

CMV et grossesse : avis du Haut Conseil de la Santé Publique ne recommandant pas le dépistage systématique

Bruno Pozzetto

Membre de la Commission spécialisée

Maladies transmissibles et Maladies émergentes du HCSP

Professeur émérite en microbiologie de l'université de Saint-
Étienne

Conflits et liens d'intérêt

- Membre du Haut Conseil de la Santé Publique
- Aucun lien d'intérêt en rapport avec le sujet
- Déclaration annuelle d'intérêt pour participer aux activités du HCSP, de Santé publique France, de l'ANSM et de l'Agence de la Biomédecine
- Fiche transparence – santé publique disponible sur https://www.transparence.sante.gouv.fr/pages/infosbeneficiaires/?refine.id_beneficiaire=138800

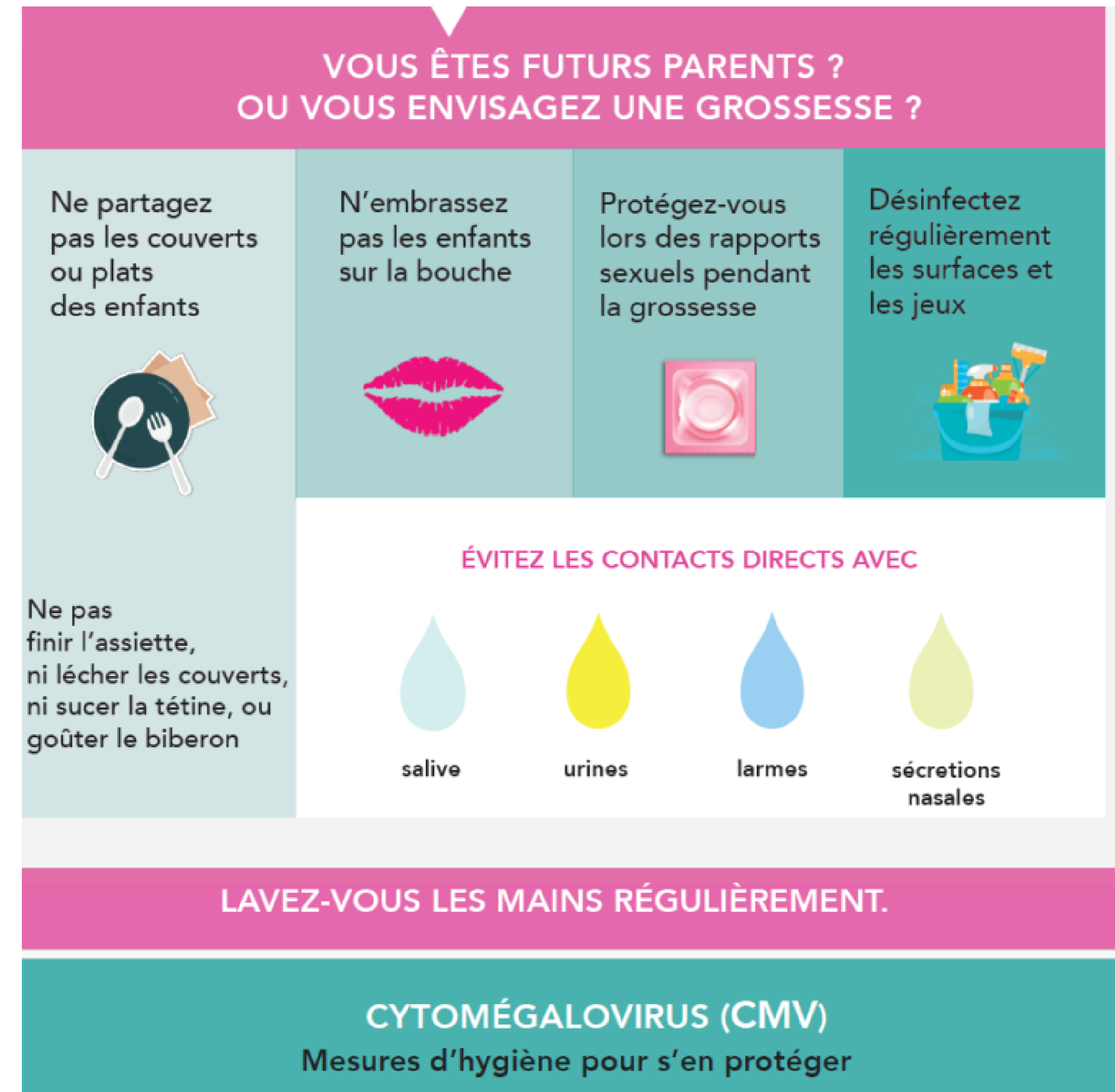
Critères a priori pour un programme de dépistage (OMS, HAS et Public Health England)

- Problématique importante de santé publique
- Prévention primaire bien maîtrisée
- Disponibilité de tests de dépistage et de confirmation fiables et performants
- Disponibilité d'un traitement sûr et efficace
- Compatibilité d'une intervention précoce dans le calendrier de la grossesse
- Acceptabilité de la part des femmes et des couples
- Acceptabilité de la part des professionnels et du système de santé
- Balance bénéfices-risques favorable du dépistage systématique

- Les infections congénitales à CMV concernent entre 0,2 et 0,4 % des nouveau-nés. Seulement 50% sont liées à une primo-infection qui pourrait faire l'objet d'un dépistage,
- La plupart de ces infections sont asymptomatiques. (90%),
- Les séquelles concerneraient :
 - 1 à 6 pour 100 000 nouveau-nés pour les séquelles graves (soit environ 22 à 68 enfants en France chaque année)
 - 24 à 76 pour 100 000 enfants pour les séquelles légères ou modérées (soit 188 à 611 enfants en France)
- **Les surdités liées au CMV congénital représentent 5 à 6 % des surdités d'origines congénitales.** La majorité des surdités néonatales sont d'origine génétique, les autres causes sont périnatales (anoxie) ou inconnues. .
- **Au niveau individuel, l'infection congénitale par le CMV peut être grave,** du fait des séquelles possibles, en particulier des atteintes neurosensorielles (déficience mentale, anomalies vestibulaires et surdité essentiellement).
- **Au niveau populationnel, en revanche, les conséquences de l'infection sont rares en France et dans les pays d'Europe de l'Ouest (entre 1 et 6 séquelles graves/100 000 nouveau-nés).** Probablement du fait du renforcement des efforts d'information sur les mesures d'hygiène générale, notamment pendant la grossesse, l'incidence des primo-infections maternelles et de la séroprévalence semble diminuer.
- **En termes de santé publique, l'impact de l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais les conséquences de l'infection par le CMV sont modestes à l'échelle populationnelle en termes de nombre.**
- Des cohortes représentatives avec un groupe comparateur sont nécessaires afin de documenter les conséquences attribuables à l'infection congénitale par le CMV.

Prévention primaire bien maîtrisée

- Pas de vaccination recommandée à l'heure actuelle mais nombreux essais en cours avec résultats prometteurs
- Importance des mesures d'hygiène pour la prévention de la PI à CMV chez les jeunes femmes à risque (sur lesquelles avait beaucoup insisté le précédent avis du HCSP daté de 2018)
- Peu d'efforts de santé publique mis en œuvre pour faire connaître largement ces mesures de prévention

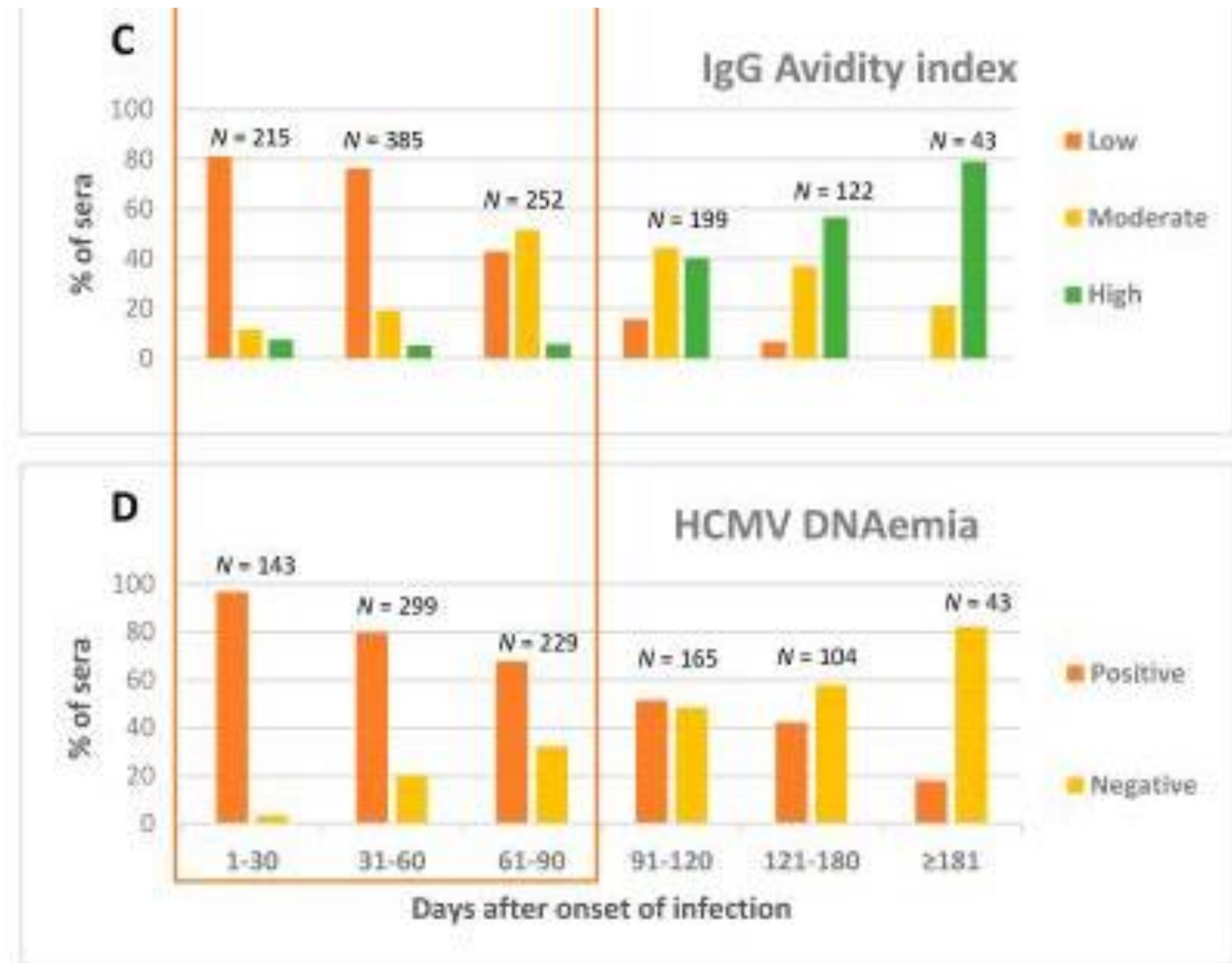
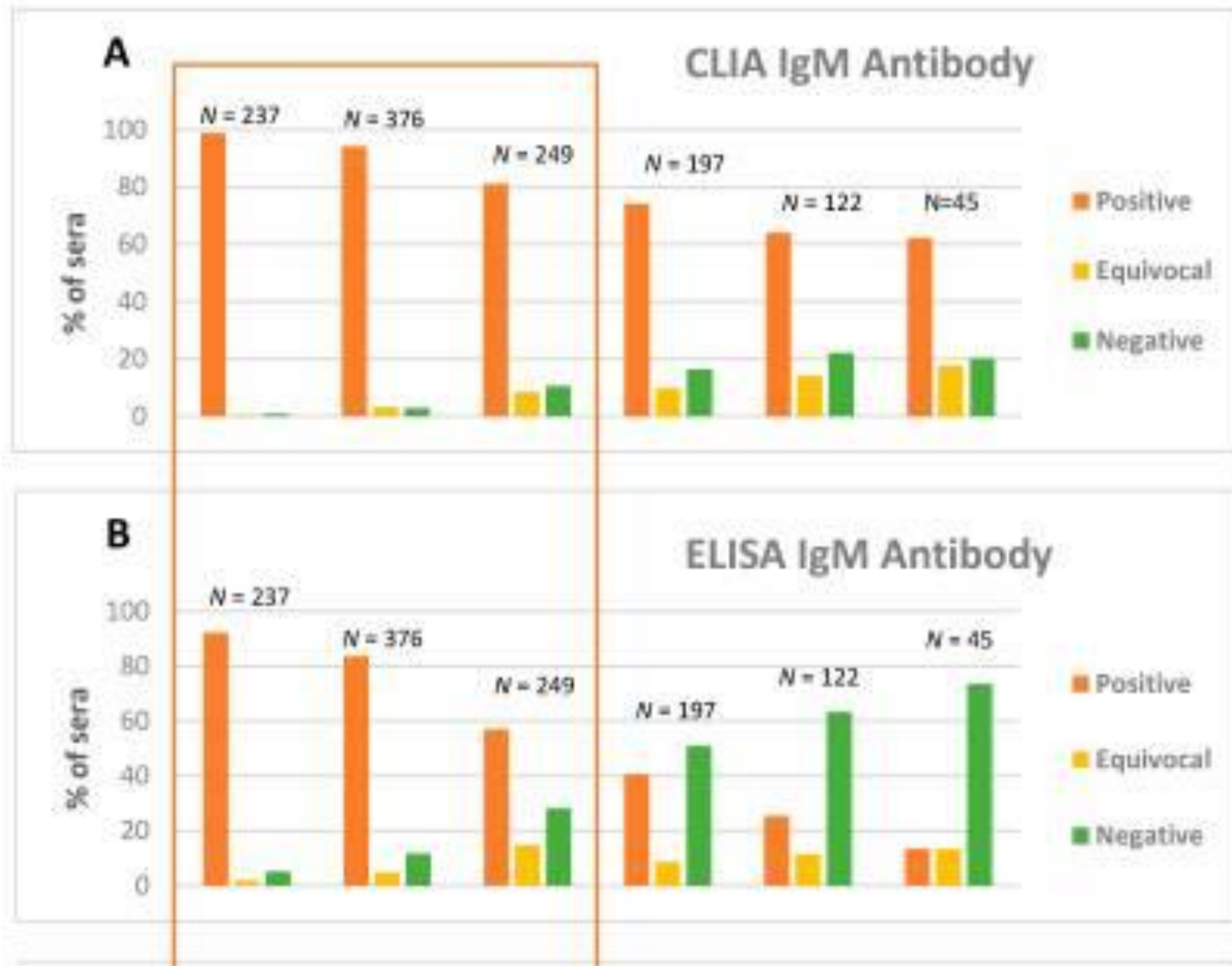


Disponibilité de tests de dépistage et de confirmation fiables et performants

- Le diagnostic primaire repose sur la détection d'anticorps anti-CMV de classes IgM et IgG et sur la mesure de l'avidité des anticorps si ces 2 tests sont positifs.
 - Même si ces tests ont en général de bonnes performances, ils présentent des limites :
 - les tests IgG présentent les meilleures performances, même si les tests faiblement positifs peuvent correspondre à des faux-positifs ;
 - les tests IgM sont fréquemment faussement positifs, ce qui nécessitent la confirmation systématique par des tests d'avidité ;
 - les tests d'avidité sont mal standardisés ; il existe des avidités élevées et pourtant un risque de transmission virale ou à l'inverse des avidités faibles sans IgM, avec dans les deux le risque de passer à côté d'une PI ; il n'est pas rare d'avoir des résultats ininterprétables ;
 - En cas de résultats douteux ou positifs, il faut recourir à une amniocentèses, et tout cela dans un délai contraint,
- ⇒ Complexité des algorithmes nécessitant des biologistes et des cliniciens experts.
- ⇒ Nécessité de bien choisir les réactifs pour éviter au maximum les défauts de sensibilité ou de spécificité.
- ⇒ Ce qui n'est pas un problème pour un laboratoire expert peut être très complexe à l'échelle d'un dépistage fait à l'échelle nationale,

Disponibilité de tests de dépistage et de confirmation fiables et performants

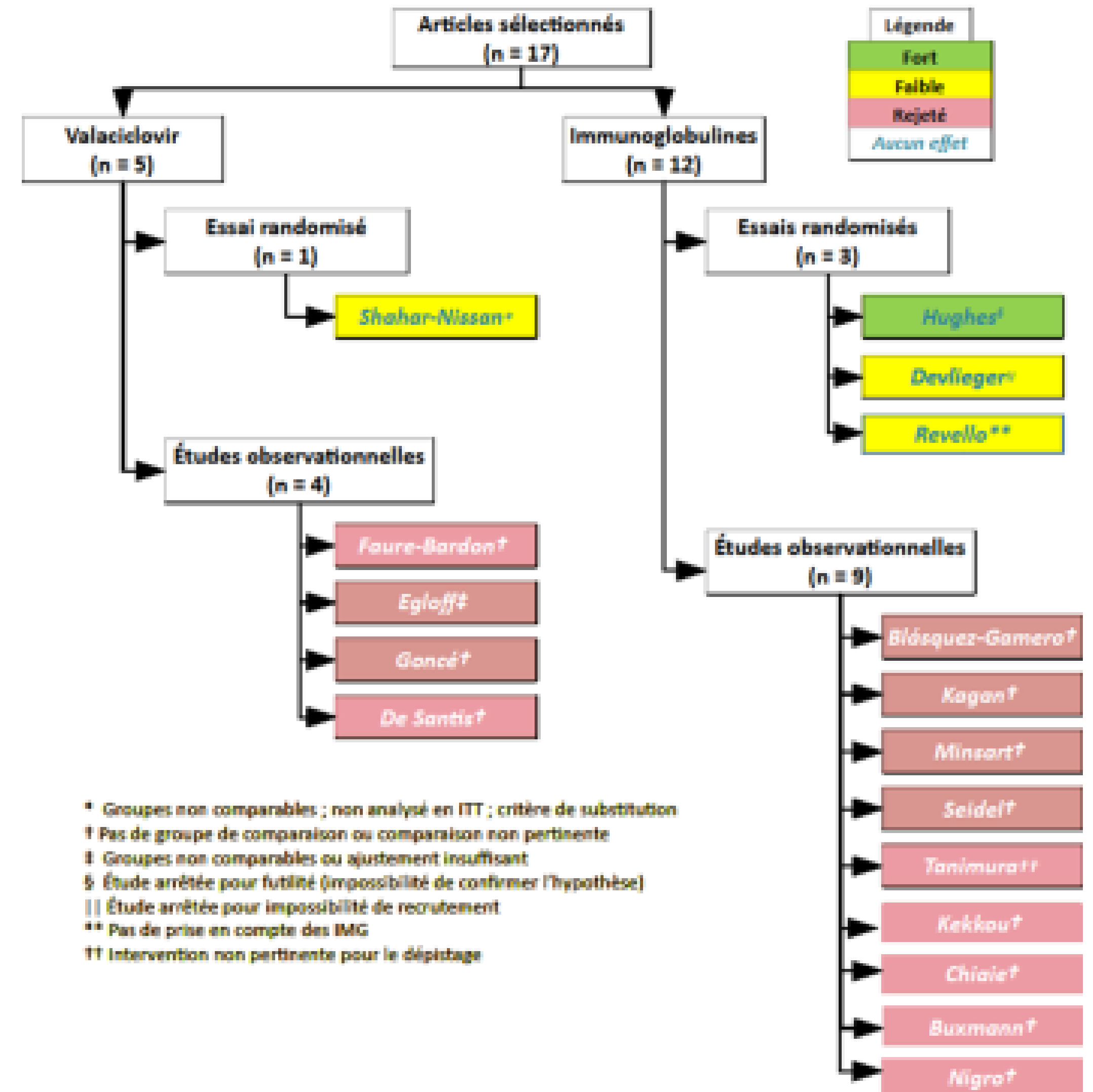
Sérologie IgM anti-cytomégalovirus humain (HCMV) par chimioluminescence (CLIA) (A) et par ELISA (B), index d'avidité des IgG anti-CMV (C), et ADNémie HCMV (D) obtenu sur des sérums successifs et sur du sang frais, à partir de 465 femmes enceintes présentant un profil bien établi de primo-infection à CMV, au cours de 6 premiers mois de la grossesse (d'après Sarasini et, 2021, Diagnostics).



Disponibilité d'un traitement sûr et efficace

- Deux pistes thérapeutiques pour traiter les femmes en cours de PI à CMV en début de grossesse :

- Gammaglobulines hyper-immunes : études randomisées (1) ou observationnelles non concluantes
- Valaciclovir par voie orale à haute dose (8g/j) : 4 études observationnelles de faible valeur méthodologique et 1 seule étude randomisée qui a justifié la nouvelle saisine du HCSP
- Shahar-Nissan et al, Lancet, 2020 : résultats
 - 100 femmes incluses mais 90 analysées dans chaque groupe
 - 4 transmissions sur 45 dans groupe traité
 - 14 transmissions sur 45 dans groupe contrôle
 - OR à 0,29 (0,09-0,90) ; $p < 0,05$
- Shahar-Nissan et al, Lancet, 2020 : limites de l'étude
 - l'étude montre une baisse de la transmission mais pas des séquelles chez les enfants ;
 - toutes les issues de grossesse n'ont pas été prises en compte ;
 - les modalités d'inclusion ne sont pas clairement décrites ;
 - les définitions de PI à CMV ne sont pas homogènes ;
 - absence d'informations sur l'analyse en intention de traiter ;
 - comparabilité des groupes de randomisation non précisé ;
 - sécurité à long terme de ce traitement chez les foetus ?
 - 5 ans après sa publication, pas de nouvelles données publiées sur les séquelles à long terme et la toxicité ;



Compatibilité d'une intervention précoce dans le calendrier de la grossesse

- On doit pouvoir disposer d'un temps suffisant entre le diagnostic de PI à CMV et la mise en œuvre du traitement .
- La plupart des PI sont asymptomatiques.
- Les anticorps de classe IgM apparaissent 3 à 5 jours après le début des signes et disparaissent en 4 à 18 semaines mais peuvent persister beaucoup plus longtemps.
- Les anticorps de classe IgG apparaissent 5 à 7 jours après le début des signes et persistent toute la vie.
- En théorie, la PI devrait pouvoir être détectée avant 13 semaines de grossesse pour permettre au moins 7 semaines de traitement. Au delà de cette période, l'intérêt du traitement est beaucoup moindre. Il conviendrait donc d'initier le traitement au plus tard 8 semaines après le début de l'infection.
- En pratique, le temps nécessaire pour inclure :
 - la première consultation,
 - le dépistage de la PI et sa confirmation
 - et la programmation d'une consultation spécialisée incluant une amniocentèse et son résultat rend peu vraisemblable un début de traitement avant 3-5 semaines post PI.
- **Au total, la fenêtre de mise en place du traitement est très courte et peu compatible avec notre système de santé à l'échelle nationale.**

Acceptabilité de la part des femmes et des couples

- Acceptabilité faiblement documentée à l'échelle d'un dépistage national.
- Si le test initial (sérologie) est bien accepté et facile à réaliser, un tiers des femmes est perdu de vue.
- Plusieurs organisations de patientes interrogées par le HCSP sont opposées à un dépistage si le bénéfice n'est pas clairement démontré (efficacité du traitement à prévenir les surdités, innocuité du traitement à long terme ...).
- L'anxiété générée par la découverte d'une sérologie positive associée à un risque malformatif risque de générer une demande accrue d'IMG non justifiées.
- Ce risque est à mettre en regard de la complexité des algorithmes qui sont proposés (voir critère précédent sur la difficulté de respecter un timing adapté à la mise en œuvre du traitement).

Acceptabilité de la part des professionnels et du système de santé

- Absence d'études de grande taille, à l'échelle d'une région par exemple, démontrant la faisabilité et l'efficacité d'un programme de dépistage systématique.
- Etudes internationales montrant l'absence de bénéfice coût-efficacité en relation avec le faible nombre de cas justifiant l'intervention en tenant compte des difficultés organisationnelles à promouvoir un tel programme à l'échelle nationale (au moment du rendu du rapport fin 2023, aucun pays n'avait encore recommandé un tel programme).
- Réticences de nombreux professionnels à recommander un programme très complexe à développer à l'échelle nationale :
 - visites supplémentaires,
 - interprétation correcte des tests par les biologistes, les imageurs et les médecins
 - réalisation et interprétation de résultats d'aminocentèse,
 - prise de décisions difficiles sous l'angle éthique compte tenu des incertitudes sur l'efficacité des moyens proposés
- Risque de grandes disparités entre les régions, les zones fortement pourvues en médecins et les déserts médicaux, les secteurs urbains et les secteurs ruraux, etc

Conclusion : balance bénéfice–risque

- Au bénéfice d'un programme de dépistage systématique national :
 - test sérologique initial facile à mettre en œuvre
 - une seule étude randomisée montrant une réduction du risque de transmission du virus par traitement par valaciclovir à haute dose (mais sans évaluation du bénéfice pour l'enfant à naître et du risque du traitement à moyen-long terme)
- A l'encontre de la mise en place d'un tel programme :
 - limites majeures pointées par le HCSP à propos de l'étude précédente
 - complexité des algorithmes proposés, sans doute bien adaptés à des centres spécialisés mais très difficiles à recommander dans le cadre d'une pratique systématique à l'échelle nationale
 - fiabilité très relative des outils proposés pour ce dépistage dans l'état actuel des connaissances
 - absence de preuves scientifiques de l'efficacité des interventions proposées
 - anxiété chez les femmes enceintes et inégalités générées par les insuffisances actuelles du système de santé

Propositions et perspectives d'avenir

- Dépistage systématique non adapté dans l'état actuel des connaissances
- Nécessité de poursuivre des essais cliniques multicentriques pour proposer des solutions plus réalistes et valider les algorithmes à grande échelle
- Développement volontaristes des mesures destinées à la prévention primaire dont l'efficacité est démontrée
- Investissement sur des programmes de vaccination prophylactique très en amont de la vie sexuelle (sur le modèle de l'infection HPV) dont l'aboutissement est peut-être proche
- Mise au point de tests de screening plus adaptés et peu invasifs (par exemple, dépistage viral par des techniques ultra-sensibles à partir de cellules fœtales infectées présentes dans le sang maternel)

Pour en savoir plus ...

- Billette de Villemeur et al., eClinical Medicine, eClinicalMedicine, 2024; 78: 102941.
- Haut Conseil de la Santé Publique. Dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus pendant la grossesse. Décembre 2023. Rapport de 265 pages.
- Haut Conseil de la Santé Publique. La prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. Rapport du HCSP. Paris: Mai 2018, <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=700>.

Current evidence gaps to support systematic cytomegalovirus screening in pregnancy

Agathe Billette de Villemeur,^a Bruno Hoen,^{a,b} Eric Billaud,^c Philippe Deruelle,^d Karine Goueslard,^e Virginie Halley des Fontaines,^a Philippe Minodier,^f Bertrand Parent,^{g,k} Bruno Pozzetto,^{h,l} Matthieu Revest,^{i,m} and Louis-Rachid Salmi^{j,n,*}

^aHaut Conseil de Santé Publique, Paris F-75000, France

^bÉcole de santé publique—UMR 1319 INSPIRE, Université de Lorraine, Nancy, France

^cServices de Maladies Infectieuses, CHU de Nantes, Nantes 44000, France

^dService de Gynécologie-obstétrique, CHU de Montpellier, Montpellier 34000, France

^eDepartment of Clinical Research and Innovation (DRCI), Clinical Research Unit Methodological Support Network (USMR), University Hospital, Dijon, France

^fUrgences Enfants, CHU Nord, Chemin des Bourrelly, Marseille 13015, France

^gEHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique), Rennes 35000, France

^hService des agents Infectieux et d'hygiène – Hôpital Nord - Centre hospitalier Universitaire (CHU) de Saint-Étienne, Saint-Etienne, France

ⁱService des Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes, Rennes Cedex 35033, France

^jUniv. Bordeaux, ISPED, Centre INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Bordeaux F-33000, France

^kUniv Rennes, EHESP, CNRS, Inserm, Arènes-UMR 6051, RSMS-U 1309, Rennes, France

^lGroupe sur l'immunité des muqueuses et agents pathogènes (Gimap) – Centre International de Recherche en Infectiologie (Ciri) – Université Claude-Bernard-Lyon-1 – Institut National de la santé et de la Recherche médicale (Inserm) U1111 – Unité mixte de Recherche 5308 – Centre National de la Recherche scientifique (CNRS) – École Normale supérieure de Lyon – Université Jean-Monnet de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

^mUMR_1230 BRM (Bacterial RNAs and Medicine), Inserm, Université de Rennes, France

ⁿINSERM, ISPED, Centre INSERM U1219, Bordeaux Population Health, Bordeaux F-33000, France

Summary



eClinicalMedicine