
RECOMMANDER
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

RECOMMANDATION

**Évaluation de la
pertinence d'un
dépistage
systématique de
l'infection à
cytomégalovirus
(CMV) au cours de
la grossesse**

Validé par le Collège le 5 juin 2025

Descriptif de la publication

Titre	Évaluation de la pertinence d'un dépistage systématique de l'infection à cytomégalo­virus (CMV) au cours de la grossesse
Méthode de travail	La méthode de travail est fondée sur une analyse multidimensionnelle incluant le rapport du HCSP, la littérature scientifique, une modélisation des données de performance des tests sérologiques, une analyse complémentaire de l'efficacité du valaciclovir, une étude observationnelle à partir du système national de données de santé (SNDS), une analyse des enjeux éthiques, ainsi que des auditions d'experts, de sociétés savantes, des agences sanitaires et des usagers.
Objectif(s)	Évaluer la pertinence d'un dépistage systématique de l'infection à CMV au cours de la grossesse
Cibles concernées	Cette recommandation s'adresse au décideur public.
Demandeur	Direction générale de la Santé (DGS)
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	SESPEV, CEESP
Recherche documentaire	Emmanuelle BLONDET (documentaliste), Maud LEFEVRE (assistante documentaliste)
Contributeurs	<p>Pour la rédaction de l'ensemble du rapport et sa mise en forme :</p> <p>Mathieu AHOUAH (chef de projet, SESPEV), Roselyne DELAVEYNE (cheffe de projet, SESPEV), Nadia HACHICHA (cheffe de projet), Jean-Charles LAFARGE (adjoint à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (cheffe de service, SESPEV)</p> <p>Pour l'analyse des enjeux éthiques : Clara RUAULT (chargée de projet, contractuelle externe)</p> <p>Pour l'analyse des données du SNDS : Moussa LAANANI (coordinateur scientifique SNDS, mission data), Catherine BISQUAY (ingénieure SNDS, mission data), Pierre-Alain JACHET (responsable data, mission data)</p>
Conflits d'intérêts	Les personnes auditionnées ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Pour son analyse, la HAS a également pris en compte la base « Transparence-Santé » qui impose aux industriels du secteur de la santé de rendre publics les conventions, les rémunérations et les avantages les liant aux acteurs du secteur de la santé.
Validation	Version du 5 juin 2025
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5, avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – juin 2025 – ISBN : 978-2-11-172724-3

Sommaire

Synthèse 6

1. Introduction	12
2. État des connaissances du CMV	13
2.1. Les infections à CMV	13
2.1.1. Physiopathologie de l'infection à CMV	13
2.1.2. Épidémiologie des infections à CMV	13
2.1.3. Types d'infection à CMV pendant la grossesse et risque de transmission fœtale	14
2.1.4. Tableaux cliniques et complications liées au CMV pendant la grossesse	14
2.2. La détection biologique des infections à CMV au cours de la grossesse	16
2.2.1. Les différents types de tests biologiques de détection d'une infection CMV	16
2.2.2. Les points de vigilance concernant les tests sérologiques	16
2.2.3. Les modalités d'interprétation de la sérologie des infections maternelles à CMV	17
2.3. La prévention et la prise en charge de l'infection à CMV au cours de la grossesse	19
3. Objectif et périmètre d'évaluation	23
3.1. Justification de l'évaluation	23
3.2. D'importantes incertitudes subsistent et méritent d'être réexaminées. Objectif de l'évaluation	23
3.3. Périmètre de l'évaluation	24
3.4. Cible de la recommandation	24
4. Méthode de travail	25
4.1. Analyse du rapport HCSP 2023	27
4.2. Panorama des recommandations à l'étranger	27
4.3. Évaluation de la performance des tests de dépistage	28
4.4. Analyse des stratégies d'interprétation des tests sérologiques	28
4.5. Analyse de l'efficacité des mesures d'hygiène préventive	28
4.6. Évaluation de l'efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV et de sa sécurité d'utilisation pendant la grossesse	28
4.7. Évaluation économique du dépistage et du traitement des infections par le CMV pendant la grossesse	29
4.8. Pratiques françaises de dépistage de l'infection à CMV et de prescription de valaciclovir au cours de la grossesse	29
4.9. Évaluation des enjeux éthiques du dépistage systématique des infections par le CMV chez la femme enceinte	31
4.10. Points de vue des parties prenantes, d'institutions et avis des professionnels sollicités	32
4.10.1. Sollicitation d'experts, de parties prenantes et d'institutionnels	32
4.10.2. Sollicitation des usagers du système de santé	32

4.11. Stratégie de recherche bibliographique et sélection des études	32
5. Résultats de l'évaluation	34
5.1. Analyse du rapport HCSP 2023	34
5.1.1. Analyse qualitative	34
5.1.2. Données du rapport HCSP nécessitant d'être actualisées ou complétées	34
5.2. Panorama des recommandations à l'étranger concernant le dépistage du CMV	35
5.2.1. En France	35
5.2.2. À l'international	36
5.3. Panorama des stratégies d'interprétation des tests de dépistage	40
5.3.1. Revue de la littérature sur les stratégies d'interprétation des tests sérologiques	40
5.4. Performance des tests de dépistage	47
5.4.1. Performance rapportée dans les données de la littérature	47
5.4.2. Modélisation : classement des infections à l'issue du test d'avidité IgG selon les performances métrologiques des tests utilisés par le CNR Herpèsvirus	51
5.5. Efficacité des mesures d'hygiène préventive	56
5.6. Efficacité du valaciclovir après le dépistage d'une primo-infection chez la femme enceinte	57
5.6.1. Références prises en compte dans le rapport HCSP 2023	59
5.6.2. Études publiées postérieurement au rapport HCSP 2023	63
5.6.3. Conclusion de l'analyse critique des études évaluant l'effet du valaciclovir	64
5.6.4. Analyses complémentaires	65
5.7. Aspects économiques du dépistage suivi d'un traitement	68
5.7.1. Analyse de l'étude française de Périllaud-Dubois 2023	68
5.7.2. Revue complémentaire	71
5.8. Pratiques françaises de dépistage de l'infection à CMV durant la grossesse et de prescription du valaciclovir	73
5.8.1. Étude SNDS sur la prescription du valaciclovir au cours de la grossesse pour CMV	73
5.8.2. Étude SNDS sur le recours aux tests sérologiques pour infection maternelle à CMV	75
5.9. Enjeux éthiques d'un dépistage systématique	77
5.9.1. Présentation analytique des arguments identifiés dans la littérature	78
5.9.2. Présentation synthétique des arguments identifiés dans la littérature	84
5.10. Points de vue des parties prenantes, d'institutions et avis des professionnels sollicités	86
5.10.1. Contributions des institutions sollicitées	86
5.10.2. Expertises externes	89
5.10.3. Contributions des parties prenantes	90
6. Synthèse de l'évaluation et discussion	95
6.1. Rappel du contexte de l'évaluation	95
6.2. Considérants pris en compte pour la recommandation de santé publique	95
6.2.1. Données épidémiologiques et fardeau du CMV au cours de la grossesse	95

6.2.2. Recommandations et positionnements à l'étranger vis-à-vis du dépistage systématique au cours de la grossesse	96
6.2.3. Performance de la sérologie et des logigrammes d'interprétation	96
6.2.4. Efficacité des mesures d'hygiène préventive	97
6.2.5. Efficacité du traitement par le valaciclovir	97
6.2.6. Pratiques de dépistage et de prescription du valaciclovir en France	97
6.2.7. Point de vue des usagers et acceptabilité	98
6.2.8. Coût-efficacité du traitement chez les femmes enceintes dépistées positives	98
6.2.9. Enjeux éthiques du dépistage	98
6.3. Bénéfice/risque du dépistage en termes de politique de santé publique	99
6.3.1. Bénéfice/risque	99
7. Recommandation de la HAS	100
Table des figures et des tableaux	104
Références bibliographiques	106
Participants	113
Abréviations et acronymes	114

Synthèse

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus ubiquitaire à ADN, appartenant à la sous-famille des *Betaherpesvirinae*, de la famille des *Herpesviridae*, dont le réservoir est l'homme. Chez une personne infectée, le CMV est présent dans le sang et excrété dans la salive, le mucus nasal, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme, les urines et le lait maternel. Le virus est transmissible par voie naturelle : verticalement de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou en post-partum (notamment lors de l'allaitement) ; horizontalement par contact direct avec les liquides biologiques contaminés.

L'infection par le CMV est fréquente pendant la grossesse, touchant 1 % à 4 % des femmes enceintes. Elle peut être primaire (primo-infection) ou non primaire (réactivation ou réinfection) et est asymptomatique dans 90 % des cas. La primo-infection maternelle (PIM) a un risque élevé de transmission verticale du CMV au fœtus (ce risque est de 36,8 % au 1^{er} trimestre). Les infections non primaires seraient moins transmissibles (< 3,5 %). Lorsque l'infection maternelle est primaire et survient au premier trimestre de grossesse, le risque de séquelles a été estimé entre 51 % et 57 % du fait du risque d'embryofœtopathie. Les séquelles graves pouvant être observées chez le fœtus et le nouveau-né sont notamment auditives et neurologiques. Ce risque de séquelles graves est maximal (environ 70 %) en cas d'infection périconceptionnelle (phase d'embryogenèse).

Bien que le dépistage systématique des infections à CMV chez la femme enceinte ne soit pas recommandé, il a commencé à se diffuser progressivement en France et est parfois proposé de manière individuelle systématiquement, ou de manière ciblée sur des signes d'appel cliniques ou biologiques maternels (cytolyse hépatique), une notion de contagion ou des signes échographiques évocateurs d'une fœtopathie à CMV. De plus, dans quelques centres hospitaliers, certaines femmes reçoivent une prescription de valaciclovir, médicament antiviral n'ayant pas d'AMM dans cette indication.

Jusqu'en mars 2025, les recommandations françaises en matière de dépistage systématique du CMV, émises successivement par l'ANAES (2004), puis par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en 2018 et 2023, ne préconisaient pas de dépistage systématique du CMV pendant la grossesse. La non-recommandation s'appuyait sur les arguments suivants : l'absence de traitement antiviral avec des données probantes validées sur l'efficacité sur la transmission du virus de la mère au fœtus et/ou la prévention des complications neurosensorielles chez le fœtus, et le manque de données démontrant un rapport bénéfice/risque favorable du dépistage et du traitement. L'évolution des pratiques cliniques de dépistage-traitement et leur diffusion croissante, et l'émergence de nouvelles données sur l'efficacité potentielle du valaciclovir ont conduit à une remise en question de cette position.

Dans un contexte marqué par l'évolution des connaissances scientifiques et des attentes sociétales en matière de santé publique, la Haute Autorité de santé (HAS) a été saisie par la direction générale de la Santé (DGS) pour réévaluer la pertinence d'un dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte. Cette saisine fait suite à l'article 44 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la Sécurité sociale pour 2024, qui autorise l'État à mettre en place un tel programme, sous réserve d'un avis favorable de la HAS.

Au niveau international, le dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte ne fait pas consensus. Sur les 17 pays identifiés, seuls la Grèce, l'Italie et Israël recommandent le dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse avec un traitement par valaciclovir en cas de dépistage positif. L'absence de consensus sur l'efficacité du valaciclovir à prévenir la transmission fœtale explique la diversité des positions. Ainsi, les pays opposés au dépistage s'appuient majoritairement sur ce manque de validation.

Pour élaborer sa recommandation de santé publique, l'évaluation de la HAS s'est appuyée sur une analyse multidimensionnelle incluant le rapport du HCSP, la littérature scientifique, une modélisation des données de performance des tests sérologiques, une analyse complémentaire de l'efficacité du valaciclovir, une étude observationnelle à partir du système national de données de santé (SNDS), une analyse des enjeux éthiques, ainsi que des auditions d'experts, de sociétés savantes, des agences sanitaires et des usagers.

Les tests sérologiques utilisés pour le dépistage du CMV chez la femme enceinte reposent principalement sur la séquence sérologique suivante : détection des immunoglobulines IgG et IgM, et test d'avidité des IgG. Les algorithmes d'interprétation des examens sérologiques identifiés dans la littérature proposent la réalisation d'un test d'avidité des IgG pour dater l'infection si les résultats des IgG et des IgM sont positifs. En France, un algorithme comparable à celui d'une initiative européenne (*European Congenital Cytomegalovirus Initiative* (ECCI)) est préconisé par le centre national de référence Herpèsvirus. Cet algorithme est le suivant : i) répétition de la sérologie maternelle toutes les 4 semaines jusqu'à 14-16 semaines en cas de résultats IgG négatifs et IgM négatifs ; ii) séquence de tests (IgG, IgM) ; iii) test d'avidité en cas de résultats IgG et IgM positifs ; iii) répétition du test d'avidité en cas de résultats intermédiaires.

La performance des tests sérologiques est hétérogène, notamment en ce qui concerne les seuils de détection utilisés, qui sont variables selon les fabricants. Plusieurs incertitudes persistent quant à l'interprétation de leurs résultats, en particulier lorsque le test d'avidité se situe dans une zone intermédiaire, rendant difficile la distinction entre une infection récente (primaire) et une infection ancienne (non primaire). Selon une modélisation de la HAS, si le dépistage était appliqué à une population théorique de 700 000 femmes enceintes, une séquence sérologique unitaire permettrait d'identifier entre 4 942 et 7 959 infections primaires récentes (caractérisées par une avidité des IgG faible à intermédiaire) et entre 286 et 1 672 femmes enceintes dont les résultats seraient interprétés à tort comme positifs (faux positifs) en raison des performances métrologiques des tests, soit un taux de faux positifs compris entre 1 % et 7 %. Cette modélisation, réalisée par la HAS, a permis d'observer des valeurs prédictives positives des tests sérologiques variant entre 75 % et 96%. Cela souligne l'importance de recourir à des tests ayant une excellente performance métrologique.

