



**Université de Limoges
Faculté de Médecine**

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement
le 19 octobre 2017
par

Audrey HERMELLIN, MARCHETTI

née le 26 février 1989, à Digne-les-Bains

**Séroprévalence de l'infection à cytomegalovirus et
infections congénitales en métropole et dans les
départements d'outre-mer**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Yves AUBARD.....Président
Mme le Professeur Sylvie ROGEZ..... Juge
M. le Professeur Jean-François FAUCHER.....Juge
M. le Docteur Bernard BOUTEILLE..... Juge
M. le Docteur Sébastien HANTZ.....Directeur de Thèse

Université de Limoges

Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 19 octobre 2017

par

Audrey HERMELLIN, MARCHETTI

née le 26 février 1989, à Digne-les-Bains

**Séroprévalence de l'infection à cytomégalovirus et
infections congénitales en métropole et dans les
départements d'outre-mer**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Yves AUBARD..... Président
Mme le Professeur Sylvie ROGEZ..... Juge
M. le Professeur Jean-François FAUCHER..... Juge
M. le Docteur Bernard BOUTEILLE..... Juge
M. le Docteur Sébastien HANTZ..... Directeur de Thèse

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2016

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENERELOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<u>P.R.A.G.</u>	
GAUTIER Sylvie	ANGLAIS

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel
DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

MERLE Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2017

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1er novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENEREOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE

COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE

PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1er mai 2014 au 31 octobre 2018)

Remerciements

A Monsieur le Professeur Yves Aubard, de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François Faucher, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez immédiatement porté à mon sujet. Croyez-en mes plus sincères remerciements.

A Madame le Professeur Sylvie Rogez, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Monsieur le Docteur Bernard Bouteille, vous avez si gentiment accepté de participer au jury. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur Le Docteur Sébastien Hantz, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te remercie pour ta gentillesse, ta patience et tes conseils. Cela a été un réel plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Professeur Sophie Alain, je vous remercie pour vos précieux conseils. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Madame le Professeur Marie-Cécile Ploy, chef de service et à l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU de Limoges. Je vous suis très reconnaissante pour votre accueil et pour la qualité de votre enseignement pendant ces trois semestres que j'ai passé parmi vous.

Je remercie tout particulièrement Christian et Fabien pour leur disponibilité et leur patience face à mes innombrables questions. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés.

Aux techniciennes du secteur de sérologie sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

A Madame le Docteur Sandrine Picot, chef de service et à l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Parasitologie du CHU de La Réunion à St Pierre pour l'accès à leur collection biologique. Je remercie tout particulièrement Marie-Andrée et Florelle pour leur accueil chaleureux.

A Monsieur François Dalmay pour son aide en statistiques et pour sa disponibilité.

A Monsieur Eric Nobile (Abbott Diagnostics) pour l'aide matérielle apportée à la réalisation de cette étude.

A Jérôme, tu as été toujours présent pour me soutenir et m'encourager merci pour ton écoute et ta disponibilité dans mes nombreux moments de doute.

A ma famille et à ma belle-famille.

A mon grand-père.

A Marie-Fleur, Camille et Jess, merci pour votre amitié et votre soutien infailible.

A Marc, Raphaël, Pierre, Guillaume et à mes anciens co-internes pour tous ces bons souvenirs.

A Justin, l'amour de ma vie, merci d'être là.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat:

«**Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France**»

disponible en ligne: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations.....	18
Introduction.....	19
I. Objectif de l'étude.....	29
II. Matériels et méthodes.....	30
II.1. Étude de séroprévalence	30
II.1.1. Métropole	30
a. Population générale	30
b. Patientes enceintes de l' Hôpital Mère-Enfant (HME).....	32
II.1.2. DOM	33
a. Population de l'île de La Réunion	33
b. Population de la Guadeloupe	34
II.2. Étude des facteurs de risque de séropositivité CMV et des cas de séroconversion CMV pendant la grossesse	35
II.2.1. Sélection de nos 3 groupes de population.....	35
a. Facteurs d'association à une séroconversion CMV pendant la grossesse	36
b. Facteurs d'association à une séropositivité CMV.....	36
II.2.2. Étude de l'évolution des cas de séroconversion.....	36
II.3. Méthodes statistiques.....	37
II.3.1. Méthode statistique utilisée pour l'analyse de l'étude de séroprévalence.....	37
II.3.2. Méthode statistique utilisée pour l'analyse des bases de données (Cas vs Témoins) et (Séropositifs vs Témoins).....	38
III. Résultats.....	39
III.1. Étude de séroprévalence	39
III.1.1. En métropole	39
a. Population générale	39
b. Patientes enceintes de l'Hôpital Mère-Enfant (HME).....	45
III.1.2. DOM.....	47
a. Population de l'île de La Réunion	47
b. Population de la Guadeloupe.....	49
III.2. Étude des facteurs de risque de séropositivité CMV et des cas de séroconversion CMV pendant la grossesse	50
III.2.1. Facteurs d'association à une séroconversion pendant la grossesse.....	50
III.2.2. Facteurs d'association à une séropositivité CMV.....	52
III.2.3. Étude de l'évolution des cas de séroconversion pendant la grossesse	54
Discussion	57
Conclusion.....	62
Références bibliographiques.....	64
Serment d'Hippocrate.....	69

Table des illustrations

Figure 1 : Séroprévalence mondiale du cytomegalovirus chez les femmes en âge de procréer et prévalence des infections congénitales à CMV.....	20
Figure 2 : Physiopathologie de l'infection à cytomegalovirus.....	21
Figure 3 : Transmission materno-foetale de l'infection à cytomegalovirus.....	24
Figure 4 : Interprétation de la sérologie cytomegalovirus chez le sujet immunocompétent. .	25
Figure 5 : Les territoires de santé, La Réunion	33
Figure 6 : Séroprévalence CMV (en pourcentage) chez les enfants et adolescents à Limoges, par âge et sexe (garçons à gauche, filles à droite).....	41
Figure 7 : Séroprévalence CMV (en pourcentage) chez les plus de 65 ans à Limoges, par âge et sexe.....	43
Figure 8 : Dispersion des intervalles de confiance des résultats de séroprévalence (en %) en population générale.....	44
Figure 9 : Séroprévalence du CMV (en pourcentage) chez les femmes enceintes de la base de données Glims de 2009 à 2015.....	45
Figure 10 : Dispersion des intervalles de confiance des résultats de séroprévalence des femmes enceintes de la base de données Glims de 2009 à 2015.....	46
Figure 11 : Analyse multivariée ajustée sur le lieu de résidence: les facteurs associés à une séroconversion CMV pendant la grossesse.....	51
Figure 12 : Analyse multivariée: les facteurs associés à une séropositivité CMV.....	53

Table des tableaux

Tableau 1 : Signes cliniques associés à l'infection à CMV chez le sujet immunocompétent.	22
Tableau 2 : Signes biologiques non spécifiques au cours des infections CMV.....	23
Tableau 3 : Principales complications de l'infection à CMV chez le sujet immunodéprimé....	23
Tableau 4 : Caractéristiques des tests CMV utilisés dans nos études de séroprévalence.....	31
Tableau 5 : Comparaison de la population pédiatrique par rapport à la population en Limousin (données Insee 2013) par sexe et âge.....	39
Tableau 6 : Séroprévalence du CMV chez les 1–17 ans par âge et par sexe, Limoges 2008-2015.....	40
Tableau 7 : Comparaison de la population de plus de 65 ans par rapport à la population en Limousin en 2013 (données Insee) par sexe et âge.....	42
Tableau 8 : Séroprévalence du CMV chez les plus de 65 ans par âge et par sexe, Limoges 2008-2015.....	43
Tableau 9 : Séroprévalence du CMV en population générale hors contexte infectieux.....	44
Tableau 10 : Séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes de la base de données du laboratoire (Glims) de 2009 à 2015.....	45
Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon réunionnais	47
Tableau 12 : Séroprévalence du cytomegalovirus (CMV) selon l'âge (n=371), La Réunion ..	47
Tableau 13 : Séroprévalence du cytomegalovirus (CMV) selon le sexe.....	48
Tableau 14 : Séroprévalence du cytomegalovirus (CMV) selon la localisation.....	48
Tableau 15 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon guadeloupéen	49
Tableau 16 : Séroprévalence du cytomegalovirus (CMV) globale et selon le sexe, La Guadeloupe	49
Tableau 17 : Recherche de facteurs d'association chez les cas.....	50
Tableau 18 : Analyse univariée : recherche de facteurs d'association de séropositivité CMV	52
Tableau 19 : Circonstances de découverte d'une primo-infection CMV pendant la grossesse chez les 28 cas de séroconversion CMV (MAP: menace d'accouchement prématuré, RCIU: Retard de croissance intra-utérin).....	54
Tableau 20 : Caractéristiques des cas d'infections congénitales.....	55

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique

ANAES: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARS: Agence régionale de santé

CMV: Cytomégalovirus

CMVH: Cytomégalovirus humain

CNR: Centre national de référence

CPDPN: Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal

DOM: Département d'outre-mer

EIA: *Enzyme Immuno Assay*

EME: Etat de mort encéphalique

HME: Hôpital Mère-Enfant

Ig: Immunoglobulines

IgG: Immunoglobulines de type G

IgM: Immunoglobulines de type M

IMG: interruption médicalisée de grossesse

MAP: Menace d'accouchement prématuré

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PCS: Professions et catégories socioprofessionnelles

RCIU: Retard de croissance intra-utérin

SIDA: Syndrome d'Immunodéficience acquise

WHO International standard: *World Health Organization* International Standard

Introduction

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus enveloppé à ADN double brin linéaire, à capsidie icosaédrique appartenant à la famille des Herpesviridae; sous-famille des *βHerpesvirinae*. Spécifique d'espèce, le cytomégalovirus humain (CMVH) n'infecte que l'homme. Il est responsable d'infections répandues dans le monde entier. Après la primo-infection, il persiste à vie sous forme latente chez les sujets infectés, source potentielle de réactivation, pouvant alors conduire à de nouvelles transmissions. Majoritairement asymptomatique chez l'immunocompétent, l'infection à CMV est source de complications chez les immunodéprimés et à l'origine de la première cause d'infections congénitales d'origine virale pour lesquelles les stratégies de prise en charge varient grandement en fonction des centres. Cependant, de nombreuses inconnues persistent quant aux facteurs de risque de transmission selon les régions géographiques. Il apparaît donc essentiel de faire le point sur la séroprévalence du CMV, notamment dans les départements d'outre-mer, pour lesquels aucune donnée n'est disponible à ce jour.

1-Épidémiologie

Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année, sans recrudescence saisonnière. La séroprévalence de l'infection à CMV est fonction de l'âge et est corrélée avec le niveau socio-économique et l'origine ethnique. Dans les pays à niveau socioéconomique élevé, la séroprévalence du CMV est basse (<20%) chez l'enfant pour atteindre des valeurs de l'ordre de 50% chez les jeunes adultes et de 80% dans la population âgée (1). Plus de 50% des femmes en âge de procréer sont séronégatives dans les pays industrialisés (Figure 1). En 2010, la séroprévalence chez les femmes françaises de 15 à 49 ans était évaluée à 45,6% (2). En comparaison dans les pays en voie de développement, l'acquisition du CMV se fait précocement dans la vie par l'allaitement et du fait d'une promiscuité plus importante. Le pourcentage d'adultes ayant des anticorps vis-à-vis du CMV atteint 90 à 100% dans certaines régions du monde (3).

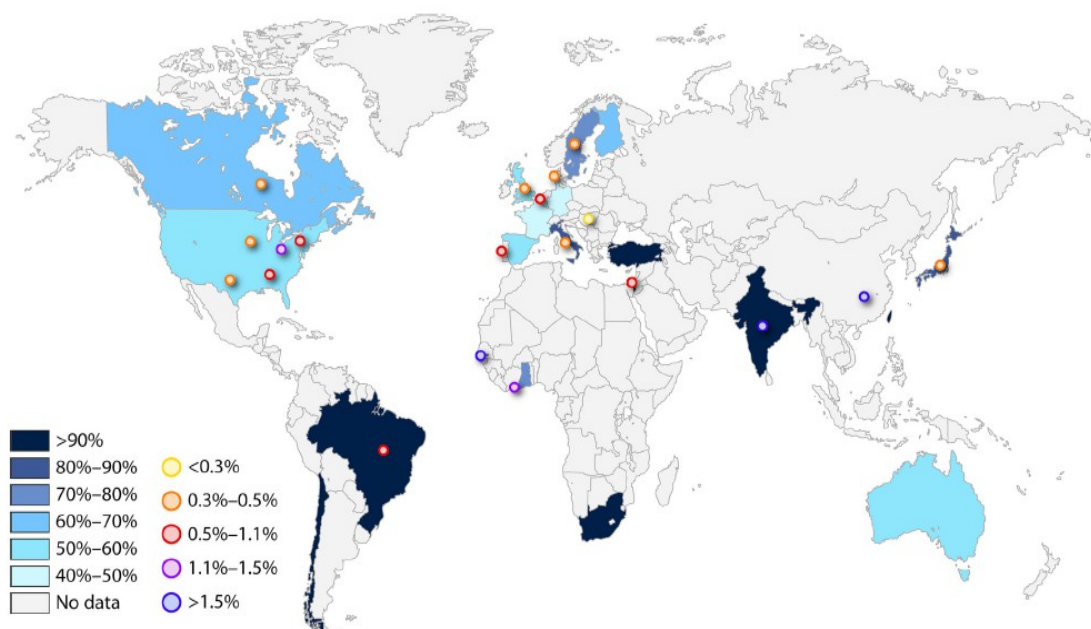


Figure 1 : Séroprévalence mondiale du cytomégalovirus chez les femmes en âge de procréer et prévalence des infections congénitales à CMV

Source: Manicklal et al; 2013 (4)

2- Transmission

La transmission de l'infection nécessite un contact étroit entre individus du fait de la fragilité du virus dans le milieu extérieur. L'excrétion salivaire du CMV est un facteur important de la transmission interhumaine du virus. Le taux annuel de séroconversion augmente avec la parité. Approximativement, 1% des femmes séronégatives en début de grossesses sont séropositives au moment de l'accouchement. Ces femmes s'infectent majoritairement au contact de jeunes enfants qui excrètent du virus dans la salive et les urines. La transmission par l'intermédiaire de la salive est très fréquente dans les collectivités d'enfants. Les parents, le personnel de crèche ou des services de pédiatrie sont particulièrement exposés au risque d'infection (5). La transmission sexuelle du CMV est la voie de transmission prédominante chez les adultes. Le virus peut être fréquemment retrouvé au niveau du col utérin, des sécrétions cervicovaginales et du sperme.

3- Physiopathologie

Lors de la primo-infection, on peut mettre en évidence une virémie résultant essentiellement de la réplication du virus dans les cellules endothéliales. A partir des cellules endothéliales, le virus est transmis aux monocytes et aux polynucléaires entraînant la dissémination de l'infection. Cette infection généralisée se traduit par une excrétion du virus dans les différents liquides biologiques: salive, urines, larmes, sécrétions respiratoires, sécrétions génitales, lait.

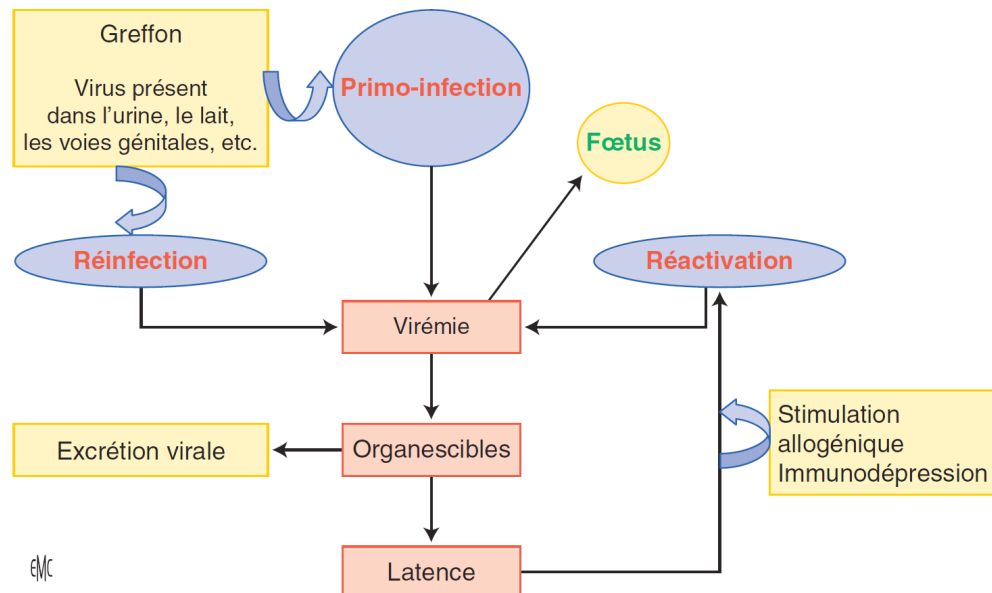


Figure 2 : Physiopathologie de l'infection à cytomégalovirus

Source :(6)

Suite à la primo-infection, le virus persiste à l'état latent dans l'organisme pendant toute la vie de l'individu. Les mécanismes moléculaires d'établissement et de maintien de la latence et ceux de la réactivation restent incomplètement compris à ce jour. Le virus se réactive périodiquement chez le sujet immunocompétent, ce qui conduit à des épisodes d'excrétion intermittente de virus, sources potentielles de transmission du virus, d'autant que ces réactivations sont le plus souvent asymptomatiques (Figure 2).

Le système immunitaire joue un rôle complexe: il contrôle l'état de latence, comme en témoigne la fréquence des réactivations chez les sujets immunodéprimés, qui sont plus fréquemment symptomatiques et peuvent conduire à une maladie à CMV.

4- Manifestations cliniques

- Adulte et enfant immunocompétents

Le tropisme cellulaire du virus chez son hôte infecté est très large, ce qui contribue à la diversité des atteintes cliniques. Chez l'adulte et l'enfant immunocompétent, la primo-infection à CMV reste le plus souvent asymptomatique. La forme typique observée dans environ 10% des cas se manifeste par une fièvre prolongée accompagnée d'un syndrome mononucléosique. Les signes cliniques et biologiques au cours des infections à CMV sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Complications	Fréquence (%)
Asthénie	79
Fièvre > 39°C	76
Céphalées	51
Myalgies	46
Sueurs	40
Frissons	40
Splénomégalie	36
Adénopathies	21
Toux	21
Douleurs abdominales	21
Pharyngite	14
Diarrhée	9
Hépatomégalie	7
Rash	6
Amaigrissement > 10 %	5
Ictère	2

Tableau 1 : Signes cliniques associés à l'infection à CMV chez le sujet immunocompétent

Source : d'après (7)

Signes biologiques	Fréquence (%)
Lymphocytes activés	98
TGO > N	85
TGP > N	85
LDH > N	81
VS > 10 mm	69
CRP > 5 mg/l	67
Phosphatases alcalines > N	38
Hémoglobine < 12 g/dl	26
Bilirubine totale > N	18
Plaquettes < 100 000	2

TGO: transaminase glutamique oxaloacétique; TGP: transaminase glutamique pyruvique; LDH: lactodéshydrogénase; VS: vitesse de sédimentation; CRP: protéine c réactive.

Tableau 2 : Signes biologiques non spécifiques au cours des infections CMV

Source : d'après (7)

Les complications (pneumopathie, hépatite, encéphalite, etc.) sont exceptionnelles. L'atteinte hépatique qui se traduit par une élévation des transaminases reste en général asymptomatique. L'infection latente ne s'accompagne d'aucun signe clinique et les réactivations restent asymptomatiques chez le sujet immunocompétent.

- Sujet immunodéprimé

Chez les sujets immunodéprimés (transplantés, SIDA), les infections à CMV sont le plus souvent symptomatiques avec un tableau clinique évocateur associant fièvre, malaise, algies, neutropénie, mononucléose sanguine et élévation des transaminases. Les complications sont fréquentes (Tableau 3). Cette maladie à CMV est observée aussi bien lors de primo-infections qu'au cours de réactivations ou de réinfections.

Complications	Sujets particulièrement à risque
Pneumonie	Transplantés (moelle osseuse +++)
Ulcérations digestives	Sidéens
Hépatite	Transplantés (foie +++)
Choriorétinite	SIDA
Myocardite/péricardite	Transplantés (cœur +++)
Méningoencéphalite	SIDA
Neuropathies périphériques	SIDA

Tableau 3 : Principales complications de l'infection à CMV chez le sujet immunodéprimé

Source : d'après (1)

- Foetus et nouveau-né

Le CMV est la première cause d'infection congénitale virale et la première cause non héréditaire de perte auditive neurosensorielle et de retard mental dans la petite enfance (8). 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 d'une infection secondaire pendant la grossesse, lors de l'exposition à des sécrétions génitales contaminées en *intrapartum*, ou en post natal au cours de l'allaitement (9). La transmission en *intrapartum* ou par l'allaitement est typiquement asymptomatique et n'est pas associée à des séquelles néonatales sévères (10). A contrario, la transmission intra-utérine du CMV constitue un risque majeur de séquelles cliniques. Dans le cas d'une primo-infection maternelle, la transmission fœtale surviendrait dans 30 à 40% des cas, avec un taux de transmission qui augmenterait progressivement avec le terme (11). A l'inverse, les séquelles seraient plus sévères lorsque l'infection se produit au 1er trimestre (12). Dans le cas d'une infection secondaire, la transmission serait de l'ordre de 1 à 2% (Figure 3). Il semble donc que la protection apportée suite à une infection CMV ancienne n'est pas totale (10). Dans les pays industrialisés, où la séroprévalence maternelle est relativement basse, les taux d'infection congénitale avoisinent 0,6 à 0,7% des naissances (1 pour 100 à 150 naissances). A contrario, dans les pays en voie de développement, des taux plus élevés (1 à 5%) ont été rapportés (13).

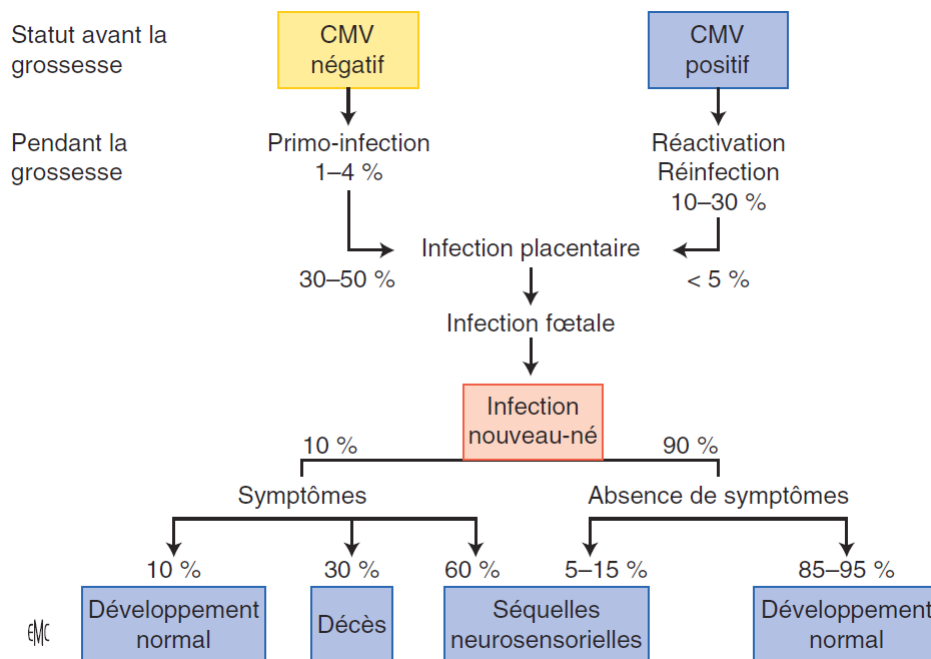


Figure 3 : Transmission materno-foetale de l'infection à cytomégalo virus

Source : (6)

La très grande majorité (70-80%) des enfants infectés *in utero* n'a aucune séquelle à long terme de cette infection, 10 à 15% d'entre eux ont des séquelles modérées à type de surdité uni- ou bilatérale, et les 10 à 15% restants ont des séquelles neurosensorielles sévères avec un retard psychomoteur (6). Il est classiquement considéré que les formes symptomatiques d'infection congénitale à CMV s'observent presque exclusivement après une primo-infection maternelle. Plusieurs études toutefois montrent que des formes symptomatiques, et même des formes sévères peuvent résulter d'une réinfection pendant la grossesse (14).

5- Stratégies diagnostiques et prise en charge de l'infection à CMV

Chez le sujet immunocompétent le diagnostic repose en première intention sur le sérodiagnostic (Figure 4).

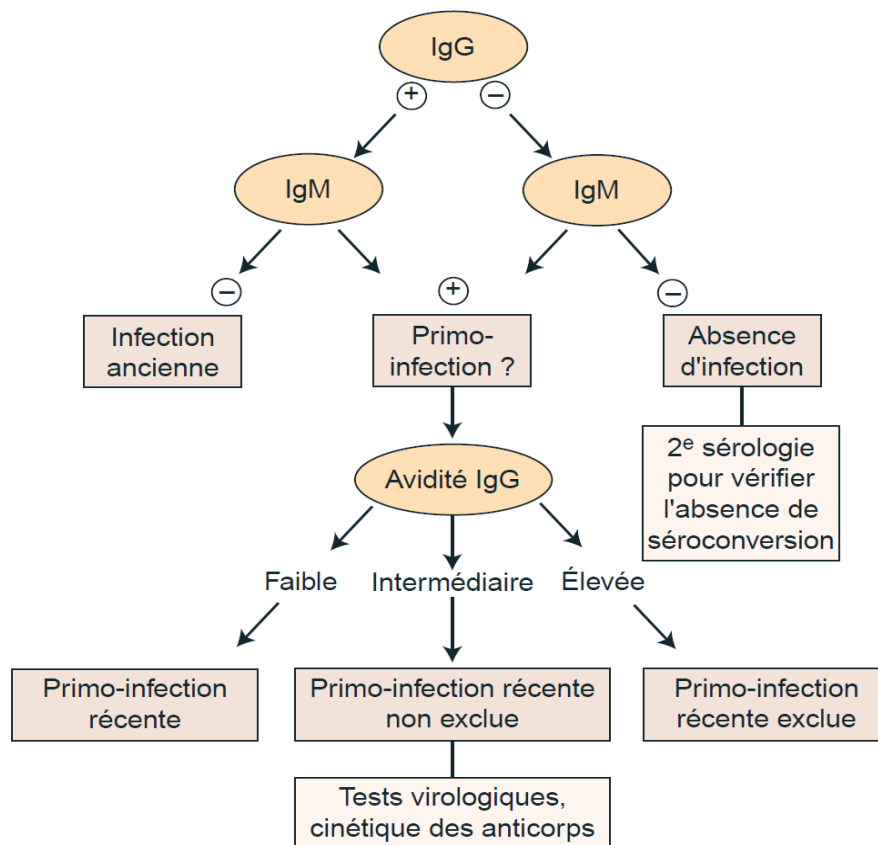


Figure 4 : Interprétation de la sérologie cytomegalovirus chez le sujet immunocompétent.

Source: (1)

Le sérodiagnostic, basé essentiellement sur des techniques de type *Enzyme Immuno Assay* (EIA), permet de détecter les anticorps de type immunoglobulines G et M (IgG et IgM). De nombreuses trousse sont actuellement commercialisées. Comme source protéique, les trousse utilisent soit des lysats de cellules infectées, mal définis sur le plan antigénique, qui comportent des protéines ayant des homologues avec les antigènes des autres herpes virus, 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 tests peuvent être observées pour des valeurs proches du seuil.

La démonstration d'une séroconversion est le critère diagnostique le plus pertinent en faveur d'une primo-infection. Après une période d'incubation de 40 jours en moyenne, l'infection à CMV induit la production d'anticorps de type IgM présents dès le début des manifestations cliniques suivie par une production d'anticorps de type IgG huit à dix jours après. La détection d'IgM spécifiques du CMV au cours d'un tableau clinique évocateur constitue un élément de forte présomption d'une primo-infection à CMV mais ne permet pas d'affirmer la primo-infection avec certitude. La présence d'IgM n'est pas toujours un marqueur de primo-infection récente. Ces dernières peuvent persister plusieurs mois, être détectées au cours des réactivations endogènes ou des réinfections, lors de stimulations polyclonales non spécifiques du système immunitaire induites par une autre infection ou en raison de réactions croisées. Ce qui diminue la spécificité de ce marqueur. La présence simultanée d'IgG et d'IgM ne permet pas de différencier une primo-infection responsable des symptômes observés d'une possible réactivation ou réinfection récente.

Cette distinction peut être faite par la détermination de l'avidité des anticorps de type IgG anti-CMV. En effet, les immunoglobulines de type IgG synthétisées lors d'une primo-infection ont une faible avidité pour l'antigène, cette avidité augmente avec la maturation des anticorps au cours des mois suivant la primo-infection. La mesure d'indice d'avidité est basée sur l'utilisation, au cours d'une étape de lavage, d'une solution d'urée qui entraîne d'autant plus la dissociation des complexes antigène-anticorps que l'avidité des anticorps est basse. L'indice d'avidité des IgG est dans plus de 90% des cas inférieur à 50% dans les primo-infections récentes alors que, dans les infections anciennes et les infections secondaires, l'indice d'avidité est élevé (60-100%). L'interprétation des résultats reste délicate, en particulier lorsque le taux de IgG est faible (15).

La comparaison des performances des différents tests de sérologie pour le dépistage et le diagnostic de l'infection à CMV en cours de grossesse montre qu'ils sont globalement équivalents. L'évaluation des performances des tests Architect (Abbott), Vidas (Biomérieux) et Enzygnost (Siemens) pour le dosage des immunoglobulines M (IgM), IgG et de l'indice d'avidité montre une très bonne corrélation entre les résultats qualitatifs des tests automatisés (16). A contrario, l'évaluation des test CMV IgG ou G+M lors du Contrôle de Qualité national (ANSM, 2011) a montré que pour des valeurs proches du seuil la corrélation est médiocre pour ces trois tests.

Chez le sujet immunocompétent, le recours aux techniques de détection directe du virus n'est pas systématique car les tests sérologiques permettent généralement à eux seuls d'assurer le diagnostic de l'infection à CMV. A l'inverse, le suivi des patients immunodéprimés

nécessite l'utilisation de techniques de Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitatives. Elle peut être réalisée sur tous les types de prélèvements. Il existe une corrélation positive entre un haut niveau de charge virale, son augmentation rapide et l'apparition d'une maladie à CMV. Elle permet de prédire la survenue d'une localisation viscérale, d'initier un traitement anticipé et de suivre l'efficacité du traitement antiviral. La diversité des techniques de PCR en temps réel pratiquées dans les différents laboratoires, tant pour le protocole de PCR utilisé que pour le compartiment sanguin analysé, rend les comparaisons délicates. La mise à disposition d'un standard international (WHO International Standard) permet d'exprimer les résultats en unités internationales (UI) par millilitre de sang total ou plasma, ou million de cellules (17). Il est préférable de conserver la même technique de quantification tout au long du suivi.

Chez la femme enceinte, la démarche diagnostique est la même que chez le sujet immunocompétent avec un diagnostic basé en première intention sur le sérodiagnostic. Il est crucial de différencier la primo-infection d'une infection secondaire et de dater cette primo-infection par rapport au début de la grossesse. Le recours au test d'avidité des IgG s'impose donc dans ce contexte. Il est important de différencier une séroconversion (c'est-à-dire l'apparition de novo d'IgG spécifiques du CMV chez une femme enceinte qui est séronégative avant le début de la grossesse) d'une femme enceinte séropositive pour le CMV (mise en évidence dans le sérum d'IgG anti-CMV marqueur d'une infection passée par le CMV). Le diagnostic prénatal consiste à identifier l'infection fœtale. Il est réalisé devant des signes d'appel échographiques ou si le diagnostic d'une infection à CMV en cours de grossesse a été confirmé. Il repose sur la mise en évidence d'ADN viral par PCR dans le liquide amniotique. La spécificité de la PCR en temps réel pour le diagnostic d'infection fœtale est proche de 100%. Sa sensibilité est supérieure à 95% lorsque la ponction amniotique est réalisée après 21 semaines d'aménorrhée et au moins sept à huit semaines après la primo-infection maternelle (18). Chez le nouveau-né, la méthode diagnostique de référence est la détection du virus par culture ou de l'ADN viral par PCR dans les urines prélevées dans les 15 premiers jours de vie. La recherche de l'ADN viral par PCR dans la salive prélevée dans les premiers jours de vie est une alternative qui a démontré une spécificité et une sensibilité équivalente à la PCR dans les urines (19).

La recherche du statut immunitaire vis-à-vis du CMV en début de grossesse par un sérodiagnostic systématique n'est pas recommandée à ce jour (20). Le dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte fait l'objet de controverses en raison de la fréquence des formes asymptomatiques, de la difficulté d'établir le pronostic fœtal, de l'absence de traitement préventif et curatif de l'infection. La prévention de l'infection à CMV repose surtout sur des mesures d'hygiène, sachant que le risque est essentiellement lié au contact avec un enfant infecté qui excrète abondamment le virus dans la salive ou les urines: lavage fréquent des mains, éviter les contacts salivaires avec les enfants (couverts, tétines, baisers, etc.). Il existe également un risque de contamination par voie sexuelle. L'usage du préservatif peut donc être recommandé. En France, le rapport de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) de 2004 préconise que les femmes enceintes soient instruites des mesures d'hygiène universelles à respecter pendant la grossesse.

Il n'existe aucun traitement validé de l'infection congénitale à CMV pendant la grossesse. Les antiviraux disponibles actifs sur le cytomégalovirus; le ganciclovir, le foscarnet et le cidofovir sont des inhibiteurs de l'ADN polymérase dont la toxicité interdit l'emploi chez la femme enceinte. Le valaciclovir, bien toléré, a une bonne biodisponibilité chez la femme enceinte et chez le fœtus. Une étude randomisée évaluant l'efficacité du valaciclovir dans l'infection maternofoetale est en cours (6). Une étude pilote avait suggéré l'efficacité de l'injection d'immunoglobulines hyperimmunes sur la transmission du virus au fœtus ainsi que sur la sévérité de l'atteinte fœtale mais les résultats n'ont pas été confirmés. En pratique, les nouveaux-nés infectés et symptomatiques, notamment ceux ayant un déficit auditif, sont de plus en plus souvent traités par une cure de six semaines de valganciclovir (21). Il n'existe pas de vaccin disponible pour prévenir les infections à CMV. Toutefois certains candidats vaccins expérimentés dans des essais cliniques ont une activité immunogène intéressante avec une bonne tolérabilité (22). A ce jour, seul un vaccin recombinant avec la glycoprotéine B et l'adjuvant MF 59 a été évalué chez les femmes séronégatives, ce vaccin a montré une réduction de 50% des infections maternelles chez les femmes vaccinées (23).

I. Objectif de l'étude

L'infection congénitale à CMV est la plus fréquente des infections congénitales d'origine virale dans le monde. Le désintérêt mondial de ce problème de santé publique et de son impact socio-économique est soulignée par le manque de sensibilisation parmi les professionnels de la santé et du public vis-à-vis du CMV. Cette situation peut être expliquée par les facteurs suivants: premièrement, la plupart des infections maternelles et des nouveaux nés sont asymptomatiques, deuxièmement, les séquelles de l'infection congénitale à CMV ont une installation progressive et retardée menant à un diagnostic rétrospectif souvent difficile. Troisièmement, le dogme selon lequel les enfants atteints d'infection congénitale nés de mère séropositives ont une évolution sans séquelles a conduit au désintérêt de l'infection congénitale à CMV dans les pays en voie de développement (4). Des données récentes montrent que non seulement le taux d'infection congénitale est plus élevé dans les populations à forte séroprévalence mais qu'il est aussi responsable d'un nombre important de déficit auditif (25).

Nous avons donc souhaité étudier les données de séroprévalence en fonction de l'âge et d'autres facteurs démographiques en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer (DOM) afin de mieux comprendre la transmission et les facteurs de risque de l'infection à CMV et d'identifier les populations de femmes qui sont à risque de primo-infection pendant la grossesse. Ces résultats peuvent servir à mettre en place de meilleures stratégies préventives et identifier des populations cibles pour un futur vaccin.

II. Matériels et méthodes

II.1. Étude de séroprévalence

II.1.1. Métropole

a. Population générale

Nous avons utilisé le système de gestion de l'information du laboratoire (SIL) GLIMS du CHU de Limoges comme base de données de référence de 2008 à 2017. Au sein de cette base, nous avons réalisé une extraction des dossiers correspondants aux patients pour lesquels une sérologie CMV avait été prescrite. Notre étude portant sur la séroprévalence du CMV seuls les résultats des IgG CMV ont été extraits. Le nombre global de dossiers s'élève à 35 793.

- Population pédiatrique

Nous avons souhaité étudier la population pédiatrique du CHU de Limoges de 2008 à 2015 afin de confirmer l'âge d'acquisition de l'infection par le CMV.

Cet échantillon comprend 1341 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ayant bénéficié d'une sérologie CMV lors de leur hospitalisation sans distinction de services cliniques.

En cas de doublons sur la période de 2008-2015 seule la première sérologie de l'enfant a été conservée.

Les 1341 sérums ont été testés en IgG dans le laboratoire de virologie du CHU Dupuytren à Limoges par la technique Enzygnost CMV IgG (Siemens).

- Population de plus de 65 ans

La séroprévalence de 3337 patients âgés de plus de 65 ans a été étudiée sur le même principe que celui de la population pédiatrique avec pour objectif d'évaluer la prévalence maximale atteinte dans la population française métropolitaine.

En cas de doublons sur la période de 2008-2015 seule la première sérologie du patient a été conservée.

- Population générale avec dépistage sérologique systématique

Nous avons souhaité étudier la séroprévalence du CMV d'un échantillon reflétant la population générale hors de tout potentiel infectieux.

Nous avons pour cela sélectionné 4 cohortes différentes pour lesquelles une sérologie CMV a été demandée de façon systématique pour établir le statut sérologique du sujet :

- 394 patients en état de mort encéphalique (EME) potentiellement candidats à un don d'organe (technique Vidas CMV IgG, bioMérieux (2009-avril 2014) ou Architect CMV IgG Abbott Diagnostics mai 2014-2017)
- 353 patients en attente de greffe rénale de 2009 à 2016 (technique Enzygnost CMV IgG, Siemens).
- 282 donneurs potentiels inscrits sur le registre de don de moelle osseuse (technique Enzygnost CMV IgG Siemens).
- Patients du protocole TRANSFEC-MV 2016-2017 : étude transversale, multicentrique, non comparative dont l'objectif principal était d'estimer la fréquence de détection du CMV dans les prélèvements de selles de volontaires sains ayant les critères de sélection pour le don de microbiote fécal et ayant une sérologie CMV positive. Le recrutement des volontaires sains parmi des hommes et des femmes âgés de plus de 18 ans et ayant moins de 65 ans s'est fait via les centres d'investigation clinique du CHRU de Lille et de Limoges. La sérologie CMV a été réalisée avec la technique Liaison CMV IgG II, DiaSorin.

Les différentes troussees utilisées pour nos études de séroprévalence dans ces cohortes sont détaillées dans le tableau 4:

Tests	Antigène	Type de test	Unités	interprétations
Architect CMV IgG, Abbott Diagnostics	Lysat viral	CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay)	AU/ml	Négatif <6; positif ≥6
Enzygnost CMV IgG, Siemens Healthcare	Antigène purifié	EIA (enzyme immunoassay)	mU/mL	Négatif <0,100; positif, >0,200 ; équivoque 0,100-0,200
Vidas CMV IgG, BioMérieux	Lysat viral	ELFA (enzyme-linked fluorescent assay)	AU/ml	Négative<4; positif, >6; équivoque ≥4 - ≤6
Liaison CMV IgG, Diasorin	Antigène inactivé (souche AD169)	CMIA (chemiluminescent microparticle immunoassay)	UI/ml	Négatif<12 UI/mL Positif ≥ 14,0 UI/mL

Tableau 4 : Caractéristiques des tests CMV utilisés dans nos études de séroprévalence

b. Patientes enceintes de l' Hôpital Mère-Enfant (HME)

Nous avons deux bases de données à notre disposition:

- une population de femmes enceintes de notre base de données intégrale du SIL Glims du laboratoire de virologie du CHU de Limoges issue des services d'obstétrique, de grossesse pathologique et de la salle de naissance.
- une collection biologique constituée de janvier à avril 2015 à l'HME du CHU de Limoges: des prélèvements de sang périphérique de 358 femmes en salle de naissance, hors contexte infectieux ont été réalisés

La base du CHU nous permettait d'avoir accès à un plus grand nombre de patientes ainsi qu'à leurs caractéristiques épidémiologiques associées. Cependant cette base ne représentait pas une population de femmes enceintes tirées au sort hors contexte infectieux.

Afin de vérifier si l'on pouvait utiliser la base de données Glims, les 358 sérums de la collection biologique de l'HME ont été testés en IgG dans le laboratoire de virologie du CHU Dupuytren à Limoges (Architect CMV IgG, Abbott Diagnostics).

Dans un premier temps, nous avons comparé la séroprévalence globale de la collection biologique de l'HME avec la séroprévalence de la population de femmes enceintes issues de la base de données Glims de l'année 2015 dans le but d'objectiver ou non une différence statistiquement significative entre nos deux base de données.

Nous avons dans un deuxième temps étudié la séroprévalence chez les femmes enceintes sur l'ensemble de la période 2009-2015.

II.1.2. DOM

a. Population de l'île de La Réunion

L'île de la Réunion (851,00 habitants en 2016) est un département français d'outre-mer localisé au Sud-Ouest de l'océan indien à 700 km à l'Est de Madagascar et à 200km au Sud-Ouest de l'île Maurice. Nous avons utilisé une cohorte existante (la cohorte CoPanFlu-RU) de 1687 individus pour constituer notre échantillon de 371 individus correspondant aux échantillons restants dans la sérothèque. Cette cohorte est issue d'une enquête prospective de séroprévalence pendant l'hiver austral (Juillet-décembre) en 2009 ayant pour but d'évaluer l'étendue de l'immunité « collective » après le passage de la vague épidémique pH1N1/2009v dans la population générale (24)

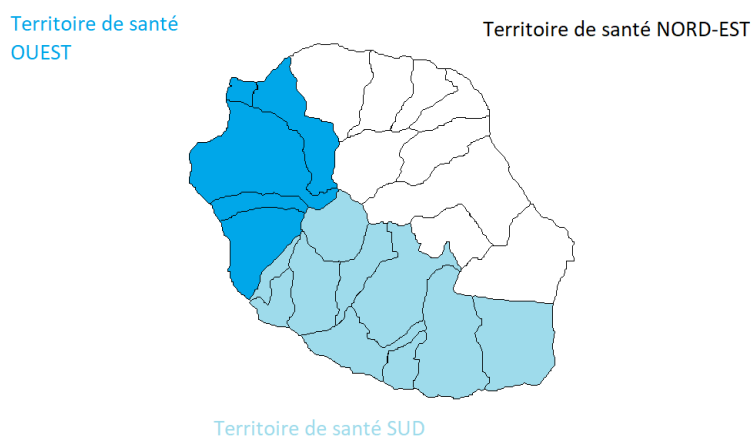


Figure 5 : Les territoires de santé, La Réunion

Source : D'après l'ARS Océan Indien

La Réunion est divisé en trois territoires de santé (données ARS Océan indien, décembre 2010) comme suit (Figure 5) :

- Zone Nord-Est : de Saint-Denis à Sainte-Rose (soit 39% de la population)
- Zone Ouest : de la Possession à Saint-Leu (soit 26% de la population)
- Zone Sud : de Les Avirons à Saint-Philippe (soit 35% de la population).

Les 371 sérums ont été testés en IgG dans le laboratoire de virologie du CHU de Saint-Pierre à la Réunion (technique Architect CMV IgG Abbott Diagnostics).

b. Population de la Guadeloupe

La Guadeloupe est un territoire des Antilles et un département français d'outre-mer, bordé par la mer des Caraïbes et l'océan Atlantique, situé à environ 6200 km de la France métropolitaine.

Nous avons récupéré les dossiers de 3779 patients pour lesquels une sérologie a été réalisée entre le 01/01/2012 et le 31/12/2016 au CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe. Après dédoublement, le premier résultat de sérologie a été conservé.

Les sérums ont été testés en IgG dans le laboratoire de virologie du CHU de Pointe-à-Pitre en Guadeloupe (trousse ARCHITECT CMV IgG Abbott).

II.2. Étude des facteurs de risque de séropositivité CMV et des cas de séroconversion CMV pendant la grossesse

II.2.1. Sélection de nos 3 groupes de population

Nous avons extrait les données du logiciel Filemaker du CHU de Limoges intégrant l'ensemble des cas de séroconversion CMV potentiellement survenus pendant la grossesse présentés au Centre Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal (CPDPN) sur la période 2009-2015.

51 dossiers ont été examinés au CPDPN de 2009 à 2015 au CHU de Limoges pour suspicion de séroconversion CMV pendant la grossesse.

Nous avons décidé de réaliser 2 études rétrospectives de type cas-témoins afin d'étudier dans un premier temps les facteurs de risque de séroconversion CMV pendant la grossesse puis dans un deuxième temps les facteurs de risque de séropositivité CMV chez une femme en âge de procréer. L'ensemble des données ont été obtenues à l'aide du logiciel Filemaker. Le groupe des témoins (patientes séronégatives) est commun à chacune des 2 études.

Afin de mettre en évidence des facteurs de risque de séropositivité CMV et de séroconversion chez les femmes enceintes, les données épidémiologiques suivantes ont été collectées pour chaque patiente des 3 groupes à savoir les cas, les témoins séronégatifs et les séropositifs:

- l'âge
- le lieu de résidence: rural ou urbain (les adresses localisées à Limoges, Tulle, Brive, et Guéret ont été incluses en zone urbaine, les autres en rural)
- la parité: 0, 1 ou ≥ 2 enfants
- l'âge des enfants à domicile <6 et ≥ 6 ans
- la catégorie socioprofessionnelle de 1 à 8 selon la nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) 2003 de l'Insee (annexe 1)
- les patientes avec ou sans emploi
- le style de vie: célibataire ou en couple

Compte tenu du type d'analyse statistique effectué, on parlera de facteur d'association plutôt que de facteur de risque.

a. Facteurs d'association à une séroconversion CMV pendant la grossesse

L'échantillonnage de notre étude était composé de deux groupes:

- Parmi les 51 suspicions de séroconversion, 28 patientes ayant fait une séroconversion pendant la grossesse ou en péri-conceptionnel ont été incluses dans le groupe des cas.
- 153 témoins (3 témoins pour 1 cas) ont été tirés au sort parmi notre banque de données Glims de femmes enceintes séronégatives de 2009 à 2015. Un dossier étant manquant nous avons 152 patientes au final.

b. Facteurs d'association à une séropositivité CMV

Afin d'identifier des facteurs de risque de séropositivité CMV, nous avons souhaité comparer nos 152 témoins à 152 femmes enceintes séropositives tirées au sort à partir de la base de données du SIL du laboratoire (2009 à 2015).

II.2.2. Étude de l'évolution des cas de séroconversion

Nous avons pris comme référence les compte-rendus du CPDPN de nos 28 patientes pour décrire l'évolution des cas de séroconversion.

Nous avons recherché les informations suivantes:

- les indications ayant motivé la prescription d'une sérologie CMV pendant la grossesse.
- la prise en charge de la grossesse après confirmation de la séroconversion
- les caractéristiques détaillées des grossesses ayant eu comme issue une infection congénitale à CMV.

II.3. Méthodes statistiques

II.3.1. Méthode statistique utilisée pour l'analyse de l'étude de séroprévalence

La séroprévalence a été définie comme la proportion de personnes possédant des anticorps de type IgG dirigés contre un virus dans une population-cible.

La formule suivante a été utilisée pour calculer la séroprévalence: (Nombre de cas / population) x 100.

Nous avons utilisé le logiciel d'analyse statistique MedCalc pour calculer un intervalle de confiance à 95% pour chaque résultat et pour comparer les séroprévalences de chaque groupe ainsi que les proportions calculées au sein de chaque groupe pour différents paramètres.

Si la valeur p est inférieure à 0,05, on peut en conclure qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux taux.

Nous avons utilisé le logiciel Open epi (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. www.OpenEpi.com, mis à jour 2013/04/06) pour:

- évaluer la représentativité de nos populations pédiatrique et de nos patients de plus de 65 ans par rapport à la population générale (données de l'Insee 2013)
- la comparaison des séroprévalences entre elles a été réalisée par le test du Chi 2

selon les modalités suivantes:

Cochran recommande d'accepter le test du Chi 2 si:

- Pas plus de 20% de cellules sont attendues < 5
- Aucune cellule n'a une valeur attendue <1.

En utilisant ces critères, le test du Chi 2 peut être accepté.

II.3.2. Méthode statistique utilisée pour l'analyse des bases de données (Cas vs Témoins) et (Séropositifs vs Témoins)

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

Les comparaisons de variables qualitatives entre deux groupes de sujets ont été réalisées par des tests du Chi² ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs théoriques et des conditions d'utilisation des tests utilisés.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests t de Student non appariés.

Des recherches d'associations entre différentes variables et le statut de Cas ou Séropositif en comparaison du statut de Témoin, pris en référence, ont été réalisées par analyses univariées. Les Odd-Ratio (OR) ont été calculés à chaque fois ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) et les valeurs de p associées.

L'analyse univariée a été suivie par une analyse multivariée afin de déterminer les profils des patients «Cas » d'une part et «Témoins» d'autre part. Pour entrer dans le premier modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité \leq 0,20. Le modèle multivarié a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées. Un ajustement sur la variable «lieu de résidence» a été réalisé.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

III. Résultats

III.1. Étude de séroprévalence

III.1.1. En métropole

a. Population générale

- Population pédiatrique

De 2008 à 2015, un dosage des IgG anti CMV a été réalisé chez 1341 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans lors de leur hospitalisation.

		Effectifs de la population pédiatrique de 1-17 ans n (%)			Effectifs de la population pédiatrique de 1 à 17 ans en Limousin en 2013 n (%)			Représentativité de la population pédiatrique valeur de p
Sexe		Garçons	Filles	Ensemble	Garçons	Filles	Ensemble	
Age (ans)	1-2 ans	111 (55,5)	89 (44,5)	200	7 111 (50,9)	6 859 (49,1)	13 970	0,1965
	3-6 ans	208 (55,9)	164 (44,1)	372	15 475 (50,9)	14 920 (49,1)	30 395	0,0545
	7-10 ans	146 (57,9)	106 (42,1)	252	15 880 (51,2)	15 123 (48,8)	31 003	0,0331
	11-13 ans	92 (48,7)	97 (51,3)	189	12 041 (51,5)	11 357 (48,5)	23 398	0,4393
	14-17 ans	143 (43,9)	183 (56,1)	326	15 627 (51,3)	14 844 (48,7)	30 471	0,0075
Total		700 (52,2)	639 (47,7)	1339	66 134 (51,2)	63 103 (48,8)	129 237	0,4649

Tableau 5 : Comparaison de la population pédiatrique par rapport à la population en Limousin (données Insee 2013) par sexe et âge

Par rapport à la population du Limousin en 2013 (Tableau 5), la répartition garçons-filles de notre population pédiatrique était globalement similaire ($p=0,4649$). Excepté pour les tranches d'âge des 7-10 ans ($p=0,0331$) et des 14-17 ans ($p=0,0075$) où l'on a observé une différence statistiquement significative. En effet, on observe un excès de garçons dans la tranche d'âge des 7-10 ans (57,9% vs 51,2%) et un excès de filles chez les 14-17 ans (56,1% vs 48,7%).

La séroprévalence globale était de 31% (IC à 95%, 28-34). Il n'y avait pas de différence significative entre les garçons et les filles au sein des mêmes tranches d'âge de 1 à 13 ans. Pour la tranche d'âge 14-17 ans une différence significative des séroprévalences CMV entre les garçons 26% (IC à 95%, 18-36) et les filles 41% (IC à 95%, 32-51) a été observée (p= 0,0209) (Tableau 6).

Chez les filles, on a observé deux pics de séroprévalence dans les tranches d'âge de 3-6 ans et de 14-17 ans associés à une augmentation graduelle de la séroprévalence de l'enfance jusqu'à l'adolescence.

Chez les garçons, on a noté également un pic de séroprévalence pour la tranche d'âge des 3-6ans; en revanche on peut noter une diminution de la séroprévalence lors de l'entrée dans l'adolescence pour la tranche d'âge 14-17 ans.

Age	Sexe	Nombre total d'échantillons	Nombre d'échantillons IgG CMV positifs	Séroprévalence CMV (%)	IC à 95%	p
1-2 ans	garçons	111	21	18,9	11,7-28,9	0,8777
	filles	89	16	17,9	10,2-29,1	
	total	200	37	18,5	13,0-25,5	
3-6 ans	garçons	208	70	33,6	26,2-42,5	0,8238
	filles	164	53	32,3	24,2-42,2	
	total	372	123	33,0	27,4-39,4	
7-10 ans	garçons	146	47	32,1	23,6-42,8	0,9872
	filles	106	34	32,0	22,2-44,8	
	total	252	81	32,1	25,5-39,9	
11-13 ans	garçons	92	31	33,6	22,8-47,8	0,6933
	filles	97	36	37,1	25,9-51,3	
	total	189	67	35,4	27,4-45,0	
14-17 ans	garçons	143	37	25,8	18,2-35,6	0,0209
	filles	183	75	40,9	32,2-51,3	
	total	326	112	34,3	28,2-41,3	
Total	garçons	700	211	30,1	26,2-34,5	0,2563
	filles	639	215	33,6	29,2-38,3	
	total	1339	420	31,4	28,3-34,3	

Tableau 6 : Séroprévalence du CMV chez les 1–17 ans par âge et par sexe, Limoges 2008-2015

Abréviations : IC, intervalle de confiance; CMV, cytomégalovirus ; Ig, immunoglobuline

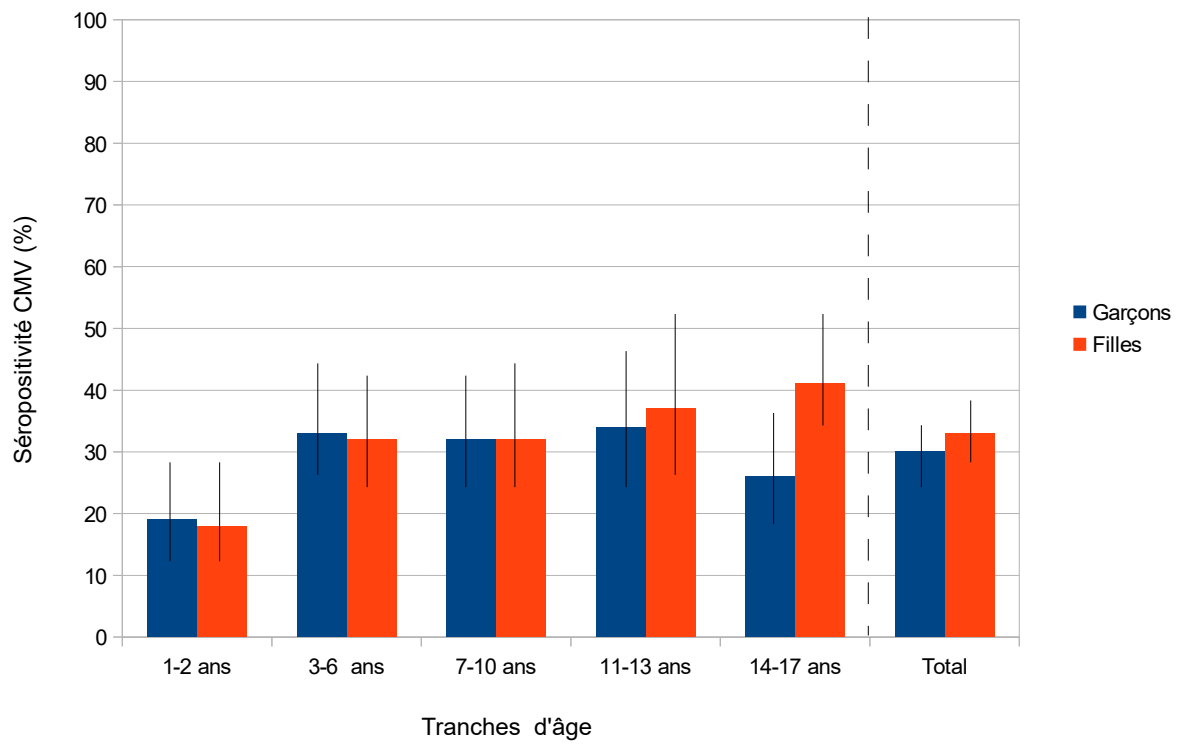


Figure 6 : Séroprévalence CMV (en pourcentage) chez les enfants et adolescents à Limoges, par âge et sexe (garçons à gauche, filles à droite)

- Population de plus de 65 ans

De 2008 à 2015, un dosage des IgG anti CMV a été réalisé chez 3337 patients âgés de plus de 65 ans lors de leur hospitalisation.

		Effectifs de la population de plus de 65 ans n (%)			Effectifs de la population de plus de 65 ans en Limousin en 2013 n (%)			Représentativité de la population de plus de 65 ans valeur de p
Sexe		Masculin	Féminin	Global	Masculin	Féminin	Global	
Age (ans)	65-74	1118 (60,0)	745 (40,0)	1863	36 723 (47,3)	40 902 (52,7)	77 625	p<0,0000001
	75-84	597 (52,9)	532 (47,1)	1129	26 881 (41,3)	38 234 (58,7)	65 115	p<0,0000001
	≥ 85	159 (46,1)	186 (53,9)	345	10 131 (30,9)	22 647 (69,1)	32 778	p<0,0000001
Total		1874 (56,2)	1463 (43,8)	3337	73735 (42,0)	101 783 (58,0)	175 518	p<0,0000001

Tableau 7 : Comparaison de la population de plus de 65 ans par rapport à la population en Limousin en 2013 (données Insee) par sexe et âge

Notre population de plus de 65 ans était non représentative ($p < 0,0000001$) par rapport à la population de référence Limousine en 2013 au sein des différentes tranches d'âge avec globalement un excès d'hommes (56,2% vs 42,0%) (Tableau 7).

La séroprévalence globale était de 68% (IC à 95%, 65-71) avec une différence significative entre les hommes et les femmes ($p = 0,0081$). Il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes au sein des mêmes tranches d'âge. La séroprévalence vis-à-vis du CMV augmentait avec l'âge de nos patients (Figure 7).

Age	Sexe	Nombre total d'échantillons	Nombre d'échantillons IgG CMV positifs	Séroprévalence CMV (%)	IC à 95%	p
65-74 ans	Masculin	1118	685	61,3	56,7-66,0	0,0625
	Féminin	745	509	68,3	62,5-74,5	
	Total	1863	1194	64,1	60,5-67,8	
75-84 ans	Masculin	597	397	66,5	60,1-73,3	0,1207
	Féminin	532	395	74,2	67,1-81,9	
	Total	1129	792	70,1	65,3-75,2	
≥ 85 ans	Masculin	159	122	76,7	63,7-91,6	0,8092
	Féminin	186	147	79,0	66,7-92,8	
	Total	345	269	77,9	68,9-87,8	
Total	Masculin	1874	1204	64,2	60,6-68,0	0,0081
	Féminin	1463	1051	71,8	67,6-76,3	
	Total	3337	2255	67,6	64,8-70,4	

Tableau 8 : Séroprévalence du CMV chez les plus de 65 ans par âge et par sexe, Limoges 2008-2015

Abréviations : IC, intervalle de confiance; CMV, cytomégalovirus; Ig, immunoglobuline

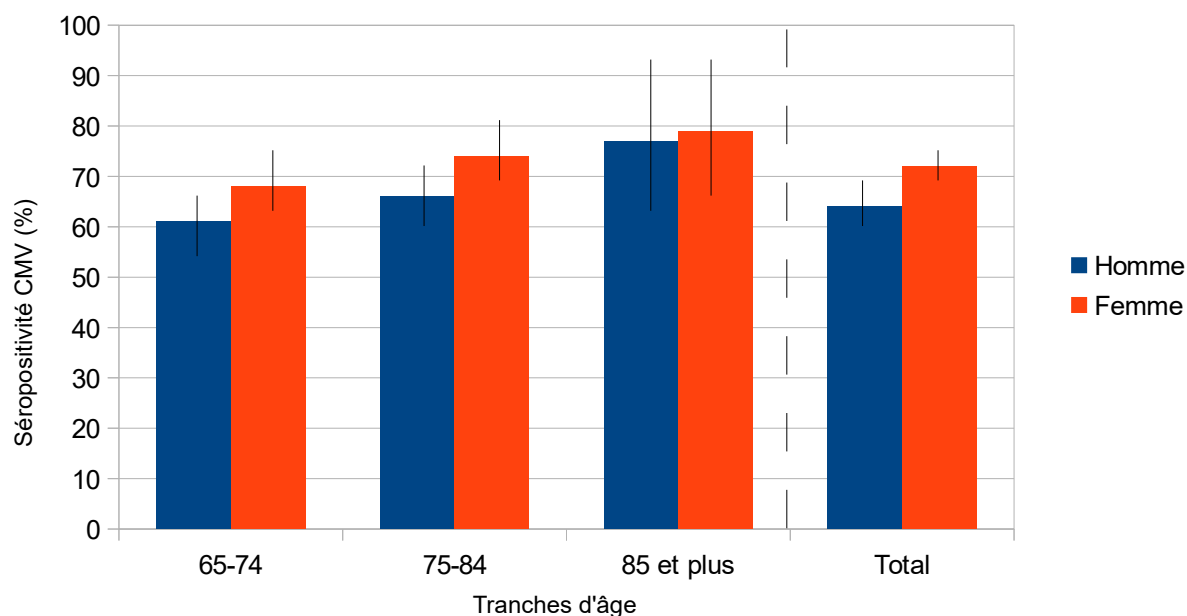


Figure 7 : Séroprévalence CMV (en pourcentage) chez les plus de 65 ans à Limoges, par âge et sexe

- Population générale avec dépistage sérologique systématique

Les résultats des séroprévalences du CMV sont répertoriés dans le tableau 9.

Population	Moyenne d'âge (années)	Nombre total d'échantillons	Nombre d'échantillons IgG CMV positifs	Séroprévalence CMV (%)	IC à 95%
Donneur de moelle osseuse	31*	282	113	40,1	33,0-48,2
EME	59 (8-90)	394	223	56,6	49,4-64,5
Pré-greffe	55 (16-80)	353	195	55,2	47,7-63,5
Volontaires sains (TRANSFEC-MV)	35 (18- 64)	235	89	37,9	30,4-46,6
Total		1264	620	49,1	45,3-53,1

* données issues du service d'immunologie du CHU de Limoges

Tableau 9 : Séroprévalence du CMV en population générale hors contexte infectieux

EME : état de mort encéphalique; Transfec-MV: protocole

Une différence significative a été trouvée lors de la comparaison globale des séroprévalences de nos 4 sous-groupes ($p=0,000000108$). L'analyse de la dispersion des intervalles de confiance des résultats de séroprévalence (Figure 8) a montré qu'il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes EME et pré-greffe rénale ainsi qu'entre les donneurs de moelle osseuse et les volontaires sains (TRANSFEC-MV). Il existe cependant une différence significative entre le sous-groupes des volontaires sains (TRANSFEC-MV) et les patients en pré-greffe rénale ainsi que qu' entre les volontaires sains et les patients en EME.

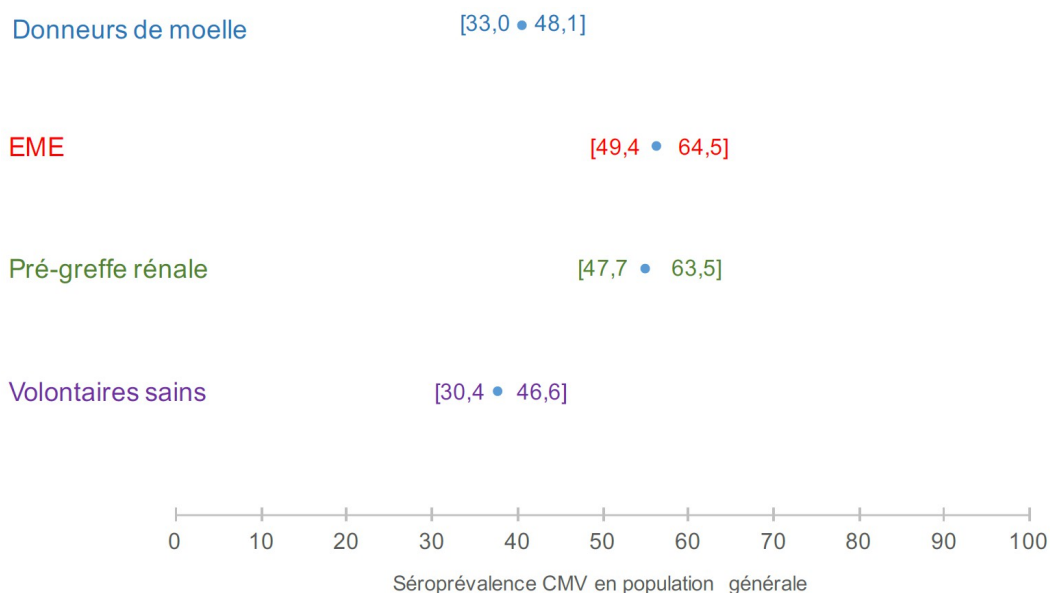


Figure 8 : Dispersion des intervalles de confiance des résultats de séroprévalence (en %) en population générale

b. Patientes enceintes de l'Hôpital Mère-Enfant (HME)

Nous avons comparé les séroprévalences des femmes enceintes de la collection biologique de l'HME et de la base de données Glims de 2015.

La séroprévalence globale de la collection biologique de l'HME de 2015 était de 51,4% (IC à 95%, 44-59).

La séroprévalence globale des femmes enceintes de notre base de données Glims en 2015 était de 50,9% (IC à 95%, 44-58).

Nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre les résultats des séroprévalence de nos deux populations ($p=0,92$). Nous avons donc considéré que la base de données Glims pouvait être utilisée sur l'ensemble de la période de temps considéré pour la suite de notre analyse.

Année	Nombre total d'échantillons	Nombre d'échantillons IgG CMV positifs	Séroprévalence CMV (%)	IC à 95%
2015	381	194	50,9	44,0-58,6
2014	376	212	56,4	49,1-64,5
2013	369	192	52,0	44,9-59,9
2012	308	170	55,2	47,2-64,1
2011	343	170	49,6	42,4-57,6
2010	288	152	52,8	44,7-61,9
2009	239	122	51,0	42,4-60,9

Tableau 10 : Séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes de la base de données du laboratoire (Glims) de 2009 à 2015

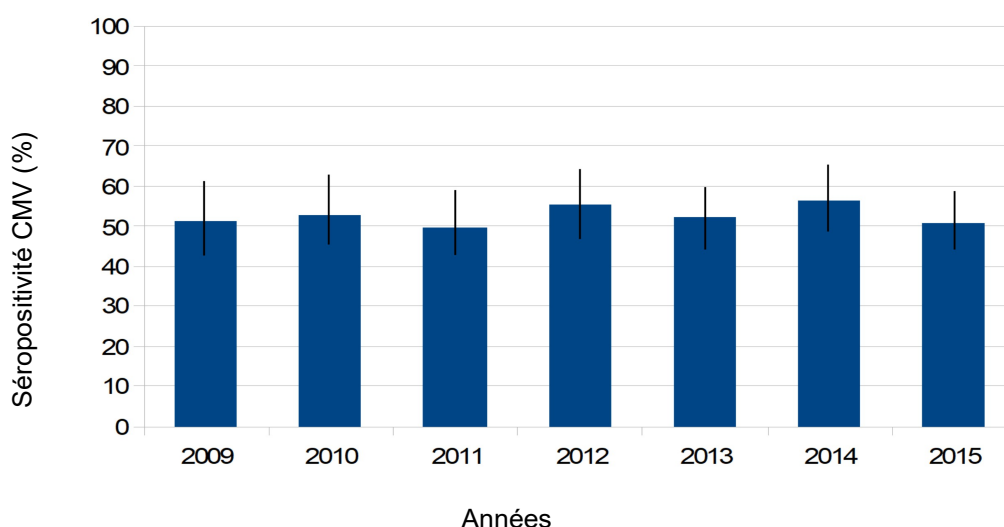


Figure 9 : Séroprévalence du CMV (en pourcentage) chez les femmes enceintes de la base de données Glims de 2009 à 2015

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les résultats de séroprévalence chez nos femmes enceintes Glims d'une année sur l'autre ($p=0,5472$) (Tableau 10). La stabilité des séroprévalences de 2009 à 2015 a été représentée dans la figure 10.

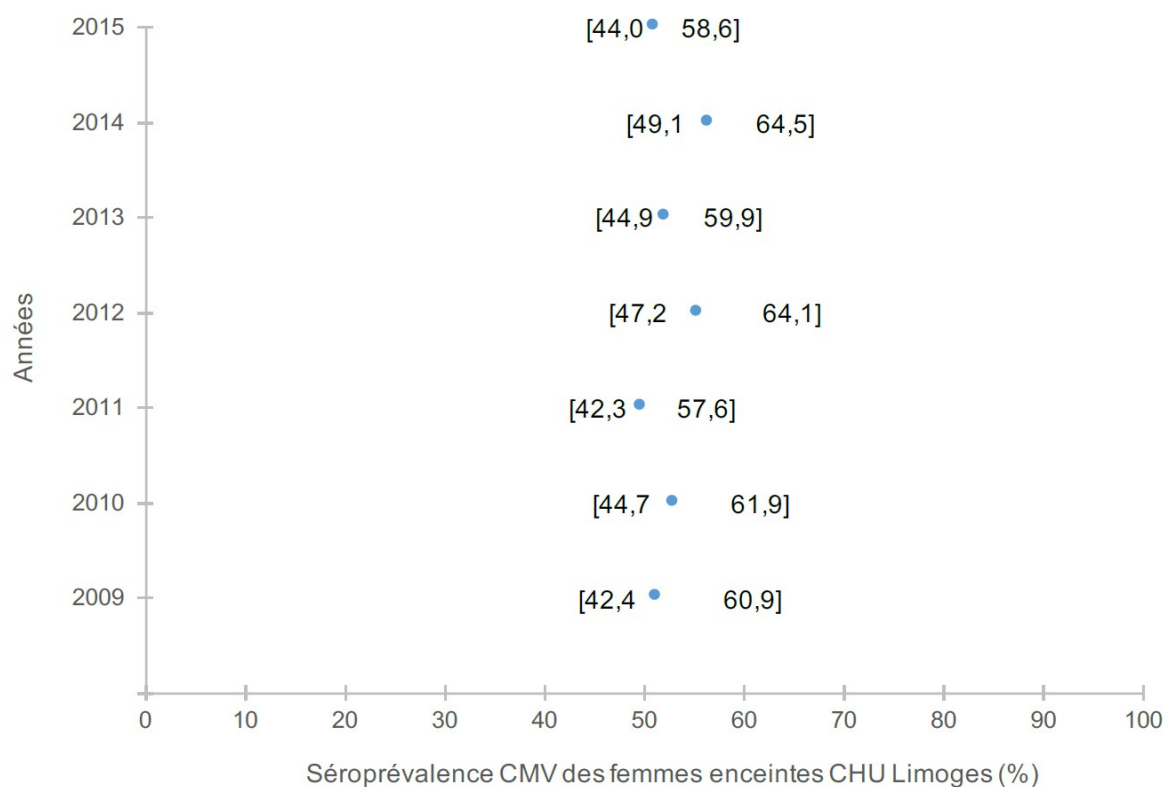


Figure 10 : Dispersion des intervalles de confiance des résultats de séroprévalence des femmes enceintes de la base de données Glims de 2009 à 2015

III.1.2. DOM

a. Population de l'île de La Réunion

La cohorte CoPanFlu-RU de départ était plus âgée (<20 ans: 27% vs 35% et ≥ 60 ans: 17,9% vs 11,3 %) et un léger excès de femmes (54,1% vs 51,5%) par rapport à la population Réunionnaise (24).

Les caractéristiques socio-démographiques de notre échantillon de 371 patients (Tableau 11) ne sont pas représentatives de la population Réunionnaise notamment pour les < 20 ans (5,7% vs 35%) et un excès de femmes (68,5% vs 51,5%).

Caractéristiques des sujets		Effectifs
Age (ans)	< 20	21 (5,7%)
	20-39	95 (25,6%)
	40-59	158 (42,6%)
	≥ 60	97 (26,1%)
Sexe	masculin	117 (31,5%)
	féminin	254 (68,5%)
Localisation	sud	153 (41,2%)
	ouest	148 (39,9%)
	nord-est	70 (18,9%)
Total		371

Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon réunionnais

Age (ans)	Séroprévalence du CMV selon l'âge (n=371)		
	Nombre d'échantillons	% positifs	IC95%
< 20	21	57,1	29,5-99,8
20-29	34	94,1	64,4-132,9
30-39	61	88,5	66,5-115,5
40-49	88	87,5	69,1-109,4
50-59	70	94,3	72,9-119,9
60-69	56	94,6	70,9-123,8
70-79	28	92,8	60,7-136,1
80 et +	13	100,0	53,25-171
Population globale	371	89,5	80,1-99,6

Tableau 12 : Séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) selon l'âge (n=371), La Réunion

Sexe	Séroprévalence du CMV selon le sexe (n=371)		
	Nombre d'échantillons	% positifs	IC95%
Homme	117	81,2	65,7-99,3
Femme	254	93,7	82,2-106,4
Total	371	89,5	80,1-99,6

Tableau 13 : Séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) selon le sexe
(n=371) , La Réunion

La séroprévalence globale du CMV de notre population réunionnaise était de 89,5% (IC à 95%, 80,1-99,6) (Tableau 12).

La séroprévalence du CMV était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (93,7% vs 81,2%) mais sans différence significative ($p=0,2375$) (Tableau 13).

Territoires de santé	Séroprévalence du CMV		
	Nombre d'échantillons	% positifs	IC 95%
OUEST	148	93,9	78,96-110,9
NORD-EST	70	82,8	62,9-107,1
SUD	153	88,2	73,9-104,4
Total	371	89,5	80,1-99,6

Tableau 14 : Séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) selon la localisation
(n=371) , La Réunion

Nous n'avons pas noté de différence significative entre les différentes localisations géographiques de l'île ($p=0,4224$ entre l'Ouest et le Nord-Est de l'île, $p=0,605$ entre l'Ouest et le Sud, $p=0,6887$ entre le Nord-Est et le Sud) (Tableau 14).

Nous avons comparé la séroprévalence CMV de la population réunionnaise avec celle de notre population générale limousine et nous avons observé une différence significative (89,5% vs 49,1%, $p < 0,0001$).

b. Population de la Guadeloupe

Les caractéristiques socio-démographiques de la population guadeloupéenne sont répertoriées dans le tableau 15.

Caractéristiques des sujets		Effectifs
Age (ans)	< 20	642 (16,9%)
	20-39	1379 (36,5%)
	40-59	1030 (27,2%)
	≥ 60	725 (19,2%)
	Non renseigné	3
Sexe	Masculin	1402 (37,1%)
	Féminin	2373 (62,8%)
	Non renseigné	4
Services cliniques	Médecine	2036 (53,9%)
	Chirurgie	1027 (27,2%)
	Consultations externes	129 (3,4%)
	Pédiatrie	585 (15,5%)
	Non renseigné	2
Total		3779

Tableau 15 : Caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon guadeloupéen

Sexe	Séroprévalence du CMV selon le sexe (N=3779)		
	Nombre d'échantillons	% positifs	IC95%
Homme	1402	98,6	93,4-103,9
Femme	2373	98,4	94,4-102,5
Total *	3779	98,4	95,3-101,7

*4 patients sans information sur le sexe

Tableau 16 : Séroprévalence du cytomegalovirus (CMV) globale et selon le sexe, La Guadeloupe

La séroprévalence globale du CMV de notre population guadeloupéenne est de 98,4% (IC à 95%, 95-102) (Tableau 16).

Nous avons également comparé ce résultat avec notre population générale limousine et les résultats étaient statistiquement différents (98% vs 49,1%; $p < 0,0001$).

III.2. Étude des facteurs de risque de séropositivité CMV et des cas de séroconversion CMV pendant la grossesse

III.2.1. Facteurs d'association à une séroconversion pendant la grossesse

Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée:

L'âge moyen de nos 180 femmes enceintes était de 28,6 ans \pm 5,4 ans (min.18; max:44).

69% habitaient en zone rurale, 64% étaient primipares, 28% étaient sans emploi et 87% étaient en couple.

Analyse univariée:

Les faits d'être âgée de plus de 28 ans (OR=0,34 [0,15-0,79]) et d'être en couple (OR=0,22 [0,08-0,61]) n'étaient pas associés à être un cas.

Nous avons trouvé une association entre le fait d'habiter en milieu urbain (OR=2,66 [1,14-6,21]) et d'avoir un enfant de moins de 6 ans à domicile (OR=2,48 [1,03-5,99]) et le fait d'avoir une séroconversion CMV pendant le grossesse (Tableau 17).

Nous n'avons pas noté d'association entre le risque de séroconversion pendant la grossesse et la parité, l'âge des enfants à domicile \geq 6 ans, la catégorie socioprofessionnelle CSP et le statut «sans emploi».

Age (réf. \leq 28)	moyenne	médiane	OR	[IC à 95%]	p
Cas	26,6 (min.18; max:44)	25	0,34	[0,15-0,79]	0,0124
Témoin	28,9 (min.18; max:44)	28			

Variabes	Cas	Témoins	OR	[IC à 95%]	p
Lieu de résidence urbain	13 (50,0)	41 (27,3)	2,66	[1,14-6,21]	0,0239
Enfants <6 ans n=1	10 (35,7)	26 (17,3)	2,48	[1,03-5,99]	0,0438
Style de vie: en couple	16 (66,7)	127 (90,1)	0,22	[0,08-0,61]	0,0034

Tableau 17 : Recherche de facteurs d'association chez les cas

Pour le lieu de résidence la référence était habiter en zone rurale, pour la variable enfant <6 ans la référence était l'absence d'enfants <6 ans à domicile (n=0) et pour le style de vie la référence était être célibataire.

Analyse multivariée:

Le profil d'un cas (femme enceinte ayant fait une séroconversion pendant la grossesse) correspondait à une patiente enceinte dont l'âge était inférieur ou égale à 28 ans, vivant seule avec un enfant de moins de 6 ans (Figure 11).

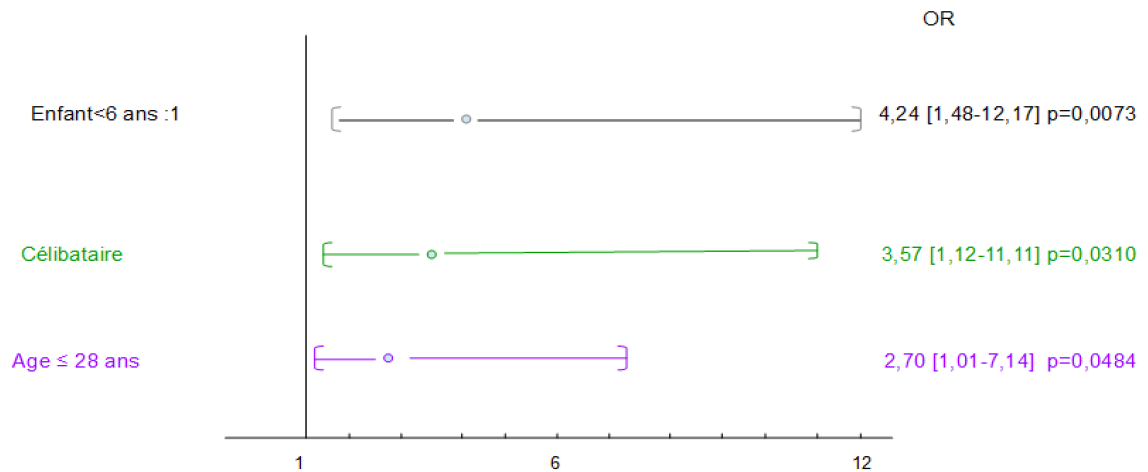


Figure 11 : Analyse multivariée ajustée sur le lieu de résidence: les facteurs associés à une séroconversion CMV pendant la grossesse

III.2.2. Facteurs d'association à une séropositivité CMV

Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée:

L'âge moyen global de nos 304 femmes enceintes était de 29,2 ans \pm 5,9 ans (min:15; max:44).

65% des femmes enceintes vivaient en milieu rural, 87% en couple, 56% étaient primipares et 36% d'entre elles étaient sans emploi.

Analyse univariée:

Nous avons trouvé une association entre le fait d'habiter en zone urbaine (OR=1,98 [1,22-3,21]) et d'être sans emploi (OR=2,54 [1,53-4,19]) et le fait d'avoir une séropositivité pour le CMV.

Les faits d'avoir déjà eu au moins un enfant (OR=1,90 [1,09-3,31]), d'avoir un enfant à domicile de moins de 6 ans (OR=2,30 [1,33-4,00]) et 2 enfants âgés de 6 ans ou plus (OR=6,28 [1,78-22,14]) semblent être également des facteurs associés à une séropositivité pour le CMV chez nos femmes enceintes (Tableau 18).

Nous n'avons pas noté d'association entre la séropositivité chez nos femmes enceintes et l'âge de nos patientes ainsi que pour le style de vie (célibataire ou en couple).

Variabes	Séropositives	Séronégatives	OR	[IC à 95%]	p
Lieu de résidence: urbain	64 (42,7)	41 (27,3)	1,98	[1,22-3,21]	0,0057
Parité=1	42 (28,0)	32 (21,2)	1,90	[1,09-3,31]	0,0226
Parité \geq 2	39 (26,0)	19 (12,6)	2,97	[1,59-5,58]	0,0007
Enfants <6ans =1	47 (31,3)	26 (17,3)	2,30	[1,33-4,00]	0,0030
Enfants \geq 6ans =2	16 (10,7)	15 (10,0)	6,28	[1,78-22,14]	0,0043
Sans emploi:OUI	64 (46,7)	37 (25,7)	2,54	[1,53-4,19]	0,0003

Tableau 18 : Analyse univariée : recherche de facteurs d'association de séropositivité CMV

La référence pour le lieu de résidence était d'habiter en zone rurale, pour la parité et les variables enfants < ou \geq 6 ans la référence était l'absence d'enfants au domicile (n=0), pour la variable sans emploi la référence était d'avoir un emploi.

Analyse multivariée:

Les patientes associées à un profil de séropositivité pour le CMV étaient des femmes sans emploi habitant en zone urbaine et ayant eu au moins un enfant (Figure 12).

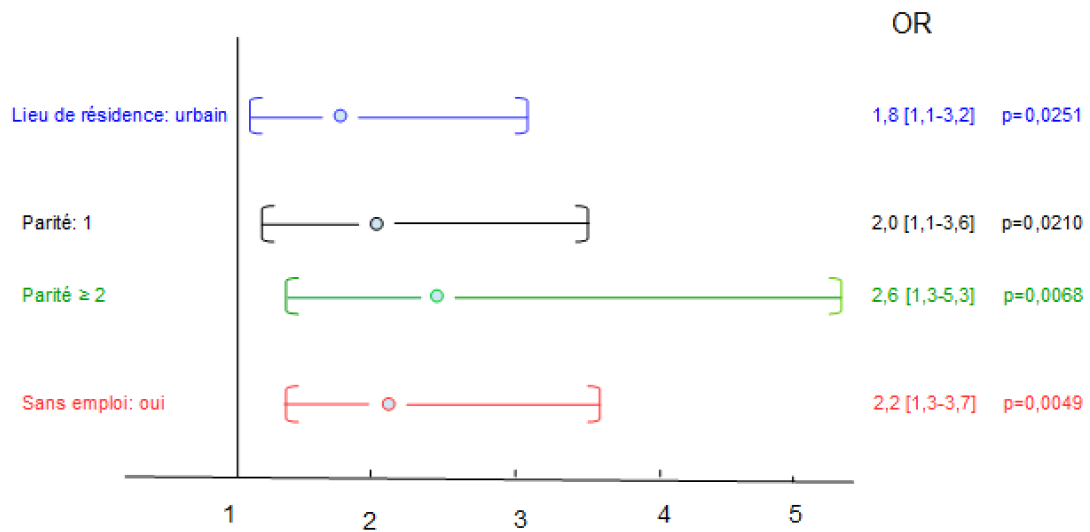


Figure 12 : Analyse multivariée: les facteurs associés à une séropositivité CMV

III.2.3. Étude de l'évolution des cas de séroconversion pendant la grossesse

Nous avons répertorié les indications cliniques et paracliniques ayant justifié une sérologie CMV pendant la grossesse des 28 cas de séroconversion (Tableau 19).

Circonstances		Effectifs n (%)
Clinique	Asymptomatique: sérologie à titre systématique	2 (7,1)
	Syndrome grippal	6 (21,4)
	MAP	5 (17,9)
	Prurit maternel	2 (7,1)
Biologique (ALAT, ASAT)		3 (10,7)
Echographie	Hydramnios	1 (3,6)
	Anomalies cérébrales	4 (14,3)
	RCIU	2 (7,1)
Non renseigné		3 (10,7)
Total		28

Tableau 19 : Circonstances de découverte d'une primo-infection CMV pendant la grossesse chez les 28 cas de séroconversion CMV (MAP: menace d'accouchement prématuré, RCIU: Retard de croissance intra-utérin)

Une séroconversion CMV a été suspectée devant un syndrome grippal et une menace d'accouchement prématuré (MAP) dans respectivement 21% et 18% des cas.

Les anomalies du bilan biologique consistaient en une perturbation du bilan hépatique avec une cytolyse hépatique chez 3 de nos patientes.

Nous avons noté que les anomalies cérébrales étaient le point d'appel le plus fréquent (14,3%) lors de l'échographie fœtale.

Après confirmation biologique de la séroconversion pendant la grossesse, une amniocentèse avec réalisation d'une PCR CMV dans le liquide amniotique a été réalisée chez 6 de nos 28 patientes devant des signes échographiques dans la majorité des cas.

La prise en charge des patientes pour qui l'amniocentèse n'était pas indiquée a consisté en un contrôle échographique mensuel et une virurie du nouveau-né à la naissance.

L'échographie fœtale a été suivie d'une IRM cérébrale dans 60,7 % des cas.

Les résultats de la virurie n'ont pas été retrouvés dans notre base de données Glims chez 25% des nouveau-nés.

Nous avons objectivé 9 cas d'infection congénitale à CMV sur les 28 cas de séroconversion de départ, leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 20:

Cas d'infection congénitale à CMV					
Point d'appel	Amniocentèse (PCR CMV dans le liquide amniotique en copies/mL)	Imagerie		Issue de la grossesse	Résultats de la virurie CMV du nouveau-né à la naissance (en copies/mL)
		Échographie fœtale	IRM cérébrale fœtale		
Syndrome grippal	Non réalisée	Normale	Normale	-Virurie CMV du nouveau-né à la naissance - Suivi 1 ère année par pédiatre référent	7,28 Log
Cytolyse hépatique	7,52 Log	Hydramnios et macrosomie fœtale	Normale	-Imagerie post natale -Virurie CMV du nouveau-né à la naissance	7,42 Log
RCIU	6,71 Log	-	Anomalies du développement cérébral	-Suivi échographique mensuel --Virurie CMV du nouveau-né à la naissance - Traitement par ganciclovir à la naissance	8,14 Log 5,72 Log à 1 mois
RCIU	8,21 Log	Hyperéchogénéité intestinale, oligoamnios	Non renseigné	IMG	-
Cytolyse hépatique	Non réalisée	Normale	Résultats non renseignés	-Virurie CMV à la naissance	5,97 Log
Non renseigné	Non réalisée	Normale	Normale	-Suivi échographique mensuel -Virurie CMV à la naissance -Suivi 1 ère année par pédiatre référent	6,56 Log
MAP	Non réalisée	Résultats non renseignés	Normale	-Virurie CMV à la naissance	5,10 Log
Anomalies cérébrales échographiques	7,6 Log	Multiples images hyperéchogènes disséminées péri-ventriculaires et parenchymateuses	Anomalies majeures du développement cérébral	IMG	-
Prurit maternel	Non réalisée	Non réalisée	Non renseigné	-Virurie CMV à la naissance -Suivi échographique mensuel	7,62 Log

Tableau 20 : Caractéristiques des cas d'infections congénitales

RCIU: Retard de croissance intra-utérin; IMG: Interruption médicalisée de grossesse

Suivi des 7 enfants ayant une infection congénitale à CMV :

- 1 enfant a été perdu de vue
- 1 enfant a eu un audiogramme dans les limites de la normale à 16 mois sans anomalies détectées à l'IRM cérébrale
- 1 enfant a été traité par ganciclovir IV puis relai PO dès J27 par valganciclovir suite à des anomalies cérébrales diagnostiquées à l'IRM fœtale, le suivi ORL à 2 ans était normal.
- 1 enfant a eu un audiogramme dans les limites de la normale à 2 mois de vie associé à des anomalies de la substance blanche temporo-occipitale droite à l'IRM cérébrale.
- 3 enfants ont un suivi ORL sans particularités à ce jour.

Discussion

Dans notre population pédiatrique du CHU de Limoges de 1341 enfants et adolescents, la séroprévalence du CMV s'étend de 17,9% (pour les filles de 1 à 2 ans) à 40,9% (pour les filles de 14 à 17 ans) avec une séroprévalence globale de 31%. Chez les filles, les deux pics de séroprévalence dans les tranches d'âge de 3-6 ans et de 14-17 ans concordent avec les deux pics d'incidence des infections à CMV l'un dans la petite enfance au contact d'autres enfants en collectivité et l'autre à l'adolescence par transmission sexuelle ou via la salive. Nous avons noté une diminution de la séroprévalence chez les garçons lors de l'entrée dans l'adolescence pour la tranche d'âge 14-17 ans ce qui est contradictoire avec l'augmentation graduelle de la séroprévalence de l'enfance à l'adolescence habituellement observée. Ce résultat pourrait être expliqué par le manque d'effectifs chez les garçons de 14 à 17 ans par rapport à la population limousine ($p=0,0075$).

Ces résultats sont globalement comparables avec les données obtenues dans l'étude allemande the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) réalisée en 2003-2006 (25) Cependant, nos résultats de séroprévalence par tranches d'âge et par sexe sont plus élevés que ceux trouvés en Allemagne: 30% vs 27% chez les garçons et 34% vs 28% chez les filles. Par ailleurs, la séroprévalence globale des 1 à 5 ans dans notre population est estimée à 29% (IC à 95%, 24,3-34,3). En comparaison, une étude du NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) conduite de 2011 à 2012 chez 699 enfants américains de 1 à 5 ans a montré une séroprévalence de 20,7% (IC à 95%, 14,4-28,2) (26)

Ces différences pourraient être expliquées par plusieurs facteurs:

- le manque de puissance de notre analyse du fait d'un faible effectif de notre population par rapport à l'étude allemande (1341 vs 13876)
- notre population n'est pas représentative de la population pédiatrique générale française ce qui peut induire des biais au niveau de la séroprévalence par tranche d'âge
- l'étude allemande ne précise pas si les sujets sélectionnés sont représentatifs de la population pédiatrique allemande
- le choix d'une population pédiatrique hospitalière pour laquelle une sérologie CMV a été demandée dans un possible contexte infectieux et non en systématique peut induire un biais de sélection. La connaissance du motif de consultation pourrait apporter peut-être une explication
- d'autres facteurs socio-démographiques autres que l'âge et le sexe nous permettraient probablement d'expliquer ces variations mais nous n'avons pas à notre disposition les données épidémiologiques associées à ces enfants.

La séroprévalence globale du CMV des plus de 65 ans au CHU de Limoges a été évaluée à 68%. Dans les pays à niveau socio-économique élevé, la séroprévalence du CMV atteint des valeurs de l'ordre de 80% dans la population âgée (1). Ce qui concorde avec notre résultat pour la tranche d'âge des plus de 85 ans (77,9%). La séroprévalence globale des hommes (64,%) est statistiquement différente de celle des femmes (72%). Cependant cette différence est probablement due à la non représentativité de notre population par rapport à la population générale limousine.

Les séroprévalences des patients inscrits sur le registre de moelle osseuse et du protocole TRANSFEC-MV sont similaires (respectivement 40,7 % [33,0-48,1] et 37,9 % [30,4-46,6] et plus basses que celles des patients en état de mort encéphalique et en pré-greffe rénale: 56,5% [49,4-64,5] et 55,2% [47,7-63,5]. Cette différence pourrait être expliquée par la différence d'âge des patients dans les 4 sous-groupes, les patients en état de mort encéphalique et en pré-greffe rénale sont plus âgés que les patients des autres sous-groupes, responsable d'une séroprévalence plus élevée pour le CMV.

On observe une stabilité de la séroprévalence globale (52,6% [49,7-55,7]) chez les femmes enceintes de notre base de données Glims sur la période de 2009 à 2015. La séroprévalence des femmes enceintes du CHU de Limoges est de 51,1 % en 2009. En comparaison, le taux de séroprévalence dans une cohorte de femmes enceintes parisiennes conduite pendant la pandémie A/H1N1 en 2009 était de 57,1% (27). Cette différence pourrait être due à une plus grande proportion de femmes d'origine africaine. Les femmes enceintes d'origine métropolitaine avaient une séropositivité de 43% ce qui est plus proche des résultats reportés dans d'autres pays développés. Néanmoins, plusieurs résultats d'études sur des cohortes de femmes enceintes ont déjà été rapportés et confirment nos résultats: 50,1% de 2005 à 2007 (28) au CHU de Clamart en région parisienne et 51,1% en 1998 en Isère (29) Une large proportion des femmes sont donc séronégatives pour le CMV pendant leur premier trimestre de grossesse les rendant à risque de primo infection.

La comparaison de nos résultats dans les départements d'outre-mer avec d'autres études de la littérature n'est pas toujours aisée dans la mesure où il y a un manque de données sur l'épidémiologie de l'infection à CMV chez les femmes enceintes dans les DOM. Pour la population réunionnaise, notre échantillon d'individus correspond à des volontaires sains mais n'est pas complètement représentatif de la population générale en terme de répartition par tranche d'âge. En effet, nous avons travaillé sur une cohorte dont les sérums avaient déjà été utilisés pour d'autres études et nous n'avons pu analyser que les échantillons pour lesquels il restait un volume suffisant en biothèque. Sur cet échantillonnage, nous avons évalué la séroprévalence globale à 89,5%. De plus, les effectifs de petite taille n'ont pas permis de faire une étude détaillée de la séroprévalence selon l'âge par sexe. L'âge d'acquisition du CMV semble plus précoce ($p=0,0147$) par rapport à notre population pédiatrique avec une séroprévalence globale chez les 1-17 ans estimée à 63,2% (vs 31,4%). Ce résultat est à confirmer étant donné le faible effectif des 1-17 ans dans notre échantillon. Les résultats des séroprévalences selon la localisation n'ont pas montré de différence significative, mais le manque de puissance ne nous permet pas de conclure sur l'absence d'éventuelles variations géographiques au niveau de l'île. En France métropolitaine il existe un gradient Nord-Sud précédemment décrit avec des séroprévalences plus élevées dans le sud (3). Il serait également intéressant de pouvoir collecter les données épidémiologiques associées à cette population du fait notamment de la diversité ethnique présente sur cette île.

La séroprévalence globale de l'échantillon guadeloupéen est très élevée (98%) autant chez les hommes que chez les femmes. Cependant, cette population est issue de la base de données du CHU de Pointe-à-Pitre avec le risque de surestimer la séroprévalence en cas de contexte infectieux.

En recoupant les origines ethniques des populations locales réunionnaises (Afrique, Inde, Chine) et guadeloupéennes (Afrique) et les données de séroprévalence pré-existantes dans ces pays, on observe des résultats similaires. En Afrique, la séroprévalence au Nigeria chez les femmes enceintes était de 97,2 % en 2011 (30), 91,1% en 2014 (31), au Ghana 93,2% chez les donneurs de sang (32). En Chine plusieurs études ont été réalisées sur des populations de femmes enceintes avec une séroprévalence IgG CMV à Pékin de 94,7% de 2010 à 2015 (33), et de 98,7% à Jiangsu (34). En Inde la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer a été évaluée à 87,4% en 2005 (35). Les séroprévalences des IgG CMV dans les départements d'outre-mer semblent ainsi plus élevées par rapport à la France métropolitaine: 98% vs 49,1% ($p < 0,0001$) pour la Guadeloupe et 89,5% vs 49,1% ($p < 0,0001$) pour La Réunion et sont comparables aux résultats retrouvés dans les pays d'origine des populations ayant participé au peuplement de ces îles (4). Cette disparité majeure dans les taux de séroprévalence selon l'origine géographique pourrait être également liée à la différence de fréquence et de durée d'allaitement (36), au niveau d'hygiène pendant l'enfance, au mode de garde et au comportement sexuel. Il est donc difficile d'évaluer si une séropositivité élevée est due au lieu de naissance ou à l'origine ethnique voire à une conjonction de plusieurs facteurs. Une séroprévalence élevée conduit par ailleurs à un risque augmenté de réactivation et de réinfection par une souche exogène différente. L'incidence des infections maternelles secondaires est très peu documentée du fait de la grande difficulté pour en faire le diagnostic (9). Dans les suites de cette étude, une collaboration a été initiée avec le CHU de Saint Denis de la Réunion pour collecter des données sur les cas d'infection congénitale à CMV dans les DOM. Des contacts ont été également pris avec la Guadeloupe.

Concernant l'analyse des facteurs de risque, les facteurs associés à une séroconversion CMV pendant la grossesse sont l'âge inférieur ou égal à 28 ans, le fait d'être célibataire et d'avoir un enfant de moins de 6 ans. Comme nos données de séroprévalence l'ont confirmé l'acquisition du CMV en métropole est progressive en fonction de l'âge, il n'est donc pas surprenant que des femmes plus jeunes soient encore séronégatives avant leur grossesse. L'association entre le fait d'être célibataire et le risque de séroconversion pendant la grossesse pourrait être probablement expliquée par d'autres facteurs non disponibles dans notre étude comme le comportement sexuel des patientes (37). Cette association pourrait être également expliquée par des conditions socio-économiques plus précaires chez nos cas. Notre analyse a montré que les femmes enceintes avec un enfant de moins de 6 ans étaient plus à risque de primo-infection pendant la grossesse. Ce qui rejoint les résultats d'études montrant que les mères étaient principalement infectées après un contact avec de très jeunes enfants (moins de 36 mois) (38).

Résider en zone urbaine serait associé à une séropositivité CMV pourtant il a été montré que les femmes de zone rurale avait tendance à avoir une séroprévalence CMV plus élevée(38) Dans notre analyse, le lieu de résidence est une variable critiquable du fait de la difficulté à classer certaines villes en zone rurale ou urbaine. Il aurait fallu connaître les adresses complètes des patientes pour évaluer leur proximité avec une agglomération et

éventuellement définir une zone péri-urbaine. On observe une différence statistiquement significative entre les femmes enceintes séropositives et séronégatives pour la catégorie socioprofessionnelle ($p=0,0042$). Cependant, ce facteur n'est plus retrouvé en analyse univariée et dans le modèle final. Le manque de puissance dû à des effectifs de trop petite taille expliquerait ce résultat.

La parité a été isolée comme un facteur d'association à la séropositivité CMV, ce qui recoupe les données classiques de la littérature (28), l'acquisition du CMV a lieu fréquemment suite à un contact prolongé et répétitif avec des jeunes enfants de moins de 3 ans (38). La tendance des femmes primipares d'être séronégatives n'est donc pas surprenante.

L'association entre un statut économique élevé et une séroprévalence basse pourrait être due à des conditions de vie plus hygiéniques dans des maisons avec moins de promiscuité et de contact entre individus. Cependant, plusieurs pays comme le Japon, la Suède et Taiwan ont une séroprévalence élevée suggérant qu'il n'y a pas de relation directe entre les conditions socioéconomiques et la séroprévalence (3). Aucune association entre l'âge des patientes et la séropositivité pour le CMV n'a été retrouvée. Sachant que les patientes sont toutes des femmes enceintes, la moyenne d'âge des 2 groupes (séropositives et séronégatives pour le CMV) est extrêmement proche (respectivement 29,4 et 28,9). Ainsi, la séropositivité en France se situant autour de 50%, il paraît logique que nous ne retrouvions pas d'association entre l'âge des patientes et leur statut de séropositivité CMV. Par ailleurs, plusieurs déterminants associés à la séropositivité CMV n'ont pas été recherchés, tels que l'origine géographique (lieu de naissance) des patientes alors qu'il a été montré que l'épidémiologie est très différente parmi les femmes d'origine africaine vivant en France métropolitaine (27) ou encore le comportement sexuel (37). Ces résultats montrent clairement que toutes les femmes enceintes françaises n'ont pas le même risque d'infection à CMV et nous ont permis de dégager un profil de patientes ayant des facteurs prédictifs de séropositivité pour le CMV à savoir résider en zone urbaine, avoir au moins un enfant et être sans emploi.

L'étude de la description de l'évolution des cas de séroconversion pendant la grossesse recoupe les données de la littérature. Dans 90% des cas, la primo-infection maternelle à CMV est asymptomatique. Dans 10% des cas, l'infection maternelle à CMV peut se traduire par des symptômes non spécifiques évoquant un syndrome pseudo-grippal, voire une hépatite cytolytique ou une pneumopathie interstitielle (9). Une étude prospective sur des femmes enceintes avec une primo-infection à CMV a détecté une hyperlymphocytose dans plus de 40% des cas et une élévation des transaminases dans 39% des cas (39). Ces anomalies biologiques sont néanmoins non spécifiques d'une infection à CMV. En l'absence de programme de dépistage systématique en France, la recommandation de l'ANAES 2004 est de limiter le dépistage aux femmes développant un syndrome de type grippal pendant la grossesse ou suite à la découverte fortuite d'une anomalie échographique possiblement liée à une infection à CMV telle que: retard de croissance intra-utérin (RCIU), ventriculomégalie cérébrale, ascite, hyperéchogénéicité des anses intestinales, oligohydramnios, calcifications intracrâniennes, calcifications hépatiques. Toutefois ces anomalies sont peu spécifiques et susceptibles d'être associées à d'autres pathologies. Néanmoins la sensibilité de l'échographie est considérée comme faible n'identifiant correctement pas plus de 20% des fœtus infectés (40). Cependant cette sensibilité peut augmenter lorsque l'échographie est associée à un résultat positif du génome du CMV dans le liquide amniotique passant de 35% à 78% (9). La majorité de nos cas ont bénéficié d'une échographie fœtale et d'une IRM cérébrale fœtale. En effet, on estime actuellement qu'un suivi mensuel échographique associé à une IRM du cerveau fœtal au 3ème trimestre, suivi réalisé suite à un diagnostic

positif de PCR CMV dans le liquide amniotique présente une valeur prédictive positive (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 l'échographie et à l'IRM excluait le risque de handicap dans 88% des cas (40). 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 fiable (9). 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. Un seul des 7 nouveaux-nés a bénéficié d'un traitement à la naissance par ganciclovir IV pendant un mois suivi d'un relai par valganciclovir actuellement toujours en cours et sans déficit auditif diagnostiqué chez cet enfant à ce jour. Il est actuellement recommandé de traiter les nouveau-nés présentant des formes d'infections congénitales modérées à sévères par valganciclovir par voie orale pendant le premier mois de vie sans excéder 6 mois (41). Le traitement par ganciclovir pendant six semaines de nouveaux-nés présentant des symptômes neurologiques a montré une prévention partielle de la perte auditive (42). Néanmoins cette étude pourrait laisser penser qu'il s'agirait plutôt d'un ralentissement de progression que d'une réelle prévention. Concernant le valganciclovir, les résultats d'une étude contrôlée randomisée publiés en 2015 ont montré qu'un traitement par valganciclovir pendant six mois vs six semaines pourrait améliorer les mesures d'audition et de neurodéveloppement. Cependant, l'efficacité du valganciclovir sur les séquelles neurologiques à long terme reste inconnue (43) et actuellement, le Rovalcyte® (valganciclovir) n'est réglementairement pas indiqué pour le traitement néonatal de l'infection congénitale à CMV. Sur nos 28 cas de séroconversion maternelle, nous avons observé 32% d'infections congénitales à CMV ce qui concorde avec les études récentes qui montrent que 30 à 35 % des primo-infections maternelles aboutissent à une infection fœtale dans les pays industrialisés (13). Seulement 2 enfants sur 7 ont des anomalies de l'audiogramme diagnostiquées à distance du dépistage néonatale ce qui montre l'importance d'un suivi régulier, en particulier d'un point de vue audiolgique des enfants ayant contracté une infection congénitale à CMV. 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 néonatale (44). Un suivi ophtalmologique est actuellement recommandé précocement ainsi que des tests auditifs tous les 6 mois pendant les 3 premières années de vie, puis tous les ans jusqu'à l'adolescence (41).

Conclusion

Les données de séroprévalence décrites dans notre étude pourraient être utiles pour modéliser l'impact potentiel d'interventions préventives et identifier les populations cibles pour lesquelles un vaccin pourrait être recommandé.

Les jeunes enfants ont été identifiés comme une potentielle population cible pour la vaccination avec pour objectif la prévention de l'infection congénitale à CMV. Les jeunes enfants excrètent souvent le virus dans les urines et la salive pendant des mois, un vaccin qui permettrait de protéger les enfants d'une infection à CMV pourrait prévenir l'infection congénitale en réduisant la transmission du CMV aux femmes enceintes pendant la grossesse.

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective nationale avec un questionnaire collectant le lieu de naissance, l'origine géographique, le statut socio-économique des parents, l'âge de la fratrie, l'âge d'entrée en garderie, l'allaitement afin d'analyser l'association entre la séroprévalence de CMV et de potentiels facteurs influençant l'infection.

Nos résultats sur la recherche de facteurs de risque de séropositivité pour le CMV et de séroconversion pendant la grossesse nous ont permis d'établir des profils de femmes à risque d'une primo-infection pendant la grossesse. Nos résultats issus d'analyses rétrospectives devront être confirmés par une étude prospective nationale séro-épidémiologique avec des résultats sur la séroprévalence et des facteurs prédictifs de l'infection à CMV.

L'utilité du dépistage sérologique fait débat vu que les malformations congénitales peuvent avoir lieu suite à une infection secondaire maternelle et la présence d'IgM ne signe pas obligatoirement une primo infection récente. De plus les conseils préventifs sont plus efficaces si les femmes savent qu'elles sont séronégatives pour le CMV. Il reste à déterminer si le dépistage sérologique doit être proposé pour toutes les femmes enceintes ou seulement à une population à haut risque.

Afin de fournir aux autorités de santé les données nécessaires pour définir s'il faut mettre en place un dépistage systématique du CMV à la naissance ou pendant la grossesse, le Centre National de Référence du Cytomégalovirus (CNR CMV) centralise les informations sur les infections survenant en France chez les femmes enceintes et les nouveaux-nés. D'où l'importance de la déclaration de tout nouveau cas et de la collecte des données clinico-biologiques associées. A cette fin, il existe une plateforme voozanoo de déclaration en ligne des infections materno-fœtales à CMV développée par la société Epiconcept pour le CNR CMV.

A ce stade il faudrait également évaluer les facteurs de risque chez les hommes avant d'envisager une stratégie préventive.

Les données de notre étude de séroprévalence dans les départements d'outre-mer ont montré des résultats intéressants avec des séroprévalences élevées au sein des populations réunionnaise et guadeloupéenne. Ces données devront également être confirmées par des données prospectives que le CNR est en train de mettre en place, d'autant plus que l'infection congénitale à CMV peut aussi avoir lieu lors d'une réactivation ou réinfection maternelle.

Un vaccin n'étant pas disponible à l'heure actuelle et même si plusieurs études rapportent l'efficacité des hyper-immunoglobulines en diminuant le taux de transmission et la sévérité de l'infection congénitale à CMV, aucun traitement est recommandé en routine. L'information sur les règles d'hygiène reste le seul moyen prouvé pour diminuer le taux d'infection à CMV

et nous pouvons présumer qu'elle pourrait également diminuer le taux d'infections maternelles secondaires dues aux réinfections mais aucune information n'est à ce jour disponible sur les cas de réactivation de la souche maternelle, d'où l'intérêt de mettre en place des études de suivi des femmes enceintes dans les DOM.

Références bibliographiques

1. Segondy M. Cytomégalovirus humain Encycl. Méd. Chir. Biologie Médicale. Mise à jour 2009
2. Lepoutre A, Antona D, Fonteneau L, Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010 BEH 41-42 2013
3. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Rev Med Virol. 2010;20(4):202-13.
4. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The «silent» global burden of congenital cytomegalovirus. Clin Microbiol Rev. 2013;26(1):86-102.
5. Grosjean J, Trapes L, Hantz S, et al. Human cytomegalovirus quantification in toddlers saliva from day care centers and emergency unit: a feasibility study. J Clin Virol Clin Virol. 2014;61(3):371-7.
6. Mazon M-C, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. Encycl. Méd. Chir. Maladies Infectieuses Mise à jour 2015
7. Faucher JF, Abraham B, Segondy M, et al [Acquired cytomegalovirus infections in immunocompetent adults: 116 cases]. Presse Medicale Paris Fr 1983. 1998;27(35):1774-9.
8. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol Surv. n 2010;65(11):736-43.
9. Coll O, Benoist G, Ville Y, et al. Guidelines on CMV congenital infection. J Perinat Med. 2009;37(5):433-45.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. Obstet Gynecol. 2015;125(6):1510-25.
11. Enders G, Daiminger A, Bäder U, et al. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol. 2011;52(3):244-6.
12. Benoist G, Nizard J, Ville Y Cytomégalovirus et grossesse. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction Vol 37, N°HS1 mars 2008 pp.10-16
13. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol. 2007;17(4):253-76.
14. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. Pediatrics. 1999;104(1 Pt 1):55-60.
15. Yang JM, Li JX, Guo ZX. Application of commercial cytomegalovirus IgG avidity diagnostic kit. Clin Lab. 2014;60(8):1377-82.
16. Lagrou K, Bodeus M, Ranst MV, et al. Evaluation of the New Architect Cytomegalovirus Immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG Avidity Assays. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1695-9.

17. Fryer J, Heath A, Anderson R, et al. Collaborative Study to evaluate the proposed 1st WHO International Standard for Human Cytomegalovirus (HCMV) for nucleic Acid Amplification (NAT)-Based Assays
18. Enders G, Bäder U, Lindemann L, et al. A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21(5):362-77.
19. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens. *J Infect Dis.* 2014;210(9):1415-8.
20. ANAES. Evaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France Septembre 2004.
21. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-43.
22. Wloch MK, Smith LR, Boutsaboualoy S, et al. Safety and immunogenicity of a bivalent cytomegalovirus DNA vaccine in healthy adult subjects. *J Infect Dis.* 2008;197(12):1634-42.
23. Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 2009;360(12):1191-9.
24. Dellagi K, Rollot O, Temmam S, et al. Pandemic Influenza Due to pH1N1/2009 Virus: Estimation of Infection Burden in Reunion Island through a Prospective Serosurvey, Austral Winter 2009. *PLOS ONE.* 2011;6(9):e25738.
25. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003–2006. *Infect Dis* 2015
26. Lanzieri TM, Kruszon-Moran D, Amin MM, et al. Seroprevalence of Cytomegalovirus among Children 1 to 5 Years of Age in the United States from the National Health and Nutrition Examination Survey of 2011 to 2012. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22(2):245-7.
27. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, et al. Predictive Factors of Cytomegalovirus Seropositivity among Pregnant Women in Paris, France. *PLoS ONE* 2014 9(2)e89857
28. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009;46 Suppl 4:S49-53.
29. Gratacap-Cavallier B, Morand P, Dutertre N, et al. [Cytomegalovirus infection in pregnant women. Seroepidemiological prospective study in 1,018 women in Isere]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1998;27(2):161-6.
30. Akinbami AA, Rabiou KA, Adewunmi AA, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies amongst normal pregnant women in Nigeria. *Int J Womens Health.* 2011;3:423-8.
31. Hamid KM, Onoja AB, Tofa UA, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women attending Murtala Mohammed Specialist Hospital Kano, Nigeria. *Afr Health Sci.* 2014;14(1):125-30.
32. Adjei A, Armah H, Narter-Olaga E. Seroprevalence of Cytomegalovirus Among Some

Voluntary Blood Donors at the 37 Military Hospital, Accra, Ghana. *Ghana Med J.* 2006;40(3):99-104.

33. Jin Q-E, Su J-R, Wu S-N. Cytomegalovirus infection among pregnant women in Beijing: seroepidemiological survey and intrauterine transmission. *J Microbiol Biotechnol.* 2017;Vol.27-5: 1005-1009.
34. Zhang S, Hu L, Chen J, Xu B, et al. Cytomegalovirus Seroprevalence in Pregnant Women and Association with Adverse Pregnancy/Neonatal Outcomes in Jiangsu Province, China. *PLoS ONE* 2014; e107645.
35. Sheevani N, Jindal N, Aggarwal A. A pilot seroepidemiological study of cytomegalovirus infection in women of child bearing age. *Indian J Med Microbiol.* 2005;23(1):34-6.
36. Schleiss MR. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection: recent advances. *Curr Opin Pediatr.* 2006;18(1):48–52.
37. Fowler KB, Pass RF. Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection in the Offspring of Young Women: Exposure to Young Children and Recent Onset of Sexual Activity. *Pediatrics.* 2006;118(2):e286-92.
38. Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol.* sept 2010;20(5):311-26.
39. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003 110 (12):1139-40.
40. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, et al. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1285-93.
41. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(6):e177-88.
42. Kimberlin DW, Lin C-Y, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143(1):16-25.
43. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-43.
44. Alain S., Andouard D, Garnier F, et al Dépistage de l'infection congénitale à CMV, de la conception, naturelle ou médicalement assistée, aux premières années de vie. *Gynecol Obstet* 2014.

Annexes

Annexe 1. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) 2003,
Insee 68

Annexe 1. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) 2003, Insee

1	Agriculteurs exploitants
2	Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
3	Cadres et professions intellectuelles supérieures
4	Professions intermédiaires
5	Employés
6	Ouvriers
7	Retraités
8	Autres personnes sans activité professionnelle

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Séroprévalence de l'infection à cytomégalo­virus et infections congénitales en métropole et dans les départements d'outre-mer.

Objectifs: Comparer la séroprévalence du cytomégalo­virus (CMV) en métropole et dans les départements d'outre-mer (Réunion et Guadeloupe) et étudier les facteurs conduisant à une séropositivité CMV. Description des cas d'infections congénitales recensés.

Méthodes: Analyse des sérologies CMV de la base de données du laboratoire de virologie du CHU de Limoges (2009-2015) et comparaison avec celles des volontaires sains (étude Transfec-MV ou collection biologique de l'Hôpital Mère-enfant) et de patients hors contexte infectieux (donneurs de moelle, d'organe, bilan pré-greffe du receveur). Recueil des caractéristiques des femmes enceintes dans la base de données Filemaker du service de gynécologie-obstétrique du CHU.

Résultats: La séroprévalence du CMV était de 49,1% pour la population générale du Limousin vs 89,5% pour la population réunionnaise ($p < 0,0001$) et 98% pour la Guadeloupe ($p < 0,0001$). Parmi la population de femmes enceintes du CHU de Limoges, les facteurs associés à une séropositivité pour le CMV étaient de résider en zone urbaine OR 1,8 (IC à 95%:1,1-3,2); être sans emploi OR 2,2 (IC à 95%:1,3-3,7) , avoir une parité = 1 OR 2,0 (IC à 95%:1,1-3,6) et une parité ≥ 2 OR 2,6 (IC à 95%:1,3-5,3). Les facteurs d'association à un risque de séroconversion pendant la grossesse étaient: un âge ≤ 28 ans OR 2,70 (IC à 95%:1,01-7,14), être célibataire OR 3,57 (IC à 95%:1,12-11,11) et avoir un enfant de moins de 6 ans à domicile OR 4,24 (IC à 95%:1,48-12,17).

Conclusion: Les résultats de cette étude confirment la nécessité de mettre en place de larges études prospectives dans les départements d'outre-mer devant la particularité de chaque territoire

Mots-clés : cytomégalo­virus, séroprévalence, métropole, DOM, infection congénitale

CMV seroprevalence and congenital infections in metropolitan France and overseas departments

Objectives: To compare the seroprevalence of cytomegalovirus (CMV) in metropolitan France and in the overseas departments (Réunion and Guadeloupe) and to study the factors leading to CMV seropositivity. Description of cases of congenital infections identified.

Methods: Analysis of the CMV serologies in the virology laboratory database of the Limoges University Hospital (2009-2015) and comparison with those of the healthy volunteers (Transfec-MV study or biological collection of the Mother-Child Hospital) and patients out of an infectious context (donors of bone marrow, organ, pre-graft record of the recipient). Collection of pregnant women characteristics in the Filemaker database of the Gynecology and Obstetrics Department.

Results: CMV seroprevalence was 49.1% for the general population of Limousin vs 89.5% for the population of Réunion ($p < 0.0001$) and 98% for Guadeloupe ($p < 0.0001$). Among the pregnant women at the CHU in Limoges, the factors associated with seropositivity for CMV were to reside in urban areas OR 1.8 (95% CI: 1.1-3.2); (95% CI: 1.3-3.7), parity = 1 OR 2.0 (95% CI: 1.1-3.6) and parity ≥ 2 OR 2.6 (95% CI: 1.3-5.3). Factors associated with seroconversion risk during pregnancy were age ≤ 28 years OR 2.70 (95% CI 1.01-7.14), single OR 3.57 (95% CI) : 1.12-11.11) and have a child under 6 years of age at home OR 4.24 (95% CI: 1.48-12.17).

Conclusion: The results of this study confirm the need for extensive study in the overseas departments, due to the particularity of each territory

Keywords : cytomegalovirus, seroprevalence, metropolitan France, overseas departments, congenital infection

