

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

EN RÉSUMÉ

Souvent bénigne, l'infection à cytomégalovirus (CMV) peut être grave et entraîner des séquelles importantes en cas d'infection *in utero* ou chez les immunodéprimés. En milieu professionnel, les femmes enceintes travaillant en crèche ont un risque accru de contracter le CMV. Le strict respect des mesures d'hygiène et l'information des femmes enceintes ou en âge de procréer constituent les seules recommandations qui font consensus. Le dépistage systématique n'est pas recommandé [1].

Annule et remplace l'article référencé TP 28 de 2017 portant le même titre.

AUTEUR :

D. Abiteboul, département Études et assistance médicales, INRS

MOTS CLÉS

Grossesse / Femme enceinte / Risque biologique / Agent biologique

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. En milieu de travail, la conduite à tenir face aux femmes susceptibles d'être exposées en âge de procréer ou enceintes soulève des questions. Des évolutions récentes dans les méthodes de diagnostic, les outils permettant d'évaluer le pronostic et les traitements ont justifié que le Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) actualise, en 2018 [1], les recommandations sur les modalités de prévention de cette infection et notamment sur l'indication du dépistage systématique chez les femmes enceintes et le nouveau-né.

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

tomégaliennes¹ (d'où son nom), est finalement isolé en 1956. Il appartient à la famille des *herpesviridae* ; son unique réservoir est l'homme. 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, sa-

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS

LE CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

Le CMV, connu depuis 1904, à travers l'observation d'inclusions cy-

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

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.

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.

live...) ou, plus rarement, par un support inerte fraîchement souillé (le virus perd en quelques heures son pouvoir infectant dans le milieu extérieur) [3]. Une transmission sexuelle (sperme, glaire) est également possible, prédominant chez l'adulte. La déleucocytation des concentrés globulaires² a réduit le risque transfusionnel mais il persiste lors des 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 [3, 5, 6].

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 [3]. En France, la prévalence est voisine de 50 % [1]. Dans une enquête menée en 2010 sur 1 306 femmes, la séroprévalence était de 45,6 % [7].

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 cytolysé 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 ré-infection par une souche exogène différente, sont en général asymptomatiques [1].

Chez la personne immunodéprimée, la réactivation du CMV peut rester également asymptomatique ou donner lieu à une fièvre et des atteintes multi-viscérales : on parle alors de maladie à CMV. Ainsi, chez les personnes infectées par le 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 [3]. En cas de greffe d'organes ou de cellules, les conséquences d'une infection à CMV peuvent être gravissimes.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [1, 3, 8]

Il 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 foetaux... en fonction du contexte clinique).

■ 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

aussi détectées en cas de ré-infection 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 [3]. En cas de nécessité de confirmer une primo-infection récente (< 3 mois), 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 et doit être réservée à un laboratoire expert.