L'estimation par la HAS de l'effet du valaciclovir dans la transmission verticale du CMV a été réalisée par une méthode d'enrichissement des données du seul essai randomisé disponible (1) par quatre études observationnelles (2-5) et en utilisant un modèle normal-normal hiérarchique avec inférence bayésienne (6). En dépit des limites méthodologiques relevées, les résultats de l'essai clinique princeps, dont les imputations des fœtus exclus n'altèrent pas significativement les conclusions, ainsi que l'enrichissement apporté par les données observationnelles, permettent de considérer comme fondée l'hypothèse d'une efficacité du valaciclovir.

En France en 2025, un tiers des grossesses fait déjà l'objet d'un dépistage du CMV pendant la grossesse, avec une prescription de valaciclovir. Ces données montrent une diffusion progressive des pratiques de dépistage et de traitement, entre 2022 et 2023, et mettent en évidence une hétérogénéité régionale (le dépistage étant majoritairement réalisé par des équipes hospitalières, en Île-de-France et dans les Pays de la Loire).

Les données de sécurité d'utilisation du valaciclovir interrogées ne font apparaître aucun signal de tératogénicité sur la période 2007-2023 (totalisant le suivi de 970 femmes enceintes traitées par valaciclovir à la dose de 8 g/j au cours de leur grossesse).

Sur le plan économique, le dépistage pourrait s'avérer pertinent à long terme en réduisant les coûts liés aux complications du CMV congénital. Les études identifiées à l'international ayant évalué l'efficacité du dépistage systématique concluent toutes, à l'exception d'une, que le dépistage systématique serait coût-efficace. Cependant, les seuils de coût-efficacité, les hypothèses de modélisation de ces études, l'absence d'une approche homogène dans l'évaluation des coûts (directs et indirects) et les différences méthodologiques entre ces études rendent difficile une extrapolation fiable au contexte français.

L'analyse des enjeux éthiques soulevés par le dépistage systématique du CMV a permis d'identifier deux principaux conflits éthiques : le premier conflit éthique est causé par l'existence d'un dilemme entre les principes de bienfaisance et de non-malfaisance, pour l'enfant à naître, la femme enceinte et la famille ; le second conflit éthique est lié à la difficulté de garantir le respect du principe d'autonomie.

Parmi les neuf associations d'usagers contactées, seules trois, spécialisées en périnatalité et CMV, ont répondu, exprimant un avis globalement favorable au dépistage sous réserve d'une information claire aux femmes enceintes et d'une formation des professionnels de santé.

La mise en œuvre d'un programme de dépistage systématique nécessiterait une harmonisation des pratiques, une réorganisation des soins et une formation renforcée, afin de garantir un accès équitable à la prévention et à la prise en charge sur l'ensemble du territoire. L'évaluation de la HAS a permis d'identifier l'existence d'un renforcement des mesures d'hygiène préventive lorsque les femmes enceintes ont connaissance de leur statut séronégatif du CMV.

Considérants et recommandations

Sur la base de la synthèse des résultats de son évaluation, la HAS tient compte des considérants ci-après pour émettre son avis.

Considérant

- l'importance potentielle du fardeau de l'infection à CMV au cours de la grossesse incluant : la prévalence des infections par le CMV chez la femme enceinte, le taux de transmission verticale au fœtus, la prévalence des séquelles graves neurosensorielles chez le nouveau-né en cas de transmission de l'infection ;
- l'existence d'un logigramme d'interprétation des tests sérologiques faisant consensus au niveau d'un groupe européen (ECCI) et en France (CNR Herpèsvirus) ;
- les bénéfices de la connaissance du statut sérologique des femmes enceintes :
 - chez les femmes séronégatives : le bénéfice de la connaissance d'une sérologie négative permettant de renforcer les mesures d'hygiène préventive et de diminuer le taux de séroconversion,
 - chez les femmes séropositives : la mise en place d'une prise en charge appropriée avec disponibilité d'un traitement (le valaciclovir) pour diminuer la transmission verticale, la proposition d'une amniocentèse, un suivi par imagerie pour surveiller l'apparition de séquelles décelables, la proposition d'une interruption médicale ou volontaire de grossesse (IVG/IMG) si des séquelles sont identifiées, le suivi en post-natal de l'apparition de troubles neurosensoriels secondaires ;
- l'absence de signal évoquant une tératogénicité du valaciclovir à forte dose dans 970 grossesses entre 2007 et 2023 ;
- l'absence observée d'augmentation des IVG/IMG malgré l'augmentation et la diffusion des pratiques de dépistage ;

- la réduction potentielle des inégalités liées à l'hétérogénéité des pratiques actuelles, tant en matière de traitement que d'information des femmes enceintes, qui pourrait être favorisée par un dépistage systématique à l'échelle nationale. En effet, près d'un tiers des femmes enceintes ont été dépistées en 2022 et 2023 et potentiellement plus si la tendance à l'extension de la pratique a perduré depuis 2023, avec une hétérogénéité territoriale des pratiques qui met en évidence des disparités de pratiques en l'absence d'encadrement réglementaire ;
- la prévention possible, chez la femme enceinte, de l'insuffisance rénale aiguë, par ailleurs réversible, secondaire à la prise de valaciclovir à forte dose, par une information sur la nécessité d'une bonne hydratation et la prise séquencée du valaciclovir ;
- la possibilité d'intervenir dans la fenêtre thérapeutique adéquate en intégrant le dépistage du CMV à la liste des examens médicaux obligatoires prévus aux articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du Code de la santé publique lors de la visite du premier trimestre de la grossesse ;
- la disponibilité d'un traitement efficace qui accroît la justification du dépistage au nom du principe de bienfaisance, grâce à la diminution de la transmission de l'infection au fœtus et par conséquent de celle du nombre d'enfants à naître avec des séquelles, même si cela implique des risques en termes de malfaisance. De même, la disponibilité d'un traitement simplifie l'information à donner aux femmes sur les enjeux liés au dépistage et le recueil d'un consentement éclairé, condition nécessaire pour garantir le principe d'autonomie ;
- l'avis favorable au dépistage systématique émis par les associations de patients spécifiques au CMV consultées par la HAS ;
- l'avis favorable émis par le Conseil national professionnel des maladies infectieuses et tropicales (CNP MIT) sur la prescription du valaciclovir en cas d'infection par le CMV au premier trimestre de la grossesse ;

et également

- les incertitudes résiduelles quant au nombre de femmes présentant des résultats faux positifs qui se verraient proposer une prescription de valaciclovir alors qu'elles n'en ont pas besoin ;
- la possibilité d'effets indésirables non encore identifiés pour les femmes ou les enfants à la suite d'un traitement par valaciclovir en cas d'élargissement du nombre de femmes sous traitement secondaire à un dépistage systématique ;
- les incertitudes résiduelles sur la faisabilité de la mise en œuvre organisationnelle d'un dépistage systématique sur l'ensemble du territoire, bien que près d'un tiers des femmes enceintes soient déjà, *a priori*, bénéficiaires de ce dépistage mais selon des pratiques hétérogènes ;
- les incertitudes qui persistent sur les données épidémiologiques, notamment en ce qui concerne la séroprévalence actualisée du CMV chez la femme enceinte ;
- l'incertitude résiduelle sur l'efficacité et l'impact budgétaire d'un dépistage systématique en France ;
- les incertitudes sur l'efficacité du valaciclovir sur la réduction du risque de séquelles et de leur gravité, le critère principal des études menées se limitant à l'efficacité sur la transmission verticale du virus au fœtus ;
- l'augmentation attendue du nombre d'amniocentèses et des risques associés,

la HAS recommande :

- **de mettre en place un dépistage systématique national, à destination de toutes les femmes enceintes dont le statut sérologique est négatif ou inconnu.** Cette mesure fera l'objet d'une réévaluation au terme de trois années de mise en œuvre, afin d'en apprécier la pertinence et d'envisager éventuellement sa reconduction ;

- **que la poursuite du dispositif, au-delà de cette période initiale de 3 ans, soit conditionnée à une évaluation reposant sur des données scientifiques complémentaires.** Ces données devront être produites à travers : la mise en place d'études spécifiques, le développement de systèmes d'information adaptés ou encore l'ajustement des dispositifs existants de collecte de données, en réponse aux incertitudes identifiées dans les considérants ci-dessus.

Les domaines suivants devront faire l'objet d'une attention particulière dans le cadre de la réévaluation du dispositif :

- les données épidémiologiques, notamment la prévalence sérologique des infections par le CMV au sein de la population cible ;
- la performance des tests sérologiques de dépistage en conditions réelles d'utilisation ;
- les effets indésirables et l'efficacité des traitements (par exemple, le valaciclovir) dans la prévention des séquelles ;
- la qualité de l'information délivrée aux femmes enceintes ;
- la formation des professionnels de santé ;
- le suivi du parcours de soins des femmes dépistées.

Modalités de mise en œuvre

- **Dépistage** : le dépistage devra être réalisé au premier trimestre de grossesse chez les femmes enceintes séronégatives ou de statut sérologique inconnu. La séquence des examens sérologiques de dépistage recommandée (IgM, IgG, avidité des IgG) s'intégrera dans la liste des examens proposés aux femmes enceintes au premier trimestre de grossesse (articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du Code de la santé publique relatif aux examens médicaux obligatoires durant la grossesse).
- **Logigramme d'interprétation des examens sérologiques** : le logigramme d'interprétation qui sera proposé est celui validé par le centre national de référence Herpèsvirus (CNR Herpèsvirus).
- **Référentiels cliniques provisoires de prise en charge et de suivi des femmes positives pour le CMV** : dans l'attente de recommandations de bonnes pratiques et de suivi formalisées par la HAS, les professionnels de santé sont invités à se référer aux recommandations du CNR Herpèsvirus qui a décliné les modalités de prise en charge dans son logigramme et, le cas échéant, à celles de sociétés savantes, qui pourraient être publiées dans l'intervalle, sur la prise en charge des femmes ayant une primo-infection maternelle (PIM).

Accompagnement du dispositif

La mise en place du programme de dépistage systématique devra être accompagnée des mesures suivantes.

- **Information des patientes** : des supports d'information devront être diffusés auprès des femmes enceintes, pouvant être élaborés par la HAS, afin de garantir leur consentement libre et éclairé. Ces documents rappelleront notamment les mesures d'hygiène préventive destinées à limiter le risque d'infection, en particulier chez les femmes séronégatives.
- **Formation des professionnels** : des actions de formation devront accompagner le déploiement du dispositif afin d'assurer une mise en œuvre homogène et conforme aux recommandations.
- **Évaluation des outils diagnostiques** : une actualisation de l'évaluation de la performance des tests de dépistage devra être réalisée par la HAS.

- **Précautions particulières accompagnant le traitement par valaciclovir** : chez la femme enceinte sous traitement par valaciclovir, la prévention des effets secondaires rénaux sera réalisée par le maintien d'une hydratation suffisante et l'administration du traitement en plusieurs doses réparties sur le nyctémère. De plus, l'administration concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques devra être évitée. Bien que le valaciclovir n'ait pas montré de risques particuliers sur le développement du bébé dans les études disponibles, une surveillance obstétricale adaptée est recommandée à titre de sécurité.

La HAS préconise par ailleurs

la réalisation d'études pour lever les incertitudes énoncées ci-avant et notamment concernant :

- les données épidémiologiques nationales (séroprévalence maternelle, fréquence et gravité des complications néonatales et chez l'enfant) ;
- la sécurité du valaciclovir sur le long terme et à plus large échelle ;
- l'effet du valaciclovir sur les infections du fœtus/nouveau-né (fréquence et gravité des complications néonatales et chez l'enfant) ;
- la performance globale de la séquence des tests (IgG, IgM, avidité IgG) incluant le test de confirmation diagnostique ;
- la fréquence, en vie réelle, des situations nécessitant une reprise de la sérologie chez les femmes enceintes, notamment l'avidité des IgG, à travers des études observationnelles prospectives ;
- la surveillance du développement des complications chez le nouveau-né à moyen et long terme, pour lesquelles les mères auraient été traitées pendant leur grossesse par valaciclovir, à travers des études prospectives en conditions réelles.

La HAS préconise également de ne recourir qu'à des tests d'avidité des IgG ayant des seuils minimums de performance, en termes de sensibilité et de spécificité, respectivement de 95 % et 95 %, dans le cadre de la séquence actuellement utilisée (IgM, IgG, avidité IgG).

Concernant les modalités organisationnelles et le consentement éclairé des femmes enceintes : la mise en place d'un dépistage systématique du CMV nécessitera une réorganisation des pratiques, incluant la formation des professionnels de santé et des protocoles harmonisés pour le suivi des femmes enceintes à risque. Il impliquera par ailleurs de développer une information adaptée aux femmes enceintes en termes de bénéfices, de risques et d'incertitudes persistantes concernant le dépistage.

1. Introduction

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une infection entraînant des conséquences cliniques mineures dans la majorité des cas. Elle peut, lorsque la mère est infectée pendant la grossesse, être transmise au fœtus (transmission verticale) et entraîner chez le nouveau-né des séquelles graves, comme des troubles de l'audition ou du développement neurologique.

Bien que le dépistage systématique des infections à CMV chez la femme enceinte ne soit pas recommandé, ce dépistage a commencé à se diffuser progressivement en France et est proposé de manière systématiquement dans quelques centres hospitaliers.

En 2018 puis en 2023, le HCSP, après évaluation de la littérature disponible, a conclu à ne pas mettre en œuvre un dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes, fondant son avis, notamment, sur l'absence d'efficacité démontrée du traitement antiviral (valaciclovir) et sur l'impossibilité de conclure à un rapport bénéfice/risque favorable du dépistage.

