

système, la certitude biologique des cas identifiés et la possibilité d'avoir une bonne exhaustivité de recensement des cas. Dans le cadre de ce travail, plusieurs enquêtes ont été réalisées afin d'optimiser l'exhaustivité du système. Tous les laboratoires susceptibles d'effectuer un diagnostic de cette maladie ont été ciblés par questionnaire et les laboratoires n'ayant répondu à aucune enquête ont été également relancés. Les relances téléphoniques et écrites réalisées auprès des ces laboratoires n'ont pas identifié de déclarants potentiels supplémentaires. On peut donc considérer que les 300 LABM enregistrés à l'Afssaps pour le sérodiagnostic de la toxoplasmose et non joignables, correspondant à 12 % de l'effectif total, comprennent très peu de déclarants potentiels voire aucun.

Cette surveillance permettra de déterminer la prévalence totale de la toxoplasmose congénitale en France. Les avortements spontanés consécutifs à une toxoplasmose maternelle du début de grossesse ne pouvant être répertoriés, on ne peut pas réellement estimer l'incidence de la toxoplasmose congénitale. La même problématique existe pour les malformations congénitales, dont l'indicateur pour la surveillance, retenu par consensus international (réseau EUROCAT [9]), est la prévalence totale des malformations congénitales. Les critères d'EUROCAT ont été utilisés pour définir la prévalence totale des toxoplasmoses congénitales.

Un rapport publié par l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) en 2005 a estimé, à partir des enquêtes réalisées antérieurement, que le nombre total d'enfants nés vivants avec une infection congénitale serait compris entre 463 et 729 par an [2], chiffre plus élevé que l'estimation approximative de 265 cas par an faite à la suite des enquêtes réalisées au sein de ce travail. Même en tenant compte de la nature approximative de cette dernière estimation faite à partir des données issues de ce travail, il nous semble que les chiffres

du rapport de l'Afssa ont probablement été surestimés. Les données issues de cette surveillance permettront d'avoir pour la première fois des chiffres de la prévalence totale qui ne seront pas basés seulement sur des extrapolations des données de séroprévalence ou des données issues des résultats diagnostic anténatal.

Dans 80 à 90 % des cas, la contamination du fœtus ne se traduit pas cliniquement à la naissance [10]. Le dispositif de surveillance actuel ne recensera pas les cas avec atteintes neurologiques et oculaires qui se développeront tardivement dans l'enfance (>12 mois) ou à l'adolescence (réactivation de lésions préexistantes ou nouvelles lésions). Cependant, une approche exhaustive ne semble pas possible étant donné le nombre très important d'interlocuteurs potentiels impliqués dans l'identification de tels cas, y compris des pédiatres libéraux, des médecins généralistes, des médecins scolaires et des ophtalmologues. Des enquêtes de cohorte à partir d'un sous-échantillon des toxoplasmoses congénitales identifiées pourront être envisagées ultérieurement.

Conclusion

Les enquêtes réalisées afin d'élaborer un dispositif de surveillance de la toxoplasmose congénitale à partir des laboratoires ont permis d'identifier tous les déclarants potentiels. Ce système de surveillance permettra donc d'obtenir des données de prévalence totale de toxoplasmose congénitale valides pour la France. Le CNR de la toxoplasmose, conjointement à l'InVS, effectuera une analyse annuelle des données agrégées et produira un rapport destiné aux professionnels de santé concernés.

Une phase pilote a été mise en œuvre entre janvier et mai 2007 et la surveillance a commencé en juin 2007, avec une saisie rétrospective des cas diagnostiqués pendant les cinq premiers mois de l'année. Le bilan de cette première année de surveillance sera réalisé au cours du deuxième semestre 2008.

Remerciements

Pour leur contribution à ce travail, les auteurs remercient : les membres du Comité de pilotage « Surveillance de la toxoplasmose congénitale » : A. Berrebi, C. Binquet, A. Brezin, I. Fischer, H. de Valk et V. Vaillant, les membres du pôle épidémiologie du CNR de la Toxoplasmose : B. Carne, M.L. Dardé, F. Pralong, P. Marty et M.H. Bessières, tous les LABM sollicités pour ce travail et E. Laurent pour un support technique.

