés de mères séropositives, même si les atteintes graves sont beaucoup moins fréquentes [3, 27].

Cet avis n'a pas été revu et, en 2015, le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) réaffirmait que les critères d'un bon dépistage tels que définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) n'étaient toujours pas réunis pour envisager de revoir cette position [15] et que seul restait préconisé un dépistage orienté sur des signes cliniques chez la mère (symptômes grippaux, syndrome mononucléosique) ou sur la découverte d'anomalies échographiques compatibles. La position quant à ce

↓ Encadré 3

> PRÉCAUTIONS D'HYGIÈNE POUR RÉDUIRE LE RISQUE D'INFECTION PAR LE CMV (d'après [8, 15, 16])

- Présumer que tous les enfants de moins de 3 ans excrètent du CMV dans leur salive et leurs urines.
- Éviter les contacts avec les liquides biologiques (salive, urines, larmes...).
- Se laver les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique après :
 - chaque change ou manipulation de linge souillé de l'enfant ;
 - l'avoir nourri ;
 - avoir mouché, essuyé un nez qui coule ou un enfant qui bave.
- Ne pas :
 - partager la même cuillère ou la même assiette ;
 - finir la nourriture ;
 - embrasser l'enfant sur la bouche ;
 - partager brosse à dent, linge de toilette ;
 - coucher dans le même lit.

➤ **TABLEAU I : PRINCIPAUX AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DU DÉPISTAGE DE L'INFECTION À CMV CHEZ LES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET/OU LES FEMMES ENCEINTES**

Arguments pour	Arguments contre
<p><i>En cas de négativité, permettrait :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - diagnostic plus facile de primo-infection (difficultés d'interprétation des IgM) - sensibilisation des femmes séronégatives aux précautions à prendre et aux comportements à éviter 	<p><i>Mais :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - absence de standardisation des tests - difficultés d'interprétation - risque de diagnostic en excès, de ponction amniotique et d'IMG indues - précautions non spécifiques qui doivent être appliquées systématiquement : les mêmes que celles pour éviter la transmission du rotavirus, de la grippe... Les mesures d'hygiène sont importantes pour éviter les infections ou réinfections quel que soit le statut sérologique
<p><i>En cas de positivité, permettrait :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - de faire la différence entre infection primaire et secondaire dans le cas de suspicion d'infection à CMV pendant la grossesse 	<ul style="list-style-type: none"> - seuls 10 % des enfants infectés seront atteints
<p><i>En cas de primo-infection avérée, permettrait :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - prise en charge spécialisée pour dépistage précoce d'une infection chez le nouveau-né - amniocentèse : très bonne VPP* et VPN** pour le diagnostic d'infection fœtale - ou suivi échographique sans amniocentèse - protocoles de traitements en cours 	<ul style="list-style-type: none"> - pas de consensus sur la prise en charge - risque de fausse couche (0,5 %) - difficulté d'établir un pronostic (VPN de l'échographie n'est pas de 100 %, l'apport IRM du cerveau fœtal mal connu), risque d'IMG en excès - résultats encourageants mais pas de traitement validé

*VPP : valeur prédictive positive ; ** VPN : valeur prédictive négative.

dépistage systématique en population générale est la même dans les autres pays industrialisés [6, 17, 19 à 23].

Néanmoins, devant les progrès des connaissances et l'avènement de techniques beaucoup plus performantes en termes de diagnostic (PCR, échographie, IRM cérébrale), certains plaident pour le dépistage [2, 8, 28]. C'est ainsi que l'Italie, la Belgique et l'Allemagne dépistent maintenant largement. En France, une femme enceinte sur quatre a au moins une sérologie CMV durant sa grossesse [29].

Certains prônent un dépistage ciblé sur les mères de jeunes enfants gardés en collectivité et celles travaillant au contact de ces derniers [6, 21]. Elles devraient bénéficier d'une détermination pré-conceptionnelle ou en tout début de grossesse de leur statut vis-à-vis du CMV et être informées des mesures d'hygiène à observer. Mais il

y a ensuite peu d'éléments sur la surveillance à mettre en place : il serait logique de poursuivre une surveillance sérologique afin de dépister toute séroconversion [3] qui justifierait alors d'être référée à un spécialiste d'infectiologie fœtale au sein d'un Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ; cela permettrait de pouvoir identifier le plus précisément possible les fœtus infectés, d'évaluer leur pronostic et, éventuellement, de les inclure dans des protocoles de traitement.

EN MILIEU DE TRAVAIL

PROFESSIONNELS À RISQUE

Compte-tenu des modes de transmission du CMV, deux modes de contamination sont possibles en milieu professionnel :

- **Par contacts étroits et répétés avec des liquides biologiques de**

personnes excréant du virus : il s'agit principalement des jeunes enfants et des patients immunodéprimés.

Plusieurs études ont montré que la séroprévalence du CMV est supérieure chez les personnels de crèches et de garderies par rapport à une population de référence [30 à 34]. Dans l'étude française de Billette de Villemeur et al. portant sur 395 personnes exposées : personnels de crèches et de halte-garderies, les facteurs associés à cette prévalence accrue sont, comme dans d'autres études, l'ancienneté de l'exposition, le travail en crèche plutôt qu'en halte-garderie, la réalisation de tâches de nettoyage et un antécédent de travail en maternité. En revanche, contrairement à d'autres études [30, 32], l'âge des enfants pris en charge n'influe pas, probablement du fait que les personnels tournent sur les différentes sections au cours de leur carrière. Cependant, la part du risque attribuable à l'exposition professionnelle n'est que de 30 % ; des facteurs tels que la présence d'enfants à la maison et aussi leur mode de garde influent tout autant. Le fait d'avoir un conjoint travaillant en crèche majeure également le risque. Une étude menée aux USA par Adler montre que le taux annuel de séroconversion CMV chez les femmes séronégatives travaillant en crèche est de 11 % vs 2 % seulement chez les témoins [30]. Il faut néanmoins souligner que certaines études, souvent anciennes, n'ont pas retrouvé ce risque professionnel accru [18, 35]. S'agissant des personnels travaillant en pédiatrie et dans les services d'immunodéprimés, aucun sur-risque n'a pu être démontré [36, 37]. À noter qu'une étude française [36] confirme l'absence de sur-risque chez les infirmières de pédiatrie et de service d'immu-

L'infection à cytomégalo­virus : où en est-on ?

nodéprimés mais montre que les auxiliaires de puériculture travaillant à l'hôpital ont un risque accru : il faut cependant noter que, dans cette étude, sont regroupées celles qui travaillent en crèche et celles qui sont en unités de soins. Cette différence entre les crèches et les services hospitaliers est probablement due à l'effet protecteur des précautions standard appliquées systématiquement dans les services de soins.

■ **À l'occasion d'un accident exposant au sang (AES) :** il pourrait y avoir transmission du virus en cas d'AES lors de la manipulation d'un liquide biologique contaminé ; aucun cas n'a été retrouvé dans la littérature, ni en milieu de soins, ni en laboratoire.

CONDUITE À TENIR VIS-À-VIS DU RISQUE CMV EN MILIEU PROFESSIONNEL

Un consensus existe pour améliorer le niveau de connaissance des femmes en âge de procréer et travaillant au contact de jeunes enfants sur la gravité de l'infection néonatale à CMV et les moyens de s'en protéger. La prévention passe par le respect de règles d'hygiène de base (*encadré 3, p. 86*) qui doit être rappelé à l'embauche et lors du suivi individuel en santé au travail. La remise d'un document écrit d'information peut être utile.

En revanche, il n'y a pas en France de recommandation officielle de dépistage dans les postes exposés pour les raisons décrites plus haut [17, 18]. Certes, la connaissance d'un statut séronégatif chez une femme enceinte peut l'inciter à mieux respecter les règles d'hygiène mais ces mesures ne sont pas spécifiques : elles sont indispensables aussi pour protéger contre d'autres virus, notamment celui de la grippe. En outre, la personne séropositive

peut se réinfecter et doit donc elle aussi respecter les règles d'hygiène. Certaines équipes de santé au travail ont néanmoins mis en place un dépistage pour les personnels travaillant au contact de jeunes enfants (établissements de santé, crèches) [35]. Il est en général réalisé à l'embauche, avec une information des femmes séronégatives sur les risques et les moyens de s'en protéger. Il y a alors nécessité de refaire une sérologie en tout début de grossesse chez la femme séronégative. L'indication d'un suivi sérologique ultérieur est discuté : il est de toute façon indispensable d'orienter la femme vers son obstétricien afin d'évaluer l'opportunité d'un suivi et ses modalités.

Même en l'absence de dépistage en santé au travail, de nombreuses femmes sont maintenant dépistées en début de grossesse et la conduite à tenir devant une femme enceinte séronégative travaillant au contact d'enfants de moins de 3 ans peut se poser. Il est indispensable de l'informer des risques et de l'importance du respect des règles d'hygiène pour éviter une primo-infection (*encadré 3, p. 86*).

En ce qui concerne une éventuelle éviction temporaire des femmes enceintes travaillant au contact d'enfants, là encore les avis sont controversés. Ainsi en Suisse et en Belgique, les femmes enceintes travaillant en crèche ou garderie ne doivent pas être en contact avec des enfants de moins de 3 ans [19, 20]. Ces restrictions ne s'appliquent qu'aux femmes séronégatives pour le CMV en Allemagne [38].

D'autres soulignent que le CMV est ubiquitaire, que les femmes séropositives peuvent se réinfecter et, en conséquence, ne conseillent pas le retrait des femmes séronégatives : il faut considérer tout enfant de moins de 3 ans comme excré-

teur et respecter scrupuleusement les règles d'hygiène [6, 22, 39].

CONCLUSION

Le cytomégalo­virus (CMV) est à l'origine des infections congénitales et périnatales les plus fréquentes avec des conséquences graves pour l'enfant. En milieu de travail, si un risque accru a été mis en évidence pour les femmes enceintes travaillant en crèche, ce n'est pas le cas pour celles travaillant au contact de patients infectés dans les services de soins, probablement du fait de l'application, au quotidien, des précautions « standard ». Les seules recommandations, en matière de prévention, qui fassent consensus sont l'information sur le risque des femmes enceintes travaillant au contact des enfants de moins de 3 ans et le respect scrupuleux des règles d'hygiène. En ce qui concerne le dépistage des femmes séronégatives pour le CMV, les évolutions récentes dans les méthodes de diagnostic, les outils permettant d'évaluer le pronostic et les traitements en cours d'évaluation font que son intérêt est de plus en plus évoqué mais il n'est toujours pas recommandé en France.

*L'auteur remercie le
Dr M. Leruez-Ville, laboratoire
associé du Centre national de
référence des cytomégalo­virus
(CNR CMV), hôpital Necker-
Enfants malades AP-HP (Paris),
pour sa relecture attentive.*

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Cytomégalovirus. Centre national de référence (CNR), 2015 (www.unilim.fr/cnr-cytomegalovirus/presentation-du-cnr-cmv/le-cmv/).
- 2 | MAZERON MC, ALAIN S, LERUEZ-VILLE M, SCHNEPF N - Infections à cytomégalovirus. Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies infectieuses 8-052-C-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2015 : 16 p.
- 3 | MANICKLAL S, EMERY V, LAZZAROTTO T, BOPANA S ET AL. - The silent global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013 ; 26 (1) : 86-102.
- 4 | Cytomégalovirus (CMV). In : Guide EFICATT. Exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail. INRS, 2015 (www.inrs.fr/eficatt/).
- 5 | Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. Argumentaire. Haute Autorité de santé (HAS), 2015 (www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/argumentaire_cmv_me_vd.pdf).
- 6 | COLL O, BENOIST G, VILLE Y, WEISMAN LE ET AL. - Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009 ; 37 (5) : 433-45.
- 7 | LERUEZ-VILLE M, MAGNY JF, COUDERC S, PICHON C ET AL. - Risks factors for congenital CMV infection following primary and non-primary maternal infection: a prospective neonatal screening study using PCR in saliva. *Clin Infect Dis.* 2017 (à paraître).
- 8 | ADLER SP - Screening for cytomegalovirus in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011 ; 2011 : 1-9.
- 9 | GROSJEAN J, TRAPES L, HANTZ S, MENGELLE C ET AL. - Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from day care centers and emergency unit: a feasibility study. *J Clin Virol.* 2014 ; 61 (3) : 371-77.
- 10 | ALAIN S, ANDOUARD D, GARNIER F, HANTZ S - Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Réf Gynécol Obstét.* 2014 ; 16 : 1-10.
- 11 | American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) - Practice bulletin n° 151: cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 ; 125 (6) : 1510-25.
- 12 | VAULOUP-FELLOUS C, PICONE O, CORDIER AG, PARENT-DU-CHÂTELET I ET AL. - Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol.* 2009 ; 46 (Suppl 4) : 49-53.
- 13 | LERUEZ-VILLE M, GHOUT I, BUSSIÈRES L, STIRNEMANN J 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 (4) : 462 (e1-e10).
- 14 | KIMBERLIN DW, JESTER PM, SÁNCHEZ PJ, AHMED A ET AL. - Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015 ; 372 (10) : 933-43.
- 15 | Cytomégalovirus et grossesse. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF), 2016 (www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse).
- 16 | VAULOUP-FELLOUS C, CORDIER AG - Les infections maternofoetales. *Lett Infectiologue.* 2014 ; 29 (2) : 63-71.
- 17 | Avis du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France section des maladies transmissibles du 8 mars 2002 relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez les femmes enceintes. Haut Conseil de la santé publique, 2002 (www.hcsp.fr/docs/pdf/cshpf/amt_080302_CMV_grossesse.pdf).
- 18 | Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Haute Autorité de santé (HAS), 2004 (www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272378/evaluation-de-linteret-du-depistage-de-l-infection-a-cytomegalovirus-chez-la-femme-enceinte-en-france).
- 19 | La problématique du cytomégalovirus chez la femme enceinte. Avis du Conseil supérieur de la santé n° 9262. Service public fédéral santé publique belge, 2015 (www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css-9262-cytomegalovirus.pdf).
- 20 | SCHÄFFER L, OCHSENBEIN N, BOULVAIN M, BAUD D ET AL. - Cytomégalovirus (CMV) et grossesse. Société suisse de gynécologie et d'obstétrique, 2016 (www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/Fr/F47_Cytomegalievirus_und_Schwangerschaft_Juni_2016_Fneue.pdf).
- 21 | YINON Y, FARINE D, YUDIN MH, GAGNON R ET AL. - Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse. Directive clinique de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 ; 32 (4) : 355-62.
- 22 | Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016 (www.cdc.gov/cmv/clinical/features.html).
- 23 | The UK NSC recommendation on cytomegalovirus screening in pregnancy. UK National Screening Committee, 2012 (<https://legacyscreening.phe.org.uk/cytomegalovirus>).
- 24 | REVELLO MG, TIBALDI C, GIULIA-MASUELLI G, FRISINA V ET AL. - Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine.* 2015 ; 2 (9) : 1205-10.
- 25 | ROSS DS, RASMUSSEN SA, CANNON MJ, ANDERSON B ET AL. - Obstetrician/gynecologists' knowledge, attitudes and practices regarding prevention of infections in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 ; 18 (8) : 1187-93.
- 26 | CORDIER AG, GUITTON S, VAULOUP-FELLOUS S, GRANGEOT-KEROS L ET AL. - Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J Clin Virol.* 2012 ; 53 (4) : 332-37.



L'infection à cytomegalovirus : où en est-on ?

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- 27 | WANG C, ZHANG X, BIALEK S, CANNON MJ - Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 52 (2) : 11-13.
- 28 | PICONE O, DAHAN M, VAULOUP-PELOUS C - Vers un dépistage systématique du CMV en début de grossesse. Réalités en gynécologie-Obstétrique. 2015 ; 179 : 4-7 (www.performances-medicales.com/gyneco/PDF/revues/RGO_179_Picone.pdf).
- 29 | RICHAUD-EYRAUD E, BROUARD C, ANTONA D, LA RUCHE G ET AL. - Dépistage des maladies infectieuses en cours de grossesse : résultats de l'enquête Elfe en maternités, France métropolitaine, 2011. *Bull Epidémiol Hebd*. 2015 ; 15-16 : 254-63 (http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2015/15-16/2015_15-16_4.html).
- 30 | ADLER SP - Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. *N Engl J Med*. 1989 ; 321 (19) : 1290-96.
- 31 | PASS RF, HUTTO C, LYON MD, CLOUD G - Increased rate of cytomegalovirus infection among daycare center workers. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 ; 9 (7) : 465-70.
- 32 | JOSEPH SA, BELIVEAU C, MUECKE CJ, RAHME E ET AL. - Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montreal, Canada. *Occup Med*. 2005 ; 55 (7) : 564-67.
- 33 | STELMA FF, SMISMANS A, GOOSSENS VJ, BRUGGEMAN CA ET AL. - Occupational risk of human Cytomegalovirus and Parvovirus B19 infection in female day care personnel in the Netherlands; a study based on seroprevalence. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 ; 28 : 393-97.
- 34 | DE VILLEMEUR AB, GRATACAP-CAVALLIER B, CASEY R, BACCARD-LONGERE M ET AL. - Occupational risk for cytomegalovirus but not for parvovirus B19 in child-care personnel in France. *J infect*. 2011 ; 63 (6) : 457-67.
- 35 | DRUETTO-LEPAGE N - Étude de séroprévalence du cytomegalovirus dans une population exposée et non-exposée du CHRU de Lille. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université du droit et de la santé Lille 2, Faculté de médecine Henri Warembourg ; 2004 : 203 p.
- 36 | LEPAGE N, LEROYER A, CHEROT-KORNOBIS N, LARTIGAU I ET AL. - Cytomegalovirus seroprevalence in exposed and unexposed populations of hospital employees. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 ; 30 (1) : 65-70.
- 37 | SOBASZEK A, FANTONI-QUINTON S, FRIMAT P, LEROYER A ET AL. - Prevalence of cytomegalovirus infection among health care workers in pediatric and immunosuppressed adult units. *J Occup Environ Med*. 2000 ; 42 (11) : 1109-14.
- 38 | STRANZINGER J, KOZAK A, SCHILGEN B, PARIS D ET AL. - Are female daycare workers at greater risk of cytomegalovirus infection? A secondary data analysis of CMV seroprevalence between 2010 and 2013 in Hamburg, Germany. *GMS Hyg Infect Control*. 2016 ; 11 : 1-7.
- 39 | CHIN TL, MACGOWAN AP, JACOBSON SK, DONATI M - Viral infections in pregnancy : advice for healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2014 ; 87 (1) : 11-24.