Dans ce contexte, le dépistage est ciblé sur des signes d'appel cliniques ou biologiques maternels (cytolyse hépatique), une notion de contage ou des signes échographiques évocateurs d'une fœtopathie à CMV. En cas d'infection identifiée chez la mère, un suivi de la grossesse par imagerie est mis en place. Dans la pratique, certaines femmes reçoivent une prescription de valaciclovir, médicament antiviral n'ayant pas d'AMM dans cette indication. Par ailleurs, bien que non recommandé de façon systématique, il est connu que cette position est controversée et que le dépistage est systématiquement proposé dans quelques centres.

La DGS a saisi la HAS (cf. saisine en annexe 1) en application de l'article 44 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la Sécurité sociale pour 2024, qui précisait que « l'État peut mettre en place, après avis de la Haute Autorité de santé (HAS), un programme de dépistage du CMV de façon systématique chez la femme enceinte », pour qu'elle donne son avis sur la pertinence de mettre en place ce dépistage. La DGS a complété sa demande en ciblant trois points pour lesquels elle souhaite avoir des précisions : « la distinction du service médical rendu (SMR) entre le 1^{er} trimestre et les autres trimestres » ; « la place du valaciclovir dans la stratégie de prise en charge » ; et « l'identification d'une sous-population pouvant tirer un bénéfice de cette intervention (ex. : jeune maman avec un 1^{er} enfant en bas âge) ».

Répondant à cette saisine, et faisant suite à l'évolution des pratiques au niveau national et international, et à la publication de nouvelles données dans la littérature, la HAS a décidé d'actualiser le rapport du HCSP de 2023 et de réévaluer la pertinence de mise en place d'un programme de dépistage du CMV pendant la grossesse.

2. État des connaissances du CMV

2.1. Les infections à CMV

2.1.1. Physiopathologie de l'infection à CMV

Le CMV est un virus à ADN appartenant à la sous-famille des *Betaherpesvirinae* de la famille des *Herpesviridae*. C'est un virus ubiquitaire et l'homme est le seul réservoir connu du CMV. Chez l'adulte immunocompétent, le CMV est responsable d'infections asymptomatiques. Le virus est transmissible par voie naturelle : verticalement de la mère à l'enfant, par voie transplacentaire, pendant l'accouchement ou en post-partum (notamment lors de l'allaitement) ; horizontalement par contact direct avec les liquides biologiques contaminés (salive, sécrétions respiratoires, urines, larmes, sécrétions cervico-vaginales, sperme et lait maternel) (7). Chez une personne infectée, le CMV est présent dans le sang et excrété dans la salive, le mucus nasal, les sécrétions cervico-vaginales, le sperme, les urines et le lait maternel. Les infections à CMV sont endémiques et évoluent sans influence saisonnière dans le monde entier. Dans la plupart des régions du globe, le CMV infecte une large proportion de la population, dès le plus jeune âge.

En cas d'infection de la mère au cours de la grossesse, il peut y avoir une transmission verticale du CMV au fœtus entraînant secondairement une infection congénitale à CMV (cCMV). Cette infection peut entraîner des conséquences cliniques graves chez le fœtus et le nouveau-né (cf. chapitre 2.1.4) (8).

2.1.2. Épidémiologie des infections à CMV

Les données de séroprévalence du CMV en France hexagonale sont anciennes (2010, rapportées dans une publication d'Antona *et al.* en 2017 (9)). Cet auteur a estimé que la séroprévalence des infections à CMV en population générale était de 45,6 % chez les femmes âgées de 15 à 49 ans. Ces données provenant de laboratoires privés n'ont pas été actualisées depuis 2017, en dehors d'une étude de 2021 publiée par Demortier *et al.* dans les DROM qui a rapporté une séroprévalence bien plus élevée, atteignant 90 % (sans précision de l'âge maternel (10)).

L'infection à CMV toucherait entre 1 % et 4 % des femmes enceintes (11), le plus souvent de manière asymptomatique (90 % des cas) chez la mère. Elle peut néanmoins entraîner une infection congénitale (cCMV) dans environ 0,5 % des naissances (3), soit jusqu'à 3 315 cas par an (si l'on se fonde sur 700 000 naissances par an en France¹).

Alors que 90 % des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques, certains peuvent développer des séquelles graves, notamment si l'infection a lieu en début de grossesse. D'après le dernier rapport du HCSP, ils seraient entre 1 et 6 enfants pour 100 000 naissances chaque année (13).

¹ En 2024, la France a aussi enregistré 663 000 naissances en France selon l'INSEE (12). Ainsi, le choix a été fait dans ce rapport de considérer que 700 000 grossesses sont enregistrées en France chaque année ; bien que ce chiffre puisse sous-estimer le nombre de femmes enceintes susceptibles d'être dépistées pour le CMV.

2.1.3. Types d'infection à CMV pendant la grossesse et risque de transmission fœtale

L'infection à CMV pendant la grossesse peut être primaire ou non primaire. Le risque de transmission verticale du CMV varie selon le type d'infection (primaire ou non primaire) et l'âge gestationnel.

- **L'infection primaire** est une primo-infection maternelle (PIM) à CMV qui survient chez une femme séronégative. L'infection à CMV d'une mère ayant une PIM peut être transmise au fœtus par voie verticale, avec un risque croissant de transmission selon l'âge gestationnel. Le taux de transmission verticale est estimé à 36,8 % (IC₉₅ % : 31,9 % à 41,6 %) au 1^{er} trimestre et à 66,2 % (IC₉₅ % : 58,2 % à 74,1 %) au 3^e trimestre (14).
- **L'infection maternelle non primaire** à cytomégalo virus (CMV) correspond à une multiplication virale chez une femme déjà séropositive. Elle peut résulter soit d'une réinfection par une souche différente du virus, soit d'une réactivation d'un virus latent. La réactivation d'une ancienne infection par le CMV (identifiée par PCR dans les urines ou le sang maternel) est fréquente chez les femmes enceintes et observée dans 40 % à 45 % des cas (15).

Cependant, la littérature scientifique ne permet pas d'identifier clairement les facteurs de risque² associés à une infection non primaire (16). La transmission verticale dans un contexte d'infection maternelle non primaire est mal documentée (17, 18). Selon un consensus d'experts européens en 2024, ce taux de transmission serait bas, estimé à moins de 3,5 % (16).

2.1.4. Tableaux cliniques et complications liées au CMV pendant la grossesse

L'impact, sur le fœtus et le nouveau-né, de l'infection à CMV pendant la grossesse est caractérisé par les éléments suivants :

- la transmission verticale de l'infection maternelle par le CMV au fœtus, à l'origine d'une infection congénitale à CMV (ou cCMV) ;
- le moment de la grossesse durant lequel la transmission verticale aura lieu (stade de développement embryonnaire en début de grossesse ou plus tard dans le cours de la grossesse).

Le type de séquelles et leur sévérité sont indépendants du type d'infection (primaire ou non primaire) ; jusqu'à 50 % des cas symptomatiques d'infection congénitale par le CMV peuvent survenir à la suite d'une infection non primaire, en particulier dans les populations à forte séroprévalence (19).

Tableau clinique chez la mère

Les symptômes maternels sont souvent discrets et non spécifiques. Ils incluent une fièvre modérée, une éruption cutanée, une pharyngite, des adénopathies (20), une asthénie ou des céphalées (21). Ces signes cliniques peuvent apparaître aussi bien lors d'une PIM que d'une infection non primaire.

Complications chez le fœtus

Le risque de séquelles fœtales dans les infections primaires inclut principalement une perte auditive neurosensorielle (SNHL), qui peut être unilatérale ou bilatérale, ainsi que des troubles neurologiques tels que des troubles vestibulaires, un retard global du développement ou des formes de

² L'infection non primaire par le CMV est probablement favorisée par tout ce qui affaiblit le système immunitaire ou augmente l'exposition à différentes souches virales, mais les données de la littérature ne mettent pas en évidence de manière probante quels sont les facteurs de risque spécifiques liés aux infections non primaires.

paralysie (22). Le risque de séquelles graves est maximal (environ 70 %) en cas d'infection périconceptionnelle (phase d'embryogenèse), définie comme allant de 4 semaines avant à 6 semaines après les dernières règles (14). Ce risque diminue à environ 20 % au 1^{er} trimestre de grossesse et est encore plus faible aux 2^e et 3^e trimestres. Ainsi, dans une étude rétrospective publiée en 2019, Faure-Bardon *et al.* (22) ont observé qu'une infection à CMV ne peut être grave que lorsque le virus atteint le fœtus au cours de la période embryonnaire ou au début de la période fœtale. Selon Leruez-Ville *et al.* (2020) (18), une infection primaire au premier trimestre entraîne un risque global de séquelles de 51 % à 57 %, dont 32 % à type de complications neurologiques ; et les séquelles à long terme, auditives et neurologiques, entre 17 % et 19 %.

Le risque de séquelles fœtales dans les infections non primaires (surdité, anomalies neurologiques) est similaire à celui des infections primaires (23). Une méta-analyse de Maltezou *et al.* en 2020 (24), incluant neuf études internationales (dont une dans 2 maternités françaises), a montré que le type d'infection maternelle primaire ou non primaire n'avait pas d'impact significatif sur les types de séquelles néonatales à moyen et long terme chez les enfants ayant eu une cCMV, notamment en ce qui concerne les séquelles neurologiques et auditives (19). En ce qui concerne la fréquence des complications graves chez le nouveau-né après une infection non primaire à CMV chez la mère, elle serait plus faible qu'après une infection primaire chez la mère (8,3 % vs 76,8 % $p < 0,001$) (25). Une étude rétrospective sur 15 ans a montré que parmi 205 femmes enceintes avec une infection non primaire à CMV, 3,4 % des fœtus/nouveaux-nés ont été infectés, et 1,5 % présentaient des symptômes à la naissance (26).

Conclusion

La séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) en population générale française, chez les femmes âgées de 15 à 49 ans, est de 45,6 % (selon des données de 2010 rapportées dans une publication d'Antona *et al.* en 2017 (9)), mais varie fortement selon les régions, atteignant jusqu'à 90 % dans les DROM (10) sans précision de la tranche d'âge concernée.

L'infection par le CMV est fréquente pendant la grossesse, touchant 1 % à 4 % des femmes enceintes. Elle peut être primaire (primo-infection) ou non primaire (réactivation ou réinfection) et est asymptomatique dans 90 % des cas.

La primo-infection maternelle (PIM) a un risque élevé de transmission verticale du CMV au fœtus (ce risque est de 36,8 % au 1^{er} trimestre) (14), avec des séquelles graves possibles chez le fœtus, notamment auditives et neurologiques. De plus, le risque de séquelles a été estimé entre 51 % et 57 % chez les fœtus ayant contracté une infection congénitale secondaire à une primo-infection au 1^{er} trimestre de grossesse (18).

Les infections non primaires, bien que moins transmissibles ($< 3,5\%$) (16), peuvent entraîner des séquelles chez le fœtus, à type de complications auditives et neurologiques. Ce risque de séquelles graves serait plus faible que le risque en cas d'infection primaire.

2.2. La détection biologique des infections à CMV au cours de la grossesse

2.2.1. Les différents types de tests biologiques de détection d'une infection CMV

En 2025, la stratégie de détection d'une infection à CMV chez les femmes enceintes repose sur la sérologie des immunoglobulines IgG et IgM comme le précisait Leruez *et al.* en 2024 (16), ainsi que sur les tests d'avidité des IgG³ (annexe 2). Elle permet d'évaluer le statut immunitaire d'une femme vis-à-vis du CMV, de dater l'infection et de distinguer une primo-infection récente d'une infection ancienne ou d'une réactivation. Les résultats des IgG et IgM peuvent être positifs ou négatifs selon que leurs concentrations respectives dépassent ou non les seuils définis : un résultat est considéré comme positif si le taux est supérieur à la borne supérieure du seuil, et négatif s'il est inférieur à la borne inférieure. On parlera de zone grise quand le dosage est compris entre les deux bornes du seuil (Figure 1). Le test d'avidité peut donner un résultat faible lorsque la valeur mesurée est inférieure à la borne inférieure du seuil défini par le fabricant, intermédiaire lorsqu'elle se situe entre les deux bornes, et élevé lorsqu'elle dépasse la borne supérieure (Figure 1).

Les IgM sont en général des marqueurs d'une infection récente ou en cours, tandis que les IgG, qui apparaissent plus tard que les IgM, signent en général une infection ancienne (exposition au CMV antérieure à la grossesse). La mesure de l'avidité des IgG sert à dater l'infection (infection récente ou ancienne). En effet :

- lors d'une infection primaire, les anticorps de type IgM apparaissent précocement, généralement dans les sept jours suivant le contact avec le virus. Leur taux s'élève rapidement puis diminue progressivement, bien qu'ils puissent persister plusieurs mois après la phase aiguë. Les IgG apparaissent peu après les IgM et se maintiennent à des concentrations détectables tout au long de la vie, conférant une immunité durable ;
- la seule présence des IgM ne permet pas de conclure à une infection récente, car ces anticorps peuvent également être détectés en cas de réactivation ou de réinfection par une souche différente du CMV. Pour lever l'ambiguïté, on mesure l'avidité des IgG, qui reflète la maturation de la réponse humorale. Lors d'une infection récente, les IgG ont une faible avidité, avec le temps, leur avidité augmente.

L'infection par le CMV peut être confirmée par des techniques de biologie moléculaire (*Polymerase Chain Reaction* ou PCR) effectuées soit sur liquide amniotique chez le fœtus, soit dans le sang total chez la femme enceinte.

