



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus

Novembre 2015

Cet argumentaire est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

2, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Résumé	5
1. Demande d'évaluation	7
1.1 Saisine	7
1.2 Contexte	7
2. Présentation du thème	8
2.1 Pathologie concernée : l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV).....	8
2.2 Diagnostic biologique de l'infection congénitale à CMV	14
2.3 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques de l'infection congénitale à CMV en France	18
2.4 Identification des tests diagnostiques de l'infection congénitale à CMV dans les nomenclatures étrangères.....	19
3. Méthode d'évaluation	20
3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation	20
3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire	21
4. Evaluation	23
4.1 Présentation des documents sélectionnés.....	23
4.2 Analyse de cohérence	28
Conclusion	33
Annexe 1. Caractère tératogène du ROVALCYTE® (valganciclovir) : extraits du RCP (dernière actualisation : novembre 2014)	34
Annexe 2. Recherche documentaire.....	35
Annexe 3. Tableau de sélection des publications (critères méthodologiques).....	38
Annexe 4. Système de gradation de l' <i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> en vigueur en 2010	40
Annexe 5. Liste des tableaux et figures	41
Références	42
Fiche descriptive	44

Abréviations

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
CMV	Cytomégalovirus
DM-DIV	Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
GRADE	<i>Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations</i>
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
InVS	Institut de veille sanitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique nucléaire
LA	Liquide amniotique
MERRI	Missions d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (Royaume-Uni)
PHE	<i>Public Health England</i>
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SA	Semaine(s) d'aménorrhée
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
UNCAM	Union nationale des caisses d'assurance Maladie
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive
WAPM	<i>World Association of Perinatal Medicine</i>

Résumé

Introduction

L'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) demande l'inscription à la Liste des actes et prestations (LAP), pris en charge par le système d'assurance maladie français, de plusieurs examens diagnostiques dans le cadre de la transmission mère-enfant *in utero* de l'infection à cytomégalovirus (CMV). Il s'agit du test de mesure de l'avidité des IgG anti-CMV et de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans plusieurs types de prélèvements : liquide amniotique d'une part, et urines et salive du nouveau-né d'autre part. En outre, l'UNCAM propose la suppression de la LAP de la recherche des IgG anti-CMV seules par méthode immunoenzymatique dans le contexte de la grossesse, et de la culture cellulaire orientée du CMV.

Objectif

L'objectif de ce travail est d'établir si les données issues de l'analyse critique de la littérature synthétique (recommandations de bonnes pratiques, revues systématiques et rapports d'évaluation technologique) sont cohérentes avec le contenu de la demande de l'UNCAM, et donc soutiennent cette demande en vue de l'inscription ou la suppression de la LAP des tests susmentionnés.

Méthode

La méthode retenue est une procédure courte qui se décline ainsi :

1. identification de la littérature synthétique par une recherche documentaire exhaustive ;
2. sélection des publications présentant une qualité méthodologique d'élaboration suffisante ;
3. analyse de cohérence et rédaction d'un argumentaire court ;
4. soumission directe de l'argumentaire au Collège de la HAS pour validation.

Conclusions

Constatant qu'il y a cohérence entre les conclusions de l'analyse de la littérature synthétique et la quasi-totalité du contenu de la demande de l'UNCAM, la HAS est en accord avec le demandeur concernant :

- la proposition d'inscription du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV, sous réserve de préciser que l'interprétation des résultats au-delà du premier trimestre de grossesse relève de professionnels cliniciens et biologistes ayant une bonne connaissance de l'utilisation de ce test ;
- le maintien de l'inscription de la recherche des IgM + IgG anti-CMV dans le cadre d'une suspicion d'infection récente par le CMV chez la femme enceinte ;
- la proposition d'inscription de la mesure de la charge virale CMV dans le liquide amniotique, sous réserve de préciser que l'amniocentèse doit être réalisée au moins sept semaines environ après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse ;
- la proposition d'inscription de la mesure de la charge virale CMV dans les urines et la salive du nouveau-né, sous réserve de préciser que le prélèvement doit être réalisé dans les trois premières semaines de vie ; la proposition de l'UNCAM d'un délai de dix jours est considérée comme trop restrictive ;
- la proposition de suppression de la LAP dans le cadre de la grossesse de la recherche isolée des IgG anti-CMV, sous réserve de maintenir son inscription dans le contexte du diagnostic tardif (rétrospectif) d'infection congénitale à CMV ;
- la proposition de suppression de la LAP dans le cadre de la grossesse de la culture cellulaire orientée du CMV.

Au vu de l'analyse critique de la littérature synthétique sélectionnée, la stratégie actuelle du diagnostic biologique de l'infection congénitale à CMV peut être résumée comme suit. Le diagnostic de l'infection primaire maternelle à CMV est basé en première intention sur la recherche des IgG et IgM anti-CMV. A moins qu'une séroconversion des IgG ne soit identifiée (prouvant l'infection primaire), la mesure de l'avidité des IgG anti-CMV est recommandée dans les cas de positivité des IgM anti-CMV pour dater la primo-infection. S'il y a diagnostic (ou suspicion) d'infection maternelle récente à CMV, un diagnostic anténatal peut être demandé afin de déterminer s'il y a eu transmission verticale et si le fœtus est infecté. Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins sept semaines environ après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse, qui permet de rechercher la présence du virus par PCR dans le liquide amniotique. Le diagnostic prénatal doit toujours être confirmé (ou infirmé) au cours des trois semaines suivant la naissance par la recherche du virus par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né.

1. Demande d'évaluation

1.1 Saisine

Cette évaluation s'inscrit dans le cadre d'une **demande de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)** qui souhaite modifier la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic biologique des infections dues au cytomégalovirus (CMV) dans cinq champs médicaux distincts, parmi lesquels la **transmission mère-enfant *in utero***.

L'UNCAM propose ainsi l'inscription des examens diagnostiques suivants :

1. le test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV dans le cadre de l'infection congénitale à CMV ;
2. la mesure de la charge virale par amplification génique (*Polymerase Chain reaction*, PCR) en cas de suspicion d'infection à CMV *in utero*, dans :
 - a. le liquide amniotique,
 - b. les urines ou la salive du nouveau-né avant le dixième jour de vie.

Par ailleurs, **l'UNCAM propose également :**

1. de **supprimer l'acte** de recherche d'IgG anti-CMV par méthode immunoenzymatique (recherche du statut immunitaire CMV) dans le contexte de la grossesse, et l'acte de culture cellulaire orientée (culture dite rapide) du CMV ;
2. de **limiter l'acte** de détection sérique des IgG + IgM anti-CMV par méthode immunoenzymatique au contexte de suspicion d'infection récente par le CMV chez la femme enceinte (présence de signes cliniques ou biologiques évocateurs chez la mère ou anomalies échographiques).

1.2 Contexte

Le Centre national de référence (CNR) CMV (situé au CHU de Limoges) a participé à l'établissement de la présente demande.

De plus, l'évaluation du test de mesure de l'avidité des IgG spécifiques a déjà fait l'objet d'une demande auprès de la HAS en 2008 déposée par le CNR CMV, le CNR Toxoplasmose, la Société française de microbiologie et le Collège national des gynécologues-obstétriciens français. Elle n'avait pas été priorisée par la CNEDiMTS. Cette demande mentionnait déjà en 2008 une large diffusion du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV à tous les laboratoires de virologie des centres hospitalo-universitaires, la plupart des laboratoires des centres hospitaliers généraux et aux laboratoires de ville ayant une activité relativement importante.

En outre, dans son rapport d'activité de l'année 2013, le CNR CMV positionne les tests diagnostiques (test de mesure d'avidité des IgG et recherche du génome viral) dont l'inscription est demandée par l'UNCAM comme étant les techniques de référence actuelles pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV.

En résumé, les examens dont l'inscription est demandée par l'UNCAM ont vraisemblablement la reconnaissance des professionnels et ont déjà été intégrés dans la pratique française.

2. Présentation du thème

2.1 Pathologie concernée : l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV)

2.1.1 Généralités sur le CMV et l'infection à CMV

Le cytomégalovirus (CMV) est un herpèsvirus ubiquitaire endémique, **transmis par** la salive, les urines, les sécrétions génitales, les cellules mononucléées du sang et les tissus greffés. C'est une infection commune, **le plus souvent asymptomatique** ou peu symptomatique chez l'individu immunocompétent mais qui peut être **grave chez l'immunodéprimé** (transplanté, patient infecté par le VIH, patient atteint de cancers) **et pour le fœtus**. Ainsi, le CMV est la **première cause d'infection congénitale virale** et la **première cause non héréditaire de perte auditive neuro-sensorielle** et de **retard mental** dans la petite enfance (1-3). Sa prévalence se situerait autour de **0,65 % des naissances vivantes** dans les pays industrialisés (3, 4).

La prévalence de l'immunité à CMV est très variable en fonction des régions géographiques, statuts socioéconomiques et ethnies. La **séroprévalence chez les adultes** dans les **pays industrialisés** est d'environ **50 %** mais dans les pays en voie de développement, elle peut atteindre 90-100 %. L'infection est majoritairement acquise dans la petite enfance, essentiellement par l'allaitement ou au contact d'autres enfants en collectivité, avec un deuxième pic à l'adolescence par transmission sexuelle (2, 5, 6).

Après l'**infection primaire** ou primo-infection, le virus n'est pas éliminé par l'organisme mais **reste latent**, présent à vie chez l'hôte infecté. Dans les contextes d'immunodépression (SIDA, traitements immunosuppresseurs et, dans une moindre mesure, grossesse¹), le virus peut être **réactivé**. Il s'agit d'une **infection secondaire** (sécrétion intermittente de virus) par récurrence du virus primo-infectant. Un autre type d'infection secondaire peut se produire, celui de l'infection par une souche exogène différente ou **réinfection** (5).

2.1.2 Infection à CMV de la femme enceinte

► Données épidémiologiques

Trois études françaises ont montré que **43 à 52 % des femmes enceintes sont séronégatives** et que **0,6 à 1,4 % des femmes enceintes acquièrent une infection primaire à CMV** pendant la grossesse. L'incidence des infections maternelles secondaires est très peu documentée du fait de la grande difficulté pour en faire le diagnostic (3).

La femme en âge de procréer est à **risque de contamination** par le CMV **surtout par** l'exposition à la salive et aux urines de **jeunes enfants** qui peuvent excréter du virus pendant de nombreux mois après leur primo-infection le plus souvent asymptomatique et passant ainsi inaperçue (7, 8). Les enfants infectés *in utero*, en particulier, excrètent de grandes quantités de virus pendant les premières années de la vie et représentent une source importante de contamination de l'entourage, collectivité ou famille. Ainsi, **certains groupes de femmes sont plus à risque** de contracter une infection à CMV : **personnel de crèche, familles avec de jeunes enfants** (le risque semblant de plus augmenter avec la parité) (2).

Une autre situation à risque important de séroconversion maternelle en cas de grossesse est la **transmission sexuelle du CMV d'un partenaire séropositif vers une mère séronégative**. Ce risque a été étudié dans les couples consultant pour infertilité. Le risque relatif a été estimé à 1,72

¹ Parmi les nombreux changements physiologiques se produisant pendant la grossesse, le système immunitaire maternel est freiné pour permettre la tolérance des antigènes fœtaux.

si le partenaire est séropositif et à 6,55 en cas de séroconversion chez celui-ci, comparé au risque de 2,65 en cas d'exposition aux jeunes enfants de moins de trois ans (9).

► Symptomatologie clinique

Dans **90 % des cas**, la primo-infection maternelle à CMV est totalement **asymptomatique**. Dans 10 % des cas, l'infection maternelle à CMV peut se traduire par des symptômes non spécifiques évoquant un syndrome pseudo-grippal ou un syndrome mononucléosique avec fièvre, fatigue, myalgie, lymphadénopathie, voire plus rarement une hépatite cytolytique avec ictère ou une pneumopathie interstitielle (1, 3, 5, 8).

Les infections secondaires sont en général inapparentes (9).

2.1.3 Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV et conséquences pour les enfants infectés

2.1.3.1. Transmission mère-enfant de l'infection à CMV

La **transmission verticale de l'infection à CMV** peut survenir *in utero* à l'occasion d'une virémie maternelle lors d'une infection primaire ou secondaire pendant la grossesse, lors de l'exposition à des sécrétions génitales contaminées en *intrapartum*, ou en post-natal au cours de l'allaitement (3, 7).

La **transmission en *intrapartum* ou par l'allaitement** est **typiquement asymptomatique** et n'est pas associée à des séquelles néonatales sévères (2).

A contrario, la **transmission intra-utérine** du CMV constitue un **risque majeur de développement de séquelles cliniques**. Néanmoins, le virus n'est pas toujours transmis. **Dans le cas d'une primo-infection maternelle**, la **transmission fœtale surviendrait dans 30 à 40 % des cas**, avec un taux de transmission cependant variable au cours de la grossesse, qui augmenterait progressivement avec le terme. A l'inverse, les séquelles sont plus sérieuses lorsque l'infection se produit au 1^{er} trimestre (10). Dans le cas d'une **infection secondaire**, la **transmission** serait de l'ordre **de 1 à 2 %**. Il semble donc que la protection apportée suite à une infection à CMV ancienne n'est pas totale (2, 11).