Références

- [1] Montoya JG, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed.) editors. Principles and practice of infectious diseases, 2nd edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: pp. 2858-88.
- [2] Groupe de travail « *Toxoplasma gondii* » de l'Afssa. Toxoplasmose : état des connaissances et évaluation du risque lié à l'alimentation. Agence française de sécurité sanitaire des aliments, décembre 2005. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-Toxoplasmose.pdf>.
- [3] Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (ed.). Infectious diseases of the foetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders, 2001: pp. 205-346.
- [4] Dunn D, Wallon M, Peyron F, Pertersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*. 1999; 353: 1829-33.
- [5] Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Sem Hôp Paris*. 1986; 62:1418-22.
- [6] Desmonts G, Couvreur J, Alison F, Baudelot J, Gerbeaux J, Lelong J. Étude épidémiologique sur la toxoplasmose : de l'influence de la cuisson des viandes de boucherie sur la fréquence de l'infection humaine. *Rev Fr Etudes Clin Biol*. 1965; 10(9):952-58.
- [7] Ancelle T, Goulet V, Tirard-Fleury V, Baril L, Du Mazaubrun C, Thulliez P, et al. La toxoplasmose chez la femme enceinte en France en 1995. Résultats d'une enquête nationale périnatale. *Bull Epidémiol Hebd*. 1996; 51:227-9.
- [8] Berger F, Goulet V, Le Strat Y, De Valk H, Desenclos JC. La toxoplasmose en France chez la femme enceinte en 2003 : séroprévalence et facteurs associés. Rapport d'étude InVS (94415 St-Maurice) 2007. (Consulté le 13 décembre 2007) et disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/2007/toxoplasmose/toxoplasmose.pdf>.
- [9] EUROCAT. Prevalence rates. (Consulté le 26 février 2008) et disponible sur <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/surveillance/prevalencerates.html>.
- [10] Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004; 363(9425):1965-76.

Enquête sur les infections maternofoetales à cytomégalovirus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005

Isabelle Parent du Châtelet (i.parent@invs.sante.fr)¹, Liliane Grangeot-Keros², Yann Le Strat¹, Annie Leblond¹, Caroline Six¹, Daniel Lévy-Bruhl¹

1 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France 2 / Hôpital Antoine Béchère, Clamart, France

Résumé / Abstract

Entre novembre 2004 et janvier 2005, une enquête nationale prospective a été conduite afin d'estimer l'incidence des infections maternelles et congénitales à cytomégaloovirus (CMV) détectées pendant la grossesse ou à la naissance. Elle visait également à décrire les contextes cliniques et biologiques qui ont conduit les cliniciens à réaliser la recherche de l'infection à CMV.

Tous les laboratoires réalisant les tests d'avidité ou la recherche directe du virus en France ont été contactés pour transmettre à l'Institut de veille sanitaire des données agrégées sur les diagnostics d'infections à CMV posés chez des femmes enceintes, les fœtus ou les nouveau-nés au cours de la période d'étude. Une notification individuelle des cas était faite par un sous-échantillon de laboratoires. Pour ces cas, les données démographiques et cliniques étaient collectées auprès des cliniciens.

Epidemiology of materno-fetal CMV infections detected during pregnancy or at birth in mainland France, November 2004-January 2005

From November 2004 to January 2005, a national prospective laboratory based study was undertaken to estimate the incidence of maternal cytomegalovirus (CMV) infections and infections acquired by fetuses and diagnosed during pregnancy or at birth and to describe clinical or biological features that led clinicians to request CMV testing.

All French laboratories performing IgG avidity and/or virus detection were asked to provide aggregated data on results indicating a CMV infection in pregnant women, fetuses or neonates during the study period. Case-based

Un total de 75 infections congénitales a été identifié à travers le sous-échantillon de laboratoires. Parmi elles, 21 étaient symptomatiques (8 confirmées à l'examen anatomopathologique et 13 par l'examen clinique des nouveau-nés) et des anomalies échographiques ont été détectées pendant la grossesse pour 70 % de ces cas. Le nombre annuel d'infections congénitales détectées pendant la grossesse ou à la naissance a été estimé à 277 [IC95 % : 204-349]. Parmi ces cas, on estime que 30 [IC95 % : 23-37] ont conduit à des interruptions de grossesse avec examen anatomopathologique anormal et 46 [IC95 % : 33-59] à la naissance d'enfants symptomatiques, ce qui correspond à un taux d'incidence de 6 nouveau-nés atteints pour 10⁵ naissances vivantes [IC95 % : 4-8].

Sur la période d'étude, 110 primo-infections maternelles (PIM) ont été identifiées, la plupart d'entre elles (73 %) suite à un dépistage sérologique systématique. Le nombre annuel de PIM détectées a été estimé à 545 [IC95 % : 490-600].

L'enquête a mis en évidence une diversité des pratiques dans le suivi des PIM et la pratique de l'amniocentèse. Cependant, nos résultats permettent d'estimer que la majorité des infections congénitales symptomatiques sont détectées en France, pendant la grossesse ou à la naissance. Les données de l'enquête, avec des données complémentaires sur le suivi des nouveau-nés infectés, sont utiles pour compléter l'analyse sur l'intérêt du dépistage maternel et/ou néonatal systématique en France.

Mots clés / Key words

Cytomégalovirus, infection congénitale, France / Cytomegalovirus, congenital infection, France

Introduction

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une infection fréquente et dans la plupart des cas asymptomatique chez le sujet immunocompétent. Comme d'autres virus du groupe des *Herpesviridae*, le CMV peut s'installer chez l'hôte sous forme latente après une primo-infection et des épisodes de réactivation peuvent survenir par la suite. L'homme est le seul réservoir de ce virus et sa transmission se fait par contact avec des sécrétions corporelles (salive, urine, sperme, larmes...).