2.2.2. Les points de vigilance concernant les tests sérologiques

La sérologie CMV est utile pour détecter les primo-infections maternelles, mais elle doit prendre en compte les limites inhérentes à ces techniques et au profil d'évolution de la production des immunoglobulines. Les IgM ne sont pas spécifiques, car elles peuvent apparaître lors de réactivations ou de réinfections, et parfois disparaître rapidement, ce qui complique le diagnostic sans contexte clinique clair (28, 29). Les IgG seules ne permettent pas de dater précisément l'infection, notamment lorsque leur taux est faible (16). Le test d'avidité des IgG aide à estimer la date de l'infection : une faible avidité

³ Les tests utilisés (cf. Tableau 2 en annexe 2) dans la démarche diagnostique (sérologie et PCR) sont tous inscrits à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) (27).

suggère une infection récente, tandis qu'une forte avidité indique une infection ancienne, sans pouvoir exclure une infection non primaire active (23, 30). Toutefois, une avidité intermédiaire, observée dans 10 % à 20 % des cas selon certains auteurs, ne permet pas de conclure sur la présence ou l'absence d'une infection primaire selon des données de 2014 (30). Enfin, l'interprétation des résultats est rendue difficile par les seuils variables des tests sérologiques selon les fabricants et les risques de faux positifs ou faux négatifs liés à des réactions croisées ou à une stimulation polyclonale (31).

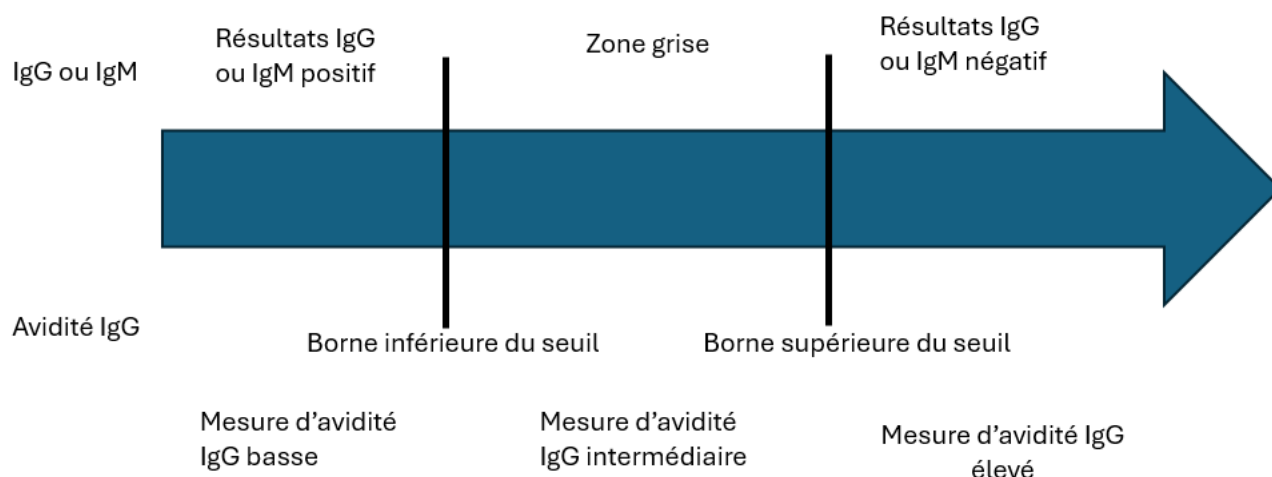


Figure 1. Interprétation du dosage des IgG, IgM et mesure de l'avidité IgG

2.2.3. Les modalités d'interprétation de la sérologie des infections maternelles à CMV

Sérologie des infections primaires à CMV

L'interprétation des résultats d'une sérologie maternelle des immunoglobulines repose en 2025 sur des logigrammes, schémas décisionnels utilisés par les professionnels et les laboratoires de biologie médicale. Ils permettent de guider la conduite à tenir en fonction des résultats des taux d'IgG, d'IgM et de l'avidité des IgG. Un exemple de logigramme est proposé en France par le centre national de référence (CNR) de Limoges (32). D'autres logigrammes d'interprétation de la sérologie maternelle ont été proposés à l'international par différentes équipes (16, 33, 34). Tous les logigrammes proposés concernent l'identification d'une infection primaire et recommandent une séquence de tests IgG, IgM et, selon les résultats de ces deux premiers tests, la mesure de l'avidité des IgG.

Bien que la sérologie, à elle seule, permette aux professionnels de santé de poser le diagnostic d'infection maternelle à CMV, l'examen diagnostique peut nécessiter la réalisation d'une PCR à partir d'un échantillon sanguin, notamment dans les cas de résultats IgM positifs isolés (35). La PCR sur sang maternel permet d'identifier l'ADN du CMV chez la mère. Cependant, cette virémie peut persister chez certaines personnes 6 mois après le début d'une infection (36).

Sérologie des infections non primaires à CMV

Le dépistage fiable des infections non primaires à cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse demeure en 2025 un véritable défi. Dès 2017, Picone *et al.* (37) soulignaient que « le diagnostic des infections non primaires à CMV n'était pas réalisé en routine », en raison de l'insuffisance des outils

diagnostiques disponibles, notamment la sérologie et la PCR, chez les femmes enceintes immuno-compétentes. Les profils sérologiques observés sont en effet très hétérogènes, parfois sans IgM détectables ni élévation des IgG (37).

En 2025, il n'existe aucun test permettant de distinguer une réactivation d'une réinfection sans recourir à des analyses génétiques complexes, ce qui complique considérablement la prise en charge (23). Les tests sérologiques classiques (IgM, IgG) ainsi que la PCR sanguine ou urinaire présentent une sensibilité limitée et une spécificité insuffisante. La présence d'ADN viral dans le sang des femmes enceintes ayant une infection non primaire varie de 24 % à 66 %, ce qui rend ces marqueurs peu fiables pour identifier une infection non primaire (16, 19). La PCR sanguine, bien qu'indicative lorsqu'elle est positive, reste peu sensible dans ce contexte (15). Cette dernière a montré que plus de la moitié des femmes séropositives ayant transmis le virus à leur enfant avaient des résultats sérologiques normaux (15). De plus, les tests actuels ne permettent pas d'évaluer le risque de transmission fœtale.

La détection de l'ADN du CMV par PCR chez les femmes séropositives avec un indice d'avidité des IgG élevé peut aider à identifier les infections non primaires actives. Toutefois, cette stratégie reste peu pratique et peu rentable à grande échelle (23). Le dépistage sérologique standard ne permet pas de diagnostiquer une infection non primaire, qu'il s'agisse d'une réactivation ou d'une réinfection par une autre souche (19, 38).

En conséquence, les experts ne recommandent pas de dépistage sérologique de routine chez les femmes déjà séropositives avant la grossesse. Ils insistent sur l'urgence de développer de nouveaux outils diagnostiques plus sensibles et spécifiques pour améliorer la détection et la prise en charge des infections non primaires à CMV (15).

Confirmation de l'infection fœtale à CMV

La confirmation d'une séroconversion maternelle associée à la présence de signes d'appel échographiques (39, 40) est un argument en faveur d'une infection fœtale. L'échographie peut permettre d'identifier des anomalies, structurelles ou de croissance, en faveur d'une suspicion d'infection du fœtus par le CMV. Il s'agit, en fonction de l'âge gestationnel, notamment de : calcifications périventriculaires, ventriculomégalie cérébrale, microcéphalie, échogénicité de l'intestin fœtal, hépatosplénomégalie, polymicrogyrie, hypoplasie cérébelleuse, kystes (pseudo) périventriculaires, échogénicité périventriculaire, retard de croissance fœtale et hypertrophie du placenta.

L'amniocentèse suivie d'une PCR sur liquide amniotique constitue l'examen de référence pour diagnostiquer une atteinte fœtale après une primo-infection maternelle par le CMV (41). Selon une revue systématique de Périllaud-Dubois *et al.*, cet examen est plus fréquemment pratiqué lorsqu'une anomalie échographique est détectée (42). Toutefois, sa fiabilité peut être compromise si elle est réalisée moins de huit semaines après l'infection ou avant 18 semaines de gestation, augmentant le risque de faux négatifs (43).

Conclusion

La détection des infections maternelles à CMV repose principalement sur la sérologie (IgG, IgM, avidité des IgG) et la PCR dans certaines situations (en cas de résultats IgM positifs et IgG négatifs). Les tests sérologiques et la PCR utilisés dans le cadre d'infection non primaire à CMV (réactivation ou réinfection) sont peu sensibles et non spécifiques (15), rendant leur interprétation incertaine et complexe (16).

En 2025, aucun test sérologique ne permet de prédire une transmission verticale chez les femmes enceintes déjà infectées par le CMV (femmes séropositives au CMV) avant leur grossesse. La PCR sur liquide amniotique est l'examen de référence pour le diagnostic d'une transmission fœtale de l'infection.

2.3. La prévention et la prise en charge de l'infection à CMV au cours de la grossesse

La prise en charge concerne la femme enceinte, le fœtus et le nouveau-né. Elle suit une approche multimodale, adaptée selon la présence d'une infection primaire (ou primo-infection ou PIM) ou non primaire. Elle peut être préventive (primaire ou secondaire), curative (médicamenteuse), comme cela est rapporté dans la revue narrative publiée par Bergamelli *et al.* en 2025 (44), qui fait un état des lieux des pratiques cliniques en France concernant la prise en charge de l'infection à CMV au cours de la grossesse (Tableau 1).

La prise en charge en cas d'infection repose sur un suivi par imagerie (échographie, IRM) (39, 40), la discussion d'une PCR sur liquide amniotique ; examen de référence du diagnostic fœtal d'infection à CMV (41), d'un traitement antiviral (valaciclovir) et, en cas d'atteinte fœtale grave, d'une interruption médicale de grossesse.

En pratique courante, lorsqu'une PIM est confirmée, une surveillance de la grossesse, dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal (CPDPN), avec échographie mensuelle, peut être mise en place (45). En cas d'atteinte sévère du fœtus (i.e. retard de croissance *in utero*, microcéphalie), une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée avec la femme enceinte. Après la naissance, le nouveau-né est régulièrement suivi, notamment en ce qui concerne son audition et son développement moteur, à la recherche d'éventuelles séquelles de l'infection congénitale à CMV (cCMV) (45).

Tableau 1. Pratiques de prise en charge en France de la femme enceinte selon le statut CMV (infection vs absence d'infection) décrites par Bergamelli *et al.* 2025 (44)

Parcours de soins	Objectifs	Mesures mises en œuvre
En présence d'une infection à CMV		
Suivi obstétrical classique	Explorer la piste d'une infection congénitale en cas de symptômes évocateurs, même tardifs. Limiter l'errance diagnostique. Mettre en place un suivi du fœtus pour limiter le développement de handicaps futurs.	Examens complémentaires : - biologiques et imagerie (échographies et IRM pour détecter les anomalies fœtales et évaluer les atteintes cérébrales et autres anomalies).
Coordination par des référents	Rechercher des expertises : CNR Herpèsvirus (CHU Limoges, AP-HP Necker, Pitié-Salpêtrière)	Les CPDPN sont souvent associés à ce parcours.
Multidisciplinarité	Inclure tous les professionnels impliqués pour la prise de décision.	Suivi médical de la grossesse. Suivi de l'infection par le CMV. Suivi néonatal et pédiatrique. Discussion d'une administration de valaciclovir : à haute dose (8 g/24 h) pour réduire le risque de transmission verticale du CMV.

		<p>Discussion avec les parents :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur la possibilité d'une IMG en cas de lésions fœtales graves détectées par échographie ou IRM ; - sur les risques et les options disponibles (sans autres précisions).
En l'absence d'infection par le CMV		
Information et sensibilisation	<p>Informar les femmes enceintes et leurs partenaires sur le CMV et les risques associés pendant la grossesse.</p>	<p>Expliquer l'existence du CMV et ses modes de transmission.</p> <p>Souligner l'importance des mesures d'hygiène pour prévenir l'infection.</p>
Mesures d'hygiène	<p>Conseiller sur les pratiques d'hygiène préventive pour limiter le risque de transmission du CMV.</p>	<p>Lavage des mains après avoir changé un enfant.</p> <p>Ne pas partager les couverts ou la tétine avec un jeune enfant.</p> <p>Lavage des mains après tout contact avec un fluide biologique.</p>
Documentation et ressources	<p>Utiliser des documents éducatifs pour soutenir les conseils donnés aux femmes enceintes.</p>	<p>Documents proposés par le CNR Herpèsvirus et le Groupe de recherche sur les infections pendant la grossesse (GRIG).</p>

CDPDPN : centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ; CMV : cytomégalovirus ; CHU : centre hospitalier universitaire ; CNR : centre national de référence ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; AP-HP : assistance publique des hôpitaux de Paris ; IMG : interruption médicale de grossesse.

La prise en charge se décline de la façon suivante.

- **En l'absence d'infection primaire (femmes séronégatives)** : en l'état actuel des connaissances, aucun vaccin contre le CMV n'est disponible en 2025. Le développement en cours d'un candidat vaccin de type ARN, dans un essai clinique de phase III dont les résultats sont attendus en 2026 (NCT05085366), questionne une possible mise en œuvre d'une prévention primaire vaccinale dont l'efficacité sera à confirmer (46). Plusieurs auteurs ont conclu que la connaissance d'un statut CMV négatif (séronégativité) était bénéfique pour la femme enceinte (47, 48).
- **Quel que soit le statut sérologique** : l'observance de mesures d'hygiène préventive peut être proposée à la femme enceinte, indépendamment de son statut vis-à-vis de l'infection par le CMV (infection primaire ou non primaire, absence d'infection) (41), bien que l'efficacité de ces mesures soit variable et insuffisamment démontrée dans les études (3, 49-53).
- **En cas d'infection maternelle par le CMV** : la prise en charge a pour objet de prévenir secondairement une atteinte fœtale. En 2025, cette prévention secondaire de la transmission verticale du CMV repose principalement sur deux options thérapeutiques en cours d'évaluation : le valaciclovir et les immunoglobulines. Plusieurs études observationnelles évaluant ces options thérapeutiques ont été publiées (1, 2, 4, 5, 54). Un nouvel essai est en cours de préparation en Pologne (phase d'inclusion) qui compare l'efficacité et la sécurité du valaciclovir chez les femmes enceintes ayant une primo-infection à CMV⁴ et la prévention de la transmission verticale du CMV au fœtus. En 2025, aucun antiviral ne dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour ces indications spécifiques. Il n'existe pas de traitement recommandé validé pour

⁴ <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508643-46-00>

prévenir la transmission en cas d'infection maternelle non primaire (19, 37). Les études sur le traitement antiviral (valaciclovir) ou immunoglobulines (CMV-HIG) ont été menées uniquement chez des femmes avec infection primaire (38).