2.1.3.2. Conséquences pour les enfants infectés *in utero* par le CMV

Suite à une primo-infection maternelle :

- **environ 10 à 15 % des nouveau-nés infectés sont symptomatiques à la naissance**. Sont dites symptomatiques les infections congénitales à CMV où le CMV est détecté dans une sécrétion du nouveau-né au cours des trois premières semaines de vie, avec des manifestations cliniques affectant en particulier le système réticuloendothélial et le système nerveux central (4, 8). Le pronostic des enfants symptomatiques est peu optimiste, avec pour la plupart une atteinte mentale sévère et/ou une perte auditive majeure. Environ la **moitié** des nouveau-nés symptomatiques présentent une **atteinte disséminée** nommée maladie des inclusions cytomégaliennes. Les autres ont des manifestations plus modérées, voire subcliniques. Dans la forme typique disséminée, beaucoup d'organes sont impliqués. Les anomalies cliniques les plus souvent observées sont alors : **retard de croissance intra-utérin, hépatosplénomégalie, microcéphalie, ictère, pétéchie, hypotonie/léthargie, convulsions**. Les résultats de laboratoire montrent généralement une hyperbilirubinémie conjuguée, une thrombocytopénie, une anémie et des transaminases élevées. D'autres manifestations sont parfois présentes : pneumonie, altérations dentaires, altérations oculaires, perte d'audition, prématurité. La **mortalité** des formes disséminées est **élevée**, jusqu'à 20-30 % en quelques jours ou quelques semaines, et 90 % des enfants qui survivent présentent des **séquelles neurosensorielles** : retard mental, retard psychomoteur, hypotonie, parésies, épilepsie, surdité progressive uni- ou bilatérale, microcéphalie et troubles visuels (2, 7, 8, 11). Parmi les enfants modérément symptomatiques à la

naissance, 65-75 % environ présenteront un développement normal mais 25-35 % auront un degré plus ou moins important de handicap à long terme (3, 12).

- **85 à 90 % des enfants infectés naissent asymptomatiques.** Sont dites asymptomatiques les infections congénitales à CMV où le CMV est détecté dans une sécrétion du nouveau-né au cours des trois premières semaines de vie mais où les examens cliniques, biologiques et radiologiques sont normaux (4). Parmi les enfants nés asymptomatiques, **environ 5 à 15 % développeront néanmoins des séquelles**, qui se répartiront entre perte auditive neurosensorielle, retard de développement psychomoteur et altération visuelle. Les surdités (séquelles les plus fréquentes) sont bilatérales dans 50 % des cas et n'apparaissent parfois que secondairement, plusieurs mois ou années après la naissance. Les nouveau-nés infectés et asymptomatiques nécessitent donc une surveillance clinique, avec un dépistage des troubles de l'audition (1, 7). Il faut noter cependant qu'en l'absence de politique de dépistage systématique à la naissance, ces nouveau-nés infectés sont la plupart du temps non diagnostiqués.

Dans le cas d'une infection secondaire à CMV, les enfants infectés sont généralement asymptomatiques à la naissance et la perte d'audition congénitale est typiquement la séquelle la plus sévère observée. Les séquelles multiples sont exceptionnelles après une infection secondaire (2, 11).

2.1.3.3. Critères pronostiques de l'atteinte fœtale

Comme expliqué précédemment, les tableaux cliniques peuvent être très variables entre les nouveau-nés asymptomatiques et sévèrement symptomatiques, avec des formes intermédiaires. En d'autres termes, **ce n'est pas parce qu'il y a infection qu'il y a atteinte fœtale** et lorsque le diagnostic d'infection fœtale est posé, l'enjeu devient de prédire le niveau de sévérité possible des conséquences de l'infection pour l'enfant à naître. Le pronostic de l'infection fœtale à CMV est difficile à établir. Il existe différents critères apportant un faisceau d'informations ; aucun cependant n'est reconnu comme permettant d'établir un pronostic fiable (11).

Infection primaire ou secondaire

La transmission verticale est globalement plus de 20 fois plus fréquente chez la femme enceinte en primo-infection que chez la femme connaissant une infection secondaire pendant la grossesse, et, lorsqu'il y a transmission, les infections congénitales secondaires sont le plus souvent asymptomatiques et peu sévères au regard des risques d'atteinte fœtale en cas de primo-infection maternelle (cf. ci-dessus). Cependant, il faut noter qu'il est généralement impossible de différencier une infection secondaire d'une infection primaire sur la base des tests diagnostiques disponibles en l'absence fréquente d'information sur le statut sérologique de la femme enceinte en début de grossesse (absence de dépistage systématique).

Stade de la grossesse au moment de la primo-infection maternelle

Le risque de transmission évolue en fonction du stade de la grossesse, augmentant de la période pré-conceptionnelle jusqu'au troisième trimestre. Ainsi, le risque de transmission a été estimé autour de 6-19 % dans les six mois précédant la grossesse, 30-40 % pour une infection du premier trimestre ou périconceptionnelle, 45 % au deuxième trimestre, et jusqu'à 75-80 % pendant le dernier trimestre. Le risque de séquelles du système nerveux central évolue de façon inverse avec un risque plus important quand l'infection survient au premier trimestre, et un risque beaucoup plus faible pour les infections survenues au troisième trimestre de la grossesse (1, 9).

Anomalies fœtales morphologiques détectées par échographie et/ou IRM

En l'absence de programme de dépistage systématique en France, **la découverte fortuite d'une anomalie échographique** possiblement liée à une infection à CMV est le **contexte le plus fréquent de diagnostic prénatal d'infection à CMV**.

Deux types de signes d'appel peuvent être observés :

- des symptômes d'infection généralisée qui peuvent régresser (*odd-ratio* pour le risque de séquelles : 4,4) : retard de croissance intra-utérin, hyperéchogénicité des anses intestinales traduisant une entérocolite, oligoamnios par atteinte rénale, hépatomégalie avec insuffisance hépatique, ascite fœtale, ou anasarque fœto-placentaire ;
- des signes plus rares et plus tardifs témoignant d'une atteinte neurologique qui représentent le facteur pronostique majeur avec un risque élevé de séquelles (*odd-ratio* estimé : 40) et qui doivent faire pratiquer une IRM pour préciser les lésions dépistées : calcifications périventriculaires, ventriculomégalie, atteintes cérébelleuses, anomalies de gyration... (9).

Néanmoins, la **sensibilité de la technique échographique** est considérée comme faible. Lazzarotto *et al.* rapportent en effet qu'elle n'identifie correctement pas plus de 20 % des fœtus infectés par le CMV (13). Cependant, cette sensibilité peut augmenter lorsque le résultat de la recherche du génome du CMV dans le liquide amniotique est connu. Ainsi, dans une étude portant sur 650 fœtus de mères ayant un diagnostic de primo-infection à CMV en cours de grossesse, Guerra *et al.* ont estimé que la valeur prédictive positive (VPP) de l'échographie pour le diagnostic d'une infection symptomatique à CMV était de 35 % en considérant tous les fœtus et nourrissons exposés *in utero*, mais qu'elle était de 78 % en considérant uniquement les fœtus et nourrissons dont l'infection avait été diagnostiquée positivement par la présence de CMV dans le liquide amniotique (3). Enfin, on estime actuellement qu'un suivi mensuel échographique associé à une IRM du cerveau fœtal au 3^{ème} trimestre, suivi réalisé suite à un diagnostic positif de PCR CMV dans le liquide amniotique, présente une VPP de risque de lésions cérébrales de 100 % en présence d'anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM. Par ailleurs, l'absence d'anomalies cérébrales à la fois à l'échographie et à l'IRM excluait le risque de handicap dans 88 % des cas (10).

Autres paramètres

Certaines données ont suggéré qu'une charge virale élevée dans le liquide amniotique pourrait permettre de prédire la survenue des formes symptomatiques. Néanmoins, des résultats contradictoires ont également été publiés et ce paramètre ne peut donc pas être considéré en l'état actuel des connaissances comme un facteur pronostique fiable (1, 3).

Une thrombopénie < 12 000/dl, recherchée par ponction de sang fœtal, serait un marqueur péjoratif en matière d'atteinte fœtale, présentant cependant une valeur prédictive faible pris isolément et requérant la réalisation d'une cordocentèse à risque (9).

2.1.4 Prise en charge thérapeutique et médicale de l'infection congénitale à CMV - prévention

2.1.4.1. Traitements disponibles

► En cours de grossesse

A ce jour, il n'y a pas de thérapie validée disponible pour le traitement de l'infection congénitale à CMV administrable en cours de grossesse. **Deux axes thérapeutiques sont en cours d'évaluation** : les antiviraux et les injections d'immunoglobulines spécifiques.

Concernant les **antiviraux**, les molécules couramment utilisées pour le traitement curatif de l'infection à CMV chez l'immunodéprimé (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir) ne sont pas utilisables en cours de grossesse du fait de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité chez l'homme. Le **valaciclovir** apparaît actuellement comme la seule molécule candidate. En effet, les études effectuées chez l'animal avec cette molécule n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction, et les données des registres de grossesse et données post-commercialisation n'ont à ce jour relevé aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né (14). Une étude chez 20 femmes enceintes a montré une diminution de la charge virale fœtale sous traitement maternel par valaciclovir (15). Les résultats d'une étude française

multicentrique testant son efficacité pour traiter l'infection fœtale en cours de grossesse (Cymeval II) sont attendus en 2015.

L'immunisation passive par des **hyperimmunoglobulines spécifiques anti-CMV** a fait l'objet d'investigations comme moyen potentiel préventif de l'infection congénitale à CMV chez les femmes ayant une infection primaire connue. Une étude de cohorte prospective a initialement montré des résultats encourageants en matière de transmission du virus au fœtus et de sévérité de l'atteinte fœtale. Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par ceux d'une étude contrôlée randomisée où ce traitement n'a pas montré d'efficacité. Ainsi, l'utilisation des hyperimmunoglobulines spécifiques anti-CMV est actuellement limitée au contexte de protocoles de recherche (2).

► A la naissance

Il n'y a **pas** non plus **actuellement de thérapie néonatale** qui puisse être considérée comme **validée**, bien qu'il existe des avancées.

Kimberlin *et al.* ont montré une prévention partielle de la perte auditive en traitant pendant six semaines par **ganciclovir** des nouveau-nés présentant des symptômes neurologiques (16). A six mois de suivi, 0/25 (0 %) patient sous ganciclovir n'avait subi de dégradation d'audition *versus* 7/17 (41 %) patients contrôles ($p < 0,01$). A un an de suivi, une dégradation d'audition s'observait pour 5/24 (21 %) patients sous ganciclovir *versus* 13/19 (68 %) ($p < 0,01$) patients contrôles. Ces résultats sont encourageants. Néanmoins, il faut relever la faible taille des effectifs, la courte durée de suivi, et une altération de l'effet préventif suggéré par l'étude entre six mois et un an de suivi, laissant penser qu'il s'agirait peut-être plus d'un ralentissement de progression que d'une réelle prévention. Il n'y a pas eu d'étude de confirmation d'efficacité avec cette molécule, d'administration parentérale exclusive, et l'intérêt s'est porté plutôt sur sa prodrogue d'administration orale, le **valganciclovir**, d'utilisation plus aisée. Les résultats d'une étude contrôlée randomisée ont été publiés récemment. Dans cette étude, 109 nourrissons présentant une infection symptomatique congénitale à CMV ont reçu du valganciclovir pendant six semaines, puis 96 ont été randomisés pour poursuivre le valganciclovir jusqu'à six mois de traitement (47 patients) ou recevoir un placebo (49 patients). Sur un suivi de 24 mois, le traitement de six mois par valganciclovir est apparu améliorer modestement mais significativement (77 % *versus* 64 % des patients dans les groupes six mois *versus* six semaines de traitement respectivement ; *odds ratio*, 2,61 ; IC 95 %, 1,05 à 6,43 ; $p = 0,04$) les mesures d'audition et de neurodéveloppement en comparaison d'un traitement de six semaines, et avec une tolérance hématologique meilleure que pour le ganciclovir en IV (17). Cependant, l'efficacité du valganciclovir sur les séquelles neurologiques à long terme est inconnue. De plus, cette molécule présente, comme le ganciclovir, des effets toxiques dans les études de reproduction chez l'animal, en particulier sur la spermatogénèse (cf. extraits du résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Rovalcyte® en Annexe 1). Une grande prudence semble donc nécessaire quant à son utilisation au cours des premiers mois de la vie, la possibilité d'un effet délétère sur le développement aux conséquences observables à moyen ou long terme ne pouvant être exclue à ce stade des connaissances (2). *In fine*, actuellement, le Rovalcyte® (valganciclovir) n'est réglementairement pas indiqué pour le traitement néonatal de l'infection congénitale à CMV. Son RCP, actualisé en novembre 2014, mentionne les études menées avec le valganciclovir pour le traitement néonatal de l'infection congénitale à CMV et la conclusion associée est : « *Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design des études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité du valganciclovir* » (18).

