

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

**INFECTION MATERNELLE A
CYTOMEGALOVIRUS**

(A propos de 14 grossesses prises en charge au CHU de
Nantes sur 10 ans et revue de la littérature)

Cécile ROY ép. BOURGOUIN

Directeur de mémoire : Dr LE VAILLANT

Promotion 2002 - 2006



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
<u>1^{ère} PARTIE: GENERALITES</u>	2
1. LE VIRUS.....	3
2. MODE DE TRANSMISSION.....	3
3. PHYSIOPATHOGÉNIE DE L'INFECTION MATERNO-FOETALE	3
4. EPIDÉMIOLOGIE.....	4
4.1. LA PRÉVALENCE MATERNELLE DE L'INFECTION À CMV	4
4.2. L'INCIDENCE.....	5
4.3. LA TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE	5
<u>2^{ème} PARTIE: L'ETUDE</u>	6
1. OBJECTIF.....	7
2. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	7
3. LES RÉSULTATS	8
3.1. ÉTUDE DES FACTEURS DE RISQUE.....	8
3.1.1. <i>L'origine géographique</i>	8
3.1.2. <i>L'âge</i>	8
3.1.3. <i>Le statut familial</i>	8
3.1.4. <i>La parité</i>	8
3.1.5. <i>Les conditions socio-économiques</i>	8
3.1.6. <i>Conclusion</i>	9
3.2. PATHOLOGIES DIVERSES PRÉSENTÉES PENDANT LA GROSSESSE	9
3.3. CIRCONSTANCES DE DÉPISTAGE ANTÉNATAL DE L'INFECTION À CMV	9
3.4. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION MATERNELLE À CMV.....	10
3.5. SYMPTOMATOLOGIE FŒTALE	14
3.6. PRISE EN CHARGE DES GROSSESSES.....	16
3.7. L'ACCOUCHEMENT.....	19
3.7.1. <i>Les Interruptions Médicales de Grossesse</i>	19
3.7.2. <i>Les naissances</i>	20
3.8. LES NOUVEAU-NÉS.....	21
3.8.1. <i>Adaptation à la vie extra-utérine</i>	21
3.8.2. <i>Prise en charge néonatale et devenir des enfants</i>	21
<u>3^{ème} PARTIE: LA DISCUSSION</u>	24
1. LES FACTEURS DE RISQUE.....	25
2. LES CIRCONSTANCES DE DÉPISTAGE ANTÉNATAL DE L'INFECTION À CMV	26

2.1.	L'APPARITION DE SIGNES ÉCHOGRAPHIQUES.....	26
2.2.	LE DÉPISTAGE SÉROLOGIQUE DE DÉBUT DE GROSSESSE	26
2.3.	LES SIGNES ÉVOCATEURS MATERNELS OU AUTRE.....	27
3.	PATHOLOGIE OBSTÉTRICALE RENCONTRÉE.....	28
4.	LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE MATERNEL	28
5.	L'INFECTION FŒTALE.....	31
5.1.	SYMPTOMATOLOGIE FŒTALE	31
5.2.	SUIVI ÉCHOGRAPHIQUE.....	35
5.3.	DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FOETALE	35
5.3.1.	<i>L'amniocentèse.....</i>	<i>35</i>
5.3.2.	<i>La ponction de sang fœtal.....</i>	<i>37</i>
5.4.	LE TRAITEMENT ANTÉNATAL	38
6.	LES INTERRUPTIONS MÉDICALES DE GROSSESSE	38
7.	LES NAISSANCES.....	40
7.1.	LA PÉRIODE NÉONATALE.....	40
7.2.	DÉPISTAGE NÉONATAL.....	43
7.3.	TRAITEMENT NÉONATAL.....	43
8.	ARBRE DÉCISIONNEL.....	45
9.	PERSPECTIVE D'AVENIR : LA VACCINATION	47
4^{ème}	<u>PARTIE: ROLE DE LA SAGE-FEMME.....</u>	48
1.	LA PÉRIODE ANTÉNATALE	49
1.1.	LA PRÉVENTION	49
1.2.	LA CLINIQUE	50
1.3.	LE SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE.....	51
2.	LE POST-PARTUM.....	51
	CONCLUSION.....	52

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE 1 - Diamètre longitudinal de la rate chez le fœtus

ANNEXE 2 - Longueur du lobe droit du foie

Introduction

L'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse demeure un sujet d'actualité, suscitant beaucoup d'intérêt et des débats souvent passionnés.

Cette infection est devenue la plus fréquente des infections materno-fœtale depuis la vaccination contre la rubéole. En France, environ une femme sur deux, en âge de procréer, n'est pas immunisée contre le virus et l'infection à cytomégalovirus touche 0,3 à 1,4 % des grossesses chaque année. Les conséquences sur le fœtus et le nouveau-né peuvent être potentiellement graves : 10 % des fœtus infectés présenteront une forme sévère et chez les enfants asymptomatiques, le risque de développer des séquelles neurosensorielles s'élèvent à environ 10 %. D'autre part, l'absence de symptomatologie maternelle et fœtale dans la majorité des cas, laisse un grand nombre d'infections passer inaperçues.

La conduite à tenir face à une femme enceinte présentant une infection à cytomégalovirus n'est pas consensuelle. Le pronostic fœtal est souvent difficile à établir et il n'existe toujours pas de traitement préventif et curatif de cette infection. C'est pourquoi, nous nous sommes interrogés sur la prise en charge à adopter face au cytomégalovirus pendant la grossesse. Nous avons donc souhaité analyser les pratiques du centre hospitalier universitaire de Nantes à partir de 14 dossiers, sur une période de 10 ans, en s'intéressant aux femmes enceintes présentant une infection maternelle à cytomégalovirus accompagnée d'anomalies échographiques fœtales, ou présentant des signes évocateurs maternels, ou découverte à la suite du diagnostic de l'infection virale d'un proche.

Afin de répondre au mieux à ce sujet, plusieurs questions doivent être posées :

- Quelles sont les méthodes diagnostiques ?
- Quels moyens nous permettent d'évaluer le pronostic fœtal ?
- A partir de quel moment faut-il proposer une interruption médicale de grossesse ?
- Quelles sont les perspectives d'avenir thérapeutiques ?

Après un rappel sur le cytomégalovirus, nous exposerons notre étude comportant 14 cas cliniques. Puis nous discuterons cette étude à partir de la littérature, afin d'y comparer nos données. Enfin, nous tenterons d'identifier et de définir le rôle de la sage-femme dont les compétences en anténatal et postnatal sont essentielles.

1ère partie : Généralités

1. Le virus

C'est en 1904 que Jesionek et Kiolemenoglou ont décrit lors de l'autopsie d'un enfant mort-né, de grandes cellules comportant des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques. Le terme de cytomégalie a ensuite été proposé par Goodpasture et Talbot en 1921. Cependant le cytomégalovirus (CMV) n'a été isolé qu'en 1956 à partir de cultures sur fibroblastes humains [3].

Le CMV humain est un virus ubiquitaire à ADN, de 200 nm de diamètre, de la famille des Herpèsviridae du type 5. Après une contamination primaire par ce virus, la dissémination s'effectue par voie hématogène. Après cette phase de virémie, le cytomégalovirus infecte pratiquement tous les organes. L'infection à CMV est caractérisée par un long cycle de réplication virale (48 à 72 heures.), et une multiplicité des sites de latence. Des infections secondaires par réactivation du génome endogène sont donc possibles à partir de ces sites ou par de rares réinfections dues à une nouvelle souche virale. Il peut se répliquer dans un large spectre de cellules et il en résulte la formation d'inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques [7].

2. Mode de transmission

La transmission du virus est interhumaine et survient après un contact étroit entre une muqueuse et des tissus, sécrétions ou excréments infectés. La période d'incubation est de 2 à 3 semaines. Lors d'une primo-infection ou d'une infection secondaire par le CMV, le virus est excrété dans les larmes, les urines, la salive, le lait maternel, les sécrétions endocervicales et le sperme. Une virémie peut être présente même chez des personnes asymptomatiques, le virus pouvant alors être transmis par transfusion de produits sanguins non déleucocytés ou par transplantations tissulaires [3, 8, 44].

Un premier pic de contamination est observé au cours des premières années de la vie. L'acquisition de l'infection in-utéro, au cours de l'accouchement par le passage dans les filières génitales, ou par le lait maternel, est très fréquente. Dans les pays en voie de développement, la plupart des enfants sont contaminés au cours de cette période, avec une séroprévalence pouvant atteindre 90% à 2 ans. Dans les pays industrialisés, l'entrée en collectivité, au sein des crèches notamment, est également associé à ce premier pic. Le début de la vie sexuelle active est associé au deuxième pic de contamination dans les pays industrialisés [7].

3. Physiopathogénie de l'infection materno-foetale

Le mode exact de transmission du CMV au cours de la grossesse est mal connu, mais elle se fait principalement par voie hématogène transplacentaire par passage de leucocytes infectés. La plupart des données disponibles sont issues de travaux expérimentaux qui suggèrent que l'infection placentaire précède celle du fœtus et que le placenta protège imparfaitement celui-ci de l'infection virale. En effet l'infection foetale est toujours accompagnée d'une infection placentaire entraînant une placentite avec une augmentation du volume placentaire, la présence de larges foyers blanchâtres disséminés dans la chambre intervillieuse, et l'observation au microscope d'inclusions cytomégaliennes au niveau du cytotrophoblaste et du chorion associées à des lésions histologiques (thromboses vasculaires,

villite nécrosante). L'infection placentaire n'implique pas systématiquement l'infection du fœtus [7]. De plus, la littérature rapporte des atteintes cliniques dissociées chez les nouveau-nés lors d'une grossesse bichoriale, biamniotique [12].

La contamination fœtale survient dans un délai d'environ 6 semaines après l'infection maternelle. Le principal organe fœtal répliquant le virus, est le rein, et l'urine fœtale constitue la source de virus détectable dans le liquide amniotique.

Le risque de transmission materno-fœtale du CMV serait plus élevé en cas de primo-infection que lors d'une infection secondaire. Ce risque augmente aussi avec l'âge gestationnel: 36% au premier trimestre, 44.9% au deuxième trimestre et 77.6% au troisième trimestre. Les infections fœtales du premier trimestre entraînent beaucoup plus de séquelles fœtales et néonatales. Le délai entre la primo-infection et la contamination fœtale serait donc un facteur pronostic. Un passage tardif du virus survenant après le passage des anticorps maternels diminuerait le risque de lésions cérébrales.

L'infection peut également survenir lors de l'accouchement (mère excréant du virus dans les sécrétions endocervicales) ou en période postnatale lors de l'allaitement maternel. Ce dernier mode de transmission serait fréquent, mais rarement responsable de séquelles chez le nouveau-né [11, 44].

4. Epidémiologie

4.1. La prévalence maternelle de l'infection à CMV

Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année. En France, la prévalence des infections congénitales ainsi que celles des séquelles neurosensorielles à CMV est mal connue. Les rares données épidémiologiques proviennent d'études étrangères ou de séries hospitalières françaises. Des études françaises trouvent une prévalence variant de 43,5% à 51,5%. [44]

Une étude menée à Clamart [27] portant sur 4512 femmes a été effectuée entre 1995 et 1996, à l'hôpital, concernant un dépistage sérologique systématique (recherche d'immunoglobulines G et M, avec mesure de l'indice d'avidité si besoin) de femmes enceintes lors de la déclaration de grossesse. 43,5% de ces femmes se sont révélées être immunisées contre le virus. En Grande Bretagne et aux Etats-Unis, la prévalence du CMV était légèrement supérieure à celle observée en France (52,0% à 57,2%).

Par ailleurs dans les pays d'Afrique et d'Asie, la prévalence atteint 93,8% à 99,0%. Ce gradient de la prévalence maternelle de l'infection à CMV entre les différents pays peut être expliqué par des conditions socio-économiques et sanitaires différentes, avec une prévalence plus élevée dans les pays ayant un niveau socio-économique bas et des conditions sanitaires défavorables. [44]

La séroprévalence varie aussi proportionnellement avec l'âge et la parité. Elle est influencée par les comportements sexuels et les risques professionnels. De part le mode d'excrétion du virus, les personnes les plus exposées sont le personnel médical, paramédical, les institutrices et les mamans d'enfants en bas âge, surtout s'ils fréquentent une crèche [22].

4.2. L'incidence

L'incidence d'une primo-infection à CMV pendant la grossesse en France est de 0,3% à 1,4% avec un intervalle de confiance à 95% et selon les études allant de 0% à 1,6% (incidence proche de celle observée en Angleterre et aux Etats-Unis). L'estimation de l'incidence fournie par l'étude de Grangeot-Keros et al, est de 0,3%, probablement sous estimée en raison du non dépistage des femmes enceintes au-delà de 20 semaines d'aménorrhée (S.A.) [27]. La fréquence des infections secondaires maternelles demeurent mal documentée, car cette estimation supposerait de connaître le statut sérologique de la femme vis-à-vis du CMV avant la grossesse, ce qui est exceptionnel. Cependant, ce taux serait de 1% à 3% [20, 44].

4.3. La transmission materno-fœtale

Le CMV peut être transmis à l'enfant après une primo-infection ou suite à une infection secondaire de la mère, en préconceptionnel ou pendant la grossesse. Concernant l'infection congénitale à CMV, le risque de contamination fœtale varie aux alentours de 19,6% à 57,5% dans la littérature pour une primo-infection et de 2% à 3% en cas de réactivation [14]. La présence d'anticorps ne protège donc pas contre une nouvelle infection et le risque de séquelles graves est également possible. D'après l'ensemble de ces chiffres, le nombre de nouveau-nés infectés après une primo-infection maternelle par le CMV peut être estimé à 1689 pour 750 000 naissances, en France. La prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés n'est pas connue en France, mais elle est estimée à 0,5% dans les pays industriels. On estime donc à 3 750 le nombre de nouveau-nés infectés en France pour 750 000 naissances. L'écart entre ces deux estimations reste mal expliqué, mais pourrait être attribué aux cas d'infections congénitales suite à une infection maternelle secondaire à CMV [44].

2^{ème} partie :
L'étude

1. Objectif

L'étude a pour but d'analyser la prise en charge, au Centre Hospitalier Universitaire (C.H.U.) de Nantes, des patientes présentant une infection à CMV pendant leur grossesse, accompagnée d'anomalies échographiques fœtales ou associée à des signes maternels évocateurs ou suite au diagnostic d'une infection virale dans l'entourage familial.

2. Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 14 femmes, suivies pour séroconversion à CMV, au cours de leur grossesse, au CHU de Nantes de janvier 1996 à décembre 2005. On notera que le dépistage sérologique à CMV systématique chez les femmes en début de grossesse n'a été en règle générale pas pratiqué au CHU de Nantes pendant cette période.

Les cas cliniques ont été recrutés à partir des données des dossiers biologiques des patientes rassemblées chaque année dans le service de virologie par le Dr Coste-Burel, grâce à un bilan annuel demandé par le ministère de tutelle concernant l'ensemble des diagnostics prénataux effectués. De plus, une recherche à partir des dossiers suivis dans le service de diagnostic anténatal ainsi que dans celui de Surveillance Intensif de Grossesse et des cahiers d'accouchement ont permis de compléter cette liste. Enfin, 3 dossiers de néonatalogie ont été retrouvés à partir des dossiers obstétricaux maternels, afin d'ajouter à l'étude le devenir néonatal de ces enfants.

Les données recueillies dans les dossiers pour notre étude, ont été :

- ✚ Les facteurs de risque associés au CMV (origine, âge, statut familial, parité, conditions socio-économiques, profession, état nutritionnel des patientes)
- ✚ Les antécédents personnels
- ✚ Les circonstances de dépistage anténatal de l'infection à CMV
- ✚ La prise en charge effectuée au niveau maternel, fœtal et obstétrical
- ✚ Les données concernant l'évolution des nouveaux-nés

Des dossiers ont été exclus de l'étude suite aux critères suivants :

- ✚ La découverte fortuite d'une séroconversion maternelle à CMV non associée à des anomalies fœtales échographiques, à la suite d'un dépistage sérologique de début de grossesse
- ✚ Les dossiers incomplets ne comportant pas l'issue de la grossesse (déroulement de l'accouchement, suivi du nouveau-né dans ses premiers jours de vie,..)
- ✚ Les patientes prises en charge dans un établissement de santé autre que le CHU de Nantes

3. Les résultats

Les 14 grossesses étudiées sont toutes uniques. Des numéros allant de 1 à 14 ont été attribués à chaque dossier.

3.1. Etude des facteurs de risque

3.1.1. *L'origine géographique*

Toutes les femmes participant à notre étude sont d'origine caucasienne.

3.1.2. *L'âge*

Seule une femme à un âge jeune pour sa première grossesse, puisqu'elle a 18 ans (Cas N°12). Toutes les autres femmes ont un âge compris entre 24 et 38 ans, avec une moyenne de 30,33 ans.

3.1.3. *Le statut familial*

Deux femmes ont déclaré être célibataires pour cette grossesse. La première est une 4^{ème} geste et a eu des partenaires différents pour ses trois enfants (Cas N°1) et la seconde est une primigeste (Cas N°12).

Pour 2 femmes le statut familial n'est pas mentionné dans le dossier.

Toutes les autres femmes sont mariées ou vivent maritalement.

3.1.4. *La parité*

Parmi les 14 patientes, 5 sont des primipares dont l'une vit chez sa mère qui est enceinte et est au contact de ses frères et sœurs qui ont moins de 3 ans (Cas N°12).

9 femmes sont des multipares, dont 8 possèdent au moins 1 enfant de moins de 3 ans (Cas N°1, 2, 7, 8, 9, 11, 13 et 14). Le mode de garde des enfants n'est pas spécifié dans les dossiers.

3.1.5. *Les conditions socio-économiques*

Concernant **les professions**, 3 femmes travaillent dans le domaine de la petite enfance. La première est auxiliaire puéricultrice en crèche (Cas N°2), la seconde est éducatrice de jeunes enfants (Cas N°3) et la dernière est institutrice (Cas N°9). 1 femme possède une profession à risque, puisqu'elle est aide soignante (Cas N°1). Le service où cette dernière exerce n'est pas indiqué dans le dossier.

Le calcul de l'IMC permet d'évaluer **l'état nutritionnel** des patientes. 12 d'entre elles sont de corpulence normale. Une femme présentant un IMC à 38 kg/m² est obèse (Cas N°4). Une femme est dénutrie avec un IMC à 17 kg/m² (Cas n°12).

3.1.6. Conclusion

Parmi les 14 patientes, 10 présentent des facteurs de risque associés à une infection à CMV (Cas N°1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13 et 14). Pour les autres, aucun facteur de risque n'a été retrouvé. Cependant les dossiers n'étant pas tous complets, nous ne connaissons ni la profession, ni le statut économique, ni la situation familiale de l'une d'entre elle.