- Si une forte probabilité d'atteinte fœtale grave et incurable est établie lors d'une infection maternelle à CMV, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être discutée avec la femme enceinte dans un cadre pluridisciplinaire, conformément au Code de la santé publique⁵. Plusieurs auteurs (55-58) rapportent qu'une IMG est notamment discutée lorsque des anomalies cérébrales sévères sont détectées à l'échographie fœtale chez une femme enceinte ayant contracté une infection à CMV, ces anomalies étant associées à un pronostic neurologique défavorable. Une revue systématique confirme le lien entre les signes échographiques (microcéphalie, ventriculomégalie, retard de croissance intra-utérin, calcifications cérébrales, hydrocéphalie, lissencéphalie) et un risque élevé de séquelles graves (41).
- Une surveillance du fœtus par imagerie (échographie et/ou IRM) peut être proposée en cas d'infection primaire à CMV chez la femme enceinte, car cela permet de détecter les anomalies liées au CMV et peut aider à évaluer le pronostic fœtal (50). Les signes les plus fréquemment observés incluent le retard de croissance, la ventriculomégalie, les calcifications intracrâniennes ou hépatiques, et l'anasarque sans précision de fréquences de ces anomalies par les auteurs (59, 60). Un suivi échographique régulier, complété si besoin par une IRM, est recommandé, bien que certaines recommandations restent réservées (61). Toutefois, les examens de surveillance fœtale ne permettent pas de prédire le risque de surdité chez le nouveau-né (58).
- Si une amniocentèse est effectuée pour suspicion d'infection congénitale à CMV, la conduite à tenir en cas de résultat négatif reste débattue (61). Une revue systématique de Chatzaskis *et al.* (2023) rapporte qu'un résultat négatif est généralement associé à une faible probabilité d'atteinte fœtale et de séquelles à long terme (62). En ce sens, un consensus européen (Leruez-Ville, 2024) recommande un suivi obstétrical standard en cas de résultat négatif (16). L'amniocentèse peut exposer à un risque de perte fœtale qui reste faible selon les auteurs. Une méta-analyse de Salomon *et al.* (63) a estimé le taux de perte fœtale post-amniocentèse à 0,30 % (IC₉₅ % : 0,11 % à 0,49 %), sans distinction selon l'âge gestationnel. Ce risque est toutefois accru dans les grossesses gémellaires, avec un *Odds ratio* de 1,46 (IC₉₅ % : 1,02 à 2,10) (64) et un taux de pertes fœtales atteignant 2,1 % (IC₉₅ % : 1,4 % à 2,9 %) lorsque l'amniocentèse est réalisée avant 24 semaines.

Conclusion

Pendant la grossesse, l'absence de vaccin contre le CMV explique l'importance de la mise en œuvre de mesures d'hygiène préventive ; mais leur efficacité varie selon les études. L'incidence des infections CMV chez la femme enceinte, le risque de transmission verticale du CMV, les facteurs de risque de transmission verticale du CMV et le diagnostic des infections à CMV varient selon que l'infection chez la mère est primaire ou non primaire (Tableau 2). En cas de primo-infection, une surveillance fœtale étroite par échographie et IRM peut être mise en place, accompagnée d'une

⁵ [Code de la santé publique : articles L. 2213-1 à L. 2213-5](#)

prise en charge multidisciplinaire au sein de centres spécialisés (CPDPN). Des traitements préventifs comme le valaciclovir peuvent être proposés dans le cadre d'une prévention secondaire de la transmission verticale, bien qu'aucun traitement ne soit officiellement autorisé. Pour les infections non primaires, le diagnostic reste difficile dans cette indication. Un vaccin à ARN est en cours d'évaluation, offrant des perspectives d'une prévention primaire pour la femme enceinte. Cependant, dans l'attente de ces évolutions en cours, la pertinence de la prévention secondaire et du dépistage doit être questionnée.

Tableau 2. Comparaison des infections maternelles primaires et non primaires

Critère	Infection maternelle primaire (ou primo-infection ou PIM)	Infection maternelle non primaire
Incidence	1 %-2 %	Mal documentée
Taux de transmission verticale	32 %	< 3,5 %
Facteurs de risque	Exposition à des jeunes enfants pendant la grossesse ou la période périconceptionnelle	Aucun facteur clair identifié
Diagnostic biologique chez la mère	Sérodiagnostic et PCR chez la mère	Sérodiagnostic et PCR non utiles
Diagnostic biologique chez le fœtus	PCR sur le liquide amniotique	
Types de conséquences néonatales	Similaires pour tous les types d'infection	

3. Objectif et périmètre d'évaluation

3.1. Justification de l'évaluation

La transmission de l'infection à cytomégalovirus (CMV) au fœtus peut entraîner des séquelles parfois sévères, telles que des troubles auditifs permanents ou des atteintes neurodéveloppementales, notamment des retards cognitifs ou moteurs. En France, ces complications graves concernent environ 1 à 6 nouveau-nés infectés pour 100 000 naissances (13) ; le taux de séquelles, indépendamment de la gravité, pouvant varier de 29 % lorsque la transmission verticale du CMV a lieu en période périconceptionnelle à 0,4 % si la transmission verticale a lieu au 3^e trimestre de grossesse selon certains auteurs (14). À la suite d'une primo-infection par le CMV (PIM-CMV) au premier trimestre, et en cas de transmission verticale du CMV au fœtus, le taux de complications observées chez le nouveau-né peut varier entre 51 % et 57 % (18). Malgré cet impact clinique important, il n'existe pas, en 2025, de consensus national ou international sur l'opportunité de mettre en place un dépistage généralisé pendant la grossesse.

Cette absence de recommandation repose sur plusieurs éléments :

- d'une part, aucun traitement curatif n'a encore été validé pour prévenir ou atténuer les conséquences de l'infection congénitale. Le valaciclovir, un antiviral utilisé à titre préventif dans certaines situations, est prescrit hors autorisation de mise sur le marché (AMM), et des incertitudes sur son efficacité réelle et sa sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ont été soulevées dans la littérature internationale. Les études disponibles, bien que prometteuses pour certaines, ont des limites méthodologiques et des résultats parfois contradictoires, ce qui ne permet pas de justifier une recommandation d'un dépistage généralisé ;
- d'autre part, les tests sérologiques disponibles en 2025 pour dépister une infection à CMV chez la femme enceinte ont des performances intrinsèques variables. En effet, les délais d'apparition des marqueurs sérologiques spécifiques chez la mère, la variabilité des résultats selon les laboratoires, ainsi que la faible sensibilité de certains tests contribuent à limiter la fiabilité du diagnostic (notamment en cas d'infection non primaire). Ces incertitudes rendent délicate l'interprétation des résultats et compliquent la prise de décision clinique.

Néanmoins, malgré l'absence de recommandations officielles de dépistage systématique et l'émission d'avis en sa défaveur à plusieurs reprises (13, 65, 66), et l'absence de consensus scientifique, certains centres en France ont fait le choix de mettre en place un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse. Cette démarche traduit une volonté de mieux anticiper les risques liés à l'infection congénitale, mais elle soulève également des enjeux éthiques et organisationnels : comment accompagner les femmes enceintes face à un diagnostic incertain, quelles modalités de suivi proposer, et à quel coût pour le système de santé ?

3.2. D'importantes incertitudes subsistent et méritent d'être réexaminées. Objectif de l'évaluation

L'objectif de ce travail est d'évaluer la pertinence d'un dépistage systématique de l'infection à CMV au premier trimestre de la grossesse. En particulier, faisant suite au rapport HCSP publié en 2023, il s'agit d'identifier les limites des données de la science et des pratiques en cours, et d'enrichir l'analyse par l'intégration d'analyses complémentaires jugées pertinentes, notamment sur la performance des tests et de leur séquence, l'efficacité du valaciclovir, la réalité des pratiques de dépistage et de prescription du valaciclovir en France.

3.3. Périmètre de l'évaluation

L'évaluation a pris en compte les résultats de l'évaluation réalisée par le HCSP en 2023.

Le champ de la présente évaluation s'étend uniquement au dépistage des infections primaires ou primo-infections à CMV (PIM-CMV) au cours de la grossesse pour les raisons suivantes :

- c'est au premier trimestre que la fréquence et la gravité des séquelles sont observées en cas de PIM dans cette période de la grossesse ;
- le fait que les seules données disponibles portent sur l'utilisation d'antiviraux à la suite d'une PIM (1) ;
- les connaissances sur les risques de transmission verticale du CMV après une infection non primaire sont insuffisantes (17, 18) ;
- les limites des tests de dépistage des infections non primaires (les tests sérologiques ne permettant pas de distinguer de manière fiable une infection non primaire (réactivation ou réinfection) d'une infection ancienne, car les IgG persistent à vie et les IgM peuvent être absentes ou faussement positives) ;
- l'absence de données disponibles identifiées sur l'utilisation d'antiviraux dans le contexte d'une infection non primaire chez la femme enceinte.

L'évaluation a donc été réalisée conformément à ce périmètre, ainsi que l'analyse de l'ensemble des données et de l'objectif du travail.

Les aspects organisationnels n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de cette saisine.

3.4. Cible de la recommandation

Cette recommandation de santé publique s'adresse aux décideurs publics.

4. Méthode de travail

Une feuille de route a été rédigée et validée par le Collège de la HAS le 24 juillet 2024 puis actualisée en janvier 2025 (67) en raison de nouvelles données identifiées lors des premières auditions réalisées à la fin de l'année 2024 (Tableau 3). Conformément aux obligations réglementaires auxquelles est soumise la HAS et au « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » dont elle s'est dotée, les membres des services de la HAS et les experts externes à la HAS ayant contribué à l'élaboration de la présente recommandation ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts (DPI). Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts (CVDI) de la HAS. Toutes les DPI sont consultables sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

L'équipe projet du service d'évaluation en santé publique et des vaccinations (SESPEV), en lien avec la commission évaluation économique et santé publique (CEESP) et des groupes de travail thématiques au sein de cette commission, a instruit ce travail à partir du rapport du HCSP sur le dépistage du CMV publié en 2023, en conduisant une actualisation et des analyses complémentaires concernant :

1. les tests de dépistage (performance et logigrammes d'interprétation) ;
2. la prise en charge d'une PIM-CMV en post-dépistage ;
3. l'efficacité des mesures d'hygiène préventive ;
4. les aspects médico-économiques du dépistage ;
5. les enjeux éthiques du dépistage et l'acceptabilité ;
6. les pratiques de prescription du dépistage du CMV maternel pendant la grossesse à partir des tests sérologiques et de la prescription de valaciclovir pendant la grossesse en France en 2022 et 2023 ;
7. les recommandations à l'étranger de dépistage systématique du CMV pendant la grossesse.

Ce travail est également fondé sur des auditions menées par la CEESP, ainsi que des contributions écrites d'experts, de parties prenantes et d'institutions (annexe 10 à 13, tableau 3).

La recommandation en santé publique a été présentée pour examen en CEESP de la HAS le 3 juin 2025. Sur proposition de la CEESP, le Collège de la HAS a validé la présente recommandation de santé publique le 5 juin 2025.

Tableau 3. Plan suivi et composantes évaluées pour l'élaboration de la recommandation sur le dépistage du CMV pendant la grossesse conformément à la feuille de route 2025

Aspects évalués	Description	Nouvelle analyse	Actualisation
Rapport du HCSP de 2023	Analyser les résultats et identifier les limites potentielles de l'évaluation réalisée par le HCSP et valider la méthodologie suivie. Identifier les questions d'évaluations à actualiser au regard des publications postérieures au rapport du HCSP ou qui pourraient être réexaminées à l'aune d'analyses complémentaires.	Oui	Non
Recommandations à l'étranger (panorama)	Analyser les recommandations publiées après la date d'arrêt de la veille bibliographique du rapport du HCSP en novembre 2023.	Non	Oui

Aspects évalués	Description	Nouvelle analyse	Actualisation
Performance du dépistage (tests sérologiques)	Évaluer, à partir d'une modélisation, l'efficacité de la séquence de tests sérologiques (IgM, IgG et avidité des IgG) pour détecter les infections maternelles primaires à CMV, ainsi que le nombre de cas nécessitant des étapes supplémentaires dans le processus d'identification de l'infection. La modélisation se basant sur la sensibilité et la spécificité des tests (précédemment estimées par la HAS (68)), ainsi que différentes prévalences de l'infection à CMV. Évaluer les implications en termes de nombre de transmissions verticales du CMV.	Oui	Oui
Stratégies d'interprétation des résultats des tests sérologiques	Faire un état des lieux des protocoles de prise en charge et des logigrammes d'interprétation de la sérologie CMV. Rechercher des algorithmes de dépistage du CMV pendant la grossesse en : France (CNR Limoges, 2024), Grèce (2020), Europe (2024), Australie et Nouvelle-Zélande (2022).	Non	Oui
Efficacité des mesures d'hygiène préventive	Évaluer l'efficacité des interventions d'hygiène préventive ciblées sur les femmes enceintes séronégatives pour l'infection à CMV, en vue de prévenir les primo-infections maternelles pendant la grossesse.	Non	Oui
Efficacité et sécurité du valaciclovir	Évaluer l'efficacité du valaciclovir pour prévenir les infections primaires à CMV au cours de la grossesse. Évaluer la sécurité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale.	Oui	Oui
Analyse économique	Évaluer le rapport coût-efficacité du dépistage systématique du CMV, à partir des travaux publiés depuis 2020.	Non	Oui
Pratiques françaises de dépistage (tests sérologiques) et de prescription du valaciclovir	Réaliser un état des lieux en France, à partir des données du SNDS entre 2022 et 2023, sur la fréquence de recours : <ul style="list-style-type: none"> – au valaciclovir dans le traitement de l'infection primaire à CMV pendant la grossesse ; – aux tests diagnostiques de l'infection primaire à CMV pendant la grossesse. Travail réalisé en coordination entre le SESPEV et la mission data de la HAS.	Oui	Non
Enjeux éthiques du dépistage du CMV chez la femme enceinte	Discuter les arguments fondés sur les quatre principes de Beauchamp et Childress (69). Analyser les considérations et perspectives des acteurs.	Oui	Non
Points de vue des institutions et des parties prenantes et avis des professionnels de santé	Solliciter des contributions des usagers en tant que parties prenantes.	Oui	Non

(*) : tableau créé à partir de la feuille de route HAS CMV 2025 ; HAS : Haute Autorité de santé ; CMV : cytomégalo­virus ; SESPEV : service évaluation de santé publique et évaluation des vaccins ; HCSP : Haut Conseil de santé publique.

4.1. Analyse du rapport HCSP 2023

L'analyse du rapport HCSP s'est fondée sur le contenu du rapport publié en février 2024 (analyse détaillée en annexe 3) (13), disponible sur le site du HCSP, ainsi que sur les auditions complémentaires conduites par la HAS auprès de différents acteurs ayant contribué à ces travaux. Cette analyse menée par la HAS avait pour objectifs principaux de :

- vérifier la conformité des travaux présentés dans le rapport 2023 du HCSP (13) avec les référentiels méthodologiques recommandés par l'OMS et ceux de la HAS pour l'évaluation de la pertinence d'un programme de dépistage. L'évaluation a consisté à examiner, pour chaque critère pertinent, les éléments de méthode mobilisés, en portant une attention particulière à plusieurs dimensions : (i) la prise en compte des critères d'évaluation ; (ii) la composition du groupe de travail ; (iii) la diversité des parties prenantes consultées ; (iv) les sources utilisées et la manière dont les données ont été analysées. L'analyse a également inclus une appréciation de la cohérence entre l'argumentaire développé et les conclusions formulées. En complément, une lecture du rapport a été effectuée à l'aune des principes de qualité des revues systématiques, tels que définis par la grille AMSTAR 2 (70) (annexe 3, tableau 3). Il est à noter que, conformément à la méthode retenue par la HAS (67), les publications sources citées dans le rapport n'ont pas fait l'objet d'une réanalyse ;
- identifier les questions d'évaluation qui pourraient être actualisées au regard des publications postérieures au rapport du HCSP (la veille bibliographique de ce rapport ayant pris fin en novembre 2023) ou qui pourraient être réexaminées à l'aune d'analyses complémentaires.

4.2. Panorama des recommandations à l'étranger

L'objectif de ce panorama était de faire un état des lieux des recommandations ou des lignes directrices nationales étrangères concernant le dépistage de l'infection à CMV pendant la grossesse, émises par des agences sanitaires et des sociétés professionnelles. La recherche de ces recommandations a été centrée sur la période qui a suivi la publication de l'essai randomisé de Shahar-Nissan, publié en 2020 (1)⁶, c'est-à-dire 2020-2025, afin d'inclure les recommandations de dépistage ayant également émis un avis sur l'efficacité du valaciclovir, prenant en compte les résultats de l'essai de Shahar-Nissan.

Pour identifier les recommandations sur le dépistage de l'infection par le CMV au cours de la grossesse, les bases de données médicales telles que Medline, Embase, *Geneva Foundation for Medical Education and Research*, Cairn, Trip database, Lissa, Science Direct et INAHTA Database ont été consultées. Les sites internet institutionnels ainsi que les sites internet français et internationaux des sociétés pertinentes ont été aussi consultés. Des experts ont été également sollicités pour cet état des lieux. Les données extraites et analysées comprenaient les méthodes de dépistage recommandées, les moments clés pour le dépistage durant la grossesse, ainsi que les stratégies de prise en charge en cas de détection d'une infection à CMV. Les résultats ont été synthétisés pour fournir une vue d'ensemble des pratiques en 2025 et des recommandations pour le dépistage du CMV chez les femmes enceintes.

⁶ L'essai randomisé de Shahar-Nissan, 2020 (1) a modifié les connaissances sur l'efficacité du valaciclovir pour réduire la transmission verticale de l'infection CMV au fœtus.

4.3. Évaluation de la performance des tests de dépistage

Cette analyse avait pour objectif de faire une estimation dans une population théorique du nombre potentiel de femmes enceintes ayant un dépistage positif en faveur d'une primo-infection, dans le cadre d'un dépistage reposant sur une seule sérologie (incluant les IgG, les IgM et la mesure de l'avidité des IgG) non répétée pour les résultats indéterminés. Cette estimation a été réalisée à l'aide d'une modélisation, qui a également inclus l'estimation du nombre de femmes qui pourraient obtenir des résultats nécessitant une seconde sérologie, en raison notamment des limites de performance intrinsèque des tests utilisés. Elle s'est appuyée sur les hypothèses suivantes :

- les tests IgG et IgM permettent d'identifier toutes les femmes enceintes éligibles à un test d'avidité des IgG (recherche d'une primo-infection) ;
- les performances du test d'avidité sont celles rapportées dans le rapport de la HAS publié en 2015 (68) ;
- la proportion de femmes susceptibles de bénéficier d'un test d'avidité des IgG est estimée à 3,2 %, soit 381 tests pour 11 728 femmes enceintes, selon les données de Leruez-Ville *et al.* 2020 (18) ;
- la proportion de femmes ayant des résultats IgG et IgM positifs avec une avidité faible parmi celles testées varie entre 26,5 % (18) et 35,0 % (71).

La modélisation a été réalisée en raison de l'absence d'études prospectives permettant d'estimer les performances de la séquence des tests sérologiques (IgM, IgG et mesure de l'avidité des IgG) utilisée dans le dépistage du CMV au cours de la grossesse.

4.4. Analyse des stratégies d'interprétation des tests sérologiques

Cette analyse visait à faire un état des lieux des logigrammes utilisés pour interpréter la sérologie maternelle du CMV. Pour cela, une recherche bibliographique a été menée afin d'identifier les algorithmes ou logigrammes spécifiquement dédiés à l'interprétation des sérologies CMV et à la prise en charge des femmes enceintes chez lesquelles un dépistage positif pour le CMV avait été établi. Cette recherche a inclus des documents émanant d'organisations nationales, ainsi que de sociétés savantes ou d'instances professionnelles.

4.5. Analyse de l'efficacité des mesures d'hygiène préventive

L'objectif de cette composante était d'évaluer l'efficacité des interventions d'hygiène préventive ciblées auprès des femmes enceintes séronégatives pour l'infection à CMV, en vue de prévenir les primo-infections maternelles pendant la grossesse.

Une revue systématique de la littérature sur une période de 10 ans (2015-2025) a été réalisée, complétée de publications qui ont été transmises par des experts.

4.6. Évaluation de l'efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV et de sa sécurité d'utilisation pendant la grossesse

Efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV

L'analyse menée avait pour objectif de mettre à jour l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse (valaciclovir) de la gestion d'une infection à CMV au cours de la grossesse. Une revue systématique de la littérature sur les études d'efficacité du valaciclovir chez la femme enceinte

a été réalisée sur une période de 5 ans, postérieurement à l'essai randomisé de Shahar-Nissan, publié en 2020 (1), qui avait conclu à un effet bénéfique préventif du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV.

Les données disponibles pour cette revue critique de la littérature ont permis d'évaluer l'efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV et la prévention des séquelles liées à l'infection congénitale.

- L'effet du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV a été estimé à partir du risque relatif dans plusieurs scénarios en intention de traiter modifiée⁷.
- Les biais des études identifiées ont été analysés par la grille RoB2 pour les essais randomisés, et la grille ROBINS-I pour les études observationnelles.
- Une méta-analyse fondée sur un modèle à effets aléatoires et mobilisant une inférence bayésienne (développée par Röver et Friede en 2020 (6)) pour enrichir les résultats de l'essai clinique de Shahar-Nissan (1) en prenant en compte simultanément les études observationnelles publiées postérieurement à cet essai.

Sécurité d'utilisation du valaciclovir chez la femme enceinte

La revue systématique sur les modalités d'utilisation du valaciclovir en cas de PIM-CMV pendant la grossesse, ainsi que les caractéristiques de sécurité du médicament chez la femme enceinte et le fœtus ont été enrichies par des données de sécurité sur le valaciclovir provenant de la base du médicament (BDM)⁸ et du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) (73) qui ont été sollicités.

4.7. Évaluation économique du dépistage et du traitement des infections par le CMV pendant la grossesse

L'objectif de l'analyse économique était d'évaluer le rapport coût-efficacité du dépistage systématique du CMV, à partir des travaux publiés depuis 2020 et réalisés dans des contextes à hauts revenus et ayant exploré le coût-efficacité du dépistage systématique du CMV, suivi d'un traitement par le valaciclovir pendant la grossesse.

Les articles d'intérêt ont été identifiés à partir d'une revue systématique sur une période allant de 2020 à 2025. La grille CHEERS (74) a été utilisée pour évaluer la transparence du cadre méthodologique et la justification des choix faits par les auteurs.

4.8. Pratiques françaises de dépistage de l'infection à CMV et de prescription de valaciclovir au cours de la grossesse

L'objectif de cette étude était, d'une part, de faire un état des lieux des pratiques de dépistage du CMV pendant la grossesse alors qu'il n'est actuellement pas recommandé de façon systématique, et d'autre part, d'évaluer les pratiques de prescription du valaciclovir chez la femme enceinte. Un objectif secondaire a été d'étudier la diversité des pratiques selon les territoires et selon les prescripteurs, ainsi que

⁷ L'analyse en intention de traiter (ITT) modifiée est une méthode qui inclut certains participants dans l'analyse en fonction de critères spécifiques, tout en maintenant l'intégrité de la randomisation. Les modifications apportées peuvent concerner le traitement, l'évaluation initiale, le critère d'entrée cible (exclusion post-randomisation de patients qui n'auraient pas dû être inclus parce qu'ils ne répondant pas aux critères spécifiques ou au diagnostic d'entrée, c.-à-d. avec violation de l'éligibilité), une évaluation après l'évaluation initiale (inclusion de patients ayant au moins 1 deuxième évaluation), le suivi (72).

⁸ <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>

son évolution entre 2022 et 2023. À cette fin, deux types d'analyses ont été réalisés pour faire un état des lieux des pratiques (voir descriptif ci-après).

Le détail de la méthode est décrit dans le rapport « Méthode de l'étude sur la délivrance de valaciclovir contre l'infection à CMV pendant la grossesse à partir des données du SNDS » mis à disposition en document complémentaire.

Méthode d'estimation des pratiques françaises de prescription de valaciclovir pendant la grossesse

L'objectif de l'étude était d'évaluer la fréquence de recours au valaciclovir dans le traitement de la primo-infection à CMV chez la femme enceinte. Elle a été conduite à partir des données du SNDS (dans la base de données Datamart des consommations inter-régimes (DCIR)). La population d'étude était toutes les femmes âgées de 18 à 50 ans, ayant accouché dans un établissement de médecine-chirurgie-obstétrique (MCO) en France métropolitaine et dans les DROM (Martinique, Guadeloupe, Guyane, la Réunion et Mayotte) en 2022 et 2023.

- La population cible se composait de femmes ayant reçu au moins une délivrance de valaciclovir en officine de ville pour une primo-infection à CMV durant leur grossesse. Les critères principaux de jugement étaient l'effectif et la proportion des grossesses traitées par valaciclovir pour primo-infection à CMV en 2022 et 2023.
- Les critères secondaires ont évalué le nombre et la proportion des femmes enceintes chez lesquelles une prescription de valaciclovir a été faite, en les déclinant par mode d'exercice, spécialité médicale, région et département, établissement du prescripteur et période de grossesse lors de la première délivrance de valaciclovir.
- L'indication des traitements délivrés n'étant pas renseignée dans le SNDS, l'identification des délivrances de valaciclovir pour une infection à CMV a reposé uniquement sur un critère de dose délivrée, une délivrance d'au moins 100 g durant la grossesse a été considérée comme un traitement contre le CMV.
- Les IVG, les IMG avant 22 semaines d'aménorrhée (SA), les fausses couches spontanées précoces, les incohérences dans les dates d'accouchements multiples, ainsi que les numéros de sécurité sociale provisoires ou erronés ont été exclus.

Méthode d'estimation des pratiques françaises de dépistage du CMV pendant la grossesse

L'objectif de cette seconde analyse visait à quantifier les examens biologiques réalisés dans le cadre d'un dépistage du CMV au cours de la grossesse dans la même population de femmes enceintes que celle définie dans l'analyse précédente, hormis pour le critère d'âge (ici les femmes enceintes ont été incluses quel que soit leur âge).

Pour estimer le nombre d'examens biologiques réalisés dans le cadre du dépistage du CMV pendant la grossesse, une analyse a été menée à partir des données du SNDS (données hospitalières du PMSI pour l'identification des grossesses, et données de soins de ville du DCIR pour l'identification des tests biologiques). Cette estimation porte sur la recherche des anticorps IgG et IgM (code NABM 1260) et la mesure de l'avidité des IgG (code NABM 1261). Les actes de biologie médicale ont été recensés pendant la grossesse, ainsi que jusqu'à 14 jours avant la date estimée de début de grossesse, afin de compenser l'incertitude liée au calcul de cette date dans le système national des données de santé (SNDS).

4.9. Évaluation des enjeux éthiques du dépistage systématique des infections par le CMV chez la femme enceinte

L'évaluation des enjeux éthiques soulevés par le dépistage du CMV a été réalisée en suivant la méthodologie proposée par le guide de la HAS (2013). Cette méthode a pour objectif d'analyser les questions éthiques et les éventuels conflits de valeurs que peut soulever la mise en œuvre d'une intervention de santé, dans le but de prendre en compte la complexité de ces enjeux dans l'élaboration des conclusions de la HAS. L'évaluation des enjeux éthiques est structurée autour de trois étapes successives :

- il s'agit d'abord de repérer l'ensemble des arguments éthiques avancés par les acteurs et identifiés au moyen d'une revue de littérature ; en complément de cette revue de la littérature, des arguments éthiques peuvent être identifiés en opérant un rapprochement avec des débats plus généraux ou issus de contextes similaires ;
- il s'agit ensuite de présenter les arguments dans le rapport d'évaluation : un cadre de référence fondé sur les quatre principes *prima facie* énoncés par Beauchamp et Childress (2008 (1979)) (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie et justice) peut être utilisé pour classer ces arguments⁹ ;
- enfin, il est proposé de confronter les arguments afin de mettre en exergue les conflits qui existent entre eux, déterminer quels sont les principaux désaccords et la source de ces désaccords ; les quatre principes sont ainsi utilisés comme des repères pour comprendre les nœuds de désaccords qui structurent les débats éthiques.

Conformément à cette méthode, la première partie de l'analyse repose sur la conduite d'une revue de littérature (annexe 14).

Une recherche documentaire sur la base de données Medline a été conduite. Des articles pertinents ont également été identifiés via Google Scholar. À la suite de cela, la recherche documentaire a identifié des ressources documentaires supplémentaires à partir de la méthode dite « boule de neige », c'est-à-dire l'identification de références dans les articles identifiés au moyen de la recherche documentaire et/ou dans des premières références identifiées sur les moteurs de recherche dans le cadre d'une recherche documentaire exploratoire.

On distingue deux types de littérature présentant des arguments éthiques : une littérature adoptant une démarche éthique normative et une littérature adoptant une démarche d'éthique non normative (descriptive). La littérature adoptant une démarche éthique normative englobe les articles soutenant des arguments et développant une argumentation éthique et philosophique. La littérature adoptant une démarche d'éthique descriptive englobe des enquêtes qualitatives ou quantitatives visant à étudier l'adhésion des répondants vis-à-vis des arguments éthiques.

Les résultats de la revue de la littérature sont ensuite présentés au moyen d'un tableau recensant l'ensemble des arguments éthiques émis par les acteurs, classés en fonction des quatre principes éthiques (bienfaisance, non-malfaisance, autonomie, justice) et en fonction de l'interprétation des principes qu'ils sous-tendent (que Beauchamp et Childress appellent « spécification »).

⁹ Comme cela est mentionné dans le guide « Évaluation des aspects éthiques », ces principes ont l'avantage d'avoir été très largement diffusés auprès de publics d'horizons disciplinaires variés, ce qui favorise l'utilisation d'un langage commun. De surcroît, lorsque les principes sont définis de manière extensive, la plupart des arguments éthiques peuvent être associés à l'un ou plusieurs d'entre eux.

Les conflits éventuels entre ces quatre principes sont enfin identifiés. La méthode du principisme de Beauchamp et Childress suppose en effet que les quatre principes doivent être tous respectés. Les conflits éthiques émergent lorsque, dans le cas d'une intervention particulière, il n'est pas possible de respecter les quatre principes en même temps. Cette situation soulève un dilemme dans la mesure où il est nécessaire de choisir d'accorder plus de poids au respect d'un ou de plusieurs principes au détriment des autres. Un conflit peut émerger lorsque les acteurs ne sont pas d'accord sur le ou les principes à respecter en priorité (conflit de pondération). Le conflit peut par ailleurs émerger si les acteurs n'interprètent pas de la même façon un même principe et que, selon l'interprétation retenue, le principe est en faveur ou non de la mise en place de l'intervention considérée (conflit de spécification).

Il convient enfin d'identifier les sources des principaux désaccords, c'est-à-dire ceux qui persistent après que toutes les conséquences de l'intervention ont été mises en perspective les unes par rapport aux autres et avec les autres dimensions de l'évaluation (évaluation clinique et de santé publique, évaluation économique). Les typologies des sources des désaccords raisonnables proposées par Rawls ou par Beauchamp et Childress (présentées dans le guide de la HAS, p. 29-30) peuvent être utilisées pour faciliter leur identification.

4.10. Points de vue des parties prenantes, d'institutions et avis des professionnels sollicités

4.10.1. Sollicitation d'experts, de parties prenantes et d'institutionnels

L'objectif des auditions était de recueillir l'avis des experts sollicités sur la pertinence du dépistage du CMV au cours de la grossesse, le traitement par valaciclovir (efficacité, sécurité, cadre réglementaire possible), ainsi que le positionnement des parties prenantes et des institutionnels. Les contributions et auditions se sont tenues entre octobre 2024 et avril 2025. Les données recueillies à partir des contributions écrites et des auditions ont été synthétisées et intégrées dans l'analyse globale du rapport.

4.10.2. Sollicitation des usagers du système de santé

L'objectif de cette sollicitation est double :

- recueillir le positionnement des associations concernées sur les mesures d'hygiène préventive recommandées en 2025 pour prévenir l'infection par le CMV ;
- recueillir leur avis et acceptabilité concernant les différents scénarios proposés, impliquant l'absence d'un dépistage systématique ou la mise en place d'un dépistage systématique de l'infection par le CMV au cours de la grossesse.

Les contributions des usagers ont été recueillies à partir d'un questionnaire dématérialisé (annexe 10) adressé à des associations généralistes de la périnatalité et des associations dont la thématique d'intérêt principal est le CMV. La liste des contributeurs est rapportée dans l'annexe 10 du présent rapport.

4.11. Stratégie de recherche bibliographique et sélection des études

La stratégie est présentée en annexe 15. La revue systématique de la littérature réalisée visait à identifier : les articles traitant de l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du CMV faisant suite à une primo-infection ; les aspects médico-économiques (coût-efficacité et/ou coût-utilité) du dépistage avec ou sans traitement ; les recommandations internationales en matière de dépistage du CMV pendant la grossesse ; les arbres d'aide à l'interprétation des sérologies IgG, IgM

et avidité des IgG ; les arbres de décision concernant la prise en charge en fonction des résultats de la sérologie ; les aspects éthiques et l'acceptabilité du dépistage, de la sérologie et du traitement par les professionnels et les femmes enceintes.

Une analyse de la qualité méthodologique des articles retenus, fondée sur les textes intégraux, a été réalisée afin de sélectionner les articles les plus pertinents pour l'évaluation de chaque composante de la méthode. L'analyse des comptes-rendus des différentes publications retenues après la lecture du texte intégral a été effectuée. Les grilles utilisées incluent PRISMA (75) pour les méta-analyses, R-AMSTAR-2 (76) pour les revues systématiques, CONSORT (77) pour les essais cliniques randomisés, CHEERS (74) pour les évaluations économiques et STROBE (78) pour les études observationnelles.

Concernant les études sur le valaciclovir, la priorisation, dans la sélection des articles retenus pour l'évaluation, a été faite pour chaque composante selon le principe suivant : d'abord les méta-analyses, puis les essais randomisés et enfin les études observationnelles. L'analyse des limites et biais potentiels a été réalisée : l'analyse du risque de biais a été effectuée pour déterminer le degré de certitude de chaque résultat rapporté, en utilisant la grille ROB 2 pour les études randomisées (annexe 6) et ROBINS-I pour les études observationnelles (annexe 5) ; l'analyse méthodologique des différents articles considérés a été réalisée par deux examinateurs membres de la CEESP de façon indépendante et deux chefs de projet sont intervenus dans le processus en cas de désaccord.

5. Résultats de l'évaluation

Les résultats sont présentés selon les composantes précisées dans la feuille de route (67) et dans le Tableau 3. Ces résultats incluent l'examen du rapport HCSP 2023 et des recommandations internationales de dépistage du CMV au cours de la grossesse, l'évaluation de la performance des tests de dépistage, les algorithmes de gestion d'une PIM-CMV, les aspects médico-économiques du dépistage du CMV, une analyse des pratiques professionnelles concernant le valaciclovir et les tests sérologiques, ainsi qu'une analyse éthique du dépistage.

5.1. Analyse du rapport HCSP 2023

5.1.1. Analyse qualitative

Le rapport du HCSP de 2024 (13) a conclu à l'issue des travaux que les inconnues persistantes sur les effets indésirables du dépistage du CMV pour la femme enceinte et le fœtus ne permettaient pas de recommander un dépistage systématique de l'infection par le CMV et qu'il était nécessaire de vérifier la non-toxicité fœtale du valaciclovir avant de recommander le dépistage.

Les principales conclusions de l'analyse qualitative sont synthétisées ci-après (le détail de l'analyse est présenté en annexe 3).

- Le HCSP a suivi la méthodologie décrite dans le guide HAS (79) « Dépistage néonatal : critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance » et le guide OMS (80) intitulé « Pertinence de mise en œuvre d'un dépistage organisé ». La synthèse du rapport HCSP reprend un par un l'ensemble des critères d'évaluation de la mise en place d'un dépistage organisé, conformément aux guides HAS et OMS. Pour chaque critère, le HCSP a suivi un plan structuré : 1) principes ; 2) état des connaissances ; 3) implications ; 4) conclusion dans laquelle le HCSP émet un avis conclusif. Les conclusions des auteurs sont en cohérence avec les résultats de leur analyse. Les questions en suspens identifiées ont été précisées au fur et à mesure de ces sous-chapitres.
- Le secrétariat général du HCSP a assuré la coordination des travaux, en veillant au respect de la charte de l'expertise sanitaire (70). La rédaction du rapport du HCSP a reposé sur un groupe de travail composé d'experts, membres ou non du HCSP. Le HCSP a également mené des auditions afin de recueillir l'avis de professionnels de santé et d'associations d'usagers (aucun compte-rendu de ces auditions n'est disponible, selon les engagements pris par le HCSP auprès des personnes auditionnées).

5.1.2. Données du rapport HCSP nécessitant d'être actualisées ou complétées

Il ressort de l'analyse du rapport du HCSP que la bibliographie relative à l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du cytomégalovirus (CMV) nécessite une actualisation, notamment en raison de la date de fin de la veille bibliographique fixée à novembre 2023. Depuis cette date, de nouvelles données issues d'essais randomisés contrôlés et de méta-analyses individuelles ont été publiées sur l'évaluation de l'efficacité du valaciclovir administré à la dose de 8 g/jour en cas d'infection primaire maternelle survenue en période périconceptionnelle ou au premier trimestre de grossesse.

Par ailleurs, la HAS a jugé pertinent de compléter l'analyse du HCSP par une réflexion approfondie sur les enjeux éthiques liés au dépistage systématique, notamment en ce qui concerne l'information

des femmes enceintes, le respect de leur autonomie décisionnelle et les implications psychosociales d'un diagnostic prénatal.

Prenant en compte les résultats et limites de la modélisation présentée par le HCSP, la HAS a opté pour une nouvelle approche de modélisation, centrée sur l'évaluation de la performance de la séquence des tests sérologiques (IgG, IgM, avidité des IgG) utilisés dans le dépistage, afin d'estimer la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive dans différents contextes épidémiologiques.

Enfin, un état des pratiques françaises de dépistage et de prescription du valaciclovir chez la femme enceinte a complété cette actualisation du rapport HCSP, afin d'évaluer le degré de diffusion des pratiques en 2022-2023.

5.2. Panorama des recommandations à l'étranger concernant le dépistage du CMV

5.2.1. En France

5.2.1.1. Recommandations d'autorités sanitaires nationales

En France, trois recommandations de santé publique ont été émises par l'ANAES en 2004, puis par le HCSP en 2018 et 2023. Toutes ces recommandations étaient défavorables à un dépistage systématique de l'infection par le CMV pendant la grossesse. En plus des aspects inhérents aux tests sérologiques de dépistage, la dernière recommandation de santé publique, formulée par le HCSP en 2023, s'explique notamment par l'absence de traitement efficace validé (avec un haut niveau de preuve) pour prévenir l'infection du fœtus ou ses conséquences. Le HCSP a donc recommandé un renforcement des mesures d'hygiène pour prévenir l'infection maternelle par le CMV.

5.2.1.2. Position du Collège national des gynécologues et obstétriciens

Le CNGOF (Collège national des gynécologues et obstétriciens), en réponse à une sollicitation du HCSP en 2018 (81), dans une contribution écrite sur le dépistage de l'infection par le CMV au cours de la grossesse, préconisait de sensibiliser les couples à cette infection en période périconceptionnelle et lors de la première consultation prénatale : par des campagnes d'information, auprès du grand public et des professionnels de santé, sur les mesures simples de prévention du risque de contamination. Pour le CNGOF, une sérologie périconceptionnelle dans ce contexte pourrait permettre de mieux cibler la population à risque de primo-infection. En cas de séronégativité, la sensibilisation et l'information seraient renforcées aux deuxième et troisième trimestres. Le CNGOF considérait qu'il était important de développer de nouvelles études multicentriques randomisées sur la thérapeutique afin de pouvoir se prononcer sur un dépistage systématique. Aucune autre position officielle du CNGOF n'a été identifiée en 2025.

5.2.1.3. Autres positionnements sur le plan national

Le CNR Herpèsvirus met à disposition des professionnels de santé des protocoles de traitement et des logigrammes d'interprétation des sérologies, et de prise en charge par le valaciclovir des infections de la femme enceinte par le CMV (32). Il ne se prononce pas formellement sur un dépistage systématique.

L'Académie de médecine a émis, dans un communiqué publié le 8 octobre 2024 (82), une recommandation de dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse. Elle recommandait plus spécifiquement que :

- (i) ce problème de santé publique soit pris en compte dans toutes ses dimensions, y compris éthiques, et que, notamment, l'ensemble des coûts induits par des handicaps à vie, supportés par les familles et par la société, soient inclus dans l'analyse du ratio bénéfice/risque du dépistage ;
- (ii) les moyens du dépistage du CMV soient mis en place, incluant le dépistage des IgG et des IgM anti-CMV au cours du premier trimestre de grossesse et le suivi des femmes séronégatives, sur la base d'un algorithme décisionnel, tel que recommandé par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français ;
- (iii) des études de cohortes et de suivi de l'impact de la mesure soient développées, à partir notamment du système national des données de santé (SNDS).

5.2.2. À l'international

Les recommandations présentées (n = 18) dans ce chapitre proviennent de 17 pays et d'une initiative européenne (16). Elles ont été publiées ou mises à jour après 2021 (Tableau 4Tableau 4), c'est-à-dire après la publication de l'essai contrôlé randomisé de Shahar-Nissan *et al.* en 2020 (1). Cet essai concluait que le valaciclovir réduit la transmission verticale du CMV lorsqu'il est administré au cours du premier trimestre de la grossesse et était le premier essai randomisé contrôlé en population générale à démontrer cette efficacité dans la prévention de la transmission verticale.

Les recommandations internationales identifiées sont présentées dans le Tableau 4 : elles proviennent des sites internet officiels des ministères de la Santé et des agences gouvernementales (n = 8), des sociétés savantes (n = 6), d'une initiative européenne (ECCL, n = 1) et de contributions écrites de professionnels étrangers (n = 3).

Une recommandation récente (2025), émise par un collectif de sociétés savantes (médecine materno-fœtale, gynécologie et obstétrique, maladies infectieuses), a été identifiée via un expert en Israël. Elle est en faveur d'un dépistage systématique des femmes en période préconceptionnelle et pendant la grossesse, de même qu'un traitement en cas de PIM.

Tableau 4. Recommandations et positionnements à l'international

Pays, organisme, date de mise à jour, référence	Dépistage systématique (oui/non)	Référence à l'essai de Shahar-Nissan dans la décision	Recommandation du traitement par valaciclovir et justificatif
Recommandations émises par des agences sanitaires et des institutions de pays (n = 8)			
(1) Italie, ISS (<i>Istituto Superiore Di Sanità</i>), 2023 (83)	Oui	Oui	Oui Efficacité du valaciclovir comme traitement selon un ECR
(2) Royaume-Uni, UKNSC (<i>United Kingdom National Screening Committee</i>), 2022 (84)	Non	Oui	Non Absence de preuve du traitement maternel précoce
(3) Pays-Bas, RIVM (<i>National Institute for Public Health and the Environment</i>), 2023 (85)	Non	Oui	Référence au valaciclovir non mentionnée Le site présente la liste des maladies infectieuses dépistées au cours de la grossesse
(4) Norvège, Institut norvégien de santé publique	Non	Oui	Oui

Pays, organisme, date de mise à jour, référence	Dépistage systématique (oui/non)	Référence à l'essai de Shahar-Nissan dans la décision	Recommandation du traitement par valaciclovir et justificatif
(Folkehelseinstituttet), 2025 (86)	Dépistage sur signes cliniques maternels et signes échographiques		Traitement par valaciclovir efficace selon l'ECR de Shahar-Nissan <i>et al.</i> (1) Le traitement systématique par antiviraux n'est pas recommandé (III) En cas de transmission verticale documentée ou probable (\pm 3 semaines autour de la conception) ou au 1 ^{er} trimestre de grossesse, un traitement antiviral pour réduire le taux de transmission au fœtus doit être envisagé (I-II)
(5) Suisse, Office fédéral de santé publique, 2023 (87)	Non	Non	Non Il n'existe pratiquement aucune possibilité d'empêcher la transmission de la maladie de la mère à l'enfant
(6) Brésil, ministère de la Santé (<i>Ministério da Saúde</i>), 2022 (88)	Non Pas de notion de dépistage de CMV dans la liste d'examens au cours de la grossesse	Non	Non mentionné
(7) États-Unis, CDC (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>), 2024 (89)	Non	Non	Non La plupart des tests de laboratoire disponibles pour identifier une première infection peuvent être difficiles à interpréter Les tests ne peuvent pas prédire si le fœtus peut être infecté ou si l'infection peut lui nuire L'absence de traitement ayant une efficacité démontrée pour prévenir ou traiter l'infection du fœtus réduit les avantages potentiels du dépistage prénatal
(8) Irlande, HSE (<i>Health Service Executive</i>), 2024 (90)	Non	Non	Non applicable
Positionnements de sociétés savantes professionnelles (n = 5)			
(9) Canada, SOGC (<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>), 2021 (38)	Non	Oui	Oui Le valaciclovir semble pouvoir être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse, même au cours du premier trimestre. À une dose de 8 g/jour, il atteint des concentrations thérapeutiques dans le liquide amniotique et le sang du fœtus. Cependant, les données disponibles sont insuffisantes pour recommander un traitement antiviral maternel systématique en cas d'infection fœtale (cCMV)

Pays, organisme, date de mise à jour, référence	Dépistage systématique (oui/non)	Référence à l'essai de Shahar-Nissan dans la décision	Recommandation du traitement par valaciclovir et justificatif
(10) Royaume-Uni, <i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i> (RCOG), 2025 (19)	Demande d'une réévaluation de la position nationale	Oui	Oui Existence de preuves robustes mais limitées de l'effet du valaciclovir
(11) Australie, RANZCOG (<i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i>), 2022 (33)	Non	Oui	Non Il n'existe pas de traitement établi ou recommandé pour prévenir l'infection du fœtus après une primo-infection maternelle
(12) Nouvelle-Zélande, RANZCOG (<i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i>), 2022 (33)	Non	Oui	Non Il n'existe pas de traitement établi ou recommandé pour prévenir l'infection du fœtus après une PIM-CMV maternelle
(13) Grèce, Société hellénique de gynécologie obstétrique, 2025 (34)	Oui	Oui	Oui En raison de plusieurs études qui ont conclu à l'efficacité du valaciclovir, un traitement de 2 g x 4/jour devrait être recommandé de préférence
(14) Israël, collectif de sociétés savantes (médecine materno-fœtale, gynécologie et obstétrique, maladies infectieuses), 2025 [communications orales]	Oui	Oui	Oui En raison de plusieurs études qui ont conclu à l'efficacité du valaciclovir, un traitement de 2 g x 4/jour devrait être recommandé de préférence
(15) Europe, ECCI (<i>European Congenital Cytomegalovirus Initiative*</i>), 2024 (16)	Oui La pertinence du dépistage doit être évaluée dans chaque pays, sur la base de l'épidémiologie locale et du rapport coût-efficacité Grade D : recommandation fondée sur des preuves très limitées ou sur l'opinion d'experts en l'absence de données solides	Oui	Oui Conclusion de l'efficacité du valaciclovir dans un ECR et 2 autres études non randomisées (1, 2, 54), et une méta-analyse sur données individuelles (91)
Positionnements indiqués par des experts contactés (n = 3)			
(16) Danemark, expert danois sollicité en 2025	Non mais en cours de révision La réévaluation en cours est en faveur d'un dépistage sur signes cliniques	Oui à la suite de la publication de l'initiative européenne ECCI	Oui Traitement par certains centres en cas de découverte d'une PIM-CMV à la suite de signes cliniques

Pays, organisme, date de mise à jour, référence	Dépistage systématique (oui/non)	Référence à l'essai de Shahar-Nissan dans la décision	Recommandation du traitement par valaciclovir et justificatif
(17) Allemagne, expert allemand de l' <i>Institut für Medizinische Mikrobiologie</i> sollicité en 2025 [communications orales]	Non Dépistage sur signes échographiques	Non	Non indiqué
(18) Suède, expert danois du Conseil national de la santé et du bien-être (<i>Socialstyrelsen</i>) sollicité en 2025 [communications orales]	Non	Non précisé par l'expert	Non précisé par l'expert

PIM-CMV : primo-infection à CMV ; cCMV : infection congénitale à CMV.

(*) : experts de 8 pays d'Europe (France, Grèce, Italie, Espagne, Belgique, Royaume-Uni, Pays-Bas, Portugal, Autriche).

5.2.2.1. Autres types de dépistage en vigueur à l'étranger

Le dépistage peut être effectué non seulement en fonction des facteurs de risque maternels ou des signes échographiques chez le fœtus, mais aussi des signes cliniques chez la mère pendant la grossesse. Certaines sociétés savantes de pays comme la Nouvelle-Zélande et l'Australie, s'inscrivant dans cette stratégie, ont opté pour un dépistage ciblé de l'infection à CMV (92). Au Danemark et en Allemagne, un dépistage basé sur les signes cliniques et échographiques est également en vigueur.

Conclusion

Des recommandations en faveur d'un dépistage systématique (n = 3) ou en défaveur (n = 14) du dépistage et du traitement du CMV pendant la grossesse ont été identifiées dans 17 pays (Figure 2).

- Une société savante recommande la réévaluation du positionnement au Royaume-Uni qui ne recommande pas le dépistage systématique (n = 1). La recommandation est en cours de révision au Danemark.
- L'Institut supérieur de santé en 2023 (agence sanitaire italienne), la Société hellénique de gynécologie-obstétrique en 2020 (société savante) et un collectif de sociétés savantes en Israël recommandent un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse suivi d'un traitement par valaciclovir. Le fondement de leur recommandation est l'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.* publié en 2020 et les études qui ont suivi (2 observationnelles et une méta-analyse).
- En dehors de ces deux pays, le dépistage du CMV n'est pas recommandé dans les 13 autres pays pour lesquels des recommandations ou des avis ont été identifiés.
- Un dépistage ciblé au cours de la grossesse sur signes d'appels échographiques, et sur les facteurs de risque maternels, est en vigueur en Australie, en Nouvelle-Zélande, au Danemark et en Allemagne.

En conclusion, le dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte ne fait pas consensus. Cette variabilité de position est liée à l'absence de consensus sur l'efficacité du valaciclovir dans la

réduction de la transmission de l'infection au fœtus. Ainsi, la plupart des pays qui ne recommandent pas le dépistage fondent majoritairement leur position sur l'absence de validation de l'efficacité du valaciclovir.

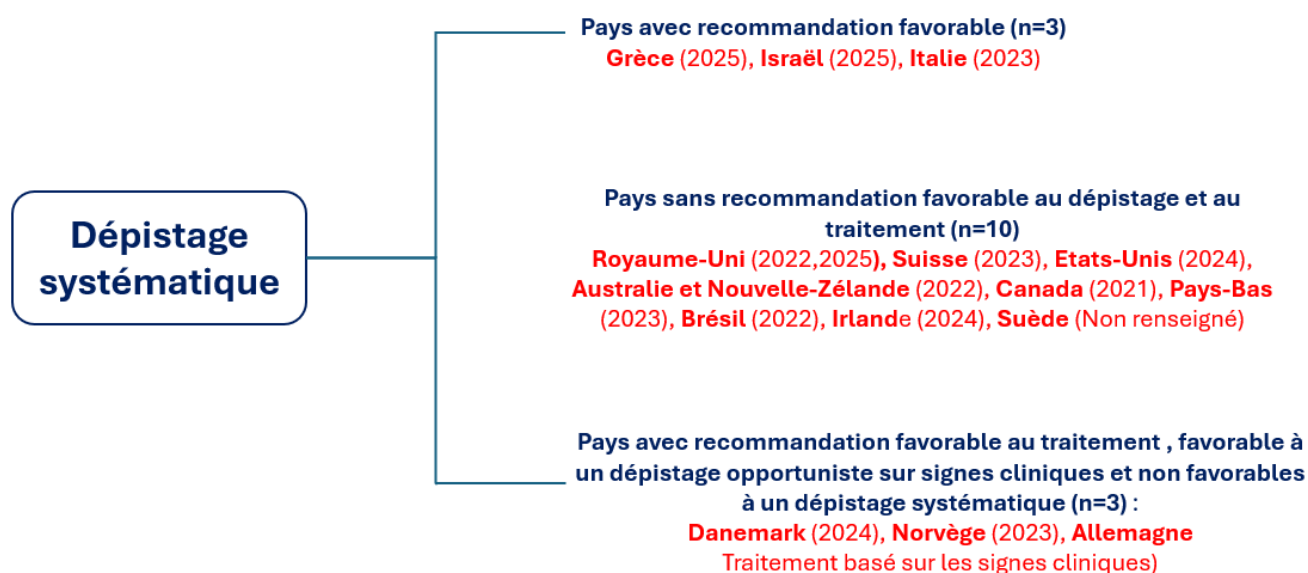


Figure 2. Synthèse des recommandations étrangères sur le dépistage du CMV pendant la grossesse

5.3. Panorama des stratégies d'interprétation des tests de dépistage

5.3.1. Revue de la littérature sur les stratégies d'interprétation des tests sérologiques

Une revue de la littérature scientifique publiée au cours des dix dernières années a permis d'identifier plusieurs stratégies d'interprétation des tests sérologiques issues d'articles de revues scientifiques ou de recommandations nationales et de sociétés savantes. Au total, 21 références ont été jugées éligibles dans le cadre de cette recherche d'algorithmes d'interprétation, dont 13 ont été retenues car elles proposaient un algorithme précisant l'interprétation d'au moins une combinaison de résultats des IgG (positifs ou négatifs) associés à des IgM (positifs ou négatifs). Une synthèse de ces données est présentée ci-dessous. Aucune revue systématique n'a été identifiée à partir de la stratégie de recherche utilisée.

5.3.1.1. Comparaisons d'algorithmes d'interprétation de sérologies maternelles spécifiques au CMV (hors recommandations nationales et sociétés savantes)

Les algorithmes identifiés (n = 7, Tableau 5Erreur ! Source du renvoi introuvable.) sont spécifiques à un contexte de dépistage maternel chez une femme enceinte de statut immunitaire négatif ou inconnu au moment du premier trimestre. Il s'agit principalement de sept revues narratives (41, 93-98) et d'une revue systématique de la