Une infection survenant en cours de grossesse peut être transmise au fœtus et le CMV représente la cause la plus fréquente des infections congénitales dans les pays industrialisés [1]. On estime la séroprévalence du CMV autour de 50 % chez les femmes enceintes en France [2,3]. Parmi les femmes séronégatives, l'incidence des primo-infections varie entre 0,6 et 1,4 % et la transmission au fœtus se fait dans 30 à 50 % des cas [4,5].

L'infection congénitale à CMV se traduit dans environ 10 % des cas par des anomalies à la naissance, la forme la plus grave étant l'atteinte multiviscérale définie comme la maladie des inclusions cytomégaliqes. La majorité des enfants symptomatiques à la naissance gardent des séquelles neurosensorielles et 5 à 10 % des nouveau-nés infectés et asymptomatiques développent dans les premiers mois de vie des troubles neurosensoriels, notamment auditifs, ou de développement psychomoteur [6-8]. L'importance des infections maternelles et congénitales à CMV reste peu documentée en France. Le dépistage systématique ou ciblé de l'infection chez la femme enceinte n'est pas recommandé, en raison notamment de l'absence de thérapeutique anti-virale validée en prénatal, l'absence de consensus quant à la prise en charge de la primo-infection maternelle, les aspects pratiques et éthiques liés au

diagnostic (anxiété, fausses couches iatrogènes liées à l'amniocentèse, interruptions de grossesse injustifiées, performances non optimales des tests diagnostiques) prédominant sur les risques de séquelles graves [9]. Cependant, une augmentation importante du nombre de sérologies CMV a été observée entre 2001 et 2002 (source : actes de biologie remboursés en 2003 et 2004 par le régime général de l'assurance maladie).

Dans ce contexte, une enquête a été conduite en France métropolitaine afin d'estimer le nombre annuel et les caractéristiques des primo-infections maternelles et infections congénitales qui étaient détectées pendant la grossesse ou à la naissance, et de décrire en partie les pratiques actuelles des biologistes et cliniciens pour le diagnostic et la prise en charge de la grossesse.

Méthodes

La méthodologie est détaillée dans le rapport consultable sur site Internet de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_grossesse/index.html).

Identification des cas

Sachant que les tests d'avidité des IgG anti-CMV sont pratiqués dans 98 % des cas de suspicions de primo-infections maternelles (pré-enquête InVS non publiée), l'enquête a recensé entre novembre 2004 et janvier 2005 le nombre de diagnostics (IgM, PCR et culture) en faveur d'une infection maternofoetale à CMV chez les femmes enceintes, les fœtus et les nouveau-nés (données agrégées mensuelles). Ce recensement a été effectué auprès de l'ensemble des laboratoires identifiés comme faisant les tests d'avidité des IgG anti-CMV (liste fournie par les laboratoires commercialisant ces tests) et/ou le diagnostic virologique direct par culture ou PCR (n=213).

notifications were done by a sub-sample of laboratories and demographic and clinical data were secondarily collected from clinicians.

Seventy five congenital infections were identified through the laboratories sub-sample. Twenty-one cases were symptomatic (8 confirmed by foetal pathologic examination and 13 with symptoms present at birth), and ultrasound abnormalities were detected during pregnancy in 70% of the cases. The annual incidence of congenital infections diagnosed during pregnancy or at birth was estimated at 277 cases [CI95%: 204-349]. Among them, we estimated that 30 [CI95%: 23-37] led to pregnancy terminations with pathologic examinations and 46 [CI95%: 33-59] to symptomatic CMV infected newborns at risk of sequelae corresponding to an incidence rate of 6 per 10⁵ live births [CI95%: 4-8].

A total of 110 primary maternal infections (PMI) were identified during the study period. Most of them (73%) were diagnosed through systematic maternal screening. The annual incidence of PMI detected was estimated at 545 [CI95%: 490-600].

The study underlined the diversity of practices regarding maternal infection follow-up and antenatal diagnosis. However, our results allow estimating that most of the symptomatic CMV congenital infections that occur in France are diagnosed, during pregnancy or at birth. These data, with additional data on clinical follow up of infected newborns are useful for completing the analysis of the relevance of systematic screening in pregnant women and/or newborns in France.

Parmi les 213 laboratoires, 71, identifiés lors de la pré-enquête, ont contribué à une notification individuelle de tous les cas présentant les critères biologiques de primo-infection ou d'infection congénitale sur cette période (tableau 1). Deux questionnaires (un pour la femme enceinte et un pour le fœtus ou le nouveau-né) étaient adressés aux cliniciens ayant suivi la grossesse et/ou pris en charge les nouveau-nés pour recueillir des données sociodémographiques, biologiques, paracliniques et cliniques. Pour les primo-infections maternelles, était recherchée la notion de diagnostic d'une infection congénitale symptomatique ou asymptomatique. Pour les infections congénitales, était recherchée la notion d'une infection maternelle (primaire ou secondaire) dépistée pendant la grossesse.

Estimation de l'incidence

L'estimation des nombres de primo-infections maternelles et d'infections congénitales a pris en compte le nombre de cas diagnostiqués pour la 1^{re} fois sur la période d'enquête et notifiés par les 71 laboratoires et la proportion de diagnostics en faveur d'une infection maternofoetale à CMV posés par ces laboratoires par rapport au nombre total estimé en France à partir des résultats de l'enquête auprès des 213 laboratoires. L'estimation annuelle a reposé sur l'hypothèse d'une absence de saisonnalité de l'infection à CMV.

Classification des cas

Les cas notifiés ont été classés en fonction du type d'infection maternelle et selon le statut infectieux congénital (tableau 1).

Résultats

Parmi 304 notifications reçues pendant les trois mois d'enquête, 147 cas ont été inclus dans l'analyse : 81 présentaient les critères de primo-infection

maternelle (PIM), 22 ceux d'une infection fœtale et 44 ceux d'une infection du nouveau-né (soit 66 infections congénitales). La majorité des cas exclus présentaient des résultats sérologiques ne permettant pas de conclure à une primo-infection maternelle et sont décrits dans le rapport (http://www.invs.sante.fr/publications/2007/cmv_gr_ossesse/index.html).

Parmi les 81 infections maternelles notifiées, le suivi prospectif a été documenté pour 35 grossesses et a montré l'existence d'une infection congénitale pour 9 d'entre elles (26 %).

Parmi les 66 infections congénitales notifiées, le suivi rétrospectif des dossiers a permis de documenter l'existence d'une PIM pour 29 cas, une réinfection pour 4 cas et le type d'infection n'a pas été déterminé pour 33 cas (résultats biologiques ne permettant pas de faire la distinction entre primo-infection ou infection secondaire ou parce qu'il n'y avait pas eu de sérologies maternelles).

Au total, en prenant en compte l'ensemble des informations recueillies, la classification finale des 147 cas selon le statut infectieux maternel a identifié 110 primo-infections maternelles, 4 infections secondaires et 33 infections indéterminées. La classification en fonction du statut infectieux du fœtus ou du nouveau-né a identifié 75 infections congénitales.

Infections congénitales

Contexte du diagnostic

Parmi les 75 infections congénitales identifiées, le diagnostic a été posé en anténatal par amniocentèse pour 28 (37 %), par détection du virus lors de l'examen du produit d'expulsion après mort fœtale *in utero* pour 1 cas (1 %) et à la naissance pour 46 cas (62 %).

Les circonstances qui ont conduit l'équipe médicale à rechercher ce diagnostic ont été documentées pour 63 cas (84 %) : l'infection congénitale a été diagnostiquée par amniocentèse pour 68 % (17/25) des cas pour lesquels des anomalies échographiques du fœtus avaient été détectées pendant la grossesse, contre 24 % (9/38) des cas pour lesquels aucune anomalie échographique n'était rapportée ($p < 0,001$) (tableau 2). Pour 13 cas (20 %), le diagnostic biologique de l'infection congénitale a été posé à la naissance et n'a pas été précédé d'un diagnostic sérologique de PIM, ni de la détection d'anomalies échographiques des fœtus ou d'anomalies cliniques des nouveau-nés : pour 7 on retrouvait des sérologies maternelles sans preuve du diag-

Tableau 1 Définition des cas d'infections materno-fœtales à CMV, France, novembre 2004-janvier 2005
Table 1 Case definition for materno-fetal CMV infections, France, November 2004-January 2005

Statut infectieux maternel	
Primo-infection	Deux des trois critères : - IgM positives - Séroconversion - Index d'avidité des IgG évoquant une infection récente
Infection secondaire (réinfection ou réactivation)	- Immunité préconceptionnelle datée (IgG détectées au moins 3 mois avant le début de grossesse) et - Diagnostic d'infection congénitale du fœtus ou du nouveau-né
Type d'infection indéterminé	- Résultats sérologiques maternels incomplets ou pas de sérologie maternelle et - Diagnostic d'infection congénitale du fœtus ou du nouveau-né
Statut infectieux congénital	
Infection du fœtus	Détection du virus ou de l'ADN viral dans le liquide amniotique (LA), le sang fœtal (SF) ou dans un produit d'expulsion
Infection du nouveau-né (âgé de moins de 2 semaines)	Détection du virus ou de l'ADN viral dans un liquide biologique (urines, salive, sang, LCR) ou IgM positives après 4 jours de vie
Infection congénitale symptomatique	
	- Infection du fœtus ou du nouveau-né et - Diagnostic de maladie des inclusions cytomégalytiques (MIC) ou - Présence d'au moins une anomalie en faveur d'une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né* ou lors de l'examen anatomopathologique du fœtus**
* Pétéchies, purpura, ictère avec hyperbilirubinémie conjuguée, hépatosplénomégalie, thrombocytopénie, microcéphalie, chorioretinite, calcifications intracrâniennes. ** Anomalies macroscopiques et/ou inclusions virales multiviscérales.	

nostic de PIM et pour les 6 autres, le diagnostic a sans doute été fait dans le cadre d'une recherche systématique.

Types d'infection transmise *in utero*

Des antécédents de sérologies maternelles ont été trouvés pour 45 des 66 infections congénitales notifiées. Une primo-infection maternelle était retrouvée pour 29 d'entre elles (64 %), une infection secondaire (réinfection ou réactivation) pour 4 cas (9 %) et pour 12 cas les résultats sérologiques ne permettaient pas de faire la distinction entre primo-infection et infection secondaire (27 %).

Issues des grossesses

L'issue des grossesses a été renseignée pour 73 infections congénitales détectées (97 %) et parmi elles, 14 interruptions médicales de grossesses (IMG) ont été réalisées (19 %) (tableau 3). Pour 13 d'entre elles (93 %), des anomalies échographiques évocatrices d'une infection congénitale à CMV avaient été dépistées. Ces IMG concernaient

54 % des grossesses au cours desquelles le diagnostic anténatal était positif (14/26).

Présence de signes évocateurs d'une infection congénitale à CMV

Lorsqu'il y a eu interruption de grossesse ou mort fœtale *in utero* (15 cas), un examen anatomopathologique a été effectué dans 11 cas et documenté pour 9. Il était pathologique pour 8 cas (89 %) (tableau 4). Pour les 6 cas sans résultat anatomopathologique, des anomalies échographiques évoquant le CMV avaient été relevées pendant la grossesse.

Pour 48 des 58 nouveau-nés (83 %), l'examen clinique a été précisément documenté et était pathologique pour 13 cas. Un nouveau-né présentait les caractéristiques de la maladie des inclusions cytomégalytiques (MIC) et est décédé. La notion de microcéphalie a été documentée pour 5 cas (10 %), d'hypotrophie sévère pour 9 cas (19 %), la présence d'anomalies hématologiques pour 9 cas (19 %). Pour

Tableau 2 Circonstances de diagnostic pour les infections congénitales à CMV, France, novembre 2004-janvier 2005 / *Table 2* Circumstances of diagnosis for congenital CMV infections, France, November 2004-January 2005

	Diagnostic posé en anténatal n (%)	Diagnostic posé à la naissance n (%)	Total n (%)
Signes d'appel échographiques	8 (30)	5 (14)	13 (21)
PIM et signes d'appel échographiques	9 (35)	3 (8)	12 (19)
PIM	9 (35)	13 (35)	22 (35)
Signes cliniques évocateurs du CMV à la naissance	0 (0)	3 (8)	3 (5)
Autres	0 (0)	13 (35)	13 (20)
Total	26 (100)	37 (100)	63 (100)

* PIM = primo-infection maternelle.

Tableau 3 Infections congénitales à CMV - Issues des grossesses selon la pratique et le résultat de l'amniocentèse, France, novembre 2004-janvier 2005 / *Table 3* Congenital CMV infections - Pregnancy outcomes according to amniocentesis practice and results, France, November 2004-January 2005

Issues des grossesses	Pratique d'une amniocentèse					Total n (%)
	Oui			Non	Inconnu	
	Résultat positif	Résultat négatif	Résultat Inconnu			
IMG*	14	0	0	0	0	14 (19,0)
MFIU**	0	0	0	1	0	1 (1,5)
Accouchement	12	2	1	37	6	58 (79,5)
Total	26	2	1	38	6	73 (100,0)

* Interruption médicale de grossesse.

** Mort fœtale *in utero*.

3 nouveau-nés parmi les 10 avec dossier clinique incomplet, des anomalies échographiques évoquant le CMV avaient été relevées pendant la grossesse.

Suivi post-natal

Les examens paracliniques pratiqués juste après la naissance ont été documentés pour 52 nouveau-nés infectés : 20 (38 %) ont bénéficié d'un examen audiométrique dans les jours qui ont suivi la naissance et cet examen a mis en évidence une surdité pour 2 cas ; 31 (59 %) ont bénéficié d'un fond d'œil qui était pathologique dans 1 cas, 42 (81 %) ont bénéficié d'une échographie transfontanellaire qui a révélé des anomalies chez 6 d'entre eux ; et 6 d'une IRM (12 %) qui s'est révélée anormale dans un cas.

Estimation du nombre annuel de nouvelles infections congénitales

Le nombre annuel d'infections maternelles à CMV donnant lieu à une transmission fœtale et détectées en cours de la grossesse ou à la naissance a été estimé à 277 cas par an [IC95 % : 204-349] dont 76 [IC95 % : 56-95] symptomatiques. Ces chiffres correspondent à un ratio de 36 [IC95 % : 27-45] infections congénitales pour 10⁵ naissances vivantes (NV) et de 10 [IC95 % : 7-12] infections congénitales symptomatiques pour 10⁵ NV.

Si l'on exclut les interruptions de grossesse dont le nombre est estimé à 64 [IC95 % : 50-78], le nombre annuel de nouveau-nés vivants infectés détectés est estimé à 213 [IC95 % : 154-271] soit un taux d'incidence de 28 pour 10⁵ NV [IC95 % : 20-35]. Le nombre de nouveau-nés vivants infectés symptomatiques a été estimé à 46 [IC95 % : 33-59] soit 6 pour 10⁵ NV [IC95 % : 4-8].

L'hypothèse que la mise en évidence d'un tableau de foetopathie diagnostiqué à l'échographie était de pronostic défavorable et précurseur d'une ou plusieurs manifestations cliniques de l'infection a été faite afin de corriger la sous-estimation liée aux dossiers incomplets. Le nombre d'infections congénitales symptomatiques estimé passe à 113 [IC95 % : 84-141]. Si on exclut les interruptions de grossesse (52 [IC95 % : 41-62]), le nombre de nouveau-nés infectés symptomatiques passe à 61 cas par an [IC95 % : 43-79] soit 8 pour 10⁵ NV [IC95 % : 6-10].

Primo-infections maternelles

Caractéristiques sociodémographiques

L'âge des femmes enceintes et la parité étaient disponibles pour respectivement 106 et 73 des 110 PIM détectées. L'âge moyen et médian des femmes était de 30 ans (extrêmes : 17-41) et pour 31 % (23/73) il s'agissait d'une première grossesse.

Tableau 4 Infections congénitales à CMV - Présence de signes évocateurs de l'infection en fonction de l'issue des grossesses, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 4 Congenital CMV infections - Case distribution according to the presence of clinical findings suggestive of congenital infection and the pregnancy outcomes, France, November 2004-January 2005

	Présence de signes évocateurs d'une infection à CMV			
	Non n (%)	Oui n (%)	Examen non fait ou résultat inconnu n (%)	Total n (%)
Produit fœtal (examen anatomopathologique)	1 (7)	8 (53)	6 (40)	15 (100)
Nouveau-né à la naissance	35 (60)	13 (23)	10 (17)	58 (100)
Total	36 (49)	21 (29)	16 (2)	73 (100)

Parmi 59 femmes pour lesquelles l'information était disponible, on retrouvait la présence d'un enfant de moins de 3 ans vivant dans le foyer pendant la grossesse ou un contact professionnel avec des enfants en bas âge pour 42 femmes d'entre elles, soit 71 %.

Circonstances du diagnostic

En reprenant les motifs ou les contextes de prescriptions des différentes sérologies faites au cours de la grossesse, on a observé que les diagnostics des 110 PIM ont été posés dans le cadre d'un dépistage systématique pour 80 cas (72 %) ; dans un contexte de contagion ou de signes cliniques maternels dans 15 cas (14 %) ; devant la découverte d'anomalies échographiques du fœtus dans 15 cas (14 %).

Recherche d'une transmission fœtale

Devant un diagnostic de PIM, la pratique d'une amniocentèse n'apparaissait pas systématique et a concerné 48 % des 77 grossesses renseignées. Ce pourcentage était de 47 % lorsque le diagnostic de PIM était fait dans un cadre systématique, de 67 % lorsqu'il y avait notion d'anomalies découvertes à l'échographie et de 33 % lorsqu'il y avait notion de signe clinique ou contagion isolé (tableau 5).

La pratique de l'amniocentèse était de 58 % lorsque le terme de l'infection estimé correspondait à la période périconceptionnelle ou aux deux premiers trimestres de grossesse (33/57), alors qu'elle n'est pas retrouvée au-delà (0/10). Cette différence était statistiquement significative après ajustement sur les circonstances de diagnostic maternel ($p < 0,005$).

Estimation du nombre annuel de nouvelles PIM

Le nombre de PIM diagnostiquées par année chez des femmes enceintes a été estimé à 545 cas par an [IC95 % : 490-600]. Le taux d'incidence a été approximé par le ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes qui était de 71 pour 10⁵ [IC95 % : 63-78]. Ce ratio

était plus élevé chez les femmes de 15-19 ans. Toutes ces jeunes femmes étaient primipares (tableau 6).

Discussion

Notre enquête a estimé à 277 [IC95 % : 204-349] le nombre d'infections congénitales à cytomégalo-virus diagnostiquées en cours de grossesse ou à la naissance en France métropolitaine sur une année. Environ une soixantaine d'entre elles (64 ; IC95 % : 50-78) conduisent à une interruption de grossesse ; la plupart avaient fait l'objet d'un diagnostic de foetopathie à l'échographie anténatale et/ou d'un examen anatomopathologique anormal. Parmi 213 [IC95 % : 154-271] nouveau-nés infectés estimés, 46 [IC95 % : 33-59] sont symptomatiques à la naissance et donc à risque de séquelles graves ; ce nombre passe à 61 [IC95 % : 43-79] si on ajoute, lorsque l'état du nouveau-né n'avait pas été renseigné, ceux pour lesquels l'échographie anténatale était pathologique.

Nos résultats ne reposent pas sur la mise en œuvre d'une intervention avec recherche systématique du CMV chez les femmes enceintes ou les nouveau-nés et ne concernent donc que les cas d'infections maternelles et congénitales à CMV détectés en France et non l'incidence réelle. Ils permettent aussi de mieux appréhender, dans la pratique actuelle, les infections diagnostiquées notamment dans des contextes de sévérité ou de pratique individuelle du dépistage.

Il est très difficile d'estimer, à partir de calculs théoriques prenant en compte des données de séroconversions maternelles et/ou de prévalence néonatale, le nombre réel d'infections congénitales survenant en France. En fonction des auteurs, il se situe entre 1 500 et 3 000 [1,9], ce qui permet de considérer qu'entre 5 et 20 % des infections congénitales à CMV sont identifiées pendant la grossesse ou à la naissance.

Tableau 5 Répartition des primo-infections maternelles à CMV en fonction de la pratique d'un diagnostic anténatal par amniocentèse et des circonstances de diagnostic de l'infection maternelle, France, novembre 2004-janvier 2005 / Table 5 Distribution of CMV maternal primary infections according to amniocentesis realisation and context of diagnosis, France, November 2004-January 2005

Diagnostic PIM	Réalisation d'une amniocentèse
Dépistage	22 / 47 (47 %)
Signes cliniques / contagion	5 / 15 (33 %)
Anomalies échographiques	10 / 15 (67 %)
Total	37 / 77 (48 %)

Tableau 6 Ratio annuel des primo-infections maternelles à CMV détectées pendant la grossesse sur les naissances vivantes en fonction de l'âge maternel, France / Table 6 Annual ratio of CMV primary maternal infections detected during pregnancy/live births by maternal age groups, France

	Ratio PIM* / 10 ⁵ naissances vivantes	IC 95 %
15-19 ans	210,4	[190,5 - 230,3]
20-24 ans	46,5	[42,2 - 50,8]
25-29 ans	73,8	[66,2 - 81,3]
30-34 ans	78,1	[69,4 - 86,7]
35-39 ans	77,2	[70,5 - 84,0]

* Primo-infection maternelle.

En 1997, Jouk *et al.* estimaient à 104 [IC95 % : 55-242] le nombre d'infections congénitales entraînant des séquelles graves en France chaque année [10]. Ces chiffres sont proches de notre estimation d'infections congénitales symptomatiques corrigée pour les données manquantes, prenant en compte les nouveau-nés mais également les fœtus en cas d'interruption de grossesse (113 [IC95 % : 84-141]). On peut donc estimer que plus de 50 % des infections congénitales symptomatiques à CMV sont détectées.

Le dépistage échographique prénatal, notamment au cours du second trimestre, est à l'origine d'une partie importante de diagnostics d'infections congénitales symptomatiques, plus des deux tiers des diagnostics par amniocentèse se faisant dans ce contexte. Même si les données ne permettent pas de reconstituer précisément le suivi des grossesses, les anomalies échographiques qui ont conduit à une amniocentèse étaient multiples (17 cas), alors que celles qui n'ont pas conduit à une amniocentèse étaient isolées (8 cas), à l'exception d'un enfant né avec une maladie des inclusions cytomégales (MIC) dont l'échographie à 31 semaines d'aménorrhée était pluripathologique et qui n'avait pas bénéficié d'un dépistage anténatal.

Une étude allemande a montré une forte valeur prédictive positive de l'association d'anomalies échographiques avec un diagnostic anténatal positif pour le risque de MIC, mais la sensibilité du dépistage échographique varie selon le terme de grossesse et le type de dommage causé par l'infection congénitale [11]. Dans notre enquête, on retrouvait des anomalies échographiques pour 70 % des infections symptomatiques. Les types d'anomalies, connus pour n'être pas spécifiques, n'ont pas été recueillis par le questionnaire d'enquête. Pour les autres cas non dépistés à l'échographie, les manifestations à la naissance relevaient majoritairement d'hypotrophies avec anomalies biologiques et/ou neurosensorielles (un cas présentait cependant une microcéphalie).

Plus de la moitié des diagnostics anténatals positifs ont conduit à des interruptions de grossesse qui concernaient essentiellement des cas pour lesquels la sévérité et le risque de séquelles graves étaient documentés notamment par l'échographie. Ces cas auraient sans doute conduit à la naissance d'enfants symptomatiques puisqu'on retrouve des anomalies anatomopathologiques dans près de 90 % des cas. En l'état actuel, il semble que la naissance de près de la moitié des cas d'infections congénitales symptomatiques détectées est évitée par une interruption de grossesse. Parmi les 13 enfants qui sont nés infectés et symptomatiques, 6 présentaient des anomalies sévères (MIC ou microcéphalie).

Le suivi clinique et paraclinique des nouveau-nés infectés n'a été documenté que pour les jours qui ont suivi la naissance. Certains chiffres peuvent apparaître faibles, comme la pratique d'un examen audiométrique (moins de 40 %), mais le manque d'informations collectées sur les consultations ultérieures ne permet pas d'interpréter ces résultats. La surveillance post-natale des nouveau-nés infectés, notamment asymptomatiques, qui permet une prise en charge précoce des déficits auditifs, ainsi que les données récentes sur des traitements antiviraux spécifiques de l'infection congénitale à CMV, pourraient conduire à revoir l'intérêt d'un dépistage néonatal [12].

L'enquête a retrouvé des facteurs d'exposition professionnelle ou familiale à de jeunes enfants dans plus de 70 % des cas de primo-infections maternelles. Ces facteurs figurent dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 8 mars 2002 relatif aux recommandations d'hygiène pour la prévention du CMV chez les femmes enceintes. Nous avons observé un ratio du nombre d'infections maternelles sur le nombre de naissances vivantes 3 fois plus élevé que la moyenne chez les femmes de 15-19 ans, toutes primipares et pour lesquelles la contamination par voie sexuelle pourrait être le principal mode de transmission [13]. Le plus faible taux d'infection chez les 20-24 ans peut s'expliquer par une moindre fréquence des contacts avec des enfants que pour les femmes plus âgées qui ont des enfants au domicile.

Conclusion

Les résultats de notre enquête ne sont pas en faveur d'un poids des infections congénitales plus important pour la santé publique que celui considéré lors de l'expertise qui avait conclu en défaveur d'un dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse.

Notre enquête a permis d'estimer que la majorité des infections congénitales symptomatiques étaient, dans la pratique actuelle, détectées pendant la grossesse ou à la naissance. Il semble que les naissances de près de la moitié de ces infections congénitales symptomatiques sont évitées par une interruption de grossesse.

L'enquête a également montré une diversité des pratiques actuelles, notamment dans le suivi sérologique des grossesses, la pratique de l'amniocentèse et la recherche de l'infection à la naissance en vue d'une détection précoce d'atteintes neurosensorielles. L'ensemble de ces informations pourrait être utilisé pour compléter l'évaluation de l'intérêt du dépistage maternel de l'infection à CMV dans le cadre d'études médico-économiques, en particulier si l'utilisation des traitements antiviraux était validée en prénatal [14].

Remerciements

Les auteurs remercient l'ensemble des biologistes et des cliniciens qui ont participé à l'enquête et transmis les données. Ils remercient également les Professeurs Y. Aujard (Hôpital R. Debré, Paris), F. Freymuth (CHU Clemenceau, Caen), P. Lebon (Hôpital Saint-Vincent de Paul, Paris) et le Docteur F. Jacquemard (Institut de Puériculture, Paris), membres du comité de pilotage, ainsi que Mme M. Debruyne (Pasteur-Cerba) pour leur contribution à l'élaboration du protocole et au suivi de l'étude, Messieurs E. Manck (Biométrieux) et T. Vidalenc (Dade Behring) pour leur contribution à l'élaboration de la liste des laboratoires réalisant les tests d'avidité des IgG anti-CMV en France.

Références

- [1] Casteels A, Naessens A, Gordts F, De Catte L, Bougateg A, Foulon W. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infections. *J Perinat Med.* 1999; 27(2):116-21.
- [2] Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirology* 1998; 41(4-5):158-62.
- [3] Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol.* 1998; 14(2):147-52.
- [4] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol.* 2001; 21(1):47-55.
- [5] Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA.* 1986; 256(14):1904-8.
- [6] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(2):93-9.
- [7] Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002 Apr; 57(4):245-56.
- [8] Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child.* 1982; 136(10):896-901.
- [9] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo-virus chez la femme enceinte en France, septembre 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf.
- [10] Jouk PS, Cans C, Gratacap-Cavallier B. Infections à cytomégalo-virus à la naissance : quelle fréquence ? *Presse Med.* 1997; 26(6):277.
- [11] Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001; 21(5):362-77.
- [12] Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med.* 2005; 33(4):364-6.
- [13] Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, Flanders KW, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *CID.* 2006 (43):1143-51.
- [14] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valganciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2007 (9):1113-21.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Denise Antona, InVS ; Dr Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS ; Amandine Cochet, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France ; Dr Rachel Haus-Cheymol, Service de santé des Armées ; Dr Christine Jestin, Inpes ; Eric Jouglas, Inserm CépiciDc ; Dr Bruno Morel, InVS ; Josiane Pillonel, InVS ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.
N°CPP : 0206 B 02015 - N°INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / abonnements : Institut de veille sanitaire - BEH rédaction
12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice Cedex
Tél : 01 55 12 53 25/26
Fax : 01 55 12 53 35 - Mail : redactionbeh@invs.sante.fr
Tarifs 2007 : France et international 52 € TTC
Institut de veille sanitaire - Site Internet : www.invs.sante.fr
Imprimerie : Maulde & Renou
16-18, quai de la Loire - 75019 Paris