3.2. Pathologies diverses présentées pendant la grossesse

Nous avons rencontré, dans notre étude, différentes pathologies concernant les 14 grossesses :

- ✚ L'une a présenté une poussée d'herpès génital à 36 SA + 1J. Cette femme a un antécédent d'herpès anal au 5^{ème} mois lors de sa première grossesse, qui avait été traitée par de l'aciclovir (Zovirax®) (Cas N°11).
- ✚ Une suspicion d'embolie pulmonaire à 28 SA, non confirmée, conduisant à une hospitalisation en médecine interne pendant 6 jours, a marqué la grossesse d'une autre mère. Cette patiente a un bloc auriculo-ventriculaire complet et une insuffisance tricuspидienne. De plus, elle possède un pacemaker. Un traitement par de la tinzaparine sodique (Innohep®) et une surveillance à domicile par une sage-femme, tous les 15 jours, ont été instaurés pendant toute la grossesse. Par ailleurs, devant la présence de signes cliniques maternels évocateurs (céphalées, vomissements) à 35 SA + 6J, une cytolyse hépatique a été mise en évidence et sera détaillée plus tard (Cas N°14).
- ✚ Pour les 12 autres femmes, la grossesse a été marquée par la découverte d'anomalies fœtales échographiques. Parmi ces 12 femmes, 2 ont présenté une menace d'accouchement prématuré (MAP); la première à 29 SA + 5J (Cas N°9) et la seconde à 33 SA + 5J (Cas N°12), nécessitant une hospitalisation pour les deux.

3.3. Circonstances de dépistage anténatal de l'infection à CMV

Parmi les 14 cas clinique de notre étude, les circonstances de découverte de l'infection à CMV ont été multiples :

- ✚ Pour 10 femmes, ce sont des signes d'appels échographiques fœtaux qui ont amené à rechercher une séroconversion à CMV pendant la grossesse.
- ✚ Pour une femme, au terme de 35 SA + 5J, sa fille âgée de 22 mois hospitalisée pour virose a conduit à rechercher chez la mère une infection à CMV.
- ✚ Une femme présente des signes cliniques maternels : céphalées et vomissements 2 à 4 fois par semaine à 35 SA + 6J (Cas N°14). Ces symptômes ont conduit à la réalisation d'un bilan biologique montrant une cytolyse hépatique (ASAT = 237 UI/L (normale <31 UI/L), ALAT = 117 UI/L (normale <31 UI/L), GGT = 45 UI/L (normale <33 UI/L), PAL = 164 UI/L (normale comprise entre 42 et 129 UI/L) et des sels biliaires augmentées à 10.8 µmol/L (normale < 6 µmol/L). Le reste du bilan biologique est normal et la

protéinurie des 24 heures ainsi que l'échographie hépatique sont revenues normales). Ce diagnostic biologique a amené à rechercher une infection à CMV responsable d'une hépatite à CMV.

- ✚ Enfin pour 2 femmes, la découverte d'une séroconversion maternelle à CMV a été diagnostiquée lors d'un dépistage sérologique effectué en début de grossesse, motivé par une demande de la patiente pour enfants en bas âge, pour la première, et pour la seconde car elle exerce une profession auprès de la petite enfance. Ces 2 femmes ont présenté des anomalies échographiques fœtales nécessitant une prise en charge particulière analysée dans notre étude.

3.4. Diagnostic biologique de l'infection maternelle à CMV

Le diagnostic d'infection maternelle à CMV est possible grâce aux prélèvements de sang sur tube sec, afin de rechercher les immunoglobulines G et M (respectivement IgG et IgM) spécifiques du CMV. L'indice d'avidité des IgG a permis de dater certaines infections maternelles, à savoir si elles sont préconceptionnelles, c'est-à-dire avant 2 SA, du premier trimestre, du deuxième trimestre ou du troisième. Certaines femmes ont bénéficié de sérologies à CMV successives, afin de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une réactivation.

De plus une recherche rétrospective, antérieure à la grossesse, à partir des dossiers biologiques des patientes, a permis au laboratoire de déterminer les statuts immunitaires antérieurs de ces femmes concernant le CMV et de conclure sur une primo-infection ou une réactivation virale. Cependant, pour certaines femmes l'inexistence de ces renseignements antérieurs à la grossesse a obligé le laboratoire à tester des sérums anciens de la patiente (soit avant ou en début de grossesse), gardés dans une sérothèque du laboratoire de virologie du CHU de Nantes, conservés à -20°C (écrits en bleu dans les tableaux A et B). Enfin, la recherche d'une virémie par PCR et/ou par culture et celle d'une virurie ont parfois été effectuées. Chaque cas est répertorié dans les tableaux A et B :

Cas	Circonstances de découverte	Statut immunitaire connu	Sang sur tube sec				Virémie	Virurie	Résultats
			Terme	IgG	IgM	Avi			
N°1	Signes échographiques (22 SA + 4J)	Inconnu	25 SA + 6J	18000	-		Non	+ (26 SA + 5J)	PI préconcept. ou T1 ou réactivation
N°2	Dépistage sérologique de début de grossesse	Non immunisée	9 SA + 2J		+		Non	Non	PI préconcept. ou du T1
N°3	Signes échographiques (22 SA + 5J)	Immunisation antérieure	27 SA + 4J	13000			PCR - (27 SA + 4J)	Non	Réactivation
			30 SA			40			
N°4	Signes échographiques (22 SA + 6J)	Inconnu	24 SA + 6J	6800	Douteux	38	Non	- (24 SA + 6J)	PI du T1 ou T2
N°5	Signes échographiques (22 SA)	Inconnu	22 SA + 6J	8300	Ininterprétable	29	Non	- (22 SA + 5J)	PI du T1 ou T2
			24 SA + 5J	8200	faible +	21			
N°6	Signes échographiques (30 SA + 3J)	Immunisation antérieure	30 SA + 5J	6600	-		Non	Non	Réactivation
			31 SA + 3J	8500					
N°7	Signes échographiques (22 SA + 6J)	Inconnu	23 SA + 3J	18000	-	61	Non	Non	PI préconcept. ou du T1
			15 SA + 2J	9300	Douteux	46			
N°8	Signes échographiques (22 SA)	Inconnu	25 SA	5500	faible +	40	Cult. - / PCR - (26 SA)	+ (26 SA)	PI du T1 ou T2 ou réactivation
			26 SA	5300	faible +				

Légende : IgG (Immunoglobulines G), IgM (Immunoglobulines M), Avi (Indice d'avidité des IgG), Cult. (Culture), PCR (Polymerase Chain Reaction), PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), T3 (Troisième trimestre).

Tableau A : Diagnostic biologique de l'infection maternelle à CMV (cas 1 à 8)

Cas	Circonstances de découverte	Statut immunitaire connu	Sang sur tube sec				Virémie	Virurie	Résultats
			Terme	IgG	IgM	Avi			
N°9	Signes échographiques (33 SA + 5J)	Immunisation antérieure IgG +, 3 ans avant la grossesse	33 SA + 6J	> 20000	faible +		Non	Non	Réactivation
N°10	Signes échographiques (35 SA)	Immunisation antérieure	35 SA 36 SA + 6J	20000 8400	douteux douteux		Non	Non	Réactivation
N°11	Fille hospitalisée pour virose	Inconnu	37 SA + 5J	4800	+	36	Non	Non	PI du T2 ou T3
N°12	Signes échographiques (22 SA)	Inconnu	32 SA + 5J 33 SA + 5J 12 SA + 4J	8900 11000 2700	+	76	Non	Non	PI du T1
N°13	Dépistage sérologique de début de grossesse	Inconnu	5 SA + 4J 13 SA 15 SA + 4J	+	+	40 77 76	Non	Non	PI préconcept.
N°14	Signes cliniques maternels	Inconnu IgG +, 3 ans avant la grossesse	36 SA 38 SA + 2J 23 SA + 5J 4 SA + 4J	12000 + 8300 10000	+	81	Non	-(37 SA + 4J)	Réactivation

Légende : IgG (Immunoglobulines G), IgM (Immunoglobulines M), Avi (Indice d'avidité des IgG), Cult. (Culture), PCR (Polymerase Chain Reaction), PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), T3 (Troisième trimestre).

Tableau B : Diagnostic biologique de l'infection maternelle à CMV (cas 9 à 14)

3.5. Symptomatologie foetale

12 femmes ont présenté des anomalies foetales échographiques pendant leur grossesse, indiquant une possible atteinte virale du fœtus. Tous les cas sont répertoriés dans les tableaux C et D. *Les normales des biométries de la rate et du foie foetal se trouvent en annexe 1 et 2.*

Cas	PI / Réactivation	Terme de découverte	Anomalies échographiques	RMN cérébrale
N°1	PI préconcept. ou du T1 ou réactivation Découverte à 25 SA + 6J	22 SA + 4J	Aspect hyperéchogène des intestins Hépatomégalie (42 mm) Cardiomégalie + discordance aorte par rapport à la veine cave inférieure Veine ombilicale dilatée Petite vessie + Oligoamnios (IA = 3) Ventriculomégalie (10 mm à 24 SA +2J)	36 SA Normale
N°2	PI Préconcept. ou du T1 Découverte à 9 SA + 2J	22 SA	Image kystique en arrière des ventricules Hyperéchogénéité du parenchyme cérébral	26 SA Ventricules cloisonnés
N°3	Réactivation Découverte à 27 SA + 4J	22 SA + 5J	Aspect hyperéchogène des intestins	32 SA Normale
N°4	PI du T1 ou T2 Découverte à 24 SA + 6J	22 SA + 6J	Atrophie corticale Ventriculomégalie (10 mm) Calcifications cérébrales Calcifications sous diaphragmatiques et pulmonaires Aspect hyperéchogène des intestins	25 SA Microcéphalie avec lissencéphalie + Hypoplasie du cervelet + aspect kystique de la grande citerne + ventriculomégalie
N°5	PI du T1 ou T2 Découverte à 22 SA + 6J	22 SA	Ventriculomégalie (13 mm) Aspect hyperéchogène des intestins Oligoamnios (IA = 4)	Non
N°6	Réactivation Découverte à 30 SA + 5J	30 SA + 3J (écho de 22 SA non faite)	Microcéphalie (<< -3 DS) Calcifications intracérébrales, thalamiques, périventriculaires, péricalleuses	30 SA + 4J Hémiatrophie cérébrale Aspect microgyrique des hémisphères
N°7	PI Préconceptionnelle ou du T1 Découverte à 23 SA + 3J	22 SA + 6J	RCIU harmonieux (<< 3 ^{ème} p) Ventriculomégalie (10 mm) Atrophie corticale Hypoplasie cérébelleuse (17x 6 mm) (normale : 22 x12 mm) Thorax étroit Aspect hyperéchogène des intestins Ascite, Anamnios, MAF absents	Non

Légende : PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), IA (Index amniotique de Phélan), RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin), écho (échographie), MAF (Mouvements Actifs Foetaux).

Tableau C : Symptomatologie foetale (cas 1 à 7)

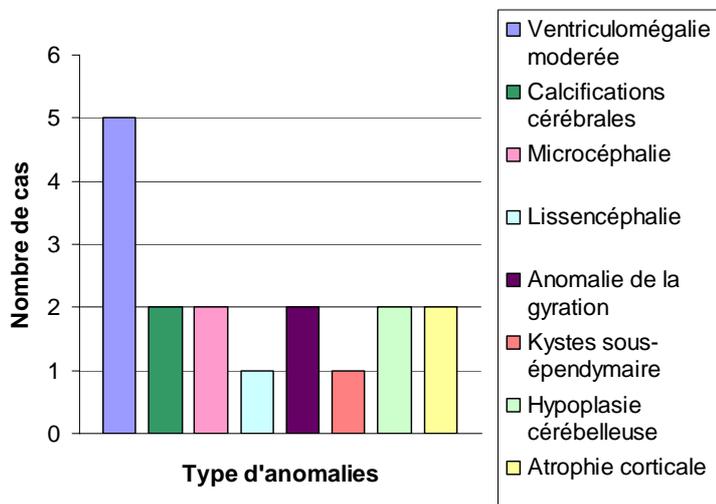
Cas	PI / Réactivation	Terme de découverte	Anomalies échographiques	RMN cérébrale
N°8	PI du T1 ou T2 ou réactivation Découverte à 25 SA	22 SA	Aspect hyperéchogène des intestins Image intra-abdominale anéchogène Grosse veine ombilicale Hyperplacentose <u>22 SA + 5J</u> : Reins hyperéchogènes + suspicion d'une agénésie du canal d'Aranthius <u>26 SA + 3J</u> : Echogénéicité normale des intestins <u>26 SA + 4J</u> : Cardiomégalie + insuffisance tricuspidiennne et mitrale (écho cardio-pédiatrique) <u>27 SA</u> : Macrosomie <u>28 SA + 5J</u> : Echogénéicité normale des reins <u>30 SA + 2J</u> : Excès de liquide amniotique (IA = 19)	Non
N°9	Réactivation Découverte à 33 SA + 6J	33 SA + 5J	Ventriculomégalie (12 mm) Placenta épais lacunaire, Macrosomie	Non
N°10	Réactivation Découverte à 35 SA	35 SA	RCIU dysharmonieux (CA entre 3ème et 10ème p) Infléchissement de la courbe de croissance du CA Oligoamnios (IA = 5) <u>36 SA + 6J</u> : Rapport cérébro-placentaire voisin de 1 (doppler ombilical à 0,75 et cérébral à 0,76)	Non
N°12	PI du T1 Découverte à 32 SA + 5J	22 SA 3 examens successifs nécessaires pour difficultés techniques (tête très basse)	Doute sur une agénésie du corps calleux Cœur très latéralisé à gauche + trajet inhabituel de l'artère pulmonaire + crosse aortique difficile à dégager <u>23 SA + 2J</u> : doute sur l'intégrité du splénium du corps calleux mis en évidence <u>26 SA</u> : suspicion coarctation de l'aorte (écho cardio-pédiatrique)	27 SA Pas d'agénésie du corps calleux mais trouble de la gyration 33 SA + 5J Défaut localisé pariétal gauche avec présence d'un élargissement des espaces péricérébraux + kystes de germinolyse sous épendymaire
N°13	PI préconcept. Découverte à 5 SA + 4J	20 SA + 2J	Aspect hyperéchogène des intestins Hépatomégalie (36 mm) + splénomégalie (20 mm)	Non

Légende : PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), IA (Index amniotique de Phélan), RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin), écho (échographie), CA (Circonférence Abdominale).

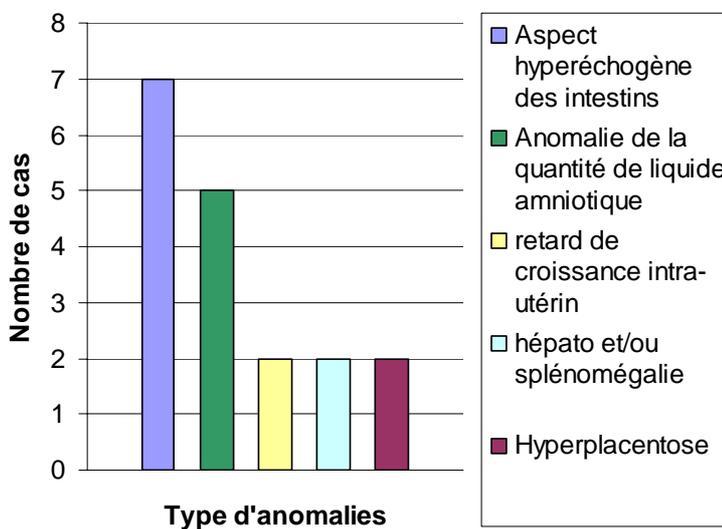
Tableau D : Symptomatologie foetale (cas 8 à 13)

Les 2 diagrammes suivant détaillent la fréquence des différentes atteintes échographiques fœtales liées au CMV, retrouvées dans nos dossiers :

Anomalies cérébrales fœtales



Fréquence des autres anomalies



3.6. Prise en charge des grossesses

Les 14 femmes ont toutes été suivies par un centre pluridisciplinaire, et ont fait l'objet de discussions au sein de réunions multidisciplinaires organisées au CHU de Nantes. Les conduites tenues pour ces 14 grossesses sont détaillées dans les 2 tableaux ci-après :

Cas	PI / Réactivation	Suivi échographique	RMN	Virémie	Amniocentèse	PSF	Remarque	IMG
N°1	PI préconcept. Ou du T1 Ou réactivation Découverte à 25 SA + 6J	5 échos réalisées Suivi toutes les 3 semaines	36 SA Normale	Non	25 SA + 6J Cult. - / PCR -	25 SA + 6J Anémie, Thrombopénie, c.h.	TIU à 26 SA +6J LA : PCR + PSF : PCR -	Non
N°2	PI Préconceptionnelle ou du T1 Découverte à 9 SA + 2J	4 échos réalisées Suivi mensuel	26 SA Anormale	Non	25 SA + 1J Cult. + / PCR +	Non		Oui à 28 SA + 6J
N°3	Réactivation Découverte à 27 SA + 4J	5 échos réalisées Suivi mensuel	32 SA Normale	27 SA + 4J PCR -	25 SA + 1J Cult. - / PCR +	Non		Non
N°4	PI du T1 ou T2 Découverte à 24 SA + 6J	2 échos réalisées (12 SA et 22 SA +6J)	25 SA Anormale	Non	24 SA + 6J Cult. + / PCR +	24 SA + 6J PCR +, anémie, Thrombopénie, c.h.		Oui à 27 SA
N°5	PI du T1 ou T2 Découverte à 22 SA + 6J	2 échos réalisées (12 SA et 22 SA)	Non	Non	22 SA + 6J Cult. + / PCR +	22 SA + 6J PCR +, anémie, Thrombopénie, c.h.	Amnioinfusion à 22 SA + 6J Pour oligoamnios + LA teinté verdâtre	Oui à 24 SA + 6J
N°6	Réactivation Découverte à 30 SA + 5J	2 échos réalisées (12 SA et 30 SA + 3J)	30 SA + 4J Anormale	Non	31 SA + 3J Cult. + / PCR +	Non		Oui à 32 SA + 4J
N°7	PI Préconceptionnelle ou du T1 Découverte à 23 SA + 3J	2 échos réalisées (12 SA et 22 SA +6J)	Non	Non	Non	24 SA PCR +, anémie, Thrombopénie, c.h.	24 SA : Prélèvement d'ascite foetale positif à CMV	Oui à 24 SA + 2J
N°8	PI du T1 ou T2 ou réactivation Découverte à 25 SA	14 échos réalisées Suivi hebdomadaire à partir de 22 SA	Non	26 SA Cult. - PCR -	Non	Non		Non

Légende : Cult. (Culture), PCR (Polymerase Chain Reaction), PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), écho (échographie), c.h. (Cytolyse hépatique) LA (Liquide Amniotique), PSF (Ponction de Sang Fœtal).

Tableau E : Prise en charge (cas 1 à 8)

Cas	PI / Réactivation	Suivi échographique	IRM	Virémie	Amniocentèse	PSF	Remarque	IMG
N°9	Réactivation Découverte à 33 SA + 6J	9 échos réalisées Echo de 33 SA + 5J et de 37 SA + 3J pour suivi des anomalies morphologiques Suivi bimensuel pour MAP	Non	Non	Non	Non	Hospitalisation d'un mois à 29 SA + 5J pour MAP	Non
N°10	Réactivation Découverte à 35 SA	5 échos réalisées Echos de 12, 22, 32 SA normales et échos de 35 SA et 36 SA + 6J anormales	Non	Non	Non	Non		Non
N°11	PI du T2 ou T3 Découverte à 37 SA + 5J	Pas d'anomalies	Prévue à 39 SA	Non	Prévue à 38 SA + 6J	Non	Mise en travail spontané à 38 SA + 6J	Non
N°12	PI du T1 Découverte à 32 SA + 5J	8 échos réalisées Suivi toutes les 3 à 4 sem. 3 échos successives nécessaires à 22 SA du fait des difficultés techniques	27 SA Anormale 35 SA + 5J Anormale	Non	Non	Non	Hospitalisation de 48 h Pour MAP à 33 SA + 5J	Oui à 34 SA + 4J
N°13	PI préconceptionnelle Découverte à 5 SA + 4J	3 échos réalisées à 12 SA, 18 SA, 20 SA + 2J	Non	Non	16 SA PCR +	Non		Oui à 22 SA + 2J
N°14	Réactivation Découverte à 36 SA	Pas d'anomalies	Non	Non	Non	Non	Hospitalisation de 6 J en médecine interne. pour probable embolie pulmonaire à 28 SA	Non

Légende : Cult. (Culture), PCR (Polymerase Chain Reaction), PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), écho (échographie), c.h. (Cytolyse hépatique) LA (Liquide Amniotique), PSF (Ponction de Sang Fœtal).

Tableau F : Prise en charge (cas 9 à 14)

3.7. L'accouchement

3.7.1. *Les Interruptions Médicales de Grossesse*

Parmi les 14 grossesses, il y a eu 7 interruptions médicales de grossesse (I.M.G.) toutes acceptées par le centre pluridisciplinaire. Le tableau G en donne le détail :

Cas	PI / Réactivation	Terme	Sexe	Poids	Anatomopathologie placentaire	Fœtopathologie
N°2	PI Préconcept. ou du T1	28 SA + 6J	M	1350g	Refus	Refus
N°4	PI du T1 ou T2	27 SA	M	750g	Normotrophique Signes souffrance fœtale chronique Villite monocytaire Nombreuses cellules à inclusions cytomégaliqes	Atteinte multiviscérale à CMV
N°5	PI du T1 ou T2	24 SA + 6J	M	610g	Lésions de villite chronique Inclusions à CMV	Retard de croissance modéré Inclusion à CMV dans foie, poumons, pancréas, rein. Dysmorphie faciale (faciès potterroïde) Main gauche botte + malposition des doigts Encéphalite subaigüe à CMV (présence d'inclusions typique)
N°6	Réactivation	32 SA + 4J	M	1560g	Hypotrophie Pas d'anomalie	Infection à CMV polyviscérale (foie, reins, poumons) Encéphalite à CMV + microcéphalie + polymicrogyrie + ventriculomégalie + calcifications parenchymateuses + lésions cérébelleuses focales
N°7	PI Préconcept. ou du T1	24 SA + 2J	M	420g	Non faite	Rares inclusions cytomégaliqes RCIU sévère Pieds bots + mains bottes + malposition des membres Hypoplasie pulmonaire Microcéphalie sévère
N°12	PI du T1	34 SA + 4J	M	2270g	Rares inclusions virales	Inclusions à CMV (foie, poumons, reins, pancréas) Assymétrie des ventricules cardiaques + anneau pulmonaire > aortique Hépatosplénomégalie Diverticule de Meckel
N°13	PI préconcept.	22 SA + 2J	M	380g	Placenta hypertrophique Signes souffrance fœtale chronique Lésions modérées de villites chroniques Nombreuses inclusions cytomégaliqes	Hypotrophie fœtale (5ème - 10ème p) Pas d'anomalie morphologique Hépatosplénomégalie modérée Inclusions pluriviscérales à CMV (foie, poumon et pancréas)

Légende : PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), M (Masculin).

Tableau G : Les 7 interruptions médicales de grossesses

Toutes les IMG se sont déroulées sans particularité, excepté pour deux dossiers :

- ✚ La délivrance naturelle a été incomplète pour le cas N°4 et a nécessité une révision utérine sous neuroleptanalgie.
- ✚ Le cas N°12 a présenté une hémorragie modérée de la délivrance, nécessitant une révision utérine et une révision du col sous valves. La patiente a perdu 3g/dl d'hémoglobine.

3.7.2. Les naissances

7 femmes sur 14 ont donné naissance à un enfant vivant. Le mode d'accouchement a été la voie basse pour 4 femmes et la césarienne pour les 3 autres. Tous les accouchements se sont déroulés sans particularité et sont récapitulés dans le tableau H qui suit :

Cas	PI / Réactivation	Terme	Mode d'accouchement	Motif	Sexe	Poids
N°1	PI préconcept. ou du T1 ou réactivation	38 SA	Césarienne avant travail	Utérus bicatriciel	F	3210g
N°3	Réactivation	39 SA	Travail spontané		F	2935g
N°8	PI du T1 ou T2 ou réactivation	39 SA	Déclenchement	Conditions locales favorables + prise en charge pédiatrique	F	3500g
N°9	Réactivation	37 SA + 4J	Césarienne avant travail	Déhiscence cicatrice utérine + suspicion macrosomie	M	3430g
N°10	Réactivation	36 SA + 6J	3 maturations cervicales + déclenchement	RCIU + oligoamnios + rapport cérébroplacentaire voisin de 1	M	2130g
N°11	PI du T2 ou T3	38 SA + 6J	Travail spontané		M	3360g
N°14	Réactivation	38 SA + 2J	Césarienne en urgence	En cours de travail pour BAV maternel complet (pace-maker) + insuffisance tricuspideenne	F	2880g

Légende : PI (Primo-infection), Préconcept. (Préconceptionnelle), T1 (Premier trimestre), T2 (Deuxième trimestre), T3 (Troisième trimestre), RCIU (Retard de Croissance Intra-Utérin), BAV (Bloc Auriculo-Ventriculaire), M (Masculin), F (Féminin).

Tableau H : Les 7 accouchements

Une anatomopathologie placentaire a été effectuée pour le dossier N°10, ne révélant pas de lésions de villite chronique, ni d'inclusions virales, mais indiquant un placenta modérément hypotrophique avec une zone déprimée tapissée par une lame hémorragique, posant le problème d'un hématome décidual basal.

Pour le dossier N°11, le liquide amniotique était teinté non expliqué lors du travail et un prélèvement du liquide amniotique a été effectué révélant une culture négative et une PCR faiblement positive à CMV.

3.8. Les nouveau-nés

3.8.1. *Adaptation à la vie extra-utérine*

Les 7 nouveaux-nés n'ont présenté aucune difficulté à s'adapter à la vie extra-utérine. Leur apgar est pour tous égal à 10/10 à 1 et 5 minutes de vie. De plus, les Ph artériels et veineux au cordon n'ont révélé aucune acidose métabolique. Cependant, 3 d'entre eux ont été transférés en service de néonatalogie juste après leur naissance dont les motifs sont détaillés ci-après (Cas N°1, 8 et 9).

3.8.2. *Prise en charge néonatale et devenir des enfants*

Dossier N°1 (1996) : L'examen clinique de ce nouveau-né à la naissance a mis en évidence l'existence d'un purpura pétéchial diffus sur l'ensemble de son corps. Cet enfant fut hospitalisé rapidement après sa naissance en service de réanimation néonatal où un bilan biologique complet a été réalisé. La Numération Formule Sanguine et plaquettaire (NFSp) a montré une thrombopénie importante (40 000/mm³ à J0) persistante pendant 10 jours et nécessitant 2 transfusions plaquettaires à J0 et J8. Une anémie modérée (13g/dL à J0) a été découverte, s'aggravant tout au long du séjour de l'enfant et atteignant 9g/dl le jour de sa sortie (J18). Le bilan hépatique de ce nouveau-né est normal. L'infection congénitale à CMV a été confirmée par une virurie positive à CMV à J0, J2 et J3. Par ailleurs, la recherche d'IgG est > 20 000, indiquant qu'ils sont d'origine maternels et celle des IgM est négative. L'enfant ne présente pas de virémie à J1 (culture et PCR négatives). Trois examens complémentaires ont été effectués : une Echographie TransFontanelle (ETF) à J1 indiquant une grosse hémorragie sous-épendymaire avec une petite dilatation des ventricules. Un Electro Encéphalogramme (EEG) à J2 s'est révélé normal ainsi que le Fond d'Oeil (FO) à J4. Le suivi pédiatrique de cet enfant à 2 et 6 mois est normal d'un point de vue Oto-rhinolaryngologique (ORL), neurologique et staturo-pondéral. Le suivi ultérieur n'est pas connu.

Dossier N°3 (1999) : L'examen clinique de cet enfant à la naissance n'a révélé aucune particularité. Le nouveau-né est resté auprès de sa mère dans le service de suite de couches. La recherche de CMV dans les urines est négative à J1 et ininterprétable à J2 et J3. Le bilan hépatique effectué à J3 est normal. L'ETF réalisée à J1 est normale. Le nouveau-né a bénéficié d'une babymétrie à J1 révélant des réactions moins nettes pour les fréquences aiguës. L'enfant avait un rendez-vous prévu à un mois de vie pour des otoémissions. Le résultat n'a pas été retrouvé. Nous n'avons aucun renseignement concernant le suivi ultérieur de cet enfant.

Dossier N°8 (2001) : Le nouveau-né a eu une bonne adaptation à la vie extra utérine. Cependant, rapidement, il présente une détresse respiratoire et un purpura pétéchial généralisé. Il est d'emblé transféré dans le service de néonatalogie, où il sera perfusé et mis sous antibiotiques de principe, qui seront stoppés rapidement devant la négativité du bilan infectieux. La NFSp indique une anémie à 11g/dl et une thrombopénie à 94 000/mm³. Le bilan de coagulation, le bilan hépatique, le bilan gazeux et l'ionogramme sanguin sont

normaux. Par ailleurs, le nouveau-né présente un ictère à bilirubine conjugué. La ponction lombaire est négative à CMV. Il existe des IgG positif et des IgM douteux. La virémie par PCR reviendra négative. Par contre, on trouvera une virurie positive à CMV. Sur le plan clinique, il présente une hépatosplénomégalie. Une échographie abdominale réalisée à J1 confirme l'examen clinique et trouve une dilatation de la branche portale gauche. Une échographie cardiaque montre des cavités droites un peu augmentées. L'ETF à J1 montre une hémorragie sous-épendymaire et intra ventriculaire gauche, avec une visualisation d'image en candélabre, qui sont potentiellement inquiétantes. Un EEG effectué à J1 n'indique pas d'éléments pathologiques. Un FO à J5 retrouve des pétéchies et des hémorragies en nappe bilatérale, sans foyer de chorio-rétinite. Un deuxième FO est normal. Le nouveau-né sort à J6 avec une courbe de poids médiocre, une cytolysse et une cholestase en voie de régression et un traitement en fer associé à de la foldine.

A 21 jours de vie, il présente une hépatomégalie modérée avec une cytolysse hépatique (TGO deux fois la normale, TGP une fois et demi la normale, GGT huit fois la normale) et une splénomégalie encore franche. Il n'y a plus d'ictère cliniquement. Le taux d'hémoglobine est de 10.4g/dl. L'enfant a une légère hypotonie axiale et un aspect un peu dénutri.

A 11 mois, il est suivi au Centre d'Action Médico-Social Précoce (CAMSP). Sur le plan de l'éveil, il présente des compétences et des capacités correspondant globalement à un niveau d'enfant de 9-10 mois. Sur le plan auditif, il a une mauvaise orientation surtout à droite et un seuil qui se situe aux alentours de 40 à 50 dB. On ne peut pas écarter une déficience auditive de perception. Au niveau oculaire, la vision est normale. Sur le plan moteur, les acquisitions motrices globales correspondent à un enfant de 7-8 mois. Il présente toujours une certaine instabilité en position assise avec un trouble de l'organisation motrice. Les réactions motrices et posturales ne sont pas très vives et il y a un manque de tonicité, notamment en suspension latérale. La courbe de croissance est limite.

A 22 mois, il présente un retard global du développement. Sur le plan de l'éveil il réalise des performances d'un enfant de 15-18 mois. Il ne marche pas encore tout seul. L'examen neuromoteur met toujours en évidence une certaine hypotonie et hyperlaxité. L'audition est très problématique avec une orientation très inconstante. Une éventuelle déficience auditive est suspectée.

L'évolution ultérieure de cet enfant est inconnue.

Dossier N°9 (2002) : A la naissance le nouveau-né présente une bonne adaptation à la vie extra-utérine. Puis, il fut transféré en réanimation néonatale pour une détresse respiratoire et une suspicion de foetopathie à CMV. L'hospitalisation a duré 8 jours. Il a bénéficié d'une aide respiratoire grâce à une CPAP, pendant 72 heures, puis grâce à des lunettes à oxygène, pendant 48 heures. Une radio pulmonaire a été réalisée à J0, évoquant une maladie des membranes hyalines. La recherche urinaire (J0, J1 et J2) et du liquide céphalorachidien (J1) est négative à CMV. Durant son séjour la NFSp, la coagulation, le bilan hépatique, la bilirubinémie, l'ionogramme sanguin, le bilan gazeux, la protéine C-réactive et les hémocultures sont normaux. Une antibiothérapie débutée le premier jour de vie par du Clamoxyl®, des céphalosporines de 3^{ème} génération et un aminoside, est stoppée au 3^{ème} jour, devant la négativité du bilan infectieux. Une ETF, réalisée à J2, a révélé une dilatation du ventricule latéral gauche à 13mm, sans autre anomalie. Le FO et les otoémissions sont

normaux. Enfin, cette hospitalisation a été marquée par des pleurs quasi incessants de l'enfant.

Pendant la première année de vie de l'enfant, les pleurs sont toujours extrêmement fréquents. Il refuse d'être en position allongé et il présente d'importants troubles du sommeil. Il débute alors une prise en charge par un pédopsychiatre et un EEG de nuit a été réalisé (résultats non retrouvés).

Il marche à un an et demi et depuis l'âge de 2 ans il court de façon imparfaite. Son sommeil reste toujours perturbé.

A l'âge de 3 ans, sa croissance est harmonieuse, mais l'examen neurologique de l'enfant révèle une hypertonie de l'hémicorps droit.

A l'âge de 4 ans, une IRM cérébrale est effectuée suite à une hémiparésie droite, ne révélant aucune anomalie morphologique pouvant traduire des séquelles d'une souffrance périnatale.

Dossier N°10 (2003) : Les mensurations, prises lors de l'examen clinique du nouveau-né, nous indiquent qu'il est hypotrophe (entre le 5^{ème} et le 10^{ème} p) à la naissance. Le reste de l'examen clinique n'a décelé aucune anomalie. Il est pris en charge par le service de suite de couches. La recherche urinaire de CMV est négative à J0, J1 et J4. L'ETF à J3 n'a pas révélé d'anomalie. Une radio du squelette normale a été effectuée à J3 pour RCIU. La suite de l'évolution de cet enfant nous est inconnue.

Dossier N°11 (2004) : Le nouveau-né ne présente aucune anomalie à l'examen clinique effectué à la naissance. Il reste auprès de sa mère à la maternité. La recherche d'une virurie à CMV est revenue ininterprétable concernant les 3 prélèvements successifs à J1, J2 et J3. L'ETF à J2 est normale et une surveillance ORL est conseillée pendant sa première année de vie. Le suivi ultérieur de cet enfant n'est pas connu.

Dossier N°14 (Déc. 2005) : L'examen clinique initial de l'enfant est normal. Il reste auprès de sa mère pendant son séjour à la maternité. La virurie est négative à CMV à J1, J2 et J3. Un bilan hépatique, une bilirubinémie et une NFSp effectués à J3 sont normaux. L'ETF réalisé le même jour n'a pas montré d'anomalie. Enfin, des otoémissions ont été prescrites à 2 mois de vie de l'enfant.

3^{ème} partie :
La discussion

1. Les facteurs de risque

De nombreuses études s'accordent à dire que la séroprévalence augmente avec l'âge, la parité. Une étude a été réalisée aux Etats-Unis (Alabama) en 2003, auprès de 3461 femmes multipares issues d'une population où la prévalence de l'infection congénitale à CMV était élevée. Les facteurs analysés étaient le statut immunitaire maternel, l'âge, la race, la parité et le statut économique. Une immunité maternelle antérieure à la grossesse, un âge maternel de 25 ans ou plus, et une parité supérieure à 2, étaient liés significativement à la réduction du risque d'infection congénitale à CMV [24].

Un bas niveau socio-économique, le statut « célibataire », être « non blanche », et jeune lors de la première grossesse sont des facteurs associés à une prévalence plus élevée de l'infection congénitale à CMV. Ces facteurs ne sont pas spécifiques et peuvent être liés au caractère sexuellement transmissible de l'infection [44].

D'après des études d'équipes américaines [51], la profession exposant à des enfants en bas âge est un facteur de risque de séroconversion pour le CMV, chez les femmes en âge de procréer. En conséquence, la séroprévalence du CMV devrait être plus élevée chez les femmes au contact d'enfants en bas âge. Une étude française, en 2002, comparait la séroprévalence du CMV du personnel de 22 crèches (tirées au sort) à celui de donneur de sang d'un centre de transfusion sanguine [31]. De plus, elle analysait l'incidence de la contamination entre les enfants pendant une période de 6 mois, grâce à l'étude de l'excrétion urinaire du CMV concernant 6 crèches (s'occupant d'enfants de moins de 1 an et possédant le plus fort taux de séronégativité vis-à-vis du CMV). Malgré une taille d'échantillon non précisée, les données de cette étude ont montré l'importance de la contagiosité du CMV dans les collectivités d'enfants et les risques potentiels encourus pour les femmes susceptibles d'être enceintes. Aucune étude ne retrouve d'association entre l'infection congénitale à CMV et la profession maternelle, en raison du trop faible nombre de femmes étudiées par rapport au risque d'infection fœtale [44]

Dans notre étude, l'analyse des facteurs de risque nous montre qu'ils seraient inconstants. 4 femmes parmi les 14 ne présentent aucun facteur de risque, même si pour l'une le dossier n'est pas complet. Nous avons remarqué que le contact avec des enfants de moins de 3 ans est le contexte le plus fréquemment retrouvé pour les 10 autres femmes, puisqu'il concerne 8 multipares ayant toutes des enfants en bas âge et pour 3 d'entre elle, ayant en plus une profession à risque. Le 2^{ème} facteur le plus fréquemment retrouvé, dans notre étude, est celui des professions au contact de la petite enfance ou exposant à un risque de contamination par le CMV, puisqu'il concerne 4 femmes (3 multipares et une primipare). Enfin, les comportements sexuels à risque n'ont été retrouvés qu'une seule fois.

Il paraît donc difficile de cibler une population type dite « à risque ». Cependant, il pourrait être utile d'informer les femmes ayant un contact auprès des enfants de moins de 3 ans sur les règles d'hygiène dites universelles, afin d'éviter une probable contamination maternelle, comme l'ont suggéré de nombreux auteurs et certains experts de l'ANAES. [44]

2. Les circonstances de dépistage anténatal de l'infection à CMV

2.1. L'apparition de signes échographiques

Dans la majorité des cas (10 sur 14) l'existence d'anomalies échographiques fœtales a motivé la recherche d'une infection materno-fœtale à CMV. Les données de la littérature constatent que l'échographie est devenue la principale circonstance de découverte de l'infection à CMV. [7]

2.2. Le dépistage sérologique de début de grossesse

Le dépistage systématique du CMV pendant la grossesse est un sujet très discuté depuis plusieurs années, suscitant des débats souvent passionnés. D'éternels points de discordance existent entre les différents professionnels. Ce dépistage pose en effet de nombreux problèmes. Dans la mesure où l'efficacité du dépistage n'a pas été établie, aucun pays n'a encore mis en place de politique systématique de dépistage. C'est en novembre 2004 qu'un groupe d'experts de l'ANAES a évalué l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte. En France, malgré l'absence de recommandations avant 2004, les pratiques de dépistage individuel de l'infection maternelle à CMV existent et leur fréquence a augmenté entre 2001 et 2002. Les difficultés pratiques et les réflexions éthiques soulevées par la mise en œuvre d'un programme de dépistage systématique chez la femme enceinte, sont principalement liées à la difficulté d'établir un pronostic fœtal et à l'absence d'action médicale autre que l'interruption médicale de grossesse. Les problèmes éthiques soulevés par le dépistage prénatal concernent la prise en charge du handicap congénital, l'information des femmes sur les méthodes diagnostics disponibles, la liberté individuelle face aux pratiques collectives... [44]

La plupart des experts considèrent qu'un dépistage systématique n'est pas justifié, les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) n'étant pas tous remplis. Tout d'abord, les données épidémiologiques sont incomplètes (fréquences des infections secondaires maternelles et ses conséquences sur le fœtus et l'enfant, l'incidence des séquelles tardives). La performance des tests sérologiques sont variables (évaluation de la sensibilité et de la spécificité est difficile). Ce dépistage amènerait dans de nombreuses situations à une augmentation des méthodes invasives pour faire le diagnostic d'infection fœtale, à un nombre accru d'amniocentèse avec l'existence de faux positif et de faux négatif. Il peut aussi générer des conséquences négatives, telles que des angoisses importantes pour les femmes, allant de la simple annonce de la séronégativité imposant des mesures de préventions, à l'annonce d'une séroconversion conduisant à des examens répétés jusqu'à l'accouchement. Collinet P. et al [20], ont évalué à partir d'estimations maximalistes que 6 500 amniocentèses supplémentaires (soit une augmentation de 8%) seraient effectuées, si un dépistage sérologique systématique était mis en place. On pourrait craindre, selon eux, que la question d'une IMG se pose pour 1 755 femmes, ayant une PCR positive (0,2% des patientes par an). Si cette dernière est réalisée à chaque fois, elle entraînerait la perte de 1 208 enfants infectés mais sans séquelles et éviterait 574 infections néonatales de sévérité variable, dont une part inconnue est actuellement décelée par l'échographie.

De plus, l'insuffisance de données sur les marqueurs pronostics, sur le devenir des enfants infectés à la naissance et l'absence de traitement préventif ou curatif ne justifie pas

une telle politique. Pour ces mêmes raisons, un dépistage préconceptionnel ciblé sur une population à risque qui n'est pas définie avec certitude, ne semble pas pertinent, car la taille de cette population est importante et rejoint les problèmes soulevés précédemment. [44]

Notons enfin, que Audibert F. [11] nous rappelle que le coût du seul dépistage sérologique s'élève à environ 200 000 €/an pour une maternité 2 000 accouchements par an. Cependant, Duclos B. [22] s'interroge sur le coût, tant économique, que psychologique, engendré par la prise en charge des enfants porteurs d'un handicap dû à une infection contractée in-utéro.

Le dépistage sérologique systématique du CMV maternel en début de grossesse n'est donc pas recommandé par l'ANAES depuis ce rapport. Cependant dans notre étude, il a été effectué, à titre individuel, en 2005, à la suite d'une demande de la patiente pour enfant en bas âge et en 1998 pour profession de la petite enfance. Cette démarche a conduit dans les 2 cas à une surveillance échographique plus rapprochée, à partir de 18 SA. Par ailleurs, nous pouvons noter le fait que ces 2 suivis échographiques plus intensifs seraient plus orientés, portant ainsi une attention plus particulière à certains signes, conduisant à une découverte plus précoce des signes échographiques fœtaux.

2.3. Les signes évocateurs maternels ou autre

D'un point de vue clinique, chez la femme enceinte, la primo-infection à CMV passe le plus souvent inaperçue, puisqu'elle est asymptomatique dans 90% des cas. D'où la difficulté de mettre en évidence cette maladie virale. Parfois, elle est révélée par un épisode infectieux, le plus souvent banal, accompagnée d'une fièvre prolongée, d'une asthénie, de myalgies, d'une pharyngite, de troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée), de céphalées.

Sur le plan biologique, les signes évocateurs associent un syndrome mononucléosique avec une hyperlymphocytose et la présence de lymphocytes atypiques, une thrombopénie et un taux d'hémoglobine normal ou peu abaissé. A coté du syndrome mononucléosique, l'atteinte biologique hépatique est quasi constante avec une élévation modérée des transaminases ne dépassant pas dix fois la normale. La cholestase est moins fréquente.

En revanche, les réactivations sont pratiquement toujours asymptomatiques. La symptomatologie clinique ne permet donc pas dans la majorité des cas de dépister l'infection maternelle à CMV. [3, 7, 47]

Dans notre étude, seule une femme a présenté des signes cliniques et biologiques maternels indiquant une cytolysé hépatique, amenant à suspecter une primo-infection à CMV. Cependant, l'infection à CMV de cette patiente s'est révélée être due à une réactivation virale. Cette femme n'étant pas immunodéprimée, la possibilité d'une cytolysé hépatique, due à une réactivation du virus, serait très peu probable.

Enfin, le diagnostic d'une virose nécessitant une hospitalisation, chez un enfant de 22 mois, a permis la découverte d'une primo-infection à CMV chez sa mère, entrant dans son 9^{ème} mois de grossesse. Il n'est pas mentionné dans le dossier l'origine de la virose chez cet enfant.

3. Pathologie obstétricale rencontrée

2 femmes ont présenté une MAP à 28 SA + 5J et à 32 SA + 6J nécessitant une hospitalisation. Les données de la littérature rapportent que la prématurité est fréquemment retrouvée chez les enfants infectés symptomatiques à la naissance, puisqu'elle correspond à 34% d'entre eux, selon Astruc J. [1] Cependant dans notre étude, l'un des nouveau-nés se révélera ne pas être infecté par le virus et l'autre grossesse conduira à une interruption médicale de grossesse, où l'examen du placenta et du fœtus conclura à une infection à CMV.

4. Le diagnostic biologique maternel

La dissémination du virus par voie sanguine caractérise l'infection active, ce qui fait du sang un prélèvement de choix. Afin, d'établir un **diagnostic biologique direct** de l'infection maternelle, le sang doit être prélevé sur un anticoagulant, dont la nature est fonction de la technique qui sera mise en œuvre, et acheminé au laboratoire dans les deux à trois heures suivant le prélèvement à température ambiante, car ce virus est extrêmement fragile.

Plusieurs méthodes sont disponibles pour déterminer une **virémie** maternelle. Elle se fait par isolement du virus par culture cellulaire sur des fibroblastes humains embryonnaires de type MRC5. Un effet cytopathogène est observé sur les cellules infectées. L'identification par immunofluorescence montre des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques caractéristiques du CMV. La culture virale nécessite un délai de 1 à 3 semaines. Elle est très spécifique (100%) mais d'une faible sensibilité (46%). Le diagnostic de virémie maternelle est aussi possible par amplification enzymatique de gène, dit par PCR (Polymerase Chain Reaction). Elle est actuellement la technique la plus utilisée pour la recherche du génome ADN du CMV. Il faut 5 à 8 heures pour obtenir une réponse.

De plus, la virémie est intermittente, de durée variable et inconstamment retrouvée. Elle ne peut être détectée avant 2 à 3 semaines après la contamination. Sa recherche a peu d'intérêt, mais elle doit être effectuée avant la réalisation d'une amniocentèse, afin de prévenir un risque de faux diagnostic positif en cas de contamination du liquide amniotique par le sang maternel et d'éviter une contamination du fœtus lors de la ponction.

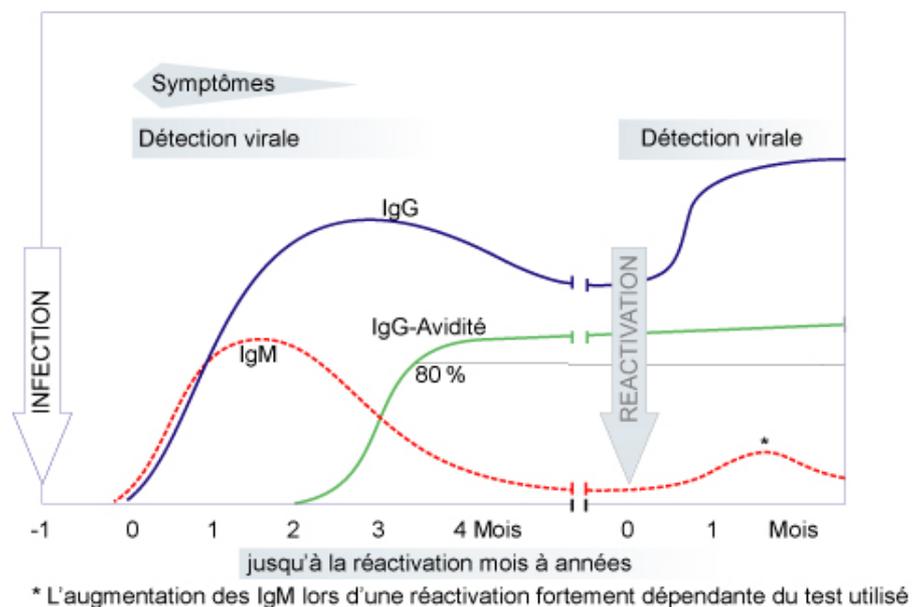
Enfin, l'existence d'une **virurie** maternelle n'est pas significative d'une infection aigue, car son excrétion peut persister de façon prolongée. Cependant elle informe d'un risque de contamination fœtale par voie ascendante. Notons que la recherche du virus est aussi possible dans la salive et les sécrétions génitales. [7, 29]

Plusieurs situations peuvent amener à la recherche du diagnostic biologique d'une séroconversion maternelle à CMV :

- ✚ L'apparition de signes cliniques maternels évoquant une maladie à CMV.
- ✚ L'existence d'anomalies échographiques fœtales appelant à suspecter une infection materno-fœtale à CMV.
- ✚ Un dépistage sérologique prescrit en début de grossesse.

La mise en évidence d'une séroconversion à CMV se fait par un **diagnostic biologique indirect** de l'infection, en recherchant la réponse immunitaire humorale spécifique de l'organisme en détectant les anticorps circulants. Il repose donc sur la détermination des immunoglobulines G et M (respectivement IgG et IgM), par réaction immuno-enzymatique grâce au test Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Le prélèvement de sang veineux doit se réaliser sur un tube sec. Lors d'une primo-infection les IgM apparaissent puis les IgG. Ils augmentent pour atteindre un maximum puis diminuent progressivement. Les IgM disparaissent en quelques mois à l'inverse des IgG qui persistent.

Schéma de l'évolution sérologique lors d'une infection à CMV [53]



Plusieurs résultats sont possibles [29]:

- ✚ **Les IgG et les IgM sont négatives.** La patiente n'est pas immunisée contre le CMV. Elle peut éventuellement faire une primo-infection pendant sa grossesse et des conseils peuvent lui être donnés.
- ✚ **Les IgG sont positives et les IgM négatives.** La patiente est immunisée contre le virus. Il s'agit d'une infection ancienne. Une réactivation est possible lors de la grossesse, si des IgM deviennent positives lors d'un deuxième prélèvement.
- ✚ **Les IgG sont négatives et les IgM positives.** Cette situation doit être interprétée avec la plus grande prudence, puisque 75% des IgM présentés au premier trimestre correspondent à des infections antéconceptionnelles. Elle nécessite un contrôle sérologique trois semaines plus tard. Seule l'apparition d'IgG permettra de confirmer la séroconversion. Il peut également s'agir d'IgM non spécifiques. [25]
- ✚ **Les IgG et les IgM sont positives.** Dans ce cas, il est nécessaire de dater l'infection car il peut s'agir d'une primo-infection ou d'une réactivation. La détermination de l'avidité des IgG permet d'évaluer s'il s'agit d'une infection

récente datant de plus de trois mois ou non, en l'absence d'une sérologie antérieure à la grossesse nous indiquant le statut immunitaire de la femme.

Prince H.E. et al, ont notamment montré dans une étude, en 2002 aux Etats-Unis, l'utilité de l'indice d'avidité visant à tester la force de liaison entre l'antigène et l'anticorps. Un indice d'avidité inférieur ou égal à 50% oriente vers une infection datant de moins de trois mois alors qu'un résultat supérieur ou égal à 60% évoque une infection de plus de trois mois. Entre 50% et 60%, la datation reste indéterminée [43]. Ces seuils varient selon la technique utilisée. Selon les experts du groupe de travail de l'ANAES en 2004, la mesure d'avidité des IgG aurait une sensibilité de 70% à 80%. Elle ne permet pas de conclure dans tous les cas entre une infection ancienne ou récente. [44]

D'autres techniques ont été proposées dans la littérature, pour dater l'infection à CMV chez la femme enceinte, comme celle décrite en 1998 par Daiminger et al, en Allemagne. Une technique ELISA concernant les IgG, utilisant deux protéines recombinantes, p52 et p150, permet d'identifier une primo-infection dans les 8 premières semaines après séroconversion. [21]

Un seul sérum ne peut parfois permettre le diagnostic. Il est nécessaire quelque fois de prélever un deuxième sérum à 2 ou 3 semaines d'intervalles, afin de confirmer une séroconversion, une élévation significative ou une stabilité des anticorps.

Dans notre étude, grâce aux techniques employées par le laboratoire de virologie du CHU de Nantes, il a été possible d'établir :

- ✚ 7 primo-infections, dont 1 préconceptionnelle, 1 du premier trimestre, 2 préconceptionnelles ou du premier trimestre, 2 du premier ou deuxième trimestre, 1 du deuxième ou troisième trimestre. Dans la littérature, le risque de transmission materno-fœtale du CMV augmente avec l'âge gestationnel (36% au premier trimestre, 44.9% au deuxième trimestre et 77.6% au troisième trimestre). Notre étude comportant un nombre peu significatif de dossier ne pourra pas comparer ses résultats.
- ✚ 5 réactivations virales
- ✚ Pour 2 femmes, le laboratoire n'a pas pu déterminer s'il s'agissait d'une primo-infection ou d'une réactivation.

Le diagnostic de primo-infection ou de réactivation est difficile à poser. Pour 4 femmes, des sérums anciens conservés à -20°C dans la sérothèque du laboratoire ont été analysés, afin de réaliser ce diagnostic. Seulement, toutes les femmes ne vont pas dans le même laboratoire pour effectuer leurs bilans sanguins et il n'existe pas de dossier biologique unique par patiente, ce qui serait l'un des souhaits de la plupart des laboratoires. La réalisation de ce dossier unique attribué à chaque patient permettrait de leur apporter des renseignements précieux.

5. L'infection fœtale

5.1. Symptomatologie fœtale

L'infection maternelle passant en grande majorité inaperçue, c'est encore presque toujours devant des signes échographiques d'atteintes fœtales, lors de la surveillance classique de grossesse, que le diagnostic est envisagé. Par extrapolation avec les constatations postnatales, on peut considérer que l'infection fœtale est probablement symptomatique dans environ 10 à 15% des cas. Les anomalies échographiques, les plus souvent rencontrées peuvent être discrètes ou majeures avec un tableau de foetopathie infectieuse évoluée, correspondant à la maladie des inclusions cytomégaliqes (retard de croissance, oligoamnios, placenta épais, microcéphalie, hépatosplénomégalie, ascite). Certaines anomalies pouvant être multiples sont non spécifiques, comme [29, 50] :

- ✚ Un retard de croissance intra-utérin (RCIU), global et précoce, portant sur la croissance du crâne, ce qui est inhabituel dans les autres étiologies de retard de croissance (vasculaire notamment), en dehors des anomalies chromosomiques.
- ✚ Un tableau d'hépatosplénomégalie, éventuellement associé à une ascite et à des images hyperdenses intrahépatiques, témoignant d'une infection fœtale disséminée avec altération de la fonction hépatique. Un cas de calcifications intrahépatiques associé à une infection à CMV a été diagnostiqué en prénatal dans une étude de Sinchem et al [40], entre 1992 et 2001, portant sur 61 fœtus présentant tous cette anomalie à l'échographie.
- ✚ Des épanchements divers, un anasarque foetoplacentaire.
- ✚ Une hyperéchogénicité des anses intestinales est très souvent rapportée et serait le plus souvent l'expression transitoire d'une entéropathie virale survenant au stade initial de l'infection et disparaissant secondairement sans laisser de séquelle. Des lésions intestinales plus graves peuvent entraîner une péritonite méconiale par perforation, responsable d'ascite, de masse pelvienne hyperéchogène, ou de calcifications péritonéales.
- ✚ Une anomalie de la quantité de liquide amniotique, correspondant le plus souvent à un oligoamnios, mais aussi parfois à un hydramnios.
- ✚ Une augmentation de l'épaisseur du placenta, avec un aspect hypoéchogène diffus en « verre dépoli », est un signe évocateur d'une infection fœtale. [45, 50]

Certaines anomalies peuvent régresser ou être responsables de rare mort in-utéro ou d'accouchement prématuré. De plus, d'autres signes évocateurs d'une atteinte virale cérébrale peuvent être visualisés. Ces anomalies se traduisent sous la forme de tableau très différent, selon le stade évolutif de l'infection. L'aspect de foetopathie infectieuse avec un retentissement cérébral (microcéphalie, calcifications intracrâniennes, ventriculomégalie cérébrale modérée) est de constitution tardive pendant la grossesse. Cet aspect apparaît progressivement et peut être difficile à diagnostiquer dans ces premiers stades. Initialement, on trouve un simple ralentissement de la croissance du périmètre crânien et une

ventriculomégalie modérée, qui peuvent passer inaperçu lors d'un examen échographique obstétrical systématique. Ainsi, il peut y avoir un contraste entre une symptomatologie peu marquée au premier abord et la présence bien objectivée, dans le cadre échographique morphologique de référence, de signes traduisant une atteinte virale cérébrale disséminée. [2, 6, 50]. C'est pourquoi, l'examen de l'encéphale doit aussi être mené systématiquement. Les images échographiques traduisant une atteinte fœtale à CMV, sont essentiellement les suivantes [45, 50] :

- ✚ Des calcifications intracérébrales, plutôt punctiformes, préférentiellement périventriculaires (aux angles externes des ventricules), mais aussi au niveau de la paroi des artères thalamiques, des noyaux gris centraux, des régions sous corticales et corticales ont été décrites ainsi que des kystes sous-épendymaires, multiples, bilatéraux, de petite taille. La présence de ces anomalies, dès lors qu'elles sont modérées et isolées, n'est pas compatible avec un bon pronostic neuro-développemental. Par contre, quand ces signes sont multiples et diffus, ils sont habituellement associés à des signes de microcéphalie avérés ou en cours d'installation, formant un tableau péjoratif.
- ✚ Une ventriculomégalie, le plus souvent modérée (10 à 15mm), d'avantage par atrophie corticale, que par sténose de l'aqueduc de Sylvius. Elle est souvent associée à d'autres anomalies cérébrales. Son caractère isolé et non évolutif permet pratiquement d'écarter une infection évolutive à CMV.
- ✚ Des images d'apparition relativement tardive et témoignant de lésions sévères, irréversibles, telles qu'une microcéphalie, une porencéphalie, une ventriculomégalie, une hypoplasie du cervelet, une lissencéphalie, une hydranencéphalie et une destruction cérébrale majeure.
- ✚ Des aspects probablement plus précoces correspondant à des aspects de méningo-encéphalite virale avec des images en candélabres dues à des hyperéchogénités, radiaires siégeant dans les thalami les ganglions et dessinant les vaisseaux thalamo-striés, témoin d'une vascularite.

Les anomalies échographiques les plus rencontrées, dans notre étude, concernent à égalité, les atteintes cérébrales et un aspect hyperéchogène des anses intestinales, retrouvés respectivement dans 7 cas sur 12.

L'atteinte cérébrale la plus fréquemment retrouvée est la dilatation ventriculaire modérée, puisqu'elle concerne 5 cas sur 7.

Sur les 7 fœtus présentant des atteintes cérébrales fœtales, 4 ont eu une imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) cérébrale permettant de préciser le diagnostic posé en échographie et de mettre en évidence des lésions cérébrales difficiles à explorer. Pourtant, dans 3 cas, cette technique n'a pas toujours été utilisée lorsque des atteintes cérébrales fœtales échographiques étaient décelées. 2 cas parmi les 3 ont conduit à une IMG, motivée par les seuls critères échographiques.

Malgré le faible échantillon de notre étude, la RMN cérébrale a été une technique complémentaire, utile à l'échographie, concernant le diagnostic anténatal. Elle a permis de

mettre en évidence précisément des pathologies. Soussotte C. et al [41] affirment que la RMN cérébrale permet d'avoir une meilleure évaluation du pronostic fœtal. La RMN permet de préciser des images suspectes, telles qu'une microgyrie, d'éventuelles lésions cérébelleuses ou de rechercher des lésions difficiles à mettre en évidence à l'échographie, comme l'étude de la fosse postérieure, pouvant attirer l'attention sur une atrophie cérébelleuse. Cet examen, pour de nombreux auteurs, réalise des diagnostics différentiels et met ainsi en évidence la vraie pathologie. La RMN a rarement permis de modifier les doutes pronostics causés par des signes échographiques isolés. Elle est, en règle générale, normale, quand il n'y a pas d'anomalie échographique décelable. La difficulté est de savoir si cet examen non invasif doit être utilisé devant toute séroconversion à CMV diagnostiquée pendant une grossesse. Dans la littérature, la RMN est un examen de 2^{ème} intention, mais certains auteurs, notamment Jacquemard F. participant au groupe CMV, préconise l'utilisation de cette technique dans tous les cas de séroconversions à CMV avec ou sans atteintes fœtales décelées à l'échographie. Le choix d'une telle stratégie serait à évaluer, mais pour certains, une telle évaluation semble aujourd'hui impossible puisque la sensibilité et la spécificité des moyens d'imagerie moderne pour repérer les séquelles dues au CMV sont inconnues. [3, 6, 13, 29]

Dans notre étude, d'autres atteintes fœtales sont aussi retrouvées :

- ✚ L'aspect hyperéchogène des intestins est fréquent dans notre étude, puisqu'il concerne 7 cas sur 12. Pour l'un cette anomalie est associée à de l'ascite et pour les autres a des signes d'atteintes fœtales multiples, excepté pour 1 cas où elle reste isolée. Le suivi intensif échographique réalisé lors d'un dossier montre que ce signe peut aussi régresser. Dans la littérature, l'hyperéchogénicité des anses intestinales apparaît souvent au premier et deuxième trimestre de la grossesse. La régression de ce signe échographique et l'absence d'autre anomalie est rassurante. [47]
- ✚ Les anomalies de la quantité de liquide amniotique sont le 3^{ème} signe le plus fréquemment retrouvé, puisqu'il concerne 5 cas sur 12. Pour 3 d'entre eux, il s'agit d'un oligoamnios. Un anamnios et un excès de liquide amniotique ont été retrouvés pour les 2 autres.
- ✚ Concernant les troubles de la croissance, un RCIU harmonieux sévère ($\ll 3^{\text{ème}}$ p) précoce et un RCIU dysharmonieux tardif (entre $3^{\text{ème}}$ p et $10^{\text{ème}}$ p) ont été découverts. Dans la littérature, un RCIU modéré doit faire évoquer la possibilité d'une infection fœtale à CMV, et faire rechercher le virus chez la mère puis le fœtus. Plusieurs situations peuvent se présenter [50]:
 - En cas de découverte en fin de grossesse, avec une échographie morphologique et notamment cérébrale normale, si la courbe de croissance du périmètre céphalique est rassurante, sans cassure ni infléchissement, le pronostic peut paraître plutôt favorable (retentissement de l'infection peu importante ou retard de croissance lié à une autre cause).
 - En cas de découverte plus précoce, durant le deuxième trimestre de la grossesse, avec la présence de virus dans le liquide amniotique, l'évolution la plus probable est la majoration de l'hypotrophie avec

apparition de signe témoignant d'une foetopathie à CMV (microcéphalie avec élargissement des espaces péricérébraux et une ventriculomégalie modérée), le pronostic et en général défavorable

- ✚ Un cas d'hépatosplénomégalie a été diagnostiqué, dont la signification est très discutée dans la littérature. Il existe chez le nouveau-né des hépatites à CMV qui peuvent guérir sans séquelles. Cependant, pour un autre dossier, une hépatomégalie a été mise en évidence associée à une cytolyse hépatique, diagnostiquée à la suite d'un prélèvement de sang fœtale. Dans la littérature, l'existence de cette anomalie associée à de l'ascite, corroborée par une altération des fonctions hépatiques et par des troubles de la crase sanguine fœtale diagnostiqués lors d'une cordocentèse, témoigne d'une infection disséminée pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie des inclusions cytomégaliqes, associé très fréquemment à un handicap neurologique important.
- ✚ Deux augmentations de l'épaisseur placentaire.
- ✚ Un cas de calcifications sous diaphragmatiques et pulmonaires sont aussi retrouvées.

Dans tous les cas de notre étude, plusieurs signes d'atteintes fœtales, décrits dans la littérature, sont associés. Excepté pour l'un ne présentant qu'un aspect hyperéchogène des intestins. On pourra remarquer que 6 fœtus, dans notre étude, ont présenté d'autres anomalies non rapportées dans la littérature, probablement non associées au cytomégalo virus.

La difficulté réside dans le fait que certains fœtus paraissent présenter un développement non infecté par la réplication virale, alors que d'autres ont des signes indiscutables de foetopathie sévère et évolutive, pour des infections survenues au même terme. La mise en évidence d'un tableau de foetopathie infectieuse généralisée pose bien sur peu de problème sur le plan du pronostic fœtal, qui est catastrophique. Par ailleurs, il est possible qu'un infléchissement de la croissance fœtale, une ventriculomégalie cérébrale légère, correspondant à une foetopathie grave à CMV en cours d'installation, ne soient pas diagnostiqués. [5, 29]

La valeur pronostic de l'échographie est donc importante, pour cela il est nécessaire de réaliser, dans le cadre d'une deuxième intention, les examens échographiques par des observateurs entraînés à dépister les signes de foetopathie infectieuse, et d'établir un suivi régulier au cours de la grossesse afin d'analyser l'évolution des anomalies.

Si l'échographie est normale, la patiente peut être rassurée, car dans la grande majorité des cas, le pronostic sera bon. Cependant, le risque exact de séquelles neurosensorielles, dans ce groupe, reste à déterminer. Dans cette situation, une surveillance mensuelle est conseillée. Le pronostic d'une infection fœtale encore asymptomatique au moment du diagnostic est extrêmement difficile à établir. [47]

5.2. Suivi échographique

Le **terme de découverte** des anomalies échographiques, dans notre étude, sont :

- ✚ Dans 8 cas sur 12, les anomalies échographiques fœtales ont été décelées lors de la 2^{ème} échographie effectuée lors d'un suivi classique de la grossesse, soit à 22 SA.
- ✚ Pour une femme, cette 2^{ème} échographie n'a pas été faite pour des raisons inconnues. Les atteintes fœtales ont alors été trouvées à 30 SA + 3J.
- ✚ Pour une autre femme, la découverte d'anomalie fœtale a été la plus précoce soit à 20 SA + 2J, en raison de la découverte d'une séroconversion maternelle à CMV à 5 SA + 4J, suite à un dépistage sérologique, entraînant un suivi échographique bimensuel à partir de 18 SA.
- ✚ Enfin, pour 2 femmes, la découverte de signes échographiques fut plus tardive, pour l'une à 33 SA + 5J, (suite à une surveillance effectuée tous les 10 jours à partir de 28 SA, en raison d'une menace d'accouchement prématurée) et pour l'autre à 35 SA + 1J (échographie réalisée sans motif indiqué dans le dossier).

Le **suivi échographique** n'est pas identique pour chaque patiente dans notre étude. Il dépend de l'histoire de chaque grossesse, de la symptomatologie fœtale. Il a été réalisé pour 4 femmes toutes les 3 à 4 semaines. Pour une femme, un suivi hebdomadaire a été effectué à partir de 22 SA. Les autres suivis n'ont pas été bien rythmés du fait des interruptions médicales de grossesse précoces, des apparitions tardives d'anomalies échographiques, ou du fait de la découverte tardive des séroconversions maternelles.

La littérature conseille un suivi échographique régulier toutes les 3 à 4 semaines pour les femmes ayant une séroconversion à CMV sans atteinte fœtale décelée. Dans l'autre cas, un suivi mensuel, voir plus intense, adapté à la symptomatologie fœtale est recommandé. [3, 11, 47]

5.3. Diagnostic de l'infection foetale

5.3.1. *L'amniocentèse*

La ponction de liquide amniotique est la base essentielle du diagnostic de la contamination fœtale par le CMV. Cette technique permet de mettre en évidence l'excrétion urinaire fœtale du CMV. La recherche du virus dans le liquide amniotique s'effectue par culture cellulaire ou par amplification génomique du CMV humain par PCR. Il paraît prudent de conseiller la réalisation simultanée des deux techniques pour le diagnostic prénatal d'infection fœtale à CMV, car l'association de la de la culture et de la PCR permet d'obtenir une spécificité de 100% et une sensibilité de 80%. L'existence de faux négatifs et la constatation de passages tardifs du virus, conduit à ne pas pratiquer cet examen avant 22SA et à respecter un délai de 4 à 6 semaines entre la mise en évidence de l'infection maternelle et la réalisation de l'amniocentèse. Par ailleurs, il faut attendre la disparition de la virémie maternelle avant d'effectuer la ponction de liquide amniotique, afin d'éliminer tout risque de contamination foetale iatrogène. [7, 44, 47]

D'autre part, plusieurs équipes de chercheurs ont proposé de réaliser une PCR quantitative afin d'améliorer les performances de la PCR qualitative, afin d'établir un pronostic fœtal. [34, 44] Cependant, les différentes études n'ont pas montré de corrélation statistique significative entre la quantité de virus détectable dans le liquide amniotique et la sévérité de l'infection fœtale. Cet examen ne peut donc en aucun cas déterminer le degré d'atteinte fœtale.

Cet examen peut être réalisé en raison d'une infection maternelle sans anomalie échographique décelée. Dans ce cas, un résultat négatif peut être faussement rassurant, comme cela a été rapporté quelques fois. En effet, le moment exact où le CMV franchit la barrière placentaire est mal connu. L'amniocentèse peut aussi être pratiquée à la suite d'apparition de signes d'appel échographiques. Le caryotype fœtal est le plus souvent effectué en même temps que la recherche du CMV et d'autres virus. [2, 7, 47]

Au total, 7 amniocentèses ont été réalisées, dans notre étude. Afin d'analyser cette technique, 2 groupes sont premièrement distingués.

- ✚ Le premier concerne les 12 femmes ayant présentées des anomalies fœtales échographiques pendant leur grossesse. Parmi celles-ci, 6 ont réalisé une amniocentèse au-delà de 22 SA et une l'a effectuée à 16 SA, avant la découverte d'anomalies fœtales échographiques.
- ✚ Le deuxième groupe est constitué des 2 femmes qui n'ont jamais présenté de signes d'atteintes fœtales à l'échographie. Pour l'une d'entre elle, l'amniocentèse était prévue à 38 SA + 6J, mais elle s'est mise en travail spontanément le jour de l'intervention. Cependant, un prélèvement de liquide amniotique a été effectué au moment de l'accouchement révélant une PCR positive faible à CMV et une culture négative à CMV. Aucune amniocentèse n'a été prévue pour l'autre patiente.

Dans la littérature, il n'existe pas de consensus concernant la réalisation d'une amniocentèse lors d'une infection maternelle à CMV sans atteinte fœtale échographique, car deux stratégies de prise en charge sont possibles :

- Une amniocentèse suivie d'une surveillance échographique, l'objectif étant de faire le diagnostic d'infection fœtale et d'évaluer son pronostic.
- Une surveillance échographique seule, cependant sa performance reste insuffisamment évaluée dans le cadre de l'infection fœtale à CMV.

Par ailleurs, la réalisation d'une amniocentèse semble évidente en cas d'atteinte fœtale échographique, afin de faire le diagnostic d'infection fœtale. [3, 29, 44]

La recherche du virus dans le liquide amniotique est revenue positive dans tous les cas, excepté pour l'un où le résultat n'est revenu positif que lors du 2^{ème} prélèvement effectué au moment de la transfusion in-utéro, une semaine après la première amniocentèse. Ce cas montre bien la possibilité de trouver des faux négatifs. Dans 6 cas sur 7, une amplification génique par PCR et une culture virale ont été réalisées en même temps. Dans 2 dossiers, la culture est revenue négative alors que la PCR était positive. La situation inverse n'a jamais été

retrouvée dans notre étude. Dans la littérature, la réalisation simultanée des 2 techniques est fortement conseillée, leur association permettant d'obtenir une spécificité de 100% et une sensibilité de 80%. [7]

Dans 3 cas sur 7, **la recherche d'une infection maternelle à CMV** a été effectuée le jour même de l'intervention. Dans un cas, cette recherche a été faite après l'amniocentèse. Pour 3 femmes, la séroconversion maternelle à CMV était connue depuis une semaine pour l'une et depuis plus de quatre à six semaines pour les 2 autres (grâce à un dépistage sérologique effectué en début de grossesse). Par ailleurs, dans tous nos dossiers, la recherche **d'une virémie maternelle** à CMV n'a jamais été effectuée avant la réalisation du prélèvement du liquide amniotique. Les conditions décrites dans la littérature dans lesquelles doivent être réalisée une amniocentèse, n'ont donc pas toujours été respectées, lors de la prise en charge de ces grossesses.

5.3.2. *La ponction de sang fœtal*

La cordocentèse doit être réalisée dans les mêmes conditions que l'amniocentèse, citées précédemment. Cette technique consiste à prélever du sang fœtal, afin d'étudier :

- ✚ La présence d'une virémie fœtale par culture ou PCR, retrouvée dans 20% des cas.
- ✚ La présence d'IgM spécifiques dans le sérum fœtal (20% à 75% des cas).
- ✚ Des signes d'atteintes biologiques donnant des renseignements supplémentaires sur l'état de l'enfant, tels qu'une thrombopénie, une anémie, une augmentation des transaminases, des gammaglutamyl-transférases (GGT), et de la lactodéshydrogénase (LDH).

La faible sensibilité de ces données, significatives seulement en cas de positivité et la nécessité de recourir à un geste invasif, dangereux font de cette technique un examen peu employé par les équipes obstétricales dans ce cadre. [7, 47, 50]

La cordocentèse est une technique relativement peu utilisée dans notre étude, puisqu'elle concerne 4 dossiers. Dans 3 cas, elle a été réalisée en même temps qu'une amniocentèse et pour un, seul un prélèvement de sang et d'ascite fœtal a été effectué sans prélèvement de liquide amniotique. La ponction de sang fœtal a permis de mettre en évidence des atteintes hépatiques et/ou hématologiques dans les 4 cas. La littérature rapporte qu'elles témoignent d'une atteinte disséminée du système réticulo-endothélial. Leurs fréquences et leurs durées sont inconnues. Leur signification pronostic en anténatal n'est pas établie, même s'il semble exister une corrélation entre les anomalies biologiques postnatales et la fréquence des séquelles. [22] La cordocentèse nous a permis d'avoir des renseignements supplémentaires concernant les fœtus et d'effectuer une transfusion in-utéro pour l'un d'entre eux. De plus, pour 3 dossiers, une PCR positive à CMV a permis de diagnostiquer l'infection fœtale. La recherche d'IgM anti-CMV était faiblement positive pour l'un d'entre eux.

5.4. Le traitement anténatal

Dans notre étude, aucune patiente n'a reçu de traitement pour l'infection à cytomégalovirus pendant leurs grossesses. En effet, en cas de primo-infection maternelle, la solution serait de disposer d'un traitement administré à la mère permettant soit d'éviter la transmission du virus au fœtus, soit de prévenir chez un fœtus contaminé la constitution de lésions irréversibles du système nerveux.

Malheureusement, il n'existe pas actuellement de traitement efficace et dénué de toxicité qui soit utilisable au cours de la grossesse. Les molécules anti-virales utilisées dans le traitement des infections à CMV de l'adulte immunodéprimé, sont le ganciclovir et le forscarnet. Le forscarnet n'est pas utilisé pour traiter le nouveau-né. Le ganciclovir, lui, n'est que virostatique, de sorte qu'un traitement destiné à éviter la transmission au fœtus ou à le traiter, devrait être poursuivi pendant toute la durée de la grossesse. Il est contre indiqué pendant la grossesse en raison de son risque tératogène. De plus, il a une toxicité hématologique. Une neutropénie survient en moyenne 12 jours après le début du traitement (réversible à l'arrêt de celui-ci). Une thrombopénie a été remarquée chez 20% des adultes traités et beaucoup plus rarement des troubles du comportement, un rash et des troubles digestifs. Une seule expérience, peu concluante, d'un traitement anténatal [25] a été effectué par des injections répétées de ganciclovir dans la veine ombilicale fœtale, pendant 12 jours à 29 SA. Cette thérapeutique a montré une réduction de la charge virale dans le liquide amniotique et la disparition de l'ADN viral dans le sang foetal, la normalisation de la numération plaquettaire et des GGT. Mais le fœtus est décédé à 32 SA.

Le valaciclovir efficace chez les sujets immunodéprimés, utilisé pour la prévention des infections à CMV après une greffe d'organe, permet de réduire la charge virale du CMV à 1,3 log. Mais ce traitement n'a pas démontré son efficacité dans le traitement préventif de la transmission materno-fœtale à CMV, ni dans la survenue des séquelles chez les fœtus infectés. De nombreux autres médicaments antiviraux sont en train d'être mis au point et il n'est pas interdit d'espérer que certains d'entre eux pourront être proposés dans un proche avenir. [4, 7, 44, 50]

6. Les interruptions médicales de grossesse

La loi en France autorise l'IMG dans des circonstances bien précises [48] :

- ✚ Dans le cas où « la poursuite de la grossesse met en péril la santé de la femme ».
- ✚ En cas de « forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic, l'équipe pluridisciplinaire chargée d'examiner la demande de la femme est celle d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ».

De nos jours la prédiction des formes symptomatiques représente une difficulté majeure. Il est classique de dire qu'environ 10% des fœtus infectés seraient symptomatiques à la naissance, avec un risque élevé de séquelles et que 5% à 15% des nouveau-nés asymptomatiques pourront développer des séquelles neurosensorielles ultérieurement. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'examen prénatal fiable permettant de préciser le pronostic.

Cependant, en présence de signes échographiques sévères, le pronostic est le plus souvent mauvais et une demande d'IMG semble justifiée et peut être acceptée.

La décision est par contre plus difficile à prendre, en raison du manque de recul pronostic, devant des anomalies biologiques ou échographiques mineures ou isolées. Le risque de séquelles neurosensorielles est ici plus important que chez les enfants asymptomatiques. Il faudra dans ce cas prendre le temps d'explorer le plus complètement possible le fœtus (RMN) et d'expliquer aux parents les risques encourus par leur enfant.

Une enquête française réalisée en septembre 2002 sur la pratique des gynécologues obstétriciens de centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, face à une infection fœtale à CMV, montrait que les conduites à tenir des médecins étaient variables devant un même cas clinique. La situation exposée était : « une patiente présente une séroconversion à 23 SA. La PCR à CMV est positive dans le liquide amniotique à 28 SA. L'échographie et l'IRM foetales sont normales à 34 SA. La patiente demande une IMG ». Parmi les 35 praticiens ayant répondu à l'enquête (29 centres sur 41), 16 auraient accepté l'IMG en l'absence de signe de foetopathie. Plus précisément, parmi les 35 praticiens, 17 n'auraient pas réalisé de ponction de sang fœtal, dont 1 aurait accepté l'IMG si elle était demandée par les parents et 18 auraient effectué une ponction de sang fœtal. Parmi ces derniers, 15 auraient accepté l'IMG devant la présence d'anomalies biologiques et 6 l'auraient accepté en l'absence de ces anomalies. [13]

Une étude effectuée depuis 1992 sur 145 dossiers exploitables concernant une séroconversion à CMV, par les équipes participant au groupe CMV, ont montré que 11 patientes avaient subi une IMG dont 6 présentaient des signes échographiques anormaux. Dans 5 cas, l'angoisse maternelle dans le cadre d'infection du premier trimestre de la grossesse a motivé la demande de la patiente. [46]

Une autre étude a été effectuée entre 1996 et 1998. Elle porte sur 3 075 femmes en Belgique. Parmi toutes ces grossesses, 15 présentent une infection fœtale à CMV. Seulement 2 grossesses ont été interrompues médicalement suite à la présence de signes de foetopathie infectieuse. [18]

Enfin, une étude menée en Israël entre 1992 et 2000 a montré que sur 51 grossesses présentant une infection à CMV, 33 ont conduit à une IMG suite au diagnostic de transmission materno-fœtale, dont 9 présentaient des anomalies échographiques [32].

Ces études et l'enquête d'attitude des médecins en France montrent qu'un certain nombre d'interruptions de grossesse sont ou seraient réalisées sur la base du seul diagnostic d'infection fœtale, sans avoir pu prédire le risque de séquelles futures chez l'enfant, si la grossesse avait été menée à terme. Dans le cas, d'un fœtus infecté par le CMV ne présentant pas d'anomalies échographiques, de nombreux auteurs préconisent la poursuite de la grossesse. Audibert propose un suivi échographique mensuel et une IRM cérébrale à 32 SA, afin de compléter le bilan, mais la valeur prédictive doit être encore évaluée dans cette situation. La loi nous permet d'interrompre tardivement la grossesse, permettant ainsi une approche expectative des malformations, dont le pronostic est incertain et d'éviter un nombre d'IMG précoce et peut être inutile. Cette attitude expectative est de nos jours habituellement adoptée par la plupart des équipes médicales. [10, 44]

Parmi les 14 grossesses comprises dans notre étude, 7 ont abouti à une IMG dont l'une suite à une réactivation. Dans tous les cas, des anomalies fœtales échographiques avaient été décelées et une atteinte cérébrale fœtale concerne 6 cas sur 7. L'examen anatomopathologique placentaire et la foetopathologie ont permis dans tous les cas de confirmer l'infection à CMV, excepté pour l'une qui a refusé ces examens.

7. Les naissances

Tous les accouchements de notre étude, se sont déroulés sans particularité, excepté pour une qui a bénéficié d'une césarienne en urgence, en raison de ses antécédents personnels cardiaques. Seul un enfant est né dans un contexte de liquide amniotique teinté non expliqué.

L'examen anatomopathologique du placenta n'a été réalisé qu'une seule fois, ne révélant pas de placentite à CMV, mais apportant une autre explication concernant les atteintes foetales décelées en anténatal. Les examens complémentaires menés chez cet enfant ont confirmé le résultat de cet examen.

7.1. La période néonatale

L'infection congénitale à CMV est fréquente puisque 1% à 2% des nouveau-nés excrètent du virus à la naissance. Parmi ces enfants, 90% sont asymptomatiques et 10% d'entre eux pourront développer des séquelles neurosensorielles. Les autres présentent des symptômes qui peuvent être séparés en deux groupes [50] :

- ✚ Les symptômes aigus, signes d'une infection disséminée évolutive, classique de la maladie des inclusions cytomégaliques, avec une hépatosplénomégalie, un ictère, un purpura pétéchial thrombopénique, un syndrome hémorragique, une microcéphalie, un RCIU. C'est au cours des primo-infections maternelles que sont le plus souvent observées les formes graves comme cette maladie. Mais elle a aussi été rapportée chez des enfants nés de femmes immunisées avant la conception ou chez des fœtus à la suite d'interruption de grossesse, comme dans le fait clinique décrit par Boumahni B. et al, en 2003, à l'île de la Réunion [16]. Le pronostic de ces formes est avant tout vital, puisque 10% à 20% des enfants meurent dans les premières semaines de vie et 80% des survivants présentent des séquelles neurosensorielles graves et un retard psychomoteur.
- ✚ Les lésions séquellaires témoignent d'une infection ancienne généralisée (hypotrophie staturo-pondérale) et/ou localisé du système nerveux central (microcéphalie, atrophie cérébrale, porencéphalie, trouble de la gyration, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse, chorio-rétinite,...) le pronostic à long terme est sombre en raison du risque important de handicap.

Pour tous ces enfants symptomatiques, les tableaux cliniques sont très variables, puisque la moitié des enfants présentent une forme grave d'infection pouvant aller jusqu'au décès et l'autre moitié une forme mineure, pauci-symptomatique pouvant passer inaperçue initialement. De plus, la prématurité est fréquente chez ces enfants (34% selon Astruc J. [1]). Les anomalies neuroradiologiques doivent être recherchées par l'échographie transfontanellaire (ETF), le scanner voire l'IRM. Ces anomalies peuvent être les calcifications

intracrâniennes, une ventriculomégalie, une atteinte des vaisseaux lenticulostrisés responsables d'images radiaires hyperéchogènes donnant une image en candélabre ou en chandelier, et des lésions cloisonnées kystiques évolutives indiquant une germinolyse sous-épendymaire. Boppana S.B. et al [15], ont montré, en 1996 dans leur étude, que la moitié des enfants présentant des anomalies cérébrales au scanner à la naissance (le plus souvent calcifications intracrâniennes), ont un retard mental (QI < 50). De plus ces anomalies sont souvent associées à une déficience auditive. Pour eux, le scanner cérébral chez les enfants ayant une infection congénitale à CMV symptomatique est un bon moyen prédictif d'un devenir défavorable du développement neurologique.

Les séquelles neurosensorielles se révèlent progressivement au cours des premières années de la vie. Leur fréquence dépend de la symptomatologie néonatale. Dans les formes symptomatiques, le taux de séquelles est de l'ordre de 90%. Dans les formes asymptomatiques, le risque est évalué à 10% ou 15% après une primo-infection maternelle et il est d'autant plus important que l'infection a été précoce (46% au premier trimestre de la grossesse, 8% au deuxième et 3,70% au troisième trimestre). Dans les infections secondaires, ce risque est de l'ordre de 1% à 5%. Ces séquelles concernent [30, 50]:

- ✚ Un déficit psychomoteur est corrélé aux lésions cérébrales et dépend de leur topographie et de leur étendue. Il est souvent associé, mais inconstamment, à une microcéphalie, à des troubles de l'audition et s'accompagnent fréquemment d'une épilepsie. Un retard mental est retrouvé chez 30% à 50% des enfants symptomatiques à la naissance et chez 10% à 15% des enfants asymptomatiques après une primo-infection. Selon Noyola et al, la microcéphalie est l'anomalie la plus spécifique de ces retards mentaux. [36, 37]
- ✚ La surdité est la principale séquelle sensorielle. Le CMV serait responsable d'un tiers des surdités congénitales. Elle peut affecter jusqu'à 60% des enfants. Elle peut être bilatérale et profonde, surtout dans les formes symptomatiques, mais elle est en général partielle et/ou unilatérale. Cette surdité est de constitution progressive et se développe souvent après l'âge d'un an en s'aggravant par la suite.
- ✚ Au niveau ophtalmologique, les lésions oculaires sont plus rares. Elles atteignent 5% à 20% des enfants infectés et sont le plus souvent associées à d'autres atteintes neurosensorielles. Elles peuvent évoluer après la naissance, justifiant un examen du fond d'œil (FO) initial et au moins chez les enfants symptomatiques, une surveillance ultérieure annuelle. La chorio-rétinite est la plus fréquente de ces atteintes. Il s'agit de zone d'atrophie chorio-rétinienne avec une atteinte de l'épithélium pigmentaire et des cicatrices pigmentées sur le pourtour de la lésion. Classiquement, l'atteinte est périphérique, mais tout le fond d'œil peut être touché. D'autres lésions peuvent être observées comme une hypoplasie ou atrophie du nerf optique, une microphthalmie, une anophthalmie, une cataracte, un nystagmus, un strabisme. Elles ont des conséquences sur l'acuité visuelle plus ou moins importante selon l'étendue et la gravité des lésions.

Avant d'établir un pronostic, la recherche de la virurie du nouveau-né, par culture ou PCR, est l'examen diagnostique essentiel. Elle est toujours réalisée en première intention en cas d'infection ou de suspicion d'infection par le CMV. Le prélèvement doit être fait à deux ou trois reprises lors des premiers jours de vie car l'excrétion virale peut être intermittente et une réalisation plus tardive, c'est à dire après 8 à 15 jours, pourrait révéler une infection postnatale. L'excrétion pharyngée et urinaire est abondante chez les nouveau-nés infectés et persiste souvent plusieurs années, mais sa durée n'est pas corrélée à la sévérité de l'infection, ni à la survenue de séquelles, d'après Noyola et al [37]. D'autres examens, comme la recherche du virus dans le liquide céphalo-rachidien ou le sang, sont indiqués chez les enfants symptomatiques et doivent être orientés en fonction de la symptomatologie. De plus, la présence d'IgM sériques chez le nouveau-né a une forte valeur diagnostique, mais est inconstante. Par la suite différents examens doivent être effectués chez ces enfants infectés par le CMV : une échographie transfontanellaire voire une RMN (chez les enfants symptomatiques), un examen du fond d'œil et des otoémissions acoustiques. Ces dernières consistent en une exploration de la cochlée non invasive. Cette technique permet de tester séparément les deux oreilles. Des potentiels évoqués auditifs sont réalisés dans les premiers mois de vie. La surveillance clinique de l'enfant est nécessaire au moins jusqu'à l'âge de 5-6 ans et un suivi régulier de son développement avec un dépistage répété des troubles de l'audition sont nécessaires même en l'absence d'anomalies décelées en période néonatale. [7, 22, 47, 50]

Dans notre étude, l'adaptation immédiate à la vie extra-utérine pour les 7 nouveau-nés était bonne. Cependant, trois d'entre eux furent transférés pour un purpura pétéchial généralisé et/ou une détresse respiratoire. Dans les trois cas, aucune anomalie cérébrale n'avait été décelée à l'échographie et à la RMN. Par ailleurs, de nombreuses autres atteintes fœtales avaient été révélées. Parmi ces trois enfants symptomatiques, seul deux présentent une infection à CMV confirmée par les bilans biologiques. La prise en charge de ces 2 nouveau-nés est spécifiée ci-après :

- ✚ Les signes cliniques présentés par ces deux nouveaux-nés, ont été un purpura pétéchial diffus ; associé à une détresse respiratoire, une hépatosplénomégalie et un ictère pour l'un. Les atteintes biologiques étaient une anémie, une thrombopénie nécessitant deux transfusions plaquettaires dans un cas et une cholestase, une cytolyse hépatique, une thrombopénie et une anémie pour l'autre.
- ✚ Les examens complémentaires réalisés dans les 2 cas étaient une ETF, un FO, un EEG. Une échographie cardiaque et abdominale a été effectuée dans un cas, du fait des pathologies présentées. De plus, les 2 nouveau-nés ont eu un suivi spécialisé tant sur le plan neuro-développemental que sensoriel.

Pour le troisième enfant symptomatique à la naissance non infecté par le CMV, les signes cliniques étaient une détresse respiratoire. La radio pulmonaire révéla une maladie des membranes hyalines. Les examens complémentaires (ETF, FO et otoémissions) n'ont montré qu'une dilatation ventriculaire modérée.

Par conséquent, tous les examens complémentaires conseillés dans la littérature, ont été effectués pour les 2 nouveaux-nés symptomatiques infectés par le CMV, qui sont : une ETF, un FO, des otoémissions acoustiques et un bilan biologique. Les anomalies retrouvées

dans ces 2 cas, correspondent à celles décrites par de nombreux auteurs, comme Comboy et al [1], avec notamment, une augmentation des transaminases dans 83% des infections congénitales à CMV symptomatiques, une thrombopénie pour 77% et une hyperbilirubinémie dans 69% des cas. La surdité affecte 60% des enfants et les lésions oculaires, plus rares, concernent 5 à 20% des enfants infectés.

Pour les 4 autres nouveaux-nés asymptomatiques à la naissance, de notre étude, la recherche urinaire à CMV est négative pour deux cas et ininterprétable pour les autres. Il s'agissait d'une infection maternelle par réactivation virale pour 3 d'entre eux et d'une primo-infection de la deuxième moitié de grossesse, pour l'un. Une ETF a été réalisée dans les premiers jours de vie. Elle s'est révélée normale dans les 4 cas. Une babymétrie a été effectuée dans un cas, révélant des réactions moins nettes pour les fréquences aiguës. Un suivi ORL avec des otoémissions ont été prescrites dans 3 cas. Seul un cas n'a pas bénéficié de conseils concernant un suivi ORL.

Dans la littérature, 90% des enfants sont asymptomatiques à la naissance et 10% d'entre eux pourront développer des séquelles neurosensorielles (surdité, retard mental). Cependant nous avons été confrontés, dans notre étude, à une méconnaissance du suivi de 3 dossiers, après leur passage en maternité. Pour le 4^{ème} cas, né en décembre 2005, le suivi évolutif de ce nouveau-né reste à définir.

7.2. Dépistage néonatal

Le dépistage néonatal de masse permettrait de diagnostiquer tous les enfants infectés par le CMV. Mais son coût reste un facteur limitant. En effet, une recherche de la virurie coûte environ 100€ en France. De plus, selon Peckam C. et al [38], au Royaume Uni, ce dépistage systématique révélerait 3 enfants infectés asymptomatiques sur 1 000 naissances. Sur 540 enfants asymptomatiques à la naissance, identifiable par le dépistage néonatal, 50 à 60 développeraient des déficits auditifs. Le dépistage auditif néonatal est couramment utilisé dans ce pays et permet de dépister les enfants infectés par le CMV, atteints de troubles auditifs, à la naissance. Cependant, Il ne permettrait de découvrir qu'environ 50% des déficits. Au total, 25 à 30 enfants auraient bénéficié de la mise en place d'examen auditifs réguliers sur 500 ayant une infection congénitale à CMV. On peut donc se poser la question de l'intérêt d'un tel dépistage néonatal de masse, créant chez les parents d'enfants non infectés une angoisse inutile.

7.3. Traitement néonatal

Enfin, on pourra remarquer qu'aucun des deux nouveau-nés infectés par le CMV symptomatiques à la naissance n'a reçu de traitement antiviral. La littérature rapporte que trois antiviraux ont une activité contre le CMV et sont potentiellement utilisables en clinique. Il s'agit du forscarnet, du cidofovir et du ganciclovir. Seul ce dernier a été utilisé de façon encore relativement anecdotique chez le nouveau-né. Il a une structure chimique proche de celle de l'aciclovir. Il inhibe la réplication du CMV. Un traitement antiviral virostatique trouve tout son intérêt, hors AMM, en cas d'infection néonatale évolutive et de réplication virale persistante afin de limiter l'extension des lésions. Il doit donc être considéré dans les infections tardive ou périnatale. L'ensemble des auteurs s'accordent à traiter les nouveau-nés qui présentent [1, 7]:

- ✚ Soit une infection congénitale généralisée associant une atteinte neurologique avec un risque de retard mental sévère (microcéphalie avec calcifications périventriculaire, troubles moteurs ou convulsions), une hépatomégalie et des anomalies biologiques ne s'améliorant pas spontanément (hématologique, hépatique).
- ✚ Soit une forme localisée évolutive : chorioretinite, hépatite ou pneumonie néonatale à CMV.

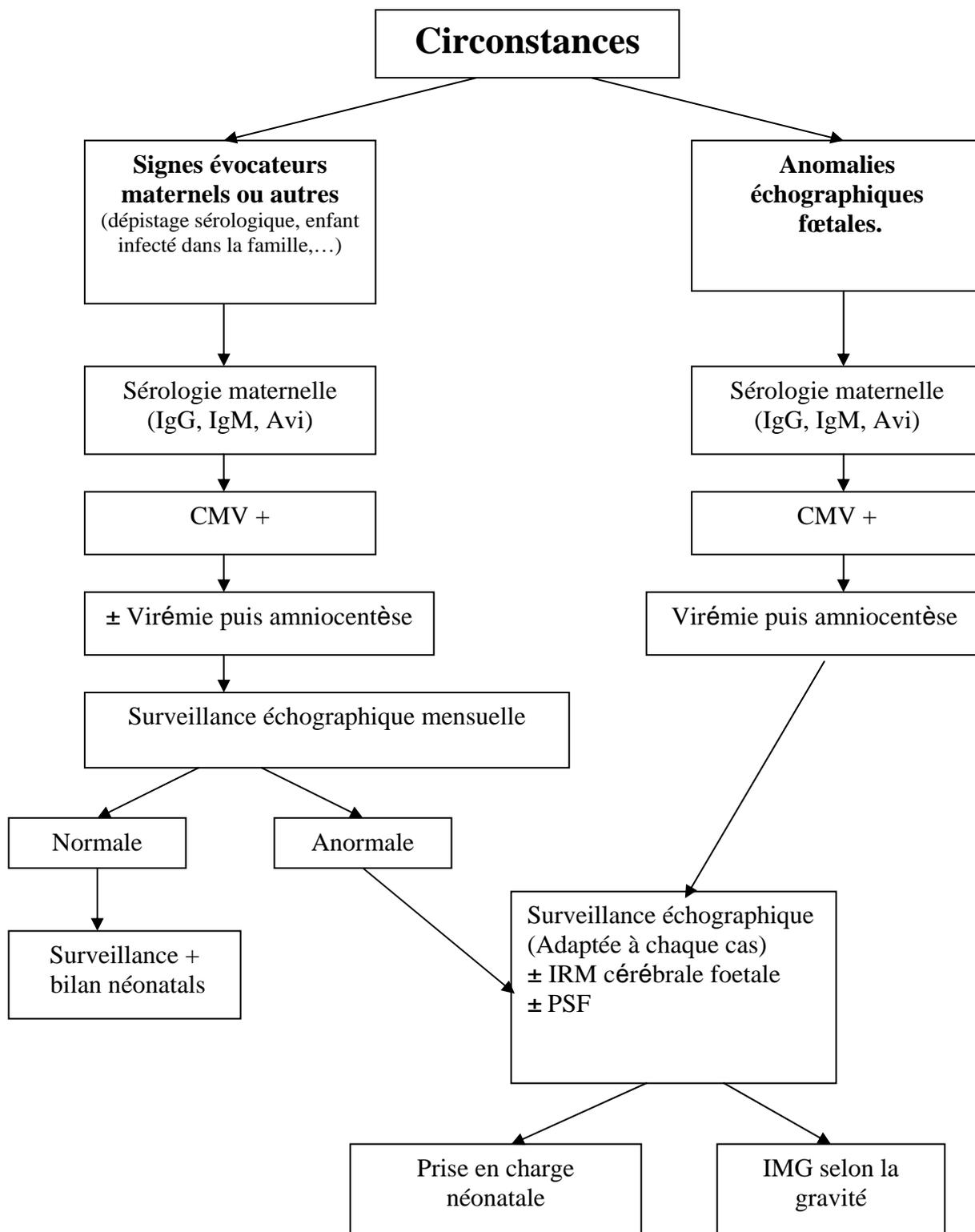
Il est probable qu'il y ait un bénéfice à traiter les nouveau-nés prématurés. Un traitement antiviral n'est pas recommandé dans l'infection congénitale à CMV asymptomatique. Il n'y a pour le moment aucune preuve qu'un traitement court en période néonatale par le ganciclovir puisse éviter une aggravation ultérieure de l'état neurologique. L'hypothèse que la réplication virale persistante soit la responsable de la progression postnatale des déficits auditifs et intellectuels, auraient pu pousser à traiter les enfants à risque, même asymptomatique. Les résultats de l'étude de Noyola [36] ne vont pas dans ce sens. Après une infection congénitale asymptomatique à CMV, la durée d'excrétion urinaire du CMV n'est pas significativement différente des enfants symptomatiques. Le devenir à 6 ans n'est pas corrélé à la durée de l'excrétion urinaire et les déficits étaient même associés à des durées plus courtes d'excrétion. Les effets secondaires du ganciclovir sont moins fréquents chez le nouveau-né que chez l'adulte. Ils ont nécessité l'arrêt temporaire du traitement dans de rares cas. La toxicité hématologique semble liée à la dose et peut être à la concentration.

Afin de traiter l'infection néonatale, il est nécessaire de poser une voie veineuse. La posologie de ce traitement varie selon les auteurs. Le protocole le plus utilisé est celui publié par Nigro et al en 1994 où la dose unitaire est de 7,5 mg/kg, deux fois par jour, pendant 14 jours (plus efficace dans son étude que 5 mg/kg). La posologie élevée est relayé par une dose d'entretien de 10 mg/kg trois fois par semaine pendant 3 mois. Le protocole a permis d'observer pour 5 cas sur 6 (comparé à 2 sur 6 pour 5 mg/kg) de nouveau-né atteint d'une infection congénitale symptomatique à CMV, une amélioration clinique. L'efficacité biologique dans ces études, a été évalué par la négativité des cultures (urine, trachée) la disparition de l'antigénémie et la normalisation des transaminases. [4, 28]

Michaels M.G. et al en 2003 ont démontrés dans leur étude qu'aucun des enfants traités par ganciclovir n'a présenté une perte progressive de l'audition (9 enfants atteints d'une infection congénitale symptomatique à CMV dont 5 possédaient avant le début du traitement une perte de l'audition). Dans cette étude, l'administration du ganciclovir par voie intraveineuse a montré des complications : infection du cathéter (6 cas sur 9), un dysfonctionnement du cathéter (3 cas sur 9) et une neutropénie provoquant pour l'un d'entre eux l'arrêt du traitement pendant un mois. Ils ont conclu sur l'utilisation des analogues par voies orales qui pourrait faciliter la mise en route plus précoce et plus prolongé de la thérapie pour les enfants atteints d'une infection congénitale symptomatique à CMV. [33]

8. Arbre décisionnel

Dans la littérature, il n'existe pas de consensus entre les différents auteurs, concernant la conduite à tenir en cas de découverte d'une séroconversion à CMV chez une femme enceinte. Cependant notre étude, malgré le nombre peu significatif de cas, peut être comparée aux attitudes adoptées par un grand nombre d'équipe médicale, et un arbre décisionnel peut être établi :



Arbre décisionnel : Prise en charge d'une femme enceinte lors d'une séroconversion à CMV.

9. Perspective d'avenir : la vaccination

La vaccination serait la meilleure prévention primaire de cette infection. Cependant, en 2005, il n'en existe toujours pas. Des essais cliniques ont été rapportés dans les années 80, concernant des vaccins vivants atténués, tel le « Towne 125 » et l' « AD 169 » [44]. Un essai de vaccination sur un petit échantillon de femme en âge de procréer a été rapporté par Fleisher G.R. et al [23] montrant une réponse immunitaire chez les 10 femmes, 2 à 4 semaines après la vaccination, par une souche vivante du CMV (Towne). Il n'étudiait ni l'impact sur la prévalence de l'infection à CMV chez les nouveau-nés, ni l'impact sur la survenue des séquelles. Cependant, ces vaccins posent le problème d'impliquer la présence permanente dans l'organisme d'un virus de la famille des herpès, avec donc une possibilité de réactivation avec une éventuelle transmission materno-fœtale [50].

Un vaccin recombinant sous-unité (gB) offre une approche potentielle dans l'immunoprophylaxie du CMV, puisque la glycoprotéine B est responsable de la production de la moitié des anticorps neutralisant dans le sérum des sujets immunisés naturellement. Utilisée avec un adjuvant dérivant du saponin, elle induit un niveau élevé d'anticorps dont une part importante d'anticorps neutralisants chez la souris. [8, 17]

Les vaccins ADN consistent en l'inoculation d'un plasmide bactérien contenant 1 ou plusieurs gènes d'un herpès virus pour obtenir une réponse immunitaire vis-à-vis des protéines correspondantes. Cicin-Sain et al [19] ont montré qu'un chromosome bactérien artificiel d'herpès virus, introduit dans une salmonelle ou Escherichial Coli peut reconstituer une infection virale chez la souris. In vivo il entraîne une production importante d'anticorps spécifique, une protection contre les effets létaux du virus et une forte expression de gènes additionnels introduits dans le génome viral. C'est pourquoi, la reconstitution du virus depuis des bactéries vivantes atténuées présente une nouvelle piste dans les vaccins antiviraux.

En 2005, Nigro et al [35] ont conduit une étude consistant à administrer des globulines hyperimmunes à CMV constituées d'un fort taux d'IgG anti-CMV ayant des effets antiviraux et immunomodulateurs, à deux groupes de femmes enceintes. Le premier groupe contenait 31 femmes ayant une primo-infection depuis plus de 6 semaines et un liquide amniotique infecté par le CMV. Elles ont reçu une dose de 200 UI/kg en intraveineux. Le deuxième groupe est constitué de 37 femmes ayant une primo-infection récente (< 6 semaines) et n'ayant pas eu d'amniocentèse. 100 UI/kg de ces globulines ont été administrées en intraveineux mensuellement. Dans le premier groupe, seulement une femme a donné naissance à un enfant symptomatique infecté par le CMV, comparé à 7 femmes sur 14 dans le groupe de comparaison n'ayant pas reçu l'injection. Dans le deuxième groupe, 6 femmes sur 7 ont donné naissance à des nouveau-nés infectés par le virus, comparé à 19 femmes sur 47 dans le groupe de comparaison n'ayant pas reçu d'injection. De plus, ces injections ont permis chez ces femmes d'augmenter la concentration en IgG spécifique du CMV et sa mesure de l'indice d'avidité. Elles ont aussi diminué les cellules « natural killer » et « HLA-DR+ ». Aucun effet secondaire n'a été observé. Ils ont conclu sur la nécessité de réaliser une étude randomisée contrôlée.

4^{ème} partie :
Rôle de la sage-femme

En parallèle à la prise en charge médicale, la sage-femme à une place indispensable auprès des femmes enceintes et des nouveau-nés. Son domaine d'action est vaste. Elle joue un rôle important en prénatal lors des consultations ou lors de la prise en charge de couple en difficulté et dans le post-partum en s'occupant du couple mère-enfant.

1. La période anténatale

1.1. La prévention

La sage-femme intervient au même titre que le médecin dans la prévention de l'infection materno-fœtale à CMV en donnant des recommandations particulières aux patientes lors des consultations obligatoires de grossesse. La prévention primaire pourrait intégrer des actions de type vaccination ou application de mesures d'hygiène. Cependant, il n'existe toujours pas à l'heure actuelle de vaccin permettant de prévenir une infection à CMV. [44] Certains experts de l'ANAES estiment que les femmes enceintes devraient être informées systématiquement des mesures d'hygiène universelles afin d'éviter un risque de contamination par le virus. Adler et al, en 1996, ont réalisé un essai aux Etats-Unis, pour évaluer l'incidence de la séroconversion chez des femmes séronégatives, dont un précédent enfant de moins de 3 ans excrétaient du virus [9]. Cette étude observait une différence significative de l'incidence des séroconversions entre le groupe des femmes enceintes qui avait eu des interventions éducatives (14 femmes) et celui des femmes non enceintes qui avait reçu ou non ces interventions (39 femmes randomisées). Mais le pourcentage de séroconversion chez les femmes était compatible avec les données épidémiologiques décrites en l'absence d'intervention. Cependant, cette étude manquait de puissance vue le faible effectif. Ils ont conclu en expliquant que les interventions sont plus efficaces chez les femmes enceintes à très haut risque et très motivées que chez les femmes non enceintes. Ils laissent ainsi supposer qu'une prévention de la séroconversion serait possible chez ces femmes.

En France la section des maladies transmissibles du conseil supérieur d'hygiène publique de France a émis le 8 mars 2002 un avis relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à CMV chez les femmes enceintes, après avoir considéré l'histoire naturelle, l'épidémiologie de l'infection et l'absence de vaccin et de traitement [43]:

- ✚ « Les femmes enceintes au contact familial ou professionnel avec des enfants de moins de trois ans, gardé en crèche ou bénéficiant de toute autre mode de garde collectif.
- ✚ Les conjoints des femmes citées ci-dessus, afin qu'ils ne s'infectent pas et ne risquent pas d'infecter leurs conjointes.
- ✚ les personnels travaillant en contact avec des enfants de moins de trois ans, en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers doivent limiter le contact avec les urines, la salive et les larmes de jeunes enfants de moins de 3 ans.

A cette fin, il recommande aux personnes citées ci-dessus :

- ✚ De ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et de ne pas finir le repas des enfants de moins de 3 ans
- ✚ De ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) avec des enfants de moins de 3 ans
- ✚ De limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive des enfants de moins de 3 ans
- ✚ De se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines (couche, pot, pyjama...) des enfants de moins de 3 ans. Les personnels travaillant en crèche, dans les services d'enfants handicapés ou dans les services hospitaliers utiliseront, de préférence, une solution hydro alcoolique pour une désinfection des mains, après tout contact avec un liquide biologique. »

Pour les experts du groupe de travail de l'ANAES, l'applicabilité et l'efficacité des recommandations, de type mesure d'hygiène, n'ont pas été démontrées dans des études publiées. Certaines de ces recommandations, ne sont pas applicables pour les femmes dans la vie quotidienne (éviter le contact avec les larmes et la salive des enfants). De plus, les accompagner d'une information concernant les mesures d'hygiène universelle (lavage des mains, éviter de sucer la cuillère de l'enfant) pourrait être donné à toutes femmes enceintes sans cibler une population de femmes séronégatives pour le CMV, étant donné les deux points précédents.

Même si l'infection à CMV est devenue une des infections congénitales les plus fréquentes, elle est méconnue de la population. Il est donc nécessaire que, lors de la première consultation de grossesse, la sage-femme informe la patiente des précautions universelles à prendre. Cependant, il est inutile d'avertir les patientes sur les risques fœtaux engendrés par une infection à CMV et de ce fait, susciter des angoisses.

1.2. La clinique

Grâce à un examen clinique minutieux, réalisé lors des consultations, la sage-femme doit dépister toute anomalie intervenant pendant la grossesse. Donc devant la présence d'une hauteur utérine inférieure à la normale, synonyme d'un oligoamnios ou d'un retard de croissance, ou supérieur à la normale pouvant évoquer un hydramnios, la sage-femme doit informer le médecin afin qu'il prescrive des investigations étiologiques. Le diagnostic de la primo-infection maternelle peut être fait en présence d'un contexte clinique évocateur, comme un syndrome grippal. De ce fait, la sage-femme, devant toute hyperthermie persistante pendant la grossesse, doit suspecter une infection à CMV.

Par ailleurs, la sage-femme échographiste doit connaître les aspects de la pathologie fœtale à CMV et devant tous signes d'appels, elle doit avertir le médecin afin de réaliser une prise en charge adaptée.

1.3. Le soutien psychologique

Avant toute rencontre avec le couple, la sage-femme doit être informée du diagnostic et du pronostic pour une meilleure prise en charge. Face à la proposition du centre pluridisciplinaire de diagnostic anténatal, la sage-femme doit accompagner le couple que ce soit, lors de l'interruption médicale de grossesse ou lors de la naissance d'un enfant dont le pronostic est incertain. Elle n'intervient pas directement lors de l'annonce de la malformation, mais elle est l'une des premières personnes à affronter la réaction des parents. Ceux-ci ont besoin d'un soutien, d'une écoute. La sage-femme doit être disponible pour répondre aux questions et aux difficultés du couple et les soutenir dans cette épreuve. Elle leur ré explique le déroulement et la chronologie du protocole médical en cas d'IMG. Il est aussi important qu'elle assure la liaison médicale entre les différents membres de l'équipe soignante. La sage-femme du bloc obstétrical s'assurera du relais avec le secteur d'hospitalisation. Cette transmission assure une continuité des soins et des discours énoncés.

2. Le post-partum

Il est indispensable que la sage-femme, devant la naissance d'un enfant symptomatique ou asymptomatique dans un contexte d'infection maternelle à CMV, avertisse le pédiatre.

En suite de couches, la relation mère-enfant doit être favorisée en évitant les séparations, ou bien lors d'un transfert de l'enfant dans un service de néonatalogie, en permettant à la mère de se mettre en contact avec l'équipe médicale s'occupant de son enfant. Lorsque l'enfant reste auprès de la mère, la sage-femme doit s'assurer que la recherche du CMV dans les urines a bien été effectuée, ainsi que la réalisation des examens complémentaires nécessaire tels qu'une échographie transfontanellaire, un fond d'œil, des otoémissions acoustiques ou autre, prescrits par le pédiatre. De plus, un suivi régulier du développement de l'enfant et un dépistage répété des troubles de l'audition devront être mis en place et expliqués aux parents.

CONCLUSION

L'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse représente un véritable problème de santé publique. De nombreux gynécologues obstétriciens et pédiatres s'intéressent à l'infection anténatale du CMV en raison de sa fréquence et de sa gravité.

Les équipes médicales se heurtent à différentes difficultés tant au niveau médical du fait de l'incertitude du pronostic fœtal, de la lourdeur des méthodes diagnostics et de surveillance et de l'absence de vaccin ou de traitement, qu'au niveau psychoaffectif par l'angoisse que peut générer la connaissance de l'infection.

Actuellement le diagnostic de l'infection maternelle à cytomégalovirus pose le problème de l'interruption médicale de grossesse en cas de séroconversion.

La prise en charge de ces grossesses n'est pas consensuelle : Soit l'amniocentèse confirme le diagnostic biologique de l'infection fœtale et une surveillance échographique est instaurée, si la grossesse est poursuivie, soit une surveillance échographique seule est effectuée. De plus, l'évaluation du pronostic fœtal peut être complétée par la résonance magnétique nucléaire ou la ponction de sang fœtal, mais ces techniques ne sont pas toujours employées.

Par ailleurs, la prévention de cette infection par l'application de mesures d'hygiène universelle peut permettre de diminuer le risque de contamination par ce virus, même si pour certains, elles semblent difficiles à réaliser. De plus le développement d'un éventuel vaccin et /ou d'un nouveau traitement, semblent aujourd'hui prometteur. Mais ils restent encore dans le domaine de la recherche médicale.

Ces avancées thérapeutiques permettront très certainement de modifier les débats passionnés suscités par le cytomégalovirus.

Bibliographie

Ouvrages

1. ASTRUC J.
Infectiologie pédiatrique
Ed. Doin, Paris, 1998, collection Progrès en Pédiatrie, p.164-169
2. BODY G., PERROTIN F., GUICHET A., et al.
La pratique du diagnostic prénatal
Ed. Masson, Paris, 2001, p.268-272
3. BERBPEBI A., ASSOULINE C., ROLLAND M.
Maladies infectieuses courantes à transmission materno-fœtale
Ed. Doin, 2000, p.21-30
4. BRION F., CABROL D., MORIETTE G. Et al.
Les médicaments en périnatalogie
Ed. Masson, Paris, 2003, p.258-261
5. FRANCOUAL C., HURAUX-RENDU C., BOUILLIE J.
Pédiatrie en maternité
Ed. Médecine-science, Flammarion, 1999, 2^{ème} édition, p. 312-316
6. LEPERCQ J., LEWIN F., BARGY F.
Diagnostic et prise en charge des affections foetales
Ed. Association Saint-Vincent-de-Paul Prénatal, 1996, p.113-123
7. MAZERON MC.
Cytomégalovirus
Ed. Elsevier, Paris, Amsterdam, New-York, 2002, collection guide médi-bio, p.80-210
8. PECKAM C., TOOKEY P., GIAQUINTO C.
Cytomégalovirus : dépister ou ne pas dépister ?
Ed. Elsevier, Paris, 2003, Encycl. Méd. Chir., Obstétrique, 5-039-D-20, 5p.

Reuves

9. ADLER S.P., FINNEY J.W., MANGANELLO A.M., BEST A.M.
Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviours: a randomized controlled trial.
Pediatr Infect Dis J., 1996, 15, p.240-246

10. AUDIBERT F.
Faut-il proposer un dépistage sérologique de l'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse ?
La revue sage-femme, 2003, 2, p.173-178
11. AUDIBERT F.
Y a-t-il des arguments pour le dépistage systématique de l'infection materno-fœtale à CMV ?
Gynecol. Obstet. Fertil., 2002, 30, p.994-998
12. BATAILLE H., ELGELLAB A., TOUSSAINT P., et al.
Grossesse gémellaire et infection congénitale à cytomégalovirus d'évolution dissociée
Arch. Pediatr., 1998, 5, p.1168
13. BENACHI A., PICONE O., DUMÉZ Y.
Quand proposer une interruption médicale de grossesse ?
Gynecol. Obstet. Fertil., 2003, 31(6), p.521-524
14. BOPANA S., FOWLER K., BRITT WJ.
Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus.
Pediatrics, 1999, 104, p.55-60
15. BOPANA S.B., FOWLER K., VAID Y., et al
Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection.
Pediatrics, 1997, 99, p.409-414
16. BOUMAHNI B., RANDRIANAIVO H., LAFFITTEA A., et al.
Maladie des inclusions cytomégaliques sévères chez le fœtus d'une femme immunisée avant la grossesse.
J Gynecol Obstet Bio Reprod, 2003, 32, p.745-747
17. BRITT W., FAY J., SEALS J., et al.
Formulation of an immunogenic human cytomegalovirus vaccine : responses in mice.
J Infect Dis., 1995, 171(1), p.18-25
18. CASTEELS A., NAESSENS A., GORDTS F., et al.
Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection
J Perinat Med., 1997, 27(2), p.116-121
19. CICIN-SAIN L., BRUNE W., BUBIC I., et al.
Vaccination of mice with bacteria carrying a cloned herpes virus genome reconstituted in vivo.
J virol., 2003, 77(15), p.8249-8255

20. COLLINET P., HOUFFLIN-DEBARGE V., SUBTIL D.
Contre un dépistage systématique du cytomegalovirus chez la femme enceinte.
Gynecol. Obstet. Fertil., 2005, 33, p.436-440
21. DAIMINGER A., BADER U., ENDERS G.
An enzyme linked immunoassay using recombinant antigens for differentiation of primary from secondary or past CMV infection in pregnancy.
J Clin. Virol., 1998, 11, p.93-102
22. DUCLOS B.
L'infection congénitale à CMV... Que penser de ce mauvais virus ?
Expansion scientifique française, 2002, Entretiens des sages-femmes, p.43-49
23. FLEISHER G., STARR S.E., FRIEDMAN H.M., et al.
Vaccination of pediatric nurses with live attenuated cytomegalovirus
Am J Dis Child., 1982, 136(4), p.294-296
24. FOWLER K.B., STAGNO S., PASS R.F.
Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection.
JAMA, 2003, 289(8), p.1008-1011
25. GOFFINET F.
Y'a-t-il des arguments contre le dépistage systématique de l'infection materno-fœtale à cytomegalovirus ?
Gynecol. Obstet. Fertil., 2002, 30, p.998-1004
26. GRACIA REVELLO M., PERCIVALLE E., BALDANTI F., et al.
Treatment of congenital human cytomegalovirus infection by foetal intravascular administration of ganciclovir.
Clin diagn virol., 1993, 1(1), p.61-67
27. GRANGEOT- KEROS L., SIMON B., AUDIBERT F., et al.
Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy?
Intervirology, 1998, 41, p.148-162
28. GUIMARAES H., TRINDADE E., MATEUS M., et al.
Traitement par ganciclovir des infections congénitales à cytomegalovirus
Arch. Pédiatr., 1996, 3, p.609-610
29. JACQUEMARD F., BARJOT P., LEVY R., et al.
Prise en charge et perspectives thérapeutiques des infections materno-fœtales à cytomegalovirus.
La Lettre du Gynécologue, 2001, 261, p.31-41
30. JACQZ-AIGRAIN E., SERREAU R.
Diagnostic et prise en charge de l'infection à cytomegalovirus chez le fœtus et le nouveau-né.
Arch. Pédiatr., 2001, 8 suppl. 2, p.250-252

31. LEROUX MC., REINERT P., BOUCHER J., et al.
Diffusion du cytomegalovirus en crèche.
Arch. Pédiatr., 2002, 9 suppl.2, p.271-273
32. LIPITZ S., ACHIRON R., ZALEL Y., et al.
Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection.
Obstet. Gynecol., 2002, 100(3), p.428-433
33. MICHAELS M.G., GREENBERG D.P., SABO D.L., et al.
Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir.
Pediatr. Infect. Dis. J., 2003, 22(6), p.504-508
34. NEDELEC O., BELLAGRA N., DEVISME L. et al.
Infection congénitale à cytomegalovirus humain : valeur de la quantification de l'ADN du CMVH dans le liquide amniotique.
Annales de biologie clinique, 60(2), p.201-207
35. NIGRO G., ADLER S. P., LA TORRE R., et al.
Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection
The N Eng J Med, 2005, 353(13), p.1350-1362
36. NOYOLA D.E., DEMMLER G.J., NELSON C.T., et al.
Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection.
J Pediatric, 2001, 138, p.325-331
37. NOYOLA D.E., DEMMLER G.J., WILLIAMSON W.D., et al.
Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV Longitudinal Study Group.
Pediatr. Infect. Dis J., 2000, 19(6), p.505-510
38. PECKAM C., TOOKEY P., LOGANS S., et al.
Screening for prevention of congenital cytomegalovirus infection.
J Med Screen., 2001, 8, p.119-124
39. PRINCE H. E., LEBER A.L.
Validation of an In-House Assay for Cytomegalovirus Immunoglobulin G (CMV IgG) Avidity and Relationship of Avidity to CMV IgM Levels.
Clin Diagn Lab Immunol., 2002, 9(4), p.824-827
40. SIMCHEN M.J., TOI. A., BONA M., et al.
Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome
Am J Obstet Gynecol., 2002, 187(6), p.1617-1622

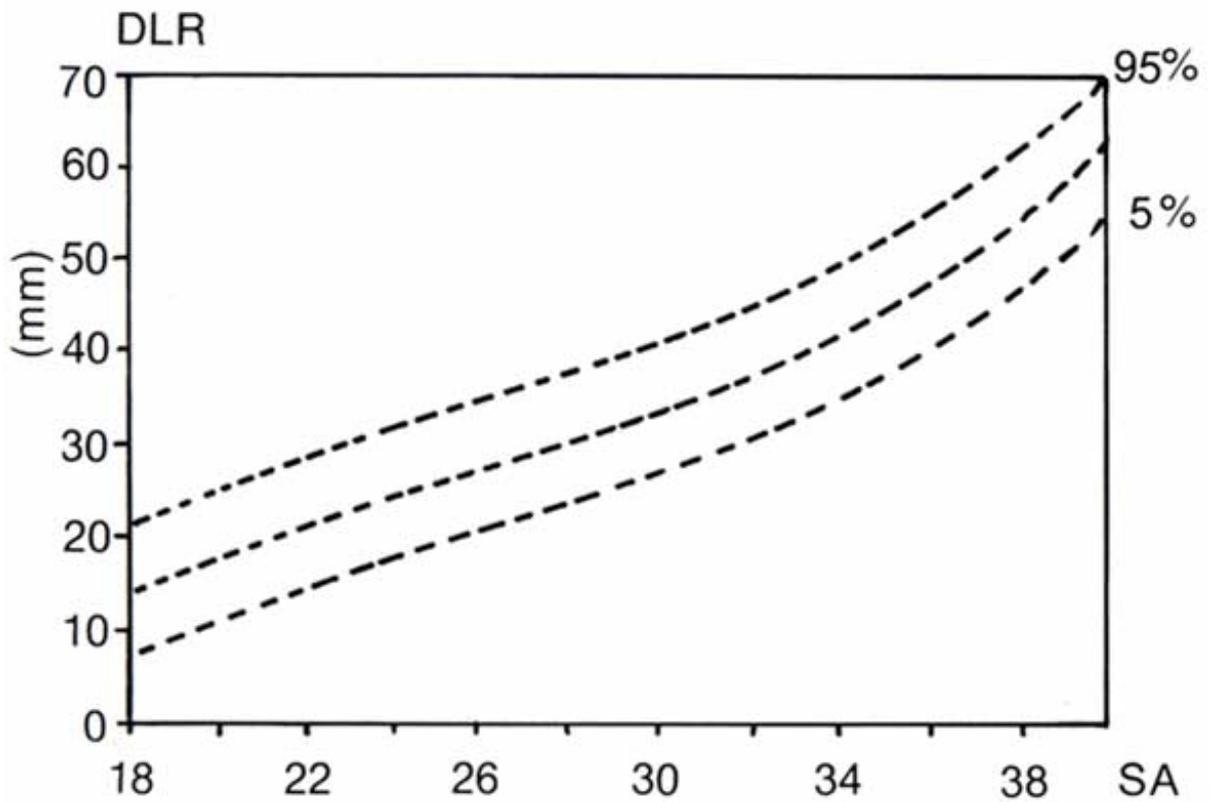
41. SOUSSOTTE C., MAUGEY-LAULOM B., CARLES D., et al.
Contribution of transvaginal ultrasonography and fetal cerebral MRI in a case of congenital cytomegalovirus infection.
Fetal Diagn Ther., 2000, 15, p.219-223

Sites internet

42. ABBARA A.
Biométrie et organométrie
<http://www.aly-abbara.com>
43. Avis du conseil supérieur d'hygiène public de France section des maladies transmissibles du 08 Mars 2002
Recommandations pour la prévention de l'infection à Cytomégalovirus chez la femme enceinte.
<http://www.sante.gouv.fr>
44. Communiqué de presse, ANAES, 25 novembre 2004, 113 p.
Evaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France.
<http://www.has-sante.fr>
45. D'ERCOLE C.
Infections à cytomégalovirus
<http://www.sfmp.net>
46. JACQUEMARD F.
Infection materno-fœtale à CMV
<http://pro.gyneweb.fr>
47. JACQUEMARD F., DAFFOS F.
Prise en charge des infections materno-fœtales à cytomégalovirus.
<http://www.fncgm.com> également disponible sur <http://perso.wanadoo.fr/college-gyneco.cvl/2002/Cytomegalovirus.htm>
48. Loi N° 2001-588 du 4 Juillet 2001 relative à l'IVG et à la contraception
Titre 1^{er} Interruption volontaire de grossesse, Article 11, Art. L. 2213-1
<http://www.legifrance.gouv.fr>
49. MATERR L., BURKI D., KELLER A.
Interprétation : Infection-Cytomégalovirus/cytomégalie
<http://www.viomecum.ch>
50. VIAL-COURMONT M., GUEROT-BOITHIAS C., AUDIBERT F., et al.
Infection materno-fœtale à cytomégalovirus.
<http://www.john-libbey-eurotext.fr>

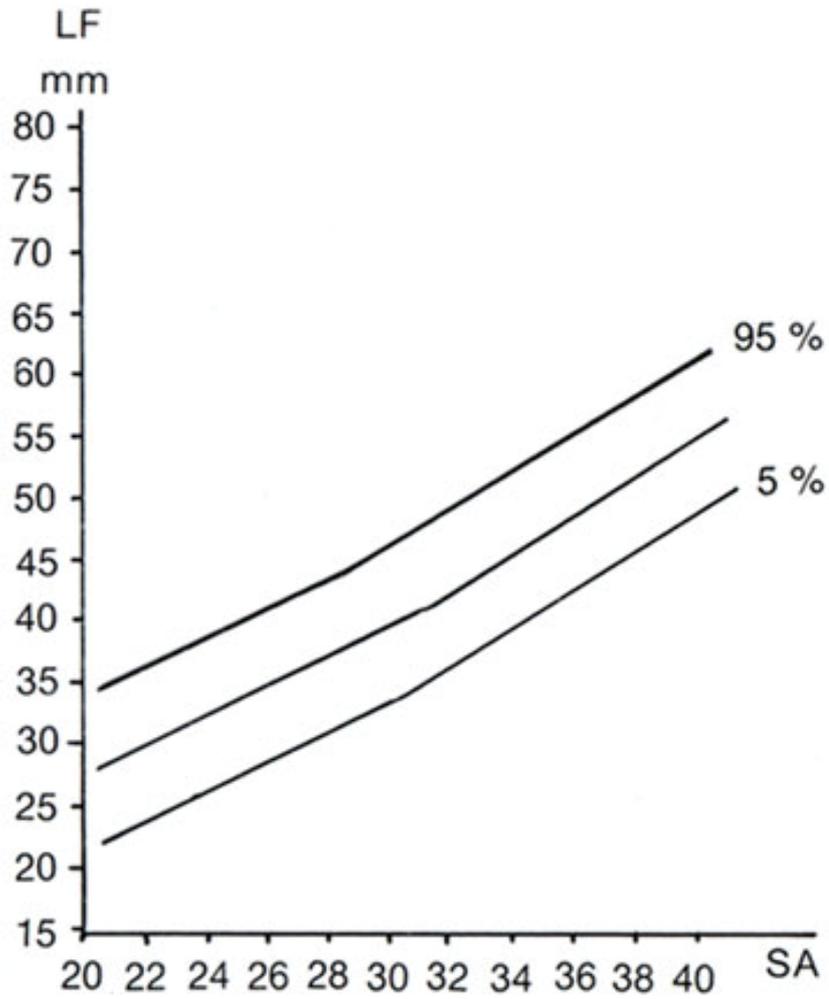
51. VAUDRY W., BONITA L., PELLETIER L., et al.
Infection à cytomégalovirus congénitale.
<http://www.cps.ca/francais/PCSP/Etudes/CMV.htm>

Annexe 1



Diamètre longitudinal de la rate chez le fœtus (DLR)
en fonction de l'âge gestationnel
d'après Schmidt [42]

Annexe 2



Longueur du lobe droit du foie
en fonction de l'âge gestationnel
d'après Vintzileos [42]

RESUME

A partir d'une étude rétrospective descriptive (de 1996 à 2005), ce mémoire tente d'analyser la prise en charge au CHU de Nantes des femmes enceintes en cas d'infection maternelle à cytomégalovirus, accompagnée d'anomalies échographiques fœtales ou présentant des signes évocateurs maternels ou découverte à la suite du diagnostic de l'infection virale d'un proche, tout en la comparant à la littérature.

De nombreuses problématiques apparaissent quant aux conduites à tenir face à cette situation : les difficultés d'établir un pronostic fœtal, la problématique de l'interruption médicale de grossesse, les difficultés thérapeutiques lorsque les traitements ont des effets indésirables importants et la mise en place d'une prévention.

Ces situations nécessitent une prise en charge au sein d'une équipe pluridisciplinaire où la sage-femme joue un rôle essentiel.

MOTS CLES :

Cytomégalovirus, Grossesse, Diagnostic, Pronostic, Interruption Médicale de Grossesse, Traitement, Prévention