2.1.4.2. Prise en charge médicale

Lorsqu'une infection fœtale à CMV a été diagnostiquée, une **surveillance échographique sérielle** doit être mise en place, incluant une évaluation de l'anatomie et de la croissance fœtale. La surveillance échographique mensuelle du fœtus permet en particulier la mise en évidence de

signes d'atteinte cérébrale (microcéphalie ou stagnation du périmètre crânien, calcifications intracrâniennes, dilatation ventriculaire, atrophie corticale). Une IRM cérébrale fœtale à 32 semaines en complément peut aider à l'étude de la giration et donc à faire le diagnostic de certaines formes de polymicrogyrie. Si tous les paramètres échographiques restent normaux, il existe une très grande probabilité que le nouveau-né soit asymptomatique à la naissance, et nécessite une **simple surveillance** du fait du risque de séquelles tardives. En revanche, en présence de lésions cérébrales graves ou de signes d'atteinte anténatale disséminée, qui rendent le risque de handicap probable, une **interruption médicale de grossesse** peut être proposée si la loi locale l'autorise, comme en France. Devant des anomalies échographiques mineures et isolées, l'information des parents est très difficile à réaliser car le risque de handicaps et le niveau de leur sévérité ne sont pas connus : s'il est probable que la plupart d'entre eux soient alors neurosensoriels (surdité), la possibilité d'un retard mental reste possible (3, 10, 19).

Tous les enfants confirmés à la naissance comme ayant contracté une infection congénitale à CMV **doivent être suivis régulièrement**, en particulier du point de vue audiolinguistique. En effet, l'âge moyen d'apparition de la surdité congénitale à CMV est de 27 mois. Elle peut donc ne pas être dépistée au moment du dépistage néonatal (9).

2.1.5 Prévention de l'infection congénitale à CMV

► Précautions d'hygiène et autres mesures préventives

Le **risque de contamination** par le CMV de la femme en âge de procréer est **surtout lié** à l'exposition à la salive et aux urines de **jeunes enfants**. Ainsi, il a été suggéré, et le rapport de l'ANAES de 2004 le préconise, que la femme enceinte soit informée de l'importance de certaines **mesures d'hygiène** (lavage des mains après avoir changé les couches, nourri, baigné, mouché son enfant, nettoyage des jouets,...), ainsi que du fait d'éviter de partager des couverts et des verres et d'utiliser du linge de bain des enfants, ou d'embrasser un jeune enfant sur la bouche (20). Ces recommandations sont cependant difficiles à mettre en œuvre parce que souvent considérées comme peu pratiques et lourdes et, à ce jour, il n'a pas été clairement prouvé que leur application permette de réduire le risque d'infection congénitale à CMV (3, 10).

Un autre mode de transmission du CMV est la **transmission sexuelle**, avec un risque important de séroconversion maternelle en cas de grossesse chez une mère séronégative dont le partenaire est séropositif. L'utilisation **du préservatif** est donc fortement recommandée dans ce type de grossesse à risque.

► Vaccin

La recherche est très active dans ce domaine mais il n'y a **pas actuellement de vaccin disponible**. Des vaccins candidats basés sur la glycoprotéine d'enveloppe gB recombinante ont néanmoins donné des résultats encourageants avec, chez les femmes jeunes, une protection à court terme conférée chez 50 % des sujets et, chez les transplantés, une diminution significative de la virémie et du besoin de recours aux antiviraux (21, 22). La complexité de la réponse immunitaire vis-à-vis du CMV et les nombreux mécanismes d'échappement viral rendent difficile d'obtenir une réponse cellulaire et humorale durable. La mise sur le marché d'un vaccin n'est pas attendue avant de nombreuses années (2, 6, 9).

2.1.6 La question du dépistage systématique

L'infection congénitale à CMV est un problème de santé publique en France compte tenu de sa fréquence et des séquelles cliniques qu'elle engendre chez une partie des enfants infectés : environ 0,7 % des enfants naissent infectés et on estime que de l'ordre de 13 % de ces enfants développeront des séquelles de type surdité ou retard psychomoteur. Il s'agit de la 1^{ère} cause de surdité d'origine non héréditaire (9).

Le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte (ou ayant un désir d'enfant) n'est cependant actuellement **pas recommandé en France**. La raison essentielle en est que **le diagnostic prénatal s'est développé plus vite que les possibilités pronostiques et thérapeutiques**. Ainsi, compte tenu notamment de la difficulté à établir le pronostic fœtal et de l'absence de traitement une fois l'infection fœtale diagnostiquée, des risques engendrés par l'amniocentèse et de l'anxiété maternelle potentiellement générée par une annonce de séroconversion, l'**ANAES** avait décidé de ne pas recommander le dépistage sérologique de l'infection à CMV **en 2004** (20). **Cette recommandation de 2004 est toujours en vigueur (pas de nouvelle version)**. Ce dépistage systématique n'est pas non plus recommandé dans la plupart des pays du monde.

2.2 Diagnostic biologique de l'infection congénitale à CMV

2.2.1 Principales techniques diagnostiques actuelles

2.2.1.1. Sérologie IgG/IgM

Après une période d'incubation de 28 à 60 jours (40 jours en moyenne), l'infection à CMV induit la production d'IgM suivie par une production d'anticorps IgG (2).

Les techniques sérologiques actuellement utilisées en pratique quotidienne pour le diagnostic de l'infection maternelle sont de type **immunoenzymatiques**. Les tests **ELISA** (*Enzyme linked Immunosorbent Assay*) permettent la détection soit des anticorps totaux, soit des anticorps de type IgG ou IgM séparément. Ils sont très sensibles. De **nombreuses** trousse sont commercialisées. Pour la détection des **IgM**, les techniques d'**immunocapture** sont à privilégier car elles limitent le risque de réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde. Comme source protéique antigénique, les trousse utilisent soit des lysats de cellules infectées, lysats peu précisément définis sur le plan antigénique et qui peuvent comporter des protéines ayant des homologues avec les antigènes des autres herpèsvirus, soit des protéines recombinantes ou peptides synthétiques correspondant aux déterminants antigéniques essentiels de la réponse humorale. Du fait de la diversité de ces préparations antigéniques, des **discordances** entre les différents kits commerciaux sont observées, en particulier pour les valeurs proches du seuil (12).

La **détection des IgM anti-CMV** permet de **suspecter une primo-infection** mais n'indique **pas toujours une primo-infection récente à CMV** (3, 12). Elle peut en effet :

- persister pendant six à neuf mois chez certaines femmes enceintes après la phase aiguë de primo-infection ;
- être détectée pendant une infection secondaire (réactivation ou réinfection) ;
- être la conséquence d'une réactivité croisée avec des IgM résultant d'une primo-infection avec un autre virus (par exemple Parvovirus B19, Epstein-Barr) ;
- être observée du fait d'une stimulation polyclonale du système immunitaire.

2.2.1.2. Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV

Réalisée lorsque des IgM anti-CMV sont détectées, la **mesure de l'indice d'avidité des IgG anti-CMV** permet de **différencier une primo-infection récente d'une infection ancienne**. En effet, les immunoglobulines de type IgG synthétisées au moment d'une primo-infection récente possèdent une faible avidité pour l'antigène par rapport à celles synthétisées lorsque l'infection est plus ancienne et lors des infections secondaires. En pratique, on mesure par un test immunoenzymatique de type ELISA en conditions dénaturantes (présence d'urée) la **dissociation** de la liaison antigène-anticorps. Les niveaux d'avidité sont rapportés comme des indices d'avidité, exprimant le pourcentage d'IgG lié à l'antigène après traitement par l'agent dénaturant. Ce test sérologique permet d'identifier une **primo-infection datant de moins de trois mois si l'avidité est faible, ou de plus de trois mois, si l'avidité est élevée**.

Cette datation de plus ou moins trois mois de la primo-infection présente un intérêt majeur au 1^{er} trimestre de grossesse. En effet, la mesure d'un **indice de forte avidité au 1^{er} trimestre de grossesse** correspond à une phase aiguë virémique de la primo-infection maternelle *a priori* antérieure au début de grossesse, donc à un **risque de transmission** materno-fœtale de l'infection à CMV **faible**. *A contrario*, un **faible indice d'avidité au 1^{er} trimestre** suggère une phase aiguë de primo-infection maternelle survenue au cours de la grossesse, donc un **risque important de transmission** de l'infection maternelle au fœtus (5, 11, 23).

Il faut **néanmoins** relever qu'il n'y a **pas de test de référence** permettant d'affirmer que la primo-infection maternelle a eu lieu ou non dans les trois mois précédant la suspicion soulevée par la présence d'IgM, ce qui **affecte la standardisation** des **trousses commerciales** actuellement disponibles. L'absence de test de référence impacte en particulier la définition des seuils d'interprétation. Ainsi, la corrélation des résultats d'indices d'avidité et d'interprétation des valeurs entre ces trousses n'est que modérément satisfaisante, bien qu'en progression. Dans son rapport 2014, le CNR CMV rapporte l'évaluation de deux trousses très utilisées en France. La corrélation des indices y est de 73 % et celle des interprétations de ces valeurs de 81 % (infection de moins de trois mois, intermédiaire, infection de plus de trois mois) (6). L'**interprétation des résultats** en matière de datation de l'infection maternelle est donc **délicate** en particulier pour les laboratoires non spécialisés et il apparaît souhaitable, lorsqu'une infection est suspectée et que l'indice d'avidité est intermédiaire ou proche des seuils d'interprétation, que le test de mesure d'avidité soit contrôlé et interprété par un laboratoire spécialisé pour éviter les erreurs diagnostiques.

2.2.1.3. Recherche du virus dans des prélèvements biologiques : liquide amniotique, urines/salive du nouveau-né

► Culture cellulaire

Culture non orientée

Cette technique **permet d'isoler et conserver les souches virales**. Néanmoins, elle **n'est plus utilisée pour le diagnostic courant** de l'infection en raison de son délai de rendu, de sa lourdeur de réalisation et de sa sensibilité inférieure à celle des techniques de biologie moléculaire (12).

Les cellules de choix sont les fibroblastes embryonnaires humains en monocouches confluentes d'au moins 48 heures. L'effet cytopathique caractéristique (dit ECP) du CMV, observé en microscopie inversée, est constitué de foyers ovalaires de cellules augmentées de volume et réfringentes, qui progressent lentement selon le grand axe des fibroblastes. Il est rarement nécessaire de recourir à la coloration au Giemsa, qui permet de visualiser les inclusions intracytoplasmiques et intranucléaires dans les cellules infectées, ou à la détection d'antigènes spécifiques du virus par immunocytochimie pour confirmer la présence du virus (12).

Un **délai de 8 à 20 jours** est nécessaire pour observer les premiers foyers mais il peut aller **jusqu'à six semaines**, un **entretien régulier des cultures cellulaires** étant alors indispensable (12).

Culture orientée, dite culture rapide

La culture dite rapide associe une centrifugation des prélèvements sur les fibroblastes, et la détection par immunocytochimie, après 24 à 48 heures d'incubation, des antigènes très précoces synthétisés au cours du premier cycle de réplication virale. Cette méthode est **plus sensible que la culture non orientée** pour les prélèvements contenant du virus libre (urine par exemple) et réalisable plus rapidement. Néanmoins, sa **mise en œuvre** reste **assez lourde**. Elle ne permet pas l'isolement de la souche (12).

► **Détection du génome (ADN) viral par PCR (liquide amniotique, urines/salive du nouveau-né)**

Les techniques d'amplification de l'ADN génomique par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) sont communément utilisées pour la détection de l'ADN viral. Les **techniques de PCR en temps réel ont aujourd'hui supplanté les techniques de PCR classique** (dites en point final) car **plus sensibles, plus précises, plus reproductibles et adaptées aux grandes séries**. En effet, la PCR en temps réel permet de faire simultanément l'amplification du gène d'intérêt et l'analyse des produits d'amplification, ce qui réduit la durée du test par rapport à celle d'une PCR classique. Le risque de faux positif par contamination est également réduit avec l'utilisation de la PCR en temps réel en comparaison de la PCR classique. En outre, ces techniques sont de plus en plus affectées par les conditions de stockage et de transport, contrairement à la culture cellulaire. Des trousseaux commercialisés sont actuellement disponibles et certaines sont adaptées à une **automatisation complète**. L'obtention des résultats est rapide, ils peuvent être disponibles en **moins de trois heures** (de l'extraction à l'obtention des résultats) (12).

Concernant le choix des prélèvements chez le nouveau-né, les urines et la salive sont utilisés notamment parce que la détection du CMV y est relativement facile, les nouveau-nés excréant des **niveaux élevés de virus dans ces sécrétions** (5, 7).

► **Performances des techniques de détection virale**

Les données de performances diagnostiques des techniques de culture cellulaire et PCR ont été relevées dans les publications sélectionnées pour l'évaluation, et sont présentées et commentées dans la partie « Analyse de cohérence » du présent document.

La standardisation des protocoles de PCR en temps réel entre les laboratoires ne semble à l'heure actuelle pas encore optimale. Néanmoins, l'intégration récente de standards internationaux (mise à disposition par l'OMS d'un standard international pour calibrer la charge virale, recommandations internationales pour l'interprétation des résultats) a permis et devrait continuer de permettre de diminuer la variabilité des résultats entre les laboratoires (24).

2.2.1.4. Autres tests diagnostiques

► **Recherche des IgM fœtales (prélèvement de sang fœtal par cordocentèse)**

Cette recherche n'est consensuellement pas recommandée à visée diagnostique du fait des risques liés au prélèvement de sang fœtal par cordocentèse (risque de fausse-couche de 0,5-1 % et de décès fœtal) et de sa faible sensibilité, beaucoup de fœtus ne développant des IgM que très tardivement (1-3).

