



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9262

La problématique du cytomégalovirus chez la femme enceinte.

This advisory report aims at providing the Belgian public health authorities and pregnant women (both working and non-working) with specific recommendations regarding the prevention of cytomegalovirus infections in mothers and newborns.

Version validée par le Collège de novembre 2015¹

I INTRODUCTION ET QUESTION

Lors de l'élaboration de la réponse par lettre (avis 9215² de fin 2014) à la VWVA (*Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Arbeidsgezondheidskunde*) au sujet du cytomégalovirus (CMV) et de l'écartement ou non de la femme allaitante (puéricultrice) de son travail de gardienne d'enfants en bas âge (crèche), les présidents des domaines « *Infectiologie* » et « *Vaccination* » ont validé le travail de la VWVA uniquement en ce qui concerne la femme allaitante (travaillant comme puéricultrice).

A l'époque, l'importance d'étendre l'analyse de ce document à la femme enceinte de manière générale (y compris par exemple celle travaillant dans les secteurs médicaux et paramédicaux) et sans doute également à d'autres infections que le CMV avait été soulignée.

La législation du travail comporte des spécifications en matière de protection de la maternité qui ne correspondent pas aux connaissances actuelles en infectiologie et en épidémiologie. Les écartements du travail sont devenus obsolètes pour certains publics et dans certaines circonstances. Dans le cadre de la protection de la santé du travailleur, il est donc indispensable d'actualiser les spécifications de l'écartement du travail et de délivrer des recommandations argumentées (*evidence based*) à l'attention des autorités compétentes.

Le principe de cette démarche a été approuvé par le Collège de novembre 2014 tout en attirant l'attention sur le fait que le CSS doit veiller à ne pas empiéter sur les missions de la médecine du travail.

Parmi toutes les infections auxquelles une femme enceinte peut être exposée, le CMV est l'agent représentant le risque le plus important. Selon les estimations, une centaine de nouvelles infections congénitales à CMV (cCMV) survient en Belgique chaque année. La cCMV est la principale étiologie infectieuse de retard mental et de surdité congénitale. Le CMV est la cause de près d'un tiers des cas de surdité constatés chez l'enfant. Les conséquences psychosociales et les coûts financiers en découlant sont donc importants. D'autres infections pouvant également

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

² CSS 9215 « Validation du contenu de l'avis de la VWVA ayant trait au cytomégalovirus (CMV) et à l'écartement ou pas du travail de la puéricultrice allaitante », 2014.

survenir durant la grossesse ont des conséquences sociales nettement moindres. C'est la raison pour laquelle, au lieu d'étudier l'ensemble des agents infectieux (ce qui représente une tâche de grande ampleur), il a été décidé de limiter le présent avis au CMV, mais de se concentrer sur la femme enceinte en général, plutôt que de se pencher uniquement sur la femme en activité professionnelle.

Les autres agents infectieux repris dans l'Arrêté Royal du 2 mai 1995 concernant la protection de la maternité (cf. Point V. Références), comme p.ex. les Echovirus ou *Neisseria gonorrhoeae*, n'ont donc pas été étudiés. Cette tâche pourrait éventuellement être entreprise par la suite.

Liste des sigles et acronymes utilisés

AIDS	<i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMV	Cytomégalovirus
cCMV	Infections congénitales à cytomégalovirus
DBS	<i>Dried blood spot</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
IgG, IgM	Immunoglobuline (G, M)
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé.
ONE	Office de la Naissance et de l'Enfance
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
VWVA	<i>Vlaamse Wetenschappelijke Vereniging voor Arbeidsgezondheidskunde</i>

II RECOMMANDATIONS

Recommandations à l'attention de l'ensemble des femmes enceintes

Afin de réduire l'incidence de l'infection congénitale à CMV en Belgique, la mesure primordiale à mettre en place est l'amélioration de la prévention primaire par des mesures d'hygiène personnelle, lorsque la femme enceinte entre en contact avec des enfants âgés de 6 ans ou moins, et notamment ceux âgés de 1 à 2 ans. Cet âge maximal de 6 ans ne doit pas être considéré comme une limite absolue mais bien comme une recommandation d'ordre pratique. Les précautions d'hygiène sont identiques pour les femmes dont la grossesse est connue que pour celles qui pourraient être enceintes. Elles s'appliquent partout, tant dans la sphère privée que dans le milieu du travail.

Sur base des recommandations du « *Vlaamse CMV register* » (cf. Point V. Références) et du rapport 248 « *Quels sont les examens recommandés pendant la grossesse ?* » du Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) (cf. Point V. Références), il est essentiel aux yeux du CSS que toute femme enceinte soit consciente du risque et de la nécessité d'adapter son comportement afin de réduire le risque d'infection par le CMV.

La cCMV survient principalement lors d'une deuxième et troisième grossesse et rarement lors de la première. Ce sont surtout les jeunes mères qui ont déjà un ou plusieurs enfants en bas âge qui devront faire preuve d'une vigilance particulière.

Pour ce faire, les mesures de prévention suivantes devraient être appliquées :

- Se laver régulièrement les mains, surtout après avoir eu un contact avec de la salive ou de l'urine d'enfants en bas âge (par exemple après avoir changé des couches) ou porter des gants lors du changement de couches et/ou de la manipulation du linge sale d'enfants.
- S'assurer que les jouets, plans de travail et autres surfaces qui entrent en contact avec les fluides corporels de jeunes enfants soient propres (lavées au savon ou avec une solution hydro-alcoolique).

Le CMV peut également être éventuellement transmis par les voies sanguines (transfusion) et sexuelles mais ces dernières ne sont pas abordées dans le cadre de cet avis. En effet, en termes de transfusion, il est utile de rappeler l'efficacité des méthodes actuelles de réduction des pathogènes pour les concentrés plaquettaires (cf. avis CSS 8390³) et que, depuis 2005, les concentrés érythrocytaires sont tous déleucocytés (cf. avis CSS 8381⁴). Les indications pour les donneurs « CMV-séronégatifs » au moment du don sont clairement reprises dans cet avis 8381. En ce qui concerne la probabilité de transmission par voie sexuelle, cet aspect n'est en pratique jamais pris en considération.

Recommandations à l'attention de toute femme enceinte en activité professionnelle

L'Arrêté Royal du 2 mai 1995 relatif à la protection de la maternité oblige l'employeur à réaliser une évaluation du risque en collaboration avec le médecin du travail. Le médecin du travail responsable doit être impliqué dans l'étude du risque et délivrer un avis. C'est l'employeur qui

³ CSS 8390 « La réduction des pathogènes dans les concentrés plaquettaires », 2008

⁴ CSS 8381 « Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux », 2010.

détermine les mesures à prendre. Les travailleuses doivent être informées des résultats de l'évaluation du risque et des mesures de prévention à prendre.

Il est interdit de faire exécuter par des femmes enceintes des activités entraînant un risque d'exposition au CMV. Compte-tenu de l'âge des enfants excréteur le virus, cela va concerner principalement les activités de soins (au sens large du terme) des tout-petits (principalement ceux de 1-2 ans jusqu'à 6 ans).

- Des puéricultrices actives au sein d'une garderie/crèche et enceintes doivent cesser ces activités dès que possible.
- Il est également possible que les femmes enceintes travaillant dans une école maternelle et n'étant pas en mesure de pouvoir appliquer les mesures préventives d'hygiène doivent également interrompre leurs activités sur avis du médecin du travail.
- Les femmes enceintes travaillant dans les soins de santé et dans les services de prise en charge de personnes handicapées doivent appliquer de façon stricte les précautions générales d'hygiène, surtout lorsqu'elles apportent des soins d'hygiène corporelle aux enfants.

Lors de l'évaluation du risque et la prise de mesures, il convient également de tenir compte d'éventuels autres risques infectieux et non-infectieux pour la grossesse.

Quand la décision est prise d'écarter la femme enceinte de son travail, celle-ci doit être informée que des risques analogues peuvent aussi exister dans la situation familiale et que les mesures de prévention nécessaires doivent également y être appliquées. Si la femme enceinte cesse ses activités professionnelles et s'occupe d'enfants en bas âge à son domicile, le risque de contamination pourrait être plus important que dans l'environnement de travail.

Recommandations du CSS à l'attention des décideurs et des autorités compétentes

1. Dans le but de réduire l'incidence élevée de cCMV, une campagne sanitaire préventive à l'attention des femmes enceintes ou désirant le devenir devrait être organisée afin de promouvoir une meilleure connaissance et mise en application des règles d'hygiène recommandées. Cette campagne doit être focalisée sur une meilleure adéquation du comportement des femmes enceintes par rapport au risque encouru. Cette campagne devrait impliquer les médecins généralistes, les gynécologues, les organismes tels que l'*Office de la Naissance et de l'Enfance (ONE)* et *Kind en Gezin*.
2. Des recherches doivent être effectuées pour mettre au point de meilleures méthodes de dépistage chez l'enfant. Un dépistage du CMV chez l'ensemble des nouveau-nés doit être envisagé de façon à pouvoir intervenir plus rapidement au niveau thérapeutique et à pouvoir disposer des données d'incidence plus fiables. En l'absence de recherches complémentaires sur ces méthodes, le CSS recommande la *Polymerase Chain Reaction (PCR)* ciblée sur l'ADN du CMV et réalisée sur urines, salive comme alternative acceptable à la méthode de référence (cf. point IV. 8). Néanmoins, une prise d'échantillons réalisée correctement avec un risque de contamination le plus faible possible demeure une pierre d'achoppement dans cette démarche. Il est donc également important d'y être attentif lors de l'utilisation de ces techniques.
3. Des institutions telles que l'Institut Scientifique de Santé publique (ISP) et le Fonds des Maladies Professionnelles devraient collaborer dans le cadre de la collecte de données épidémiologiques fiables.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*⁵

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Cytomegalovirus	cytomegalovirus	cytomegalovirus	cytomegalovirus	Zytomegalievirus
Pregnancy	pregnant woman	zwangere vrouw	femme enceinte	Schwangere
Infant / newborn	Newborn	pasgeborene	nouveau-né	Neugeborene
Breast feeding	breast-feeding	borstvoeding	femme allaitante	stillende Frau
Mass Screening	Prevention	preventie	prévention	Prävention
	Screening	screening	dépistage	Screening
	withdrawal from work	werkverwijdering	écartement du travail	Entfernung vom Arbeitsplatz

MeSH (*Medical Subject Headings*) is the NLM (*National Library of Medicine*) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et les présidents des domaines « Vaccination » et « Infectiologie » ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en infectiologie, médecine du travail, vaccinologie, épidémiologie, gynécologie, pédiatrie et microbiologie médicale étaient représentées. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

La revue de littérature (cf. annexe 1) réalisée dans le cadre des recommandations de la VWVA constitue un document de départ de qualité permettant d'adopter une approche plus large que la seule perspective de la médecine du travail. Les contributions et l'expérience des *Vlaamse CMV registers* ont également revêtu une grande importance dans ce contexte.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé celui-ci en dernier ressort.

⁵ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

1. L'infection à cytomégalovirus

Le CMV appartient au groupe des virus Herpès et connaît une distribution mondiale. Pratiquement tout un chacun est confronté à ce virus durant son existence. La contamination se traduit de façon générale par une infection subclinique parfois accompagnée d'un syndrome mononucléosique (fièvre, maux de gorge, fatigue et inflammation des ganglions). Les enfants et les adultes en bonne santé en guériront et ne présenteront aucune séquelle à long terme. Les personnes dont l'immunité est diminuée présentent un risque potentiel plus élevé de développer une infection à CMV symptomatique / plus sévère. Vers l'âge de 40 ans, 50 à 80 % des individus auront contracté le CMV mais la plupart ne sauront jamais qu'ils ont été un jour infectés. La séroprévalence augmente avec l'âge et dépend de facteurs économiques et ethniques. Dans les pays industrialisés, la séroprévalence chez les femmes en âge de procréer est de l'ordre de 40 à 50 % (Manicklal *et al.*, 2013).

Dès qu'il y a eu contamination par le CMV, l'individu en restera porteur tout au long de son existence. Une réactivation du virus ou une réinfection par une autre souche restent possibles. Une infection intra-utérine s'accompagne d'un risque de séquelles sévères. Aucun vaccin n'est actuellement disponible.

2. L'infection congénitale à cytomégalovirus

Une infection à CMV survenant durant la grossesse est la cause principale chez le nouveau-né de retard mental acquis et de déficience auditive neurosensorielle. En fonction de la population examinée, entre 0,15 et 2 % des nouveau-nés en Europe ont été infectés durant la grossesse (Gayant *et al.*, 2002 ; Kenneson & Cannon, 2007, Dollard *et al.*, 2007).

Parmi les nouveau-nés infectés, entre 10 et 15 % présentent des symptômes à la naissance (retard de croissance, atteintes pulmonaires, hépatiques et spléniques, troubles de la coagulation) tandis qu'entre 85 à 90 % d'entre eux naissent asymptomatiques. Au sein du groupe symptomatique, 10 à 30 % décèdent après la naissance et environ 50 % développent des séquelles sévères (retard global de développement, tant physique que cognitif, troubles auditifs et visuels). Au sein du groupe asymptomatique, 5 à 15 % présentent des séquelles tardives (généralement une déficience auditive neurosensorielle et parfois des atteintes de la vision, des troubles de l'apprentissage et un retard dans le développement) (Kenneson & Cannon, 2007, Dollard *et al.*, 2007).

On appelle primo-infection une contamination d'un individu n'ayant jamais été mis auparavant en contact avec le virus (cette personne est dite séronégative). Après primo-infection, le CMV reste présent de façon latente dans l'organisme de la personne infectée et peut à nouveau devenir actif (réactivation). Le diagnostic se pose par des tests sérologiques : l'apparition d'immunoglobuline G (IgG) anti-CMV (et le plus souvent d'IgM) chez une personne séronégative indique une primo-infection. En l'absence d'une première sérologie négative, la différence entre primo-infection et réactivation est parfois difficile à objectiver. Compte-tenu du polymorphisme du virus (sa diversité antigénique), la réinfection par une autre souche est envisageable même si des anticorps anti-CMV sont présents.

Le risque de transmission à l'enfant au cours de la grossesse consécutif à une primo-infection maternelle est de 30 à 40 % et probablement variable en fonction de l'âge gestationnel. Lors

d'une réactivation ou d'une réinfection chez la mère, il est d'environ 1 % (Kenneson & Cannon, 2007).

Les principales sources de contamination d'une femme enceinte sont les enfants présents dans la famille et excréteurs de CMV. Pour certaines activités professionnelles, un risque accru de contamination existe. Lorsqu'une contamination s'est produite, il est souvent difficile de déterminer où celle-ci a eu lieu.

La Région Flamande dispose depuis 2007 d'un registre des enfants avec un diagnostic confirmé de cCMV. Une septantaine de nouveaux cas sont répertoriés annuellement.

3. Modes de transmission et personnes à risque de contamination par le CMV

L'enfant en bas âge constitue le réservoir principal du virus. Le pourcentage d'enfants disséminateurs de virus est le plus grand chez les tout-petits et les jeunes enfants, il diminue avec l'âge. La prévalence d'enfants excréteurs de CMV est maximale entre 1 et 2 ans et diminue par la suite jusqu'à 5-6 ans. Le pourcentage d'enfants excréteurs de CMV est supérieur chez les enfants en crèche (24 % vs 12 % pour les enfants qui ne sont pas en crèche - Cannon *et al.*, 2011). Les tout-petits requièrent davantage de soins et le risque de contact avec le virus s'en trouve dès lors augmenté. Le virus se retrouve dans les liquides biologiques tels que la salive, l'urine, les fèces, les larmes, le sang, etc.

La contamination de personne à personne survient par contact direct avec les liquides biologiques infectés. En pratique, les baisers et le transfert par les mains de salive ou d'urine d'une personne contaminée vers une autre sont les principales voies de contamination, ces risques sont augmentés lors des soins et des changes des enfants en bas âge. Le virus peut survivre plusieurs heures, voire quelques jours en dehors de l'organisme et demeurer infectieux sur certaines surfaces. Le CMV n'est pas diffusé par voie aérienne : la contamination par CMV ne peut survenir en séjournant dans la même pièce qu'une personne infectée.

Les femmes en contact avec de jeunes enfants sont donc exposées au risque. Ce dernier ne se limite pas au cercle professionnel et l'on peut raisonnablement considérer que la transmission se produit essentiellement au domicile et lors de contacts sociaux avec des enfants. Le *Vlaamse Cytomegalieregister* révèle que la cCMV survient principalement lors d'une deuxième et troisième grossesse et rarement lors de la première. Ce sont surtout les jeunes mères qui ont déjà un ou plusieurs enfants en bas âge qui sont à risque et qui doivent donc faire preuve d'une vigilance particulière.

Dans l'environnement professionnel, les enfants qui excrètent du virus se retrouvent dans les jardins d'enfants/crèches, les écoles maternelles, les services de pédiatrie des institutions de soins et les services de prise en charge de personnes handicapées. Dans les institutions de soins, les patients immuno-déficients (p.ex. les patients transplantés) peuvent s'avérer en être également une source. Néanmoins, l'application permanente de précautions d'hygiène rigoureuses permet que le risque n'y soit pas accru (Hyde *et al.*, 2010).

4. Comment peut-on éviter le risque (prévention primaire) ?

Les femmes enceintes doivent éviter autant que possible tout contact avec la salive et l'urine de jeunes enfants.

La prévention repose sur le respect des précautions générales d'hygiène, en particulier celui d'une hygiène des mains stricte, complète et systématique afin d'empêcher toute transmission.

Selon le *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, cf. Point V. Références), les principales précautions sont les suivantes :

- Se laver les mains à l'eau et au savon durant 15-20 secondes (ou se les désinfecter avec une solution hydro-alcoolique) après toute activité à risque comme changer les couches d'un enfant en bas âge, lui donner à manger, le laver, le moucher, manipuler ses jouets.
- Ne pas utiliser les mêmes couverts ou brosse à dents, ni manger son repas.
- Ne pas utiliser les mêmes essuie-mains ou gants de toilette.
- Ne pas mettre la tétine d'un enfant en bouche.
- Eviter tout contact avec la salive en embrassant l'enfant.
- Nettoyer les jouets et autres surfaces qui entrent en contact étroit avec l'urine et la salive des enfants.

5. Quelle est l'ampleur du risque?

Le risque de contamination est fonction de la présence de disséminateurs et de l'importance des contacts avec les liquides biologiques (suivi des précautions d'hygiène).

Différentes études ont démontré l'existence d'un risque accru dans les jardins d'enfants/crèches (Hyde *et al.*, 2010).

Il n'y a pas d'accroissement du risque dans les services de pédiatrie ou dans d'autres départements d'une institution de soins, comme par exemple le service des soins intensifs. Dans l'ensemble, aucun risque accru n'a été démontré dans les études. Le virus peut être présent mais l'application des précautions d'hygiène fait en sorte qu'il n'y a pas de contact avec ce dernier et ramène donc le risque à un niveau similaire à celui de la population moyenne (Hyde *et al.*, 2010).

Il est difficile de savoir s'il y a un risque accru dans les écoles maternelles (avec ou sans précautions d'hygiène suffisantes). Une seule étude existe à ce sujet et celle-ci a montré un risque accru (Kiss *et al.*, 2002). Il est à noter que, si le virus est bel et bien présent, le risque de contact avec des liquides biologiques des jeunes enfants est inférieur à celui rencontré dans les jardins d'enfants/crèches.

En ce qui concerne les services de prise en charge de personnes handicapées, trois études n'ont pas constaté de risque accru (Jones *et al.*, 1985 ; Blackman *et al.*, 1987 ; De Schrijver *et al.*, 1999). Le CMV s'y rencontre cependant plus fréquemment que dans la population générale. Des enfants atteints d'une cCMV peuvent excréter du virus via leur urine jusqu'à l'âge de 10 ans. Mais, pour ces enfants, le diagnostic est fréquemment connu dans les services de prise en charge de personnes handicapées ; ce qui permet la prise de mesures de prévention générales mais également ciblées.

6. Quel est le risque encouru lors d'une infection (probabilité et conséquences)?

- Pour la femme **non** enceinte
 - Etat asymptomatique la plupart du temps, parfois un syndrome mononucléosique.
- Pour la femme **enceinte séronégative** (dépourvue d'anticorps) (+/- 15 à 50 % des femmes enceintes, en fonction de l'âge, du nombre d'enfants, de la classe sociale et d'autres facteurs)
 - Environ 30 à 40 % des infections primaires survenant durant la grossesse débouchent sur une cCMV. Le risque de lésions fœtales sévères est maximal avant 20 semaines de grossesse. Après 20 semaines, le risque de transmission persiste mais avec une probabilité moindre de lésions sévères.
- Pour la femme **enceinte séropositive**
 - Chez la femme enceinte séropositive, il y a un risque de cCMV par réinfection avec une autre souche ou par réactivation. Lors de réactivation ou de réinfection, le risque de cCMV est d'environ 1 % et peut également se manifester par une cCMV sévère avec une probabilité variable selon les études mais habituellement plus faible. La réactivation n'est pas en lien avec les activités professionnelles; les données manquent pour conclure dans le cas des réinfections. D'une manière générale, le risque d'avoir un nouveau-né présentant une cCMV est environ 70 % moins élevé chez une mère séropositive (Townsend *et al.*, 2013).
- Pour la femme **allaitante séronégative**
 - Après contamination, la femme allaitante excrètera du virus via le lait maternel. D'une manière générale, cela n'occasionnera aucune symptomatologie chez l'enfant alors que dans quelques rares cas, ce dernier sera atteint d'une forme transitoire et légère de mononucléose. Par contre, en cas de prématurité, de faible poids corporel à la naissance ou d'immunodéficience, un risque d'affection sévère existe (entérocólite, septicémie). Les puéricultrices allaitantes, séronégatives, avec un enfant prématuré ou immunodéprimé et travaillant dans une garderie d'enfant doivent cesser ces activités dès que possible (CSS 9215, 2014).
- Pour la femme **allaitante séropositive**
 - Le lait maternel contient des virus et des anticorps ; de cet fait le risque d'affection chez l'enfant reste très faible et la contamination asymptomatique.

7. Le dépistage prénatal chez la femme enceinte

La précision du dépistage est bonne puisque la sensibilité et la spécificité des IgG est supérieure à 99 %. La présence d'IgM peut poser problème car ce test est moins spécifique et n'est pas nécessairement liée à une infection récente. La réalisation de tests complémentaires tels que l'avidité des IgG permet de dater l'infection dans un certain nombre de cas et donc de déterminer si la contamination est survenue avant ou au début de la grossesse. Sachant qu'une nouvelle contamination peut se produire après la réalisation d'un test, un résultat de dépistage négatif ne peut jamais non plus rassurer à 100 %.

A l'heure actuelle, il existe un certain nombre de raisons pour lesquelles le dépistage prénatal ne doit pas être imposé :

- aucune vaccination ou traitement prophylactique n'est actuellement disponible ;
- une cCMV peut également survenir chez une femme enceinte séropositive avant la grossesse.

Il faut toutefois constater que, dans la pratique médicale en Belgique, cette recherche est fréquemment réalisée, notamment dans le but de sensibiliser les femmes non-immunes aux règles d'hygiène recommandées au point IV.4.

Le rapport 248 " *Quels sont les examens recommandés pendant la grossesse ?* " du KCE (cf. Point V. Références) mentionne pour la détection des infections à CMV la recommandation suivante : « *On ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander un dosage sérologique des anticorps contre le cytomégalo virus chez toutes les femmes enceintes. Un examen sérologique unique préférentiellement avant la grossesse peut s'avérer utile s'il peut inciter les femmes (non-immunisées) à prendre des mesures préventives ou s'il permet de rassurer (du moins partiellement) celles qui sont immunisées* ».

Les recommandations " *Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen* " (cf. Point V. Références) considèrent le dépistage avant et pendant la grossesse comme étant non indiqué.

A l'instar de ce que recommande le KCE, un examen sérologique unique préférentiellement avant la grossesse peut s'avérer utile s'il peut inciter les femmes (non-immunisées) à prendre des mesures préventives ou s'il permet de rassurer (du moins partiellement) celles qui sont immunisées.

8. La prévention secondaire par le dépistage chez les nouveau-nés

Le dépistage de la cCMV s'avère-t-il nécessaire chez le nouveau-né ? De nombreux débats à ce sujet se retrouvent dans la littérature (cf. *Vlaams CMV register*). C'est un fait établi que la cCMV est une affection ayant un impact négatif non négligeable pour l'enfant, les parents et la communauté. Les séquelles à court et long terme peuvent être conséquentes et ce également chez l'enfant né asymptomatique.

Le dépistage postnatal de la cCMV chez tous les nouveau-nés permettrait donc de dresser un tableau correct de l'incidence des cCMV et ainsi de mettre en place un suivi médical adapté des enfants (encore) asymptomatiques. Ceci faciliterait une prise en charge plus rapide et efficace.

Quelques constats font supposer que l'absence de dépistage standardisé pourrait signifier qu'une population d'enfants atteints de cCMV est laissée pour compte. Compte-tenu du fait qu'un suivi de qualité et une prise en charge précoce des problèmes (audition et développement) revêtent en la matière une importance cruciale, le groupe d'experts estime qu'il est d'un grand intérêt de pouvoir diagnostiquer le plus possible d'enfants atteints d'une cCMV.

Le premier est que le diagnostic de cCMV est régulièrement posé chez des enfants plus âgés, suite à une perte d'audition et/ou des problèmes de développement. Il est à noter que la relation avec le CMV est difficile à poser a posteriori. Ces enfants n'ont pas présenté de symptômes indiquant une cCMV à la naissance, mais ont bel et bien développé des complications à un âge plus avancé.

Deuxièmement, dans le « *Vlaams CMV register* », 75 % des enfants sont testés pour le CMV suite à un virage maternel connu. La majorité d'entre eux (environ 80 %) n'a pas présenté de symptômes, de tableau clinique propre à la cCMV à la naissance et n'auraient donc jamais été testés si la séroconversion n'avait été connue.

En troisième lieu, il faut acter qu'en Belgique, il n'y a actuellement aucune donnée chiffrée de prévalence disponible. Seul le dépistage standardisé de l'ensemble des nouveau-nés permettra de connaître l'impact réel de cette maladie infectieuse congénitale.

Au niveau mondial, le “ *golden standard* ” (norme de référence) en matière de diagnostic de la cCMV demeure l'isolement du virus sur des échantillons d'urine ou de salive, effectué uniquement chez des enfants pour lesquels il y a une suspicion de cCMV. Cependant l'isolement de virus par culture est une technique présentant d'importants désavantages. Ceux-ci sont tels que l'on ne peut recourir actuellement à ce test défini comme “ *golden standard* ” comme méthodologie de dépistage. Le coût, la charge importante de travail, la difficulté de collecte d'échantillons, de transport et de conservation sont tous des facteurs qui rendent non réalisable le dépistage par le biais de cette technique.

Différentes techniques de diagnostic et de dépistage de la cCMV sont disponibles. La *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ciblée sur l'ADN du CMV et réalisée sur urines ou salive offre une meilleure sensibilité que la culture, est plus rapide et moins dépendante des conditions de transport et de conservation (de Vries, 2012). Néanmoins, la réalisation d'une prise d'échantillon correcte avec un risque de contamination réduit au maximum reste un point critique.

A l'heure actuelle, il n'est pas suffisamment établi que la PCR réalisée sur *dried blood spot* (DBS) constitue une alternative acceptable. Si une bonne sensibilité et une bonne spécificité pouvaient être démontrées, cette technique serait idéale (dans la mesure où son coût serait maîtrisé) pour le dépistage universel de la cCMV en raison d'une collecte d'échantillon aisée présentant un risque minimalisé de contamination et ce, sans contrainte supplémentaire pour le nouveau-né.

V REFERENCES

Blackman JA, Murph JR, Bale JF. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving disabled children. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 725-9.

Cannon MJ, Hyde TB, Schmid DS. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2011 Jul;21(4):240-55.

CDC. Centers of Disease Control and Prevention. Preventing congenital CMV infection. <http://www.cdc.gov/cmvp/prevention.html>

De Schrijver A, Glazemakers J, De Bacquer D, De Backer G, Lust E. Risk of cytomegalovirus infection among educators and health care personnel serving mentally disabled children. *J Infect* 1999; 38: 36-40

de Vries JJ. Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012 Feb;53(2):167-70.

Dollard S. et al. New estimate of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007,17:355-63.

Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv*. 2002 Apr;57(4):245-56.

Hyde TB, Schmid DS, Cannon MJ. Cytomegalovirus seroconversion rates and risk factors: implications for congenital CMV. *Rev Med Virol*. 2010 Sep;20(5):311-26.

Jones LA, Duke-Duncan PM, Yeager AS. Cytomegalovirus infections in infant toddler centers: centers from the developmentally delayed versus regular day care. *J Infect Dis* 1985; 151: 953

KCE. Rapport 248 « Quels sont les examens recommandés pendant la grossesse ? » <https://kce.fgov.be/fr/publication/report/quels-sont-les-examens-recommand%C3%A9s-pendant-la-grossesse>

Kenneson A, Cannon MJ Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007 Jul-Aug;17(4):253-76.

Manicklal S. et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102.

Royaume de Belgique, Arrêté Royal du 2 mai 1995 relatif à la protection de la maternité <http://www.emploi.belgique.be/moduleDefault.aspx?id=1958>

Richtlijn infectieziektebestrijding Vlaanderen (2011). <http://www.zorg-en-gezondheid.be/richtlijneninfectieziektebestrijding/>

Townsend *et al* .Long term outcome of congenital cytomegalovirus infection. *CID* 2013-56

Vlaams cytomegalierregister. <http://www.cmvreg.be/>

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé *à titre personnel* au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Yves VAN LAETHEM** et le secrétariat scientifique a été assuré par Jean-Jacques DUBOIS.

BRAECKMAN Lutgart	Médecine du travail	UGent, VWVA
DELFORGE Marie-Luce	Microbiologie, Centre National de Référence Infections Congénitales	Hop. Erasme, ULB
DONNER Catherine	Gynécologie	Hop. Erasme, ULB
DE MOL Patrick	Pédiatrie, microbiologie médicale, hygiène hospitalière	CHU-ULg
DE RIDDER Maurits	Médecine du travail	UGent, VWVA, FOD WASO
DE SCHRYVER Antoon	Médecine du travail	UA, VWVA, IDEWE
KEYMEULEN Annelies	Néonatalogie	UGent
REZETTE Jean-Pierre	Médecine du Travail	CHU-Charleroi, ULB Ecole de santé publique, SSST.
SMETS Koenraad	Néonatalogie	UGent
NAESSENS Anne	Microbiologie, Hygiène hospitalière, Centre National de Référence CMV	UZ Brussel
VAN LAETHEM Yves	Vaccination, infectiologie	CHU Saint-Pierre
VAN HOOSTE WIM	Médecine du travail	VWVA, IDEWE

VII ANNEXES

Annexe 1 : Congenital cytomegalovirus infection : the occupational risk – a review of literature by Dr Wim Van Hooste (English version, 40 p.) (last update on 15-04-2014)

http://www.vwva.be/assets/uploads/pages/nieuws/Achtergronddocument_CMVfinaal.pdf

Annexe 2 : Diagnostiek en screening CMV bij neonaten door Dr. Annelies Keymeulen.

De gouden standaard voor diagnostiek van CMV is wereldwijd nog steeds via virusisolatie op urine of speeksel, enkel bij die kinderen waarvan er een vermoeden is van een congenitale CMV-infectie. Alle andere diagnostische testen die ontwikkeld en getest worden, worden vergeleken met deze techniek. CMV wordt in grote hoeveelheden uitgescheiden in urine en speeksel, wat deze stalen ideaal maakt voor diagnostiek.

Virusisolatie met kweek is echter een techniek met belangrijke nadelen.

Ten eerste is er de techniek zelf die duur (ongeveer 25 euro per staal) en arbeidsintensief is voor het labo.

Ten tweede is het niet steeds eenvoudig om een goede staalname te bekomen. Urine wordt best afgenomen na de eerste 24u na geboorte om contaminatie via het geboortekanaal te vermijden. De staalname zelf is niet evident via een urinezakje: vaak moeten er verschillende pogingen ondernomen worden om het zakje correct aan te brengen. Ook mag er geen contaminatie zijn met stoelgang en moet het staal tijdig en op een correcte manier in het labo aankomen. Vals-negatieve resultaten zijn mogelijk indien het staal te lang niet wordt behandeld.

Het nemen van een speekselstaal verloopt meestal iets eenvoudiger maar ook hier is het belangrijk dat de staalname correct gebeurt. Bij borstgevoede kinderen kan er CMV aanwezig zijn in het speeksel van het kind door contaminatie via moedermelk. Aangeraden wordt om minstens een uur na een voedingsmoment te wachten en dan pas een staal te nemen om de kans op contaminatie te vermijden. Echter, veel evidentie voor die timing is er niet. Het is ook belangrijk dat het wattenstaafje voldoende lang bij het wangslimvlies wordt gehouden (zeker 1 minuut) zodat het staafje goed doordrenkt is met speeksel.

Transport van een speekselstaal is iets eenvoudiger dan een urinestaal: in een medium op kamertemperatuur kan dit staal een tijd bewaard blijven.

De nadelen van deze techniek maken dat we de testen die 'gouden standaard' zijn, op vandaag niet kunnen gebruiken als screeningstool. De kostprijs, de arbeidsintensieve bezigheid, de moeilijkheid van staalname, -transport en -bewaring zijn allemaal factoren die screening met deze techniek niet haalbaar maken.

Is screening nodig?

Daar is veel discussie over in de literatuur. Feit is dat CMV een aandoening is met een belangrijke impact voor kind, ouders en maatschappij. De korte en lange termijn sequellen kunnen belangrijk zijn, ook bij de kinderen die asymptomatisch zijn bij geboorte.

Enkele vaststellingen doen ons vermoeden dat we een groep kinderen met CMV 'missen' door niet standaard te screenen. En aangezien een goede follow up en tijdige aanpak van problemen (gehoor of ontwikkeling) cruciaal zijn, is het van belang zoveel mogelijk kinderen met CMV te gaan diagnosticeren.

Een eerste vaststelling is dat we geregeld kinderen diagnosticeren met CMV op latere leeftijd wegens gehoorverlies en/of ontwikkelingsproblemen. Deze kinderen vertonen bij geboorte geen symptomen wijzend op CMV-infectie maar ontwikkelden wel problemen op latere leeftijd. E.g. een polymicrogyrie kan aanwezig zijn bij een neonaat zonder dat daar klinisch iets afwijkend is. Pas bij het opgroeien, worden de problemen duidelijker en wordt verder gezocht naar een oorzaak.

Een tweede vaststelling is dat in het Vlaams CMV register 75% van onze kinderen getest worden op CMV owv een gekende maternale virage, het merendeel (ongeveer 80%) hiervan vertoonde bij geboorte geen kliniek/symptomen passend bij CMV en zou dus nooit getest zijn indien seroconversie niet was gekend.

Ten derde zijn er voor Vlaanderen/België geen prevalentiecijfers van CMV beschikbaar. Pas bij een standaardscreening van alle pasgeborenen kunnen we een goed beeld krijgen van de impact van deze congenitale infectieziekte.

Indien we willen screenen, is een andere techniek dan de viruskweek noodzakelijk. Er verschijnen steeds meer rapporten over andere screeningstechnieken.

Polymerase Chain Reaction (PCR) voor CMV-DNA is een techniek die reeds lang gebruikt wordt voor diagnostiek van CMV-infectie bij immuungecompromiteerde patiënten (AIDS, transplantpatiënten). Het is gemakkelijk beschikbaar, snel en een sensitieve methode voor virusdetectie. De kostprijs ligt lager, PCR is minder afhankelijk van specifieke transportvoorwaarden en kan voor grote aantallen gemakkelijk worden toegepast. Voor congenitale CMV is deze techniek nog niet algemeen gebruikt. PCR protocols voor CMV zijn nog niet gestandaardiseerd tussen verschillende labo's en de techniek verandert snel met steeds preciezere methodes wat resultaten van studies kan beïnvloeden.

1/ PCR voor CMV-DNA op urinestaal.

De Vries *et al.* toonden in 2012 aan in een studie dat met de steeds verbeterende PCR-technieken PCR op urine een goed alternatief is voor urinekweek. Ross *et al.* toonden in 2014 ook aan dat PCR op urine equivalent is aan de viruskweek op deze stalen. Vele ziekenhuizen gebruiken reeds PCR op urine als diagnostisch middel en niet meer de kweek. Een blijvend nadeel bij deze techniek is het bekomen van een goed, niet gecontamineerd urinestaal.

2/ PCR voor CMV-DNA op speeksel.

Deze techniek wordt ook reeds frequent beschreven. Ross *et al.* toonden aan dat PCR op speeksel ook een zeer goed alternatief is voor viruskweek op speeksel. Een studie van Boppana *et al.* uit 2011 vergeleek PCR op nat speeksel (staal in medium) en droog speeksel (staal laten opdrogen aan lucht) met viruskweek op speeksel. Sensitiviteit was 97% en specificiteit 99,9%. Speeksel is een staal dat iets eenvoudiger is om te verkrijgen maar toch moet rekening worden gehouden met een goede staalname. (zie hierboven) Deze techniek wordt nog niet standaard gebruikt in de praktijk, wel in studieverband.

3/ PCR-techniek voor bepalen van CMV-DNA in bloed op het Guthriekaartje.

Verschillende studies bekeken de PCR op *dried blood spot* (DBS) op een guthriekaart. Retrospectieve studies toonden reeds aan dat deze techniek een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft. Er zijn echter weinig prospectieve studies die PCR op DBS vergelijken met de gouden standaard (viruskweek op urine/speeksel).

De verschillende artikels over deze techniek geven uiteenlopende cijfers voor sensitiviteit en specificiteit, gaande van een sensitiviteit van 44% tot 100% en een specificiteit van 58% tot 100%. De detectie-rate voor CMV schommelt eveneens in de verschillende studies van 45% tot 81%. De oorzaken van deze grote verschillen zijn velerlei. Een eerste is het verschil in protocol voor het verwerken van de stalen en de techniek van PCR die wisselt van labo tot labo. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de virale load bij sommige neonaten te laag is om met de PCR-techniek een positief resultaat te hebben (zeker indien infecties in eerste trimester) en ten slotte zou de sensitiviteit van de test hoger liggen bij kinderen besmet na een primo-infectie bij mama. Dit zijn echter nog gebieden waar verder onderzoek noodzakelijk is.

Boppana *et al.* publiceerden in 2010 de resultaten van een screening van alle neonaten (dus geen geselecteerde groep) met PCR op DBS in vergelijking met kweek op speeksel. De sensitiviteit van PCR op DBS was laag wat hen doet besluiten dat de test niet ideaal is als screeningsinstrument. De groep geeft in latere publicaties aan dat de PCR-technieken zodanig evolueren en verbeteren dat hun resultaat vandaag misschien beter zou zijn met een hogere detectierate voor CMV.

Er zijn enkele voordelen van de PCR-test in vergelijking met de virusisolatie. De techniek is minder duur (17 euro per analyse) en eenvoudiger uit te voeren. De test gebeurt op bloed en voor het kind houdt dit geen extra bloedprik in aangezien alle neonaten na 48u geprikt worden voor de metabole screening die standaard in alle ziekenhuizen wordt aangeboden. Het staal kan gerust enkele uren op kamertemperatuur worden bewaard zonder invloed op het resultaat.

Op dit moment is een studie lopende (multicentrisch) om PCR op DBS te vergelijken met urinekweek, dit met 3 verschillende en zeer recente PCR-technieken. Dit gebeurt in een selecte groep, nl. alle neonaten bij wie een CMV-screening nodig is o.w.v. kliniek, gehoorproblemen, gekende maternale seroconversie, afwijkingen passen bij CMV op centrale beeldvorming... De eerste resultaten op deze kleine groep zien er gunstig uit.

Conclusie

Verschillende technieken voor diagnostiek en screening van CMV zijn dus in ontwikkeling. Op dit moment blijft men internationaal refereren naar de viruskweek op urine of speeksel als de gouden standaard. De PCR van CMV-DNA op deze beide stalen is echter ook een veelbelovende techniek en worden reeds gebruikt. Een correcte stalname met zo min mogelijk kans op contaminatie blijft echter voor deze stalen een heikel punt.

Op dit moment is er nog onvoldoende evidentie dat PCR op DBS een valabel alternatief is. Indien een goede sensitiviteit en specificiteit kan bewezen worden, zou deze techniek een ideale techniek zijn voor universele screening naar CMV o.w.v. de gemakkelijke stalname met minimale kans op contaminatie zonder extra belasting voor de neonat.

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.