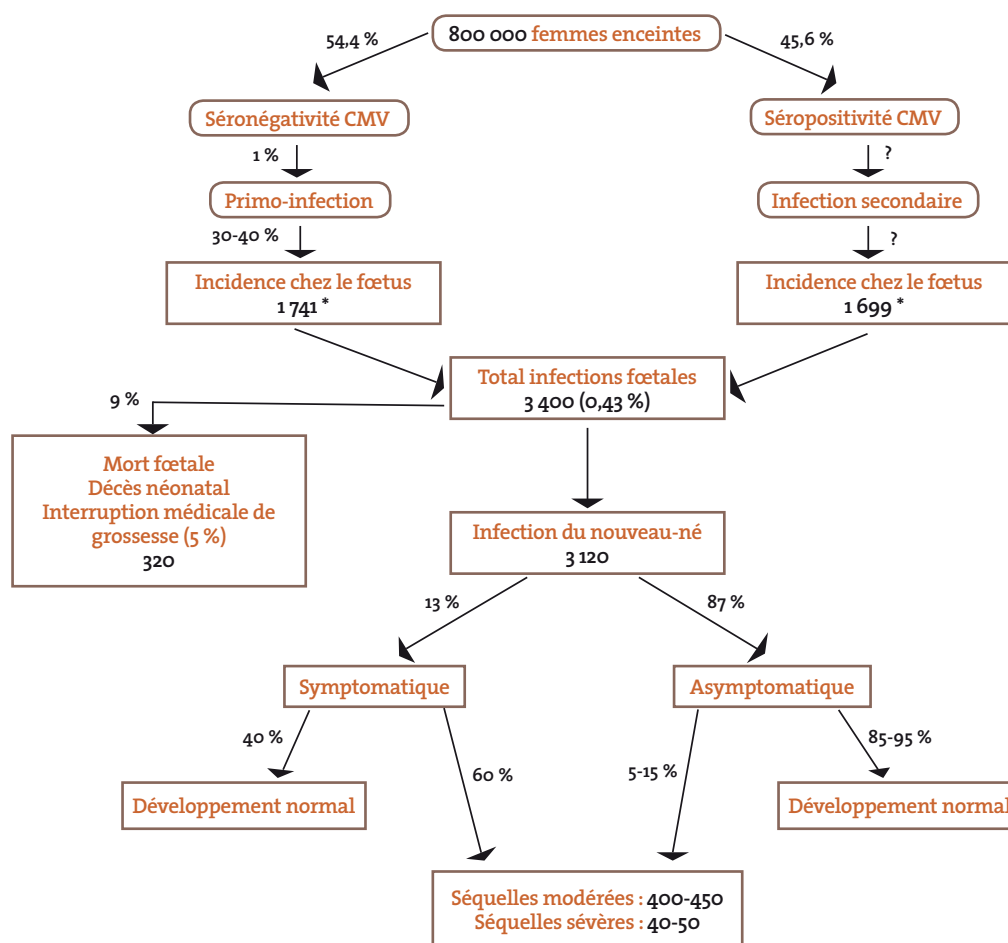
TRAITEMENT

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.

L'INFECTION CONGÉNITALE À CMV

L'infection congénitale à CMV est la cause non-héréditaire la plus fréquente de surdité chez l'enfant. En France, elle concerne 0,43 % des nouveau-nés (0,2 à 0,61 %), soit environ 3 400 nouveau-nés pour 800 000 naissances annuelles [1] (figure 1). Elle survient après primo-infection maternelle (PIM) : environ 1 % des femmes enceintes séronégatives acquièrent une infection primaire pendant leur gros-

Figure 1 : Estimation des infections materno-fœtales en France d'après [1]



* Même proportion d'anomalies et de séquelles dans les 2 groupes

sesse. Elle peut aussi survenir après infection secondaire (réinfection ou réactivation). En effet, contrairement à d'autres maladies infectieuses (rubéole, toxoplasmose...), une immunité préexistante contre le CMV ne protège pas complètement de la transmission au fœtus [1]. Les données issues de pays à forte séroprévalence montrent que le taux d'infection congénitale dans ces populations est plus élevé que celui observé dans les populations à faible séroprévalence [5]. En France, environ la moitié des nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV est née de mères déjà séropositives pour le CMV avant la grossesse [1] (figure 1).

TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU CMV

Les facteurs de risque de transmission ont essentiellement été

étudiés chez les femmes séronégatives. Les contacts fréquents et prolongés avec de jeunes enfants représentent un des principaux facteurs de risque de contamination. Ainsi 12 à 20 % des enfants en bonne santé excrètent du CMV dans la salive ou les urines [2]. 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) [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 aussi la séropositivité du conjoint, notamment en cas de séroconversion chez celui-ci [10]. Ce risque de transmission sexuelle du CMV d'un partenaire séropositif

vers une mère séronégative a été étudié dans les couples consultant pour infertilité. Le risque relatif a été estimé à 1,72 si le partenaire est séropositif et à 6,55 en cas de séroconversion chez celui-ci, comparé au risque de 2,65 en cas d'exposition aux jeunes enfants de moins de trois ans [10] (encadré 1).

↓ Encadré 1

> PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DE PRIMO-INFECTION 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

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

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, sauf chez le grand prématuré [1, 11, 12].

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

(figure 1)

Le taux de transmission au fœtus lors d'une primo-infection maternelle 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 [1, 11, 13]. En ce qui concerne les infections secondaires, leur fréquence et le taux de transmission sont mal connus en l'absence d'études fiables pour les évaluer mais leur responsabilité dans l'infection *in utero* de l'enfant est également importante [14].

En cas d'infection fœtale, la fréquence des anomalies congénitales et le risque de séquelles persistantes semblent similaires quelle que soit la sérologie maternelle en début de grossesse, contrairement à ce qui était affirmé antérieurement [1, 14, 15].

Parmi les nouveau-nés infectés, quel que soit le type d'infection maternelle (primo-infection ou réinfection/réactivation), les estimations récentes pour la France montrent que (figure 1) [1] :

- 13 % sont symptomatiques à la naissance. Environ la moitié de ces nouveau-nés symptomatiques présente une atteinte disséminée

typique : la maladie des inclusions cytomégali­ques. 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 sévère, 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 ;

- 87 % 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, en général légères et n'apparaissent parfois que secondairement, plusieurs mois ou années après la naissance. Les nouveau-nés infectés et asymptomatiques nécessitent donc une surveillance clinique, avec un dépistage des troubles de l'audition.

En France, le nombre d'issues défavorables de grossesse liées à l'infection par le CMV (morts fœtales *in utero*, décès néonataux et interruptions de la grossesse pour raisons médicales) est estimé à plus de 300 chaque année. Néanmoins, 4 enfants sur 5 nés infectés seront normaux et n'auront aucune séquelle.

DIAGNOSTIC

CHEZ LA FEMME ENCEINTE

L'infection à CMV chez la femme enceinte n'a pas de spécificité : 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 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. Quant au diagnostic de réactivation ou de réinfection, il ne peut être fait en dehors des études de recherche [1,8].

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 foeto-placentaire...) ou anomalies plus rares et plus tardives témoignant d'une atteinte neurologique (calcifications périventriculaires, ventriculomégalie, atteintes cérébelleuses...); ces anomalies neurologiques 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 %) [1, 3, 8, 10, 11].

En post-natal

L'excrétion de virus par le nouveau-né est recherchée sur les urines et la salive par PCR au cours des deux premières semaines de vie. Au-delà, l'infection peut avoir été acquise en post-natal. 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, la surdité liée au CMV survient dans un délai moyen de 33 mois chez les enfants symptomatiques et de 44 mois chez les enfants asymptomatiques [1].

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 appor-

tant un faisceau d'informations mais aucun n'est reconnu comme permettant d'établir un pronostic fiable [1, 8] (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 : une seule étude a montré que son utilisation chez des mères porteuses d'un fœtus infecté présentant des anomalies échographiques mineures permettrait d'obtenir une proportion plus importante de nouveau-nés strictement asymptomatiques mais des études randomisées avec groupe contrôle sont indispensables [16].

L'obtention d'une immunisation passive par l'injection intraveineuse d'immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV⁵ a fait l'objet de quelques études avec des résultats discordants [8, 11, 13].

La grossesse doit bénéficier d'un suivi spécialisé avec réalisation d'échographies mensuelles à la recherche d'anomalies évocatrices d'infection congénitale, éventuellement complétée d'une IRM cérébrale foetale. En cas de dépistage d'anomalies cérébrales graves ou d'atteinte disséminée, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être 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

Un traitement par Valganciclovir de nouveau-nés symptomatiques

Encadré 2

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

- Âge gestationnel au moment de la transmission : risque maximal d'atteintes neurologiques avec séquelles si infection pré-conceptionnelle ou pendant le 1^{er} trimestre de grossesse.
- Anomalies cérébrales à l'échographie confirmée par l'IRM au 3^e trimestre : risque majeur de séquelles mais l'absence de malformation cérébrale visible ne donne pas de certitude de normalité du développement.
- Nourrisson symptomatique à la naissance.

Autres paramètres discutés

- Primo-infection maternelle : la très grande majorité des études récentes conclut à un risque et une gravité des séquelles identiques après primo-infection ou infection secondaire.
- 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.

avec des anomalies neurologiques a montré son efficacité en améliorant ou stabilisant l'audition et le développement psychomoteur [17]. Cependant, en l'absence d'AMM pour le nouveau-né et compte-tenu de la pauvreté des données disponibles sur la tolérance à long terme du traitement dans cette population, les attitudes thérapeutiques sont hétérogènes en France [1]. Les traitements chez les nouveau-nés asymptomatiques ne sont pas recommandés et aucune étude n'a été publiée sur le sujet.

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'infection congénitale à CMV. Le CMV se

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

L'infection à cytomégalo virus :
où en est-on ?

↓ Tableau I

➤ MESURES DE PRÉVENTION PROPOSÉES PAR LE HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE [1]

Où peut-on rencontrer le CMV ?	Ne pas faire	Faire
Salive	Embrasser un bébé ou un enfant sur la bouche. Gouter dans l'assiette du bébé. Partager l'assiette, la bouteille ou un aliment (gâteau...) Finir le plat du bébé. Sucer la tétine du bébé ou goûter au biberon.	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou faire un câlin. Avoir des assiettes, des verres et des couverts individuels. Tester la température du repas avec le dos de la main. Gouter le plat avec une autre cuillère. Avoir une brosse à dent individuelle.
Larmes	Embrasser un bébé ou un enfant qui pleure sur les joues.	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin.
Sécrétions nasopharyngées	Aspirer le nez d'un bébé enrhumé sans précautions. Embrasser un bébé très enrhumé sur les joues.	Aspirer les sécrétions du bébé avec précautions (et en cas d'utilisation d'un mouche-bébé, le nettoyer immédiatement en suivant la notice). Ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé, et si ce n'est pas possible, nettoyer les mains et utiliser du gel hydro-alcoolique. Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin.
Urines	Toucher un pyjama mouillé avec les mains. Prendre un bain avec le bébé (qui risque d'uriner).	Jeter les couches mouillées immédiatement. Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé. Et si ce n'est pas possible, utiliser du gel hydro-alcoolique. Avoir ses propres affaires de toilette.
Sécrétions génitales	Toutes ces précautions concernent aussi le futur père.	Utiliser un préservatif si changement de partenaires ou si suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.
La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs (biscuits...) peut être de 6 h. Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets. Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade.		

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 le **tableau I**, sont préconisées dans toutes les recommandations officielles [1, 18 à 24]. Certaines études ont montré l'efficacité de cette information sur les risques liés à l'infection CMV chez des femmes séronégatives [9, 25, 26]. 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 CMV congénitale et des moyens de s'en protéger. C'est loin d'être le cas comme en témoignent plusieurs études [10, 27 à 29].

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. Il aurait pour objectif de réduire l'incidence des complications graves de l'infection congénitale à CMV, en repérant les femmes séronégatives. En France, en 2004, l'Agence nationale d'accréditation en santé (ANAES), aujourd'hui Haute Autorité de santé (HAS), soulignait que ce 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].

- Pour les professionnelles de la petite enfance :
- utiliser des gants jetables pour les changes ;
 - et se laver les mains avant et après le change ;
 - utiliser le gel hydro-alcoolique.

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 [19]. 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 systématique [3, 9, 30, 31]. D'autres prônent un dépistage ciblé sur les mères de jeunes enfants gardés en collectivité et celles travaillant au contact de ces derniers [12, 22]. En France, une femme enceinte sur quatre a au moins une sérologie CMV durant sa grossesse [32].

Le HCSP a donc réuni en 2018 un large groupe d'experts afin d'actualiser les recommandations de 2004 en pesant l'ensemble des arguments pour et contre le dépistage. Il en est ressorti que le dépistage, tant général que ciblé, reste non recommandé. Un des éléments pris en compte a notamment été que les résultats les plus récents des études de séroprévalence et de cohortes ont montré que, dans les zones où la séroprévalence est proche de 50%, comme en France, des infections congénitales avec séquelles peuvent également survenir chez des femmes séropositives lors d'une infection secondaire (réinfection ou réactivation) avec une fréquence et une gravité similaire à celle constatée suite à une primo-infection [1].

Seul est préconisé un dépistage orienté sur des signes cliniques chez la mère (symptômes grippeux, syndrome mononucléosique) ou sur la découverte d'anomalies échographiques compatibles : en cas d'infection CMV, la femme enceinte sera orientée vers un spécia-

liste d'infectiologie foetale au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal.

Cette position quant à l'absence de dépistage systématique en population générale est la même dans les autres pays industrialisés [12, 15, 20 à 24, 33].

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.**

Dans une étude française réalisée chez 256 enfants de 6 crèches (âge moyen de 20 mois), 52 % excrètent du CMV dans leur salive [34]. L'étude CrechMV montre une prévalence d'excrétion salivaire chez les enfants en crèche de 40 % dans un échantillon de 80 crèches représentatives du territoire national [1, 35]. Ces études dans les crèches françaises montrent que les enfants s'infectent dans les six mois suivant l'arrivée à la crèche et que les charges virales les plus élevées sont retrouvées chez les « petits », avant 18 mois.

Plusieurs études ont montré que la séroprévalence du CMV est supérieure chez les personnels de crèche et de garderies par rapport à une population de référence [36 à 40]. Dans l'étude française de Billette de Villemeur et al. portant sur 395 personnes exposées [40] (personnels de crèche et de halte-garderie), les facteurs associés à cette prévalence accrue sont, comme dans d'autres études, l'ancienneté de l'exposi-

tion, 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 [36, 38], 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 majore également le risque. Une étude menée aux États-Unis par Adler montre que le taux annuel de séroconversion CMV chez les femmes séro-négatives travaillant en crèche est de 11 % vs 2 % seulement chez les témoins [36]. Il faut néanmoins souligner que quelques études n'ont pas retrouvé ce risque professionnel accru [18, 41].

S'agissant des personnels travaillant en pédiatrie et dans les services prenant en charge des patients immunodéprimés, aucun sur-risque n'a pu être démontré [42, 43]. À noter qu'une étude française [42] confirme l'absence de sur-risque chez les infirmières de pédiatrie et de service d'immunodéprimés mais montre que les auxiliaires de puériculture travaillant à l'hôpital ont un risque accru : il faut cependant souligner 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.

En résumé, le risque professionnel de contamination par le CMV est avéré parmi les personnels de crèche mais il semble du même

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

niveau que celui induit par le fait d'être en contact à domicile avec des enfants, où les règles d'hygiène sont moins bien pratiquées qu'en milieu professionnel [1, 40, 42, 44].

■ 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 (*tableau 1*) qui doivent être rappelées 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 d'indication au dépistage dans les postes exposés pour les raisons décrites plus haut [1]. 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) [41]. Il est en général réalisé à l'embauche avec une information des femmes séronégatives

sur les risques et les moyens de s'en protéger. Cependant, ce type de dépistage peut induire une fausse sécurité laissant croire aux femmes séropositives qu'elles sont immunisées et donc protégées, comme par exemple pour la rubéole, alors que ce n'est pas le cas pour le CMV : elles doivent en être informées. Il serait en outre logique de refaire une sérologie en tout début de grossesse, au mieux juste avant, chez la femme séronégative. L'indication d'un suivi sérologique ultérieur ne fait l'objet d'aucune recommandation officielle : il est de toute façon indispensable, dans ce cas, 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 dépistées en début de grossesse et la question de 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 tant une primo-infection qu'une réinfection (*tableau 1*).

En ce qui concerne une éventuelle éviction temporaire des femmes enceintes travaillant au contact d'enfants, là encore les avis sont partagés. 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 [20, 21]. Ces restrictions ne s'appliquent qu'aux femmes séronégatives pour le CMV en Allemagne [44].

D'autres soulignent que le CMV est ubiquitaire, que les femmes séropositives peuvent se réinfecter avec les mêmes conséquences pour l'enfant et ne conseillent donc pas le retrait des femmes séronégatives : il faut considérer tout enfant de

moins de 3 ans comme excréteur et respecter scrupuleusement les règles d'hygiène [12, 45]. Une option choisie par certaines équipes de santé au travail en France est de privilégier les postes en contact plutôt avec les grands (moins de changes) pour les femmes enceintes.

CONCLUSION

Le cytomégalo­virus est à l'origine des infections congénitales et périnatales les plus fréquentes, avec des conséquences parfois graves pour l'enfant. En milieu de travail, si un risque accru a été mis en évidence pour les femmes enceintes travaillant en crèche, il est discuté 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 quel que soit leur statut vis-à-vis du CMV, travaillant au contact des enfants de moins de 3 ans, qui est souvent insuffisante, et le respect scrupuleux des règles d'hygiène. En ce qui concerne le dépistage des femmes séronégatives pour le CMV, il reste non recommandé tant en population générale qu'en milieu professionnel. En effet, le risque d'infection congénitale doit être pris en compte aussi bien chez les femmes séropositives que chez les femmes séronégatives en début de grossesse.

Remerciements à A. Billette de Villemeur, présidente du groupe de travail « Prévention de l'infection à CMV de la femme enceinte et du nouveau né » du HCSP, pour sa relecture attentive.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | La prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. Avis et rapport du 18 mai 2018. Haut Conseil de la Santé publique (HCSP), 2018 (www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=702).
- 2 | CANNON MJ, HYDE TB, SCHMID DS - Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2011 ; 21 (4) : 240-55.
- 3 | 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.
- 4 | Cytomegalovirus (CMV). In: EFICATT. INRS, 2017 (www.inrs.fr/eficatt).
- 5 | MANICKLAL S, EMERY V, LAZZAROTTO T, BOPANA SB ET AL. - The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013 ; 26 (1) : 86-102.
- 6 | ZUHAIR M, SMIT GSA, WALLIS G, JABBAR F ET AL. - Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019 ; 29 (3) : e2034.
- 7 | ANTONA D, LEPOUTRE A, FONTENEAU L, BAUDON C ET AL. - Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect.* 2017 ; 145 (7) : 1471-78.
- 8 | 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/jcms/c_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et-ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus).
- 9 | ADLER S - Screening for cytomegalovirus during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011 ; 2011 : 1-9.
- 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. Practice bulletin n° 151: cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 ; 125 (6) : 1510-25.
- 12 | COLL O, BENOIST G, VILLE Y, WEISMAN LE ET AL. - Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009 ; 37 (5) : 433-45.
- 13 | VAULOUP-FELLOUS C, CORDIER AG - Les infections maternofoetales. *Lett Infectiologie.* 2014 ; 29 (2) : 63-71.
- 14 | BRITT W - Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy. *Med Microbiol Immunol.* 2015 ; 204 (3) : 263-71.
- 15 | RAWLINSON WD, BOPANA SB, FOWLER KB, KIMBERLIN DW ET AL. - Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 ; 17 (6) : e177-e188.
- 16 | 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.
- 17 | 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.
- 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 | Cytomégalovirus et grossesse. Collège national des gynécologues et obstétriciens Français (CNGOF), 2015 (www.cngof.fr/actualites/403-cytomegalovirus-et-grossesse).
- 20 | La problématique du cytomégalovirus chez la femme enceinte. Avis du Conseil supérieur de la santé N° 9262. Service public fédéral. Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement, 2015 (www.health.belgium.be/fr/avis-9262-cytomegalovirus).
- 21 | SCHÄFFER L, OCHSENBEIN N, BOULVAIN M, BAUD D ET AL. - Cytomégalovirus (CMV) et grossesse. Avis d'experts n° 47 (Mise à jour en mars 2019). Société Suisse de Gynécologie et d'Obstétrique, 2019 (www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/47_F_Cytomegalievirus_und_Schwangerschaft_Update_Maerz_2019.pdf).
- 22 | YINON Y, FARINE D, YUDIN MH - Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 ; 32 (4) : 355-62.
- 23 | Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019 (www.cdc.gov/cmV/clinical/overview.html).
- 24 | CMV screening policy review summary. UK National Screening Committee (UK NSC), 2012 (<https://legacyscreening.phe.org.uk/cytomegalovirus>).
- 25 | 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) : S49-53.
- 26 | REVELLO MG, TIBALDI C, MASUELLI G, FRISINA V ET AL. - Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015 ; 2 (9) : 1205-10.
- 27 | 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.
- 28 | 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.
- 29 | WILLAME A, BLANCHARD-ROHNER G, COMBESCURE C, IRION O ET AL. - Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-



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

BIBLIOGRAPHIE (suite)

- sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 ; 12 (12) : 1 5285-97.
- 30 | PICONE O, DAHAN M, VAULOUP-PELOUS C - Vers un dépistage systématique du CMV en début de grossesse. *Réalités Gynécol Obstét*. 2015 ; 179 : 4-7.
- 31 | LERUEZ-VILLE M, MAGNY JF, COUDERC S, PICHON C 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 (3) : 398-404.
- 32 | RICHAUD-ÉYRAUD 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 Epidemiol Hebd*. 2015 ; 15-16 : 254-63.
- 33 | Avis du Conseil supérieur d'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 (HCSP), 2002 (www.hcsp.fr/docspdf/cshpf/a_mt_080302_CMV_grossesse.pdf).
- 34 | 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.
- 35 | Cytomégalo­virus. Centre national de référence Herpèsvirus (CNR Herpèsvirus), 2015 (www.unilim.fr/cnr-cytomegalovirus/presentation-du-cnr-cmv/le-cmv/).
- 36 | ADLER SP - Cytomegalovirus and child day care. Evidence for an increased infection rate among day-care workers. *N Engl J Med*. 1989 ; 321 (19) : 1 290-96.
- 37 | PASS RF, HUTTO C, LYON MD, CLOUD G - Increased rate of cytomegalovirus infection among day care center workers. *Pediatr Infect Dis J*. 1990 ; 9 (7) : 465-70.
- 38 | JOSEPH SA, BELIVEAU C, MUECKE CJ, RAHME E ET AL. - Risk factors for cytomegalovirus seropositivity in a population of day care educators in Montréal, Canada. *Occup Med (Lond)*. 2005 ; 55 (7) : 564-67.
- 39 | 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 (4) : 393-97.
- 40 | DE VILLEMEUR AB, GRATACAP-CAVALLIER B, CASEY R, BACCARD-LONGÈRE 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.
- 41 | DRUETTO LEPAGE N - Étude de séroprévalence du cytomégalo­virus dans une population exposée et non-exposée du CHRU de Lille. Thèse pour le doctorat en médecine. Lille : Université du droit et de la santé, Faculté de médecine Henri Warembourg ; 2004 : 203 p.
- 42 | 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.
- 43 | 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) : 1 109-14.
- 44 | 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 : Doc09.
- 45 | CHIN TL, MACGOWAN AP, JACOBSON SK, DONATI M - Viral infections in pregnancy: advice for healthcare workers. *J Hosp Infect*. 2014 ; 87 (1) : 11-24.