► **Recherche des IgM anti-CMV et/ou du génome du CMV dans le sang à la naissance**

Une recherche des IgM anti-CMV peut être réalisée dans le sang du nouveau-né ; cependant, ce test manque de sensibilité car les IgM anti-CMV ne sont présentes que chez 70 % des nouveau-nés infectés (13).

De même, la recherche du génome viral par PCR sur le sang du nouveau-né n'est pas un test adapté au dépistage néonatal étant donné que 20 % des nouveau-nés infectés ne sont pas virémiques (5, 9).

► **Recherche du génome du CMV par PCR sur les cartes de Guthrie**

Le génome du CMV peut être recherché par PCR dans le sang du nouveau-né adsorbé et séché (*Dried blood spot*) sur les cartes de Guthrie². Cependant, la sensibilité de ce test en dépistage est faible. Une étude prospective incluant 20 448 nouveau-nés (98 infectés) a ainsi montré que cette

² Cartes collectées à la naissance pour le dépistage néonatal de maladies métaboliques héréditaires.

technique manquait l'identification de deux tiers des nouveau-nés infectés, avec une sensibilité estimée à 34,4 % (spécificité : 99,9 %) (25). De plus, il semble que les résultats varient selon les laboratoires (9). Ce test n'est donc pas recommandable comme test de dépistage de 1^{ère} intention. Par contre, il apporte la possibilité de rechercher un diagnostic rétrospectif tardif d'infection congénitale à CMV (3, 11).

2.2.2 Utilisation des tests diagnostiques

2.2.2.1. Diagnostic de l'infection à CMV de la femme enceinte

Contexte

Le dépistage systématique sérologique de l'infection à CMV n'est pas recommandé chez la femme enceinte (ou ayant un désir d'enfant). La recommandation de l'ANAES 2004 est de limiter ce dépistage aux femmes développant un **syndrome de type grippal pendant la grossesse** ou suite à la **détection de signes échographiques évocateurs d'une infection à CMV** tels que : retard de croissance intra-utérin, ventriculomégalie cérébrale, ascite, calcifications intracrâniennes, oligohydramnios, microcéphalie, hépatosplénomégalie intestin ou reins hyperéchogènes, *hydrops fetalis*, effusion pleurale, calcifications hépatiques (20). Ces anomalies sont peu spécifiques et susceptibles d'être associées à d'autres pathologies, telles que les aneuploïdies, et ne sont détectées que pour environ 20 % des infections fœtales à CMV en l'absence de suivi spécifique (1).

Utilisation des tests

Le diagnostic de l'infection à CMV chez la femme enceinte est **basé sur les tests sérologiques**. Lorsque l'une (au moins) des conditions précitées se présente, une **recherche d'IgG + IgM anti-CMV** est réalisée. La **détection d'IgM anti-CMV** fait suspecter une primo-infection récente, mais ne permet pas de l'affirmer, en particulier en dehors d'un contexte clinique évocateur.

Dater l'infection est indispensable pour évaluer le risque de transmission. Cette datation n'est possible que dans deux situations : observation de la **séroconversion des IgG anti-CMV** (apparition *de novo* d'IgG spécifiques du virus dans le sérum d'une femme enceinte antérieurement séro-négative pour les IgG) **ou un faible indice d'avidité des IgG anti-CMV**. En l'absence de biobanque systématique, il est parfois difficile de retrouver un sérum précoce³ qui puisse permettre d'identifier une séroconversion des IgG et le test de mesure de l'avidité est alors le seul test pouvant permettre une datation (9).

2.2.2.2. Diagnostic de l'infection congénitale

► Diagnostic anténatal

Dans le cas d'une primo-infection maternelle récente à CMV diagnostiquée ou suspectée, il faut rappeler que la transmission verticale n'a lieu que dans 30 à 40 % des cas. C'est le diagnostic anténatal qui permet de déterminer si cette transmission a eu lieu ou non.

Un diagnostic anténatal peut être demandé **lorsqu'il y a un diagnostic (ou une suspicion) d'infection maternelle récente à CMV** (surtout survenue pendant la 1^{ère} moitié de grossesse), **et/ou une suspicion d'infection fœtale** du fait de l'existence de signes échographiques compatibles avec une infection à CMV (cf. ci-dessus) (3, 5, 26).

Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins 6-8 semaines après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse, qui permet la réalisation d'un **prélèvement de liquide amniotique** à partir duquel **rechercher la présence du virus par culture rapide ou PCR** (5, 11, 23, 27).

³ Réalisée si la femme est séro-négative pour la rubéole ou la toxoplasmose, ou lorsqu'il y a dosage de l'HT21.

► Diagnostic à la naissance

Une suspicion d'infection congénitale à CMV doit toujours être confirmée (ou infirmée) à la naissance. Un diagnostic néonatal est indiqué dans les contextes de diagnostic sérologique (ou résultats non concluants) de primo-infection récente à CMV pendant la grossesse, dans les situations d'anomalies échographiques typiques ou lorsque l'amniocentèse a été refusée. Il est également requis lorsque des signes cliniques suggérant une infection congénitale (retard de croissance, microcéphalie, hépatosplénomégalie, pétéchies, ictère...) sont présents au moment de la naissance (5, 8).

L'excrétion de virus par le nouveau-né est recherchée par **culture rapide ou PCR** au cours des **trois premières semaines de vie**. Au-delà de trois semaines⁴, il ne peut être assuré que l'infection n'a pas été acquise en post-natal (5, 7, 8, 23).

► Diagnostic tardif (rétrospectif)

Un diagnostic tardif peut être demandé chez le nourrisson et le jeune enfant, asymptomatique à la naissance, mais qui développe des séquelles dans les cinq à sept premières années de vie, telles que perte d'audition, retard mental, retard de développement psychomoteur et/ou déficience visuelle.

L'absence d'IgG dans le sang maternel après la naissance exclut la possibilité d'une infection congénitale à CMV comme cause du handicap apparu (5). La recherche du génome du CMV par PCR sur le sang adsorbé sur les cartes de Guthrie peut être réalisée pour un diagnostic rétrospectif, en tenant compte de la sensibilité limitée de ce test (3, 11).

2.3 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques de l'infection congénitale à CMV en France

- La recherche des IgG + IgM anti-CMV par technique immunoenzymatique est inscrite à la NABM pour le diagnostic d'infection à CMV récente (sans restriction de population(s) indiquée).
- La recherche des IgG seules par technique immunoenzymatique est inscrite à la NABM pour la détermination du statut immunitaire pour l'infection à CMV (sans restriction de population(s) indiquée).
- Le test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV n'est pas inscrit à la NABM mais peut actuellement être pris en charge par d'autres modes de financements :
 - ▶ s'il est prescrit dans un établissement de santé, ce test peut être réalisé en tant qu'acte inscrit au **Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN)** au titre de la dotation MERRI G03⁵ (code G128 : « avidité IgG tous virus »),
 - ▶ les demandes de réalisation de ces tests peuvent être transférées au CNR CMV et à ses laboratoires associés, qui reçoivent un financement spécifique de l'Institut de veille sanitaire et de santé (InVS) pour les réaliser⁶.
- Actuellement, la recherche du virus par culture orientée est inscrite à la NABM ; la suppression de la LAP de la culture orientée est proposée par l'UNCAM en parallèle de l'inscription de la PCR en temps réel dans le liquide amniotique et sur les urines et la salive du nouveau-né, examens actuellement non inscrits à la NABM mais pris en charge par les établissements de santé en tant qu'actes hors nomenclature financés au titre de la dotation MERRI G03. Ses actes sont en effet inscrits sur la « Liste complémentaire d'actes pouvant faire l'objet d'une

⁴ En fonction des publications, le délai maximal proposé pour garantir que l'infection a été acquise *in utero* est variable, plus ou moins restrictif : avant la 2^{ème} semaine, dix jours, trois semaines (7, 9, 28).

⁵ Instruction DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015. Le RIHN et sa liste complémentaire ont remplacé la nomenclature dite de Montpellier.

⁶ Information donnée par le CNR CMV.

évaluation par la HAS et, le cas échéant, d'une prise en charge ultérieure de droit commun par la collectivité » créée conjointement au RIHN en 2015 par la DGOS (codes N134/N135 : « PCR ADN viral classique ou temps réel »).

2.4 Identification des tests diagnostiques de l'infection congénitale à CMV dans les nomenclatures étrangères

Le test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV et la recherche du génome du CMV par amplification génique dans le liquide amniotique et chez le nouveau-né ont été identifiés dans une des quatre nomenclatures consultées : la nomenclature américaine (Tableau 1).

Tableau 1. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères (en cours en juillet 2015)

Nomenclature	Code	Libellé
Américaine (CPT 2015)	86644	Recherche d'anticorps IgG anti-CMV
	86645	Recherche d'anticorps IgM anti-CMV
	87496, 87497	Détection du génome du CMV par amplification génique (87497 : PCR quantitative en temps réel) sur sang total, plasma, sérum, LCR, LA, LBA, sécrétions lacrymales
	86644 x 2	Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV, ELISA
Belge (2014)	551316 / 551320	Recherche d'anticorps IgM spécifiques contre le cytomégalovirus
	551331 / 551342	Recherche d'anticorps IgG spécifiques contre le cytomégalovirus
		Il existe quelques codes pour des « Tests de biologie moléculaire sur du matériel génétique de microorganismes » qui n'incluent pas le CMV mais cette partie de la nomenclature n'a pas été actualisée depuis 2009
Australienne (MBS 2014)		Aucun test sérologique ou moléculaire identifié spécifique au diagnostic de l'infection à CMV
Québec (2014)		Aucun test sérologique ou moléculaire identifié spécifique au diagnostic de l'infection à CMV

3. Méthode d'évaluation

3.1 Questions d'évaluation & critères d'évaluation

3.1.1 Champ d'évaluation

L'**objectif** de l'évaluation est d'établir **si les données issues de l'analyse critique** des données de la littérature synthétique sont **cohérentes avec le contenu de la demande** de l'UNCAM, et donc soutiennent cette demande dans le cadre de l'infection congénitale à CMV.

Les **tests diagnostiques évalués** sont **ceux dont l'inscription** à la NABM **est demandée** par l'UNCAM :

- le test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV ;
- la mesure de la charge virale CMV par amplification génique (PCR) dans le liquide amniotique d'une part, et les urines et la salive du nouveau-né d'autre part.

Et ceux dont la suppression de la NABM **est proposée** par l'UNCAM :

- la recherche isolée des IgG par méthode immunoenzymatique ;
- la culture cellulaire orientée du CMV.

La problématique du **délai approprié après la naissance pour** réaliser la recherche du génome viral par PCR afin d'**établir le diagnostic d'infection congénitale** sera également intégrée à l'analyse de cohérence, l'UNCAM proposant d'introduire un délai de dix jours. Il s'agira de confirmer ou infirmer le caractère approprié de ce délai.

3.1.2 Méthode d'évaluation

La méthode pour répondre à la demande portant sur la transmission mère-enfant du CMV consiste en une **analyse de cohérence** entre le contenu de cette demande (pour chacun des actes évalués) et les données de la littérature synthétique (recommandations de bonnes pratiques, rapports d'évaluation technologique et revues systématiques) identifiées par une recherche exhaustive.

Une consultation des professionnels de santé n'a pas été réalisée pour les raisons énoncées dans la partie Saisine/Contexte (section 1.2.).

3.1.3 Critères de sélection de la littérature

Critères de sélection

- Recommandations de bonnes pratiques, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques.
- Utilisation des tests évalués dans le cadre de l'infection congénitale à CMV.
- Tests considérés : test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV, recherche isolée des IgG par méthode immunoenzymatique, recherche du virus CMV (par culture cellulaire ou PCR) dans le liquide amniotique, et/ou les urines et/ou la salive du nouveau-né.

Critères de non sélection

- Version(s) antérieure(s) devenue(s) obsolète(s) de recommandations lorsqu'il existe une version plus récente.
- Publication non disponible en français ou anglais.

3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire

La recherche documentaire a été conduite comme présentée dans le Tableau 2. Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés figurent en Annexe 2. Conformément à la méthode d'évaluation retenue, seules les recommandations de bonnes pratiques, revues systématiques et rapports d'évaluation technologique ont été recherchés.

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique

Base de données interrogée	<i>Medline</i>
Recherches complémentaires	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (françaises et étrangères) ; <i>Cochrane Library</i> ; références des publications identifiées
Période de recherche	Recherche initiale sur la période antérieure à juin 2015 (sans limite de date), puis veille réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS
Langues	Français ou anglais

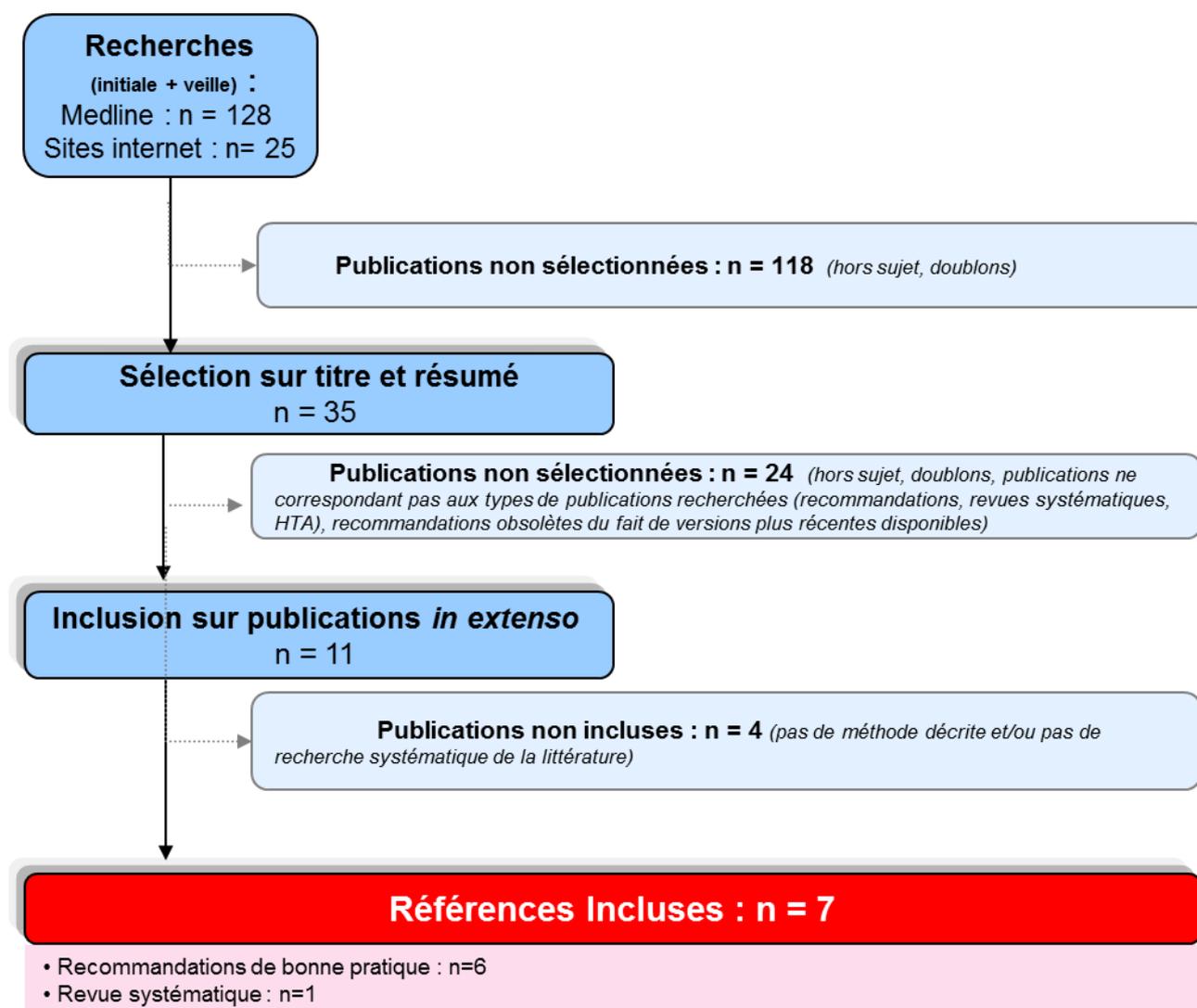
La recherche (recherche initiale et veille) sur la base de données *Medline* a permis d'identifier 128 publications et la recherche complémentaire 25 publications (recommandations de bonnes pratiques ou revues systématiques ; aucun rapport d'évaluation technologique identifié).

Le processus de sélection est illustré dans le *flow chart* ci-dessous (Figure 1) et il peut être résumé comme suit. Une première sélection sur titre et résumé a permis d'écarter les publications sans lien avec le sujet et certains doublons. Ont ainsi été conservés 35 documents pour lecture *in extenso*, lecture qui a écarté 24 publications : hors sujet, doublons, versions obsolètes ou n'appartenant pas à la littérature synthétique. Une troisième sélection (détaillée en Annexe 3) a enfin été effectuée selon les critères suivants, afin de ne conserver que les documents de meilleure qualité :

- les documents sans description de méthode, les documents descriptifs, les commentaires de recommandations ont été exclus ;
- pour qu'une publication soit sélectionnée, une recherche exhaustive de la littérature devait avoir été réalisée lors de son élaboration ; néanmoins, compte-tenu de la qualité méthodologique globalement modeste des publications dans le domaine et de la méthode adoptée pour ce travail (analyse de cohérence), si certains éléments suggéraient fortement la conduite d'une revue systématique sans description explicite (telle que la présence d'une gradation des niveaux de preuve et/ou des recommandations pour les recommandations de bonnes pratiques), le document a été retenu en considérant qu'il s'agissait d'une revue systématique « probable », avec les réserves qu'il convient d'y associer.

Cette seconde sélection a finalement **abouti à retenir sept publications** : six recommandations de bonnes pratiques et une revue systématique.

Figure 1. Méthode d'évaluation : processus de sélection documentaire



Ces sept publications sont, par ordre chronologique décroissant :

- **Etats-Unis, 2015** - *The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* : « *Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy* » (2) ;
- **Royaume-Uni, 2015** - *Public Health England (PHE)* : « *CMV serology. UK Standards for Microbiology Investigations* » (5) ;
- **France, 2013** - *Benoist et al.* : « *Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection* » (11) ; il s'agit de la revue systématique ;
- **Royaume-Uni, 2011** - *Kadambari et al.* : « *Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV* » (7) ;
- **Canada, 2010** - *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)* : « *Cytomegalovirus Infection in Pregnancy* » (1) ;
- **Royaume-Uni, 2010** - *Ghandi et al.* : « *Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach* » (8) ;
- **International, 2009** - *World Association of Perinatal Medicine (WAPM)* : « *Guidelines on CMV congenital infection* » (3).

4. Evaluation

4.1 Présentation des documents sélectionnés

Le Tableau 3 présente, pour chaque document, les **principales préconisations et/ou conclusions** de l'analyse bibliographique menée par les auteurs, relatives à l'utilisation des tests diagnostiques de l'infection materno-fœtale à CMV. Il a été choisi de présenter ce tableau **en maintenant les tests à évaluer dans les recommandations de stratégie diagnostique** de l'infection congénitale à CMV afin de maintenir la cohérence des recommandations et de mieux montrer le rôle de ces tests dans cette stratégie.

Certains **éléments d'argumentaires** présentés par les auteurs ont été relevés, y compris le contenu de certaines **références mentionnées** lorsqu'elles étaient citées dans plusieurs publications. L'objectif de cette démarche a été d'associer les recommandations à des **données scientifiques concrètes** qui ont amené à leur formulation, afin d'en illustrer la cohérence et la pertinence. En l'occurrence, l'évaluation portant sur des tests diagnostiques, ces données sont principalement des données de **performances diagnostiques**.

Un élément a été relevé car **jugé d'intérêt en cours d'analyse, bien que ne faisant pas l'objet initialement d'une question d'évaluation**. Il s'agit de l'importance des délais de réalisation de l'amniocentèse, constituant de fait une condition de réalisation du test de détection du CMV dans le liquide amniotique soulignée dans toutes les recommandations traitant de ce sujet et ne pouvant donc vraisemblablement être occulté.

La **numérotation** donnée aux documents dans le tableau est **celle utilisée pour les mentionner dans le texte dans la suite du document** (R1 à R7).

Tableau 3. Analyse des recommandations de bonnes pratiques et revues systématiques portant sur le diagnostic biologique de l'infection congénitale à cytomégalo­virus (CMV)

Les préconisations, éléments d'argumentaires et/ou commentaires présentés dans le tableau sont des éléments formulés par les auteurs des documents analysés. La numérotation donnée à ces documents dans le tableau est celle utilisée pour les mentionner dans le texte (R1 à R7). Concernant les abréviations utilisées, se reporter à la partie Abréviations en début d'argumentaire.

N°	Auteur, année, pays	Tests sérologiques : diagnostic de la primo-infection maternelle	Recherche du génome viral par PCR ou du virus par culture : diagnostic de l'infection fœtale
R1	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), 2010, Canada (1)	<p>Le diagnostic de primo-infection maternelle à cytomégalo­virus (CMV) pendant la grossesse repose sur l'apparition de-novo d'IgG spécifiques du virus dans le sérum d'une femme enceinte précédemment séronégative, ou bien sur la détection d'anticorps IgM spécifiques associés des IgG de faible avidité (II-2A)⁷.</p> <p><u>Eléments d'argumentaire</u></p> <p>Les IgM spécifiques du CMV ne sont pas toujours indicatrices d'une primo-infection récente. Elles peuvent être détectées dans les infections récurrentes et plusieurs mois après une primo-infection.</p> <p>Les IgG de forte avidité sont détectées seulement chez les sujets présentant une infection distante ou récurrente.</p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>Le diagnostic prénatal d'infection fœtale à CMV repose sur une amniocentèse, qui doit être faite au moins sept semaines après le moment de l'infection maternelle présumée et après 21 semaines de grossesse (II-2A). Isolement en culture et recherche du génome par PCR sont tous deux recommandés pour rechercher le virus à partir du liquide amniotique.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u></p> <p>Non évoqué dans le document.</p>
R2	Kadambari et al., 2011 (7)	<p>Non traité dans le document.</p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>Non évoqué dans le document.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u></p> <p>L'amplification par PCR de l'ADN viral remplace de plus en plus la culture virale notamment parce qu'elle est plus sensible et permet un diagnostic plus rapide pour la détection du CMV.</p> <p>La PCR sur salive est recommandée préférentiellement, comme approche facilement applicable, pour réaliser un diagnostic fiable, hautement sensible et spécifique, de l'infection congénitale à CMV (Boppana 2011) (29).</p> <p>L'obtention d'échantillons de salive est facile, pratique, et ils peuvent être aisément stockés et transportés au laboratoire.</p> <p>Il est important qu'un diagnostic fiable soit fait pendant les trois premières semaines de vie parce que les tests virologiques comme sérologiques après ce moment ne distingueront plus clairement une infection congénitale d'une infection acquise en post-natal.</p>

⁷ Les niveaux de preuve et forces de recommandations ont été adaptés à partir des critères de classification du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (*Canadian Task Force on Preventive Health Care*) en vigueur en 2003. Le niveau de preuve II-2 correspond à celui d'une cohorte bien construite ou d'études cas-contrôles. Le niveau de recommandation A est celui d'une recommandation favorable considérée comme fondée sur un bon niveau de preuve.

N°	Auteur, année, pays	Tests sérologiques : diagnostic de la primo-infection maternelle	Recherche du génome viral par PCR ou du virus par culture : diagnostic de l'infection fœtale
R3	Public Health England (PHE), 2015, UK (5)	<ul style="list-style-type: none"> • Chez un femme enceinte symptomatique (syndrome mononucléosique, fièvre, hépatite, ou myalgies d'origine inconnue), une primo-infection à CMV doit être suspectée et les IgM anti-CMV être recherchées. • Néanmoins, la présence d'IgM ne suffit pas en soi à poser le diagnostic de primo-infection à CMV (autres significations : ré-infection, ré-activation, résultat faussement positif,...). • Si IgM+/IgG-, demander un nouvel échantillon à trois semaines de distance pour rechercher l'apparition (ou non) d'une séroconversion. • Si IgM+/IgG+, réaliser un test de mesure d'avidité des IgG. <ul style="list-style-type: none"> ▶ Il est recommandé de n'interpréter un résultat d'avidité que dans un contexte de résultat positif d'IgM. ▶ Avidité élevée : exclut une infection récente survenue dans les trois derniers mois ; un index d'avidité élevé au 1^{er} trimestre de grossesse est donc associé à un faible risque de transmission verticale (26). ▶ Faible avidité : indique une infection récente, habituellement de moins de trois mois par rapport à la date de l'échantillon. ▶ L'interprétation d'une avidité intermédiaire est difficile et une récente/relativement récente infection ne peut pas être exclue, en particulier si les échantillons ont été prélevés après le 1^{er} trimestre. ▶ Les résultats d'avidité des IgG anti-CMV ne permettent pas d'exclure ni de confirmer une réactivation ou une ré-infection. 	<p><u>Diagnostic prénatal</u> L'amplification par PCR de l'ADN viral dans le liquide amniotique est recommandé. Pour une sensibilité optimale, l'amniocentèse doit être réalisée au moins six semaines après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u> La détection du CMV par PCR (dans l'urine ou la salive) au cours des trois premières semaines de vie, est considérée comme la méthode gold standard pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV. L'urine comme la salive du nouveau-né à terme infecté <i>in utero</i> par le CMV contiennent des niveaux élevés de virus et la détection du CMV par PCR présente une sensibilité équivalente pour les deux types de prélèvements. Il a été montré que la PCR en temps réel réalisée sur des échantillons de salive séchée était hautement sensible et un outil pratique pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV (Boppana 2011) (29).</p> <p><u>Élément(s) d'argumentaire</u> Les résultats positifs en PCR sur des échantillons prélevés après trois semaines de vie ne peuvent pas distinguer une infection congénitale d'une infection post-natale ou périnatale.</p>
R4	The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2015, US (2)	<p>La recherche des IgM anti-CMV est un élément participant au diagnostic de primo-infection mais leur présence n'est pas un indicateur fiable de primo-infection. Deux situations permettent de conclure à une primo-infection :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des échantillons de sérum collectés à 3-4 semaines d'intervalles sont disponibles, testés en parallèle, et montrent une séroconversion des IgG anti-CMV ; • les IgM anti-CMV sont associées à des IgG de faible avidité, indiquant alors une primo-infection survenue dans les 2 à 4 mois précédents. <p><u>Commentaire</u> Les IgM anti-CMV peuvent ne pas être détectées pendant une infection aiguë, persistées pendant de nombreux mois après la primo-infection, être présentes pendant une réactivation ou réinfection ou en l'absence d'infection.</p>	<p>L'infection fœtale par le CMV peut être détectée en recherchant le virus par culture ou PCR (génome) dans le liquide amniotique. La sensibilité de la culture (70-80 %) est inférieure à celle de la PCR (78-98 %) (26) [synthèse des résultats de huit études pour les chiffres de performances de la PCR].</p> <p><u>Commentaire</u> L'amniocentèse doit être réalisée après 21 semaines de grossesse.</p>

N°	Auteur, année, pays	Tests sérologiques : diagnostic de la primo-infection maternelle	Recherche du génome viral par PCR ou du virus par culture : diagnostic de l'infection fœtale
R5	World Association of Perinatal Medicine (WAPM), 2009, International (3)	<p>Le diagnostic sérologique de primo-infection maternelle aiguë à CMV correspond à deux situations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • séroconversion des IgG, observable sur deux échantillons sanguins maternels consécutifs ; • présence d'IgM anti-CMV, avec des IgG de faible avidité. <p>La présence d'IgM en soi n'est pas un élément fiable pour diagnostiquer une primo-infection.</p> <p>La réalisation du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV est recommandée lorsque des IgM sont présentes. Des IgG de faible avidité sont indicatrices d'une primo-infection maternelle à CMV récente ou aiguë, alors qu'une forte avidité exclut une primo-infection récente ou en cours. Ainsi, une forte avidité mesurée dans les 12-16 premières semaines de grossesse permet d'exclure une primo-infection récente en cours de grossesse (26).</p> <p><u>Commentaire</u></p> <p>Elle peut être détectée dans d'autres circonstances qu'une primo-infection récente à CMV :</p> <ul style="list-style-type: none"> • réactivations ou réinfections ; • jusqu'à plus d'un an après la primo-infection à CMV ; • interférence due au facteur rhumatoïde (anticorps de classe IgM) ; • résultat faussement positif lié à une autre infection virale (Parvovirus B19, EBV, etc.). 	<p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>Afin de déterminer s'il y a eu transmission de l'infection à CMV de la mère au fœtus, la réalisation d'une amniocentèse est recommandée pour rechercher la présence du CMV dans le liquide amniotique, à réaliser au moins six semaines après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse.</p> <p>Entre la culture et la PCR, la méthode préférentielle de recherche virale dans le liquide amniotique est la PCR parce qu'elle est plus sensible, en plus d'être spécifique (sensibilité et spécificité, 90-98 % et 92-98 %, respectivement). L'isolement viral peut être utilisé mais il lui est reproché d'être une technique plus longue et moins sensible (70-80 %) (26).</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u></p> <p>La méthode de référence pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV consiste en l'identification du virus à partir des urines prélevées au cours des trois premières semaines de vie, par PCR ou culture. Si le virus est détecté dans l'urine, le nouveau-né est considéré comme infecté et devra être suivi. Si la détection est négative, le nouveau-né est considéré non infecté et il n'est pas requis d'investigations supplémentaires.</p> <p><u>Élément(s) d'argumentaire</u></p> <p>Après trois semaines de vie, les résultats positifs dans l'urine peuvent être la conséquence d'une exposition aux sécrétions vaginales infectées ou à l'allaitement.</p>
R6	Ghandi <i>et al.</i> , 2010, UK (8)	<p>La primo-infection maternelle à CMV est définie comme la séroconversion des IgG anti-CMV pendant la grossesse ou comme une sérologie positive pour les IgM anti-CMV associées à des IgG anti-CMV de faible avidité.</p> <p><u>Élément d'argumentaire</u></p> <p>Les auteurs citent Lazzarotto <i>et al.</i> (2008) qui ont fait une synthèse des résultats de différentes études rapportant des données de sensibilité du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV et ont ainsi rapporté des valeurs comprises entre 93 et 100 % avant 16-18 semaines de grossesse (26). La publication de Lazzarotto <i>et al.</i> (2008) est gradée de niveau 2⁸ en termes de niveau de preuve par les auteurs selon le système de gradation de l'<i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> en vigueur en 2010 (Annexe 4).</p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>Non évoqué dans le document.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u></p> <p>L'outil de première ligne recommandé pour le diagnostic de l'infection congénitale à CMV <i>in utero</i> est la PCR sur les urines du nouveau-né au cours des 2-3 premières semaines de vie car c'est une technique fiable, réalisée sur un prélèvement facile, non invasif, aisément stockable pour des investigations ultérieures (<i>Recommandation de Grade B</i> selon le système de gradation de l'<i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> en vigueur en 2010 (Annexe 4).</p>

⁸ Ce niveau correspond à un niveau de revue systématique dans le système de gradation en question. Dans le cadre du présent document, Lazzarotto *et al.*, 2008 n'a pas été considéré comme une revue systématique car il n'y a aucune description de méthode dans la publication.

N°	Auteur, année, pays	Tests sérologiques : diagnostic de la primo-infection maternelle	Recherche du génome viral par PCR ou du virus par culture : diagnostic de l'infection fœtale
R7	Benoist <i>et al.</i> , 2013, France (11)	<p>Le diagnostic de l'infection primaire maternelle à CMV est basé sur la recherche des IgG et IgM spécifiques du virus.</p> <p>La séroconversion prouve l'infection primaire mais elle est généralement difficile à identifier du fait de l'absence d'échantillon de sérum préconceptionnel disponible.</p> <p>Dans les cas de positivité des IgM, la mesure d'avidité des IgG est recommandée pour dater la primo-infection (avant ou après la grossesse).</p> <p>Un index de faible avidité indique une primo-infection récente de moins de trois mois, alors qu'un index de forte avidité exclut une primo-infection de moins de trois mois. Les résultats d'avidité sont à interpréter en fonction de l'âge gestationnel.</p> <p>Il est impossible d'établir un diagnostic d'infection secondaire à CMV (réinfection ou réactivation) avec les tests sérologiques. Une augmentation du taux des IgG peut être due à une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire.</p> <p><u>Commentaire</u></p> <p>La détection des IgM spécifiques n'indique pas toujours une primo-infection récente à CMV. Chaque résultat de positivité d'IgM pendant la grossesse doit être interprété avec précaution. En effet, la détection des IgM anti-CMV peut 1) persister pendant des mois après la primo-infection, 2) être détectée pendant une infection secondaire, 3) être la conséquence d'une réactivité croisée avec des IgM résultant d'une primo-infection avec un autre virus (par exemple Epstein-Barr), et 4) être observée du fait d'une stimulation polyclonale du système immunitaire.</p>	<p><u>Diagnostic prénatal</u></p> <p>Le diagnostic d'infection fœtale repose sur l'isolement du virus ou de son génome dans le liquide amniotique. Le diagnostic prénatal doit être réalisé après 20 semaines de grossesse et 6-8 semaines après la séroconversion maternelle.</p> <p>L'isolement du virus par culture est très spécifique mais moins sensible que la PCR. La PCR est devenue une méthode très fiable, tout particulièrement la PCR en temps réel : très sensible, très spécifique, automatisable.</p> <p><u>Elément(s) d'argumentaire et commentaires</u></p> <p>L'efficacité des méthodes de PCR a été évaluée dans différentes études et dépend de la méthode utilisée (PCR nichée, « <i>one-round</i> PCR, PCR en temps réel). Les valeurs de sensibilité et spécificité rapportées sont comprises entre 75 et 100 %, et 67 et 100 %, respectivement [synthèse des résultats de cinq études].</p> <p>Les résultats faussement négatifs rapportés en PCR sont expliqués dans la plupart des cas par un moment inapproprié de l'amniocentèse. Néanmoins, même lorsque le diagnostic prénatal est réalisé au moment optimal, des résultats faussement négatifs peuvent se produire⁹. Ces cas sont dus vraisemblablement à une transmission tardive du virus.</p> <p><u>Diagnostic à la naissance</u></p> <p>Dans tous les cas, le diagnostic prénatal doit être confirmé par la recherche du virus par culture ou du génome viral par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né [aucun délai de réalisation précisé].</p>

⁹ Correspond à une détection de CMV négative dans le liquide amniotique mais positive à la naissance. Environ 8 % des nouveau-nés nés après un diagnostic prénatal négatif présentent une excrétion virale à la naissance. Néanmoins, les cas rapportés dans la littérature n'ont présenté aucun symptôme à la naissance.

4.2 Analyse de cohérence

4.2.1 Tests dont l'inscription est demandée par l'UNCAM

4.2.1.1. Test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV

► Analyse des données

Six publications (parmi les sept sélectionnées) **traitent du diagnostic sérologique** dans le cadre de l'infection maternelle à CMV (R1, R3, R4, R5, R6, R7).

Dans ces six publications, le diagnostic de primo-infection maternelle repose sur la réalisation en 1^{ère} intention d'une **recherche des IgM + IgG anti-CMV**, à l'issue de laquelle le diagnostic peut être posé dans deux situations :

- l'observation de la **séroconversion des IgG**, rarement observée ;
- **ou la détection d'IgM en présence d'IgG de faible avidité.**

Dans cinq des six publications, il est rappelé que la **détection d'IgM anti-CMV** permet de suspecter une primo-infection mais qu'elle **n'indique pas toujours une primo-infection récente**, pour un certain nombre de raisons indiquées dans le Tableau 3 et préalablement détaillées dans la partie Contexte du présent argumentaire (section 2.2.1.1). De ce fait, dans les six publications, la réalisation d'un **test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV** est préconisée lorsque des **IgM anti-CMV** sont **détectées**, afin de confirmer ou infirmer le caractère récent de l'infection.

► Eléments d'argumentaire des auteurs

Le PHE, l'ACOG et Benoist *et al.* rappellent l'intérêt essentiel du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV, qui **permet de dater la primo-infection** comme survenue **il y a plus ou moins de trois mois**, le principe étant qu'une **faible avidité** indique habituellement une **primo-infection récente de moins de trois mois**, alors qu'une avidité élevée exclut en théorie une infection survenue dans les trois derniers mois (R3, R4, R7). Comme le rappelle le PHE, une **avidité élevée au 1^{er} trimestre de grossesse** est donc associée à un **faible risque de primo-infection maternelle survenue après le début de grossesse**, donc à un risque faible de transmission au fœtus d'une infection maternelle à CMV (R3). En outre, la sensibilité du test pour faire le diagnostic **d'infection primaire récente à CMV** est élevée au 1^{er} trimestre. Ghandi *et al.*, la WAPM et le PHE citent la publication de Lazzarotto *et al.* (2008), dans laquelle les auteurs ont fait une synthèse des résultats de différentes études rapportant des données de **sensibilité** du test de mesure d'avidité des IgG pour faire ce diagnostic et rapporté des valeurs comprises **entre 93 et 100 % avant 16-18 semaines** de grossesse (spécificité comprise entre 83 et 86 %) (26) (R3, R5, R6).

► Discussion - Données complémentaires

Dans la publication de Lazzarotto *et al.* (2008), d'autres données sont intéressantes à relever, qui illustrent l'importance du moment de réalisation du test pour son interprétation. En effet, ces auteurs rapportent les résultats d'une étude où la **sensibilité** du test de mesure d'avidité des IgG était de **100 % avant 16-18 SA**, mais seulement de **62 % après 20 SA** (26).

Par conséquent, selon ces données qui ont fondé les recommandations sélectionnées, la mesure de l'avidité des IgG anti-CMV au 1^{er} trimestre de grossesse peut permettre d'affirmer avec un degré de certitude proche de 100 % le diagnostic de primo-infection récente maternelle à CMV (situation la plus à risque de transmission et de séquelles pour l'enfant à naître). Cependant, en dehors du 1^{er} trimestre de grossesse, le test est moins performant et les résultats d'interprétation beaucoup plus délicate.

► Cohérence avec la demande de l'UNCAM

La proposition de l'UNCAM d'inscription du **test de mesure d'avidité des IgG** est **cohérente** avec les données des publications étudiées. En outre, la réalisation de ce test est préconisée **après la**

recherche en 1^{ère} intention **des IgM + IgG anti-CMV**, avec pour objectif de confirmer ou infirmer une primo-infection récente à CMV.

4.2.1.2. Mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR)

► PCR dans le liquide amniotique en cas de suspicion d'infection *in utero*

Analyse des recommandations

Cinq publications parmi les sept sélectionnées **abordent le champ du diagnostic prénatal** de l'infection fœtale à CMV, qui repose sur la réalisation d'une amniocentèse et l'isolement du virus dans le liquide amniotique (R1, R3, R4, R5, R7). **Culture cellulaire (orientée) et PCR** sont recommandées indifféremment par la SOGC et l'ACOG (R1 et R4). La **PCR** est recommandée **préférentiellement** par le PHE, la WAPM et Benoist *et al.* (R3, R5, R7). Benoist *et al.* recommandent plus spécifiquement les techniques de **PCR en temps réel**. Il faut noter qu'il s'agit de la publication la plus récente (R7).

On relève que dans les cinq publications, **le moment de réalisation de l'amniocentèse est considéré comme un facteur essentiel** pour se situer dans les conditions optimales de sensibilité des tests, quelle que soit la technique utilisée, culture orientée ou PCR. Deux délais sont soulignés comme étant à respecter :

- le premier délai situe le prélèvement après le moment présumé de l'infection maternelle : « *au moins 6 semaines* » (R3, R5), « *au moins 7 semaines* » (R1) ou « *6-8 semaines* » (R7) en fonction des publications ;
- le second délai positionne le prélèvement par rapport au terme de la grossesse : après 20 (R7) ou 21 semaines de grossesse (R1, R3, R4, R5).

Éléments d'argumentaire des auteurs

La **WAPM** (R5) cite la publication de Lazzarotto *et al.* qui ont réuni les résultats de cinq études pour la recherche qualitative du génome du CMV par PCR dans le liquide amniotique et rapporté des valeurs de **sensibilité comprises entre 90 et 98 %** (spécificité : 92-98 %) (26). **Benoist *et al.*** (R7) rapportent leur propre synthèse des résultats de cinq études réunissant trois types de techniques de PCR (PCR nichée, « *one-round PCR* », PCR en temps réel). Les valeurs de sensibilité qu'ils rapportent sont comprises **entre 75 et 100 %** (spécificité : 67-100 %). Selon ces auteurs, avec l'utilisation de la PCR, les résultats faussement négatifs rapportés sont expliqués dans la plupart des cas par un moment inapproprié de l'amniocentèse ou une transmission tardive du virus. L'**ACOG** (R4) a fait la synthèse de huit références et rapportent des valeurs de sensibilité pour la PCR comprises **entre 78 et 98 %** (spécificité : 92-98 %).

Discussion - Moment de réalisation du prélèvement

Le non-respect des délais nécessaires à la sécrétion du CMV dans le liquide amniotique par un fœtus infecté suite à l'infection maternelle expose à l'obtention de résultats faussement négatifs. Ainsi, le premier délai mentionné comme devant être respecté pour le prélèvement de liquide amniotique est celui d'environ **sept semaines après la survenue de la primo-infection maternelle**. Il correspond au délai nécessaire après l'infection fœtale et la réplication subséquente du virus dans le rein pour que la quantité de virus sécrété dans le liquide amniotique soit détectable. Le second délai mentionné correspond à celui nécessaire à la maturation du système urinaire fœtal, qui n'est acquise qu'**au-delà de 20-21 semaines d'aménorrhée** (1, 27). Ainsi, Liesnard *et al.* ont rapporté une sensibilité de 30 % pour le diagnostic d'infection fœtale sur liquide amniotique par PCR et/ou culture lorsque le prélèvement était réalisé avant la 21^{ème} semaine de grossesse, *versus* 71 %¹⁰ après la 21^{ème} semaine (30).

¹⁰ Il s'agissait d'une technique de type « PCR nichée », de protocole datant de 1992, moins sensible que les techniques de PCR en temps réel actuelles, expliquant sans doute en partie la faible sensibilité de 71 % obtenue après 21 SA.

Cohérence avec la demande de l'UNCAM

La **proposition de l'UNCAM** d'inscription du test de mesure de la charge virale du CMV par **PCR dans le liquide amniotique** est **cohérente** avec toutes les publications étudiées. En outre, il est préconisé dans ces publications de réaliser ce test environ sept semaines après le moment de l'infection maternelle présumée et après 21 semaines de grossesse.

► PCR dans les urines ou la salive du nouveau-né en cas de suspicion d'infection congénitale à CMV

Analyse des recommandations

Cinq publications parmi les sept sélectionnées abordent le champ du diagnostic de l'infection congénitale à CMV dans les urines et/ou la salive du nouveau-né (R2, R3, R5, R6, R7).

La **culture orientée et la PCR** sont recommandées indifféremment par la WAPM et Benoist *et al.* (R5, R7). Kadambari *et al.*, le PHE et Ghandi *et al.* recommandent eux **de préférence** (R2, R6) **voire uniquement** (R3) **la PCR**.

Dans quatre publications sur les cinq concernées [délai non évoqué par Benoist *et al.* (R7)], il est souligné que le prélèvement des urines et/ou de la salive du nouveau-né pour un diagnostic d'infection congénitale doit être fait **au cours des trois premières semaines de vie** (R2, R3, R5, R6), compte tenu du fait que les tests virologiques comme sérologiques après ce moment ne distingueront plus clairement une infection congénitale d'une infection acquise en périnatal ou post-natal (exposition aux sécrétions vaginales infectées ou à l'allaitement).

Argumentaires des auteurs

Lorsque la PCR est préférée dans les recommandations, elle l'est pour certaines qualités reconnues dont certaines sont plusieurs fois mentionnées : plus sensible, plus rapide et tout aussi spécifique, en comparaison de la culture cellulaire (R2, R3, R6).

On note plutôt des différences de préférences données à l'un ou l'autre des types de prélèvements, urines ou salive, à l'exception de la publication de **Benoist *et al.*** (R7), pour qui la recherche du virus à la naissance peut être réalisée indifféremment à partir des **urines ou de la salive**.

Ainsi, la **WAPM** (R5) et **Ghandi *et al.*** (R6) ne mentionnent que l'utilisation des **urines**, en tant que technique fiable, sur un prélèvement facile, non invasif, aisément stockable. Il faut cependant noter que ces deux publications sont les plus anciennes parmi les publications sélectionnées, et qu'au moment de leur publication, la PCR sur salive était encore récente. Ces deux publications sont en particulier antérieures à la publication des données de Boppana *et al.* qui ont montré d'excellentes performances diagnostiques pour la PCR sur salive (cf. ci-dessous) (29).

Kadambari *et al.* (R2) recommandent préférentiellement la PCR **sur prélèvement de salive**, argumentant que les échantillons de salive sont plus faciles/pratiques à collecter que les prélèvements urinaires, et qu'ils peuvent être aisément stockés et transportés, ceci à performances diagnostiques (sensibilité et spécificité) équivalentes entre urines et salive, et très satisfaisantes. Le **PHE** ne fait **pas de préférence marquée** envers un des deux types de prélèvements, argumentant qu'ils permettent l'obtention de sensibilités élevées globalement équivalentes en PCR (R3), mais il relève néanmoins la haute sensibilité rapportée pour la PCR sur la **salive** et l'aspect pratique de réalisation de ce prélèvement. Kadambari *et al.* et le PHE se fondent tous les deux sur l'étude de Boppana *et al.*, justifiant les excellentes performances de la PCR sur salive. Dans cette étude incluant 34 989 nourrissons (177 diagnostic d'infection congénitale à CMV), Boppana *et al.* ont mesuré les performances diagnostiques de la **PCR en temps réel** sur la salive et rapporté une **sensibilité de 100 % et spécificité de 99,9 % sur la salive liquide**. Sur **salive séchée**, la sensibilité était de **97,4 %** et la **spécificité de 99,9 %** (29).

Cohérence avec la demande de l'UNCAM

La **proposition de l'UNCAM** d'inscription des examens de mesure de la charge virale du CMV par **PCR dans les urines ou la salive des nouveau-nés** est **cohérente** avec toutes les publications sélectionnées et traitant du sujet.

Concernant la période pendant laquelle la réalisation de ce test est appropriée pour faire le diagnostic d'une infection congénitale *in utero* à CMV, la **proposition de l'UNCAM** selon laquelle ce délai serait celui des **dix premiers jours de vie** n'est soutenue **par les données d'aucune publication** analysée. En effet, un **délai consensuel de trois semaines** est préconisé dans toutes les publications.

4.2.2 Tests dont la suppression de la NABM est proposée par l'UNCAM

4.2.2.1. Recherche isolée des IgG anti-CMV

La situation à risque majeur de transmission du CMV de la mère à l'enfant avec un risque subséquent de séquelle, dont le diagnostic doit donc être recherché en cours de grossesse, est la primo-infection récente à CMV.

Dans l'analyse de cohérence, sous-partie « Test de mesure de l'avidité des IgG » (section 4.2.1.1), il a été relevé que **dans toutes les publications** abordant le diagnostic sérologique, **la suspicion d'une primo-infection maternelle récente à CMV doit susciter la recherche des IgM anti-CMV** (en complément des IgG), les IgM jouant un rôle d'alerte (R1, R3, R4, R5, R6, R7). En d'autres termes, la recherche isolée des IgG n'apparaît indiquée dans aucune recommandation pour rechercher une primo-infection maternelle récente.

La **proposition de l'UNCAM** de **supprimer la recherche isolée des IgG anti-CMV dans le contexte de la grossesse** apparaît donc **cohérente** avec l'ensemble des recommandations (sélectionnées pour l'évaluation et réglementaires).

Néanmoins, il faut relever que la recherche isolée des IgG anti-CMV chez la mère **peut être utile dans le cadre d'un diagnostic tardif d'infection congénitale à CMV** car l'absence d'IgG dans le sang maternel après la naissance est un des éléments qui exclut la possibilité d'une infection congénitale à CMV comme cause du handicap apparu chez l'enfant (R3).

4.2.2.2. Culture cellulaire orientée du CMV

► Dans le liquide amniotique en cas de suspicion d'infection *in utero*

La **culture cellulaire n'est recommandée préférentiellement à la PCR dans aucune des cinq publications** abordant le champ du diagnostic prénatal de l'infection congénitale à CMV (R1, R3, R4, R5, R7). Elle est considérée comme une option de technique de détection du CMV dans quatre publications (R1, R4, R5, R7), parmi lesquelles trois soulignent cependant sa faible sensibilité (R4, R5, R7). La référence commune mentionnée est celle de Lazzarotto *et al.* qui ont rapporté une **sensibilité de 70-80 %** pour la détection virale par **culture** à partir du liquide amniotique. Les résultats faussement négatifs s'expliqueraient en partie par le **manque de robustesse de la technique au regard des conditions de transport et de stockage du liquide amniotique**, les particules virales devant être toujours infectieuses pour être détectées en culture (26).

► Dans les urines/salive du nouveau-né

La **culture n'est recommandée préférentiellement à la PCR dans aucune des cinq publications** abordant le champ du diagnostic de l'infection congénitale à CMV chez le nouveau-né (R2, 3, 5, 6, 7). En outre, la publication la plus récente (2015, R3) ne recommande que la PCR, ce qui suggère que l'identification du virus par culture cellulaire tend à disparaître des recommandations au profit de la PCR.

► Discussion

La problématique posée par l'UNCAM est celle du remplacement approprié ou non de la culture cellulaire par la PCR pour un même intérêt diagnostique : détecter le CMV au sein de deux types de prélèvements chez le nouveau-né. Il paraît donc important à ce stade de rappeler globalement les nombreux avantages de la PCR au regard de la culture, non nécessairement tous mentionnés dans les publications analysées. Ces avantages ont été décrits dans le contexte (section 2.2.1.3) et sont, en résumé que, **en comparaison de la culture cellulaire, la PCR est une technique plus sensible, plus reproductible, plus rapide, automatisable, adaptée aux grandes séries et peu affectée par les conditions de transport et de stockage.**

► Cohérence avec la demande de l'UNCAM

Dans le liquide amniotique comme dans les prélèvements du nouveau-né (urines, salive), les recommandations tendent à préférer voire à remplacer l'usage de la culture cellulaire par celui de la PCR, ce qui est en **cohérence avec la proposition de l'UNCAM de proposer la suppression de la NABM de la culture cellulaire au profit de l'inscription de la PCR** pour la détection du CMV dans ces prélèvements.

Conclusion

Au vu de l'analyse critique de la littérature synthétique sélectionnée, la stratégie actuelle du **diagnostic biologique de l'infection congénitale à CMV** peut être **résumée** comme suit. Le diagnostic de l'infection primaire maternelle à CMV est basé en première intention sur la **recherche des IgG et IgM anti-CMV**. A moins qu'une séroconversion des IgG ne soit identifiée (prouvant l'infection primaire), la **mesure de l'avidité des IgG anti-CMV** est recommandée dans les cas de positivité des IgM anti-CMV pour dater la primo-infection. S'il y a diagnostic (ou suspicion) d'infection maternelle récente à CMV, un **diagnostic anténatal** peut être demandé afin de déterminer s'il y a eu transmission verticale et si le fœtus est infecté. Ce diagnostic est basé sur une amniocentèse, réalisée au moins sept semaines environ après la primo-infection et après la 21^{ème} semaine de grossesse, qui permet de **rechercher la présence du virus par PCR dans le liquide amniotique**. Le diagnostic prénatal doit toujours être confirmé (ou infirmé) au cours des trois semaines suivant la naissance par la **recherche du virus par PCR dans l'urine ou la salive chez le nouveau-né**.

Les conclusions de cette analyse critique étant **cohérentes avec** la quasi-totalité du contenu de la **demande de l'UNCAM**, la **HAS est en accord avec le demandeur concernant** :

- la proposition d'inscription du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV, sous réserve de préciser que l'interprétation des résultats au-delà du premier trimestre de grossesse relève de professionnels cliniciens et biologistes ayant une bonne connaissance de l'utilisation de ce test (sensibilité moindre du test au-delà du premier trimestre pour affirmer le caractère récent de la primo-infection maternelle suspectée) ;
- le maintien de l'inscription de la recherche des IgM + IgG anti-CMV dans le cadre d'une suspicion d'infection récente par le CMV chez la femme enceinte ; cette évaluation étant consacrée à l'infection congénitale à CMV, elle ne permet pas de se prononcer sur la limitation de cette recherche à ce seul cadre ;
- la proposition d'inscription de la mesure de la charge virale CMV dans le liquide amniotique, sous réserve de préciser que l'amniocentèse doit être réalisée au moins sept semaines environ après le moment présumé de l'infection maternelle et après 21 semaines de grossesse ;
- la proposition d'inscription de la mesure de la charge virale CMV dans les urines et la salive du nouveau-né, sous réserve de préciser que le prélèvement doit être réalisé dans les trois premières semaines de vie, le délai de dix jours proposé par l'UNCAM étant considéré comme trop restrictif ;
- la proposition de suppression de la LAP **dans le cadre de la grossesse** de la recherche isolée des IgG anti-CMV, sous réserve de maintenir son inscription dans le contexte du diagnostic tardif (rétrospectif) d'infection congénitale à CMV ;
- la proposition de suppression de la LAP dans le cadre de la grossesse de la culture cellulaire orientée du CMV.

Annexe 1. Caractère tératogène du ROVALCYTE® (valganciclovir) : extraits du RCP (dernière actualisation : novembre 2014)

« Avant l'initiation du traitement par le valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles. Rovalcyte® doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers. Il est également probable que Rovalcyte® provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. (...) Rovalcyte® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient le risque tératogène potentiel pour l'enfant ».

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2014 (18)

Annexe 2. Recherche documentaire

Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française.

Le tableau ci-dessous présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

Type d'étude/sujet		Période de recherche
Termes utilisés		
Cytomegalovirus		Pas de limite - 08/2015
Etape 1	cytomegalovirus infections/congenital/de OR ((cytomegalovirus infections/de OR (cytomegalovirus OR CMV)/ti) AND ((pregnancy OR pregnancy complications, infectious OR infant, newborn OR infectious disease transmission, vertical)/de OR (pregnancy OR congenital OR newborn OR neonatal)/ti))	
ET		
Etape 2	(cytomegalovirus infections/diagnosis OR neonatal screening OR immunoglobulin OR immunoglobulin G OR immunoglobulin M OR polymerase chain reaction)/de OR (diagnos* OR screen* OR igG OR igM OR PCR)/ti,ab	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane Database syst rev/so OR review/ti OR review/pt	

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique

Sites Internet consultés

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : CMV, cytomégalovirus.

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMeF

Centre national référence cytomégalovirus

Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF

Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques - CEDIT

Haute Autorité de santé - HAS
Institut de Veille Sanitaire - InVS
Institut national de prévention et d'éducation pour la santé - INPES
Ministère en charge de la santé
Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF
Société française de biologie clinique - SFBC
Société française de gynécologie - SFG
Société française de médecine générale - SFMG
Société française de pédiatrie - SFP

Adelaide Health Technology Assessment - AHTA
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ
Alberta Heritage Foundation for Medical Research - AHFMR
American Academy of Family Physicians - AAFP
American Academy of Pediatrics - AAP
American College of Physicians - ACP
American Congress of Obstetricians and Gynecologists - ACOG
American Pediatric Association - APA
American Pediatric Society - APS
Australasian Society for Infectious Diseases - ASID
Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center
BMJ Clinical Evidence
British Association of Perinatal Medicine - BAPM
British Maternal and Fetal Medicine Society - BMFMS
California Technology Assessment Forum - CTAF
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH
Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC
Centers for Disease Control and Prevention - CDC
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE
Centre for Clinical Effectiveness - CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Practice Guidelines Portal - CPGP
CMA Infobase
CMV Action
Cochrane Library
Collège des médecins du Québec
College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA
Department of Health
Department of Health, Government of South Australia
European Congenital CMV Initiative - ECCI
European Foundation for the Care of Newborn Infants - EFCNI
Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC
Guidelines International Network - GIN
Health Services Technology Assessment Text - HSTAT
Horizon Scanning
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences - ICES
Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI
Medical Services Advisory Committee - MSAC
National Guideline Clearinghouse - NGC
National Health and Medical Research Council - NHMRC
National Health Services
National Health Services Scotland

National Horizon Scanning Centre - NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
National Institute of Allergy and Infectious Diseases - NIAID
National Institute on Deafness and Other Communication Disorders - NIDCD
National Institutes of Health - NIH
National Perinatal Association - NPA
New Zealand Guidelines Group - NZGG
New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA
New Zealand Maternal Fetal Medicine Network - NZMFMN
Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC
Paediatric Society of New Zealand
Perinatal Society of Australia and New Zealand - PSANZ
Perinatal Society of New Zealand - PSNZ
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG
Santé Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN
Singapore Ministry of Health
Société canadienne de pédiatrie
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada - SOGC
Toward Optimized Practice
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans Affairs Technology Assessment Program
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA
World Association of Perinatal Medicine - WAPM
World Health Organization - WHO

Annexe 3. Tableau de sélection des publications (critères méthodologiques)

Auteur	Date	Type	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
<i>Australasian Society for Infectious Diseases (ASID) (31)</i>	2014	Recommandation	Australie-NZ	<i>Management of perinatal infection.</i>	Aucune méthode décrite.	Non
Benoist <i>et al.</i> (11)	2013	Revue systématique	France	<i>Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection.</i>	Méthode décrite. Revue systématique , limite supérieure janvier 2012. Pas de gradation.	Oui
<i>CMV Action (32)</i>	2014	Recommandation	Royaume-Uni	<i>Evidence-based guidelines for managing congenital CMV in the UK.</i>	Aucune méthode décrite. Commentaire de recommandations.	Non
Ghandi <i>et al.</i> (8)	2010	Recommandation	Royaume-Uni	<i>Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach.</i>	Méthode bien décrite, gradation des niveaux de preuves et des recommandations ; limite supérieure septembre 2009. Revue systématique probable.	Oui
Kadambari <i>et al.</i> (7)	2011	Recommandation	Royaume-Uni	<i>Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV.</i>	Méthode décrite. Revue systématique (1990-mai 2011, bases et mots clés donnés). Il existe une gradation des recommandations mais limitée aux options de traitements du nouveau-né.	Oui
<i>Public Health England (PHE) (5)</i>	2015	Recommandation	Royaume-Uni	<i>CMV serology. UK Standards for Microbiology Investigations.</i>	Pas de méthode décrite mais la méthode est dite accréditée par le NICE . Or, l'accréditation par le NICE implique que les recommandations reposent sur une revue systématique de la littérature, et qu'elle sélectionne la littérature de plus haut niveau de preuve (les critères d'accréditation par le NICE sont disponibles sur le lien suivant : http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/accreditation/FAQ/Accreditation-user-guide.pdf) (33). Donc revue systématique probable.	Oui
<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (27)</i>	2010	Recommandation	Canada	<i>Cytomegalovirus Infection in Pregnancy.</i>	Méthode bien décrite, revue systématique (1966-2009), gradation des recommandations	Oui
<i>South Australia, Department of Health (34)</i>	2014	Recommandation	Australie-NZ	<i>Clinical practice guideline on cytomegalovirus in pregnancy.</i>	Aucune méthode décrite. Document reprenant les recommandations 2014 de l'ASID (cf. ci-dessus), donc à considérer comme un commentaire de recommandations.	Non

Auteur	Date	Type	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2)</i>	2015	Recommandation	Etats-Unis	<i>Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy.</i>	Méthode bien décrite. Revue systématique (janvier 1990 - mars 2015), bases de données consultées précisées, gradation des niveaux de preuve et des recommandations.	Oui
<i>World Association of Perinatal Medicine (WAPM) (3)</i>	2009	Recommandation	International	<i>Guidelines on CMV congenital infection.</i>	Pas de méthode décrite mais revue systématique probable.	Oui
Yinon <i>et al.</i> (1)	2010	Revue systématique	Canada	<i>Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy.</i>	Commentaire des recommandations de la SOGC 2010.	Non

Annexe 4. Système de gradation de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine en vigueur en 2010

Niveaux de preuve

Level 1	<i>Systematic review (SR) of randomized controlled trials (RCT), SR of prospective cohort studies, individual RCT, prospective cohort study with good follow-up</i>
Level 2	<i>SR of cohort studies, SR of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCT, individual cohort study, retrospective cohort study or poor follow-up, retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT</i>
Level 3	<i>SR of case-control studies, individual case-control study</i>
Level 4	<i>Case series</i>
Level 5	<i>Expert opinion without explicit critical appraisal</i>

Grades des recommandations

A	<i>Consistent level 1 studies</i>
B	<i>Consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies</i>
C	<i>Level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies</i>
D	<i>Level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level</i>

D'après Ghandi et al., 2010 (8)

Annexe 5. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Comparaisons avec les nomenclatures étrangères (en cours en juillet 2015)	19
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique.....	21
Tableau 3. Analyse des recommandations de bonnes pratiques et revues systématiques portant sur le diagnostic biologique de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV)	24
Figure 1. Méthode d'évaluation : processus de sélection documentaire	22

Références

1. Yinon Y, Farine D, Yudin M. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65(11):736-43.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin n° 151: cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;125(6):1510-25.
3. Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, *et al.* Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med* 2009;37(5):433-45.
4. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17(4):253-76.
5. Public Health England. UK Standards for Microbiology Investigations. Cytomegalovirus Serology. *Virology* 2015;28(3):1-21.
6. Institut de veille sanitaire. Rapport annuel d'activité. Centre National de Référence Des Cytomegalovirus. Année d'exercice 2013. Saint-Maurice: INVS; 2014.
7. Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev* 2011;87(11):723-8.
8. Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatr* 2010;99(4):509-15.
9. Alain S, Andouard D, Garnier F, Hantz S. Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Ref Gynecol Obstet* 2014;16:1-10.
10. Leruez-Ville M, Ville Y. Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1):683-90.
11. Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(4):203-14.
12. Mazeron MC, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. *Encycl Med Chir* 2009;(8-052-C-10).
13. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1285-93.
14. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Valaciclovir Arrow 500 mg, comprimé pelliculé sécable. Saint-Denis: ANSM; 2015.
15. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, *et al.* Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114(9):1113-21.
16. Kimberlin DW, Lin C-Y, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):16-25.
17. Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, *et al.* Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933-43.
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Rovalcyte 50 mg/ml, poudre pour solution buvable. Saint-Denis: ANSM; 2014. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0250225.htm>
19. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:96.
20. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/CMV_synth.pdf
21. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, *et al.* Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360(12):1191-9.
22. Griffiths PD, Stanton A, McCarrell E, Smith C, Osman M, Harber M, *et al.* Cytomegalovirus glycoprotein-B vaccine with MF59 adjuvant in transplant recipients: a phase 2 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9773):1256-63.
23. World Association of Perinatal Medicine, Matres Mundi International. Recommendations and guidelines for perinatal medicine. Barcelona: Matres Mundi; 2007. http://www.wapm.info/portals/0/recommendations_perinatal.pdf
24. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1793-7.
25. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW, Jr., Palmer AL, *et al.* Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010;303(14):1375-82.
26. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41(3):192-7.
27. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Yinon Y, Farine D, Yudin M, Gagnon R, Hudon L, *et al.* Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(4):348-54.
28. Avettand-Fenoel V, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M. Utilisation des tests virologiques pour le diagnostic, le pronostic et la surveillance des infections congénitales à cytomégalovirus. *Arch Pediatr* 2013;20(2):204-8.
29. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, *et al.* Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011;364(22):2111-8.
30. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95(6 Pt 1):881-8.
31. Australasian Society for Infectious Diseases. Management of Perinatal Infections. Sydney: ASID; 2014.

32. CMV Action. CMV: What support to expect. Evidence-based guidelines for managing congenital CMV in the UK : CMVaction; 2014.

33. National Institute for Health and Clinical Excellence. Process for accrediting guidance producers and recommendations for practice. A user guide for submission of information for accreditation. London: NICE; 2015. <http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/accreditation/FAQ/Accreditation-user-guide.pdf>

34. Australia Department of Health, South Australian Maternal & Neonatal Clinical Network. Cytomegalovirus. Policy. Clinical Guideline. Adelaide: SA Health; 2014. http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/931725804ee204ddb33bfd150ce4f37/Cytomegalovirus_Clinical+Guideline_final_Dec14.pdf?MOD=AJPERES

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Novembre 2015
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	L'UNCAM demande l'inscription à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) du test de mesure d'avidité des IgG anti-CMV et de la mesure de la charge virale du CMV par amplification génique (PCR) dans plusieurs types de prélèvements : liquide amniotique, et urines/salive du nouveau-né. L'UNCAM propose également de supprimer de la NABM l'acte de recherche isolée des IgG anti-CMV dans le contexte de la grossesse, ainsi que celui de la culture cellulaire orientée du CMV. L'objectif est d'établir si les données issues de l'analyse de la littérature synthétique sont cohérentes avec le contenu de la demande, et donc soutiennent cette demande, afin de proposer un avis pour l'inscription ou la suppression de la NABM des tests susmentionnés.
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, gynécologues-obstétriciens, pédiatres, médecins généralistes.
Demandeur	Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID). Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : novembre 2015
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Document d'accompagnement	Avis HAS (novembre 2015) disponible sur www.has-sante.fr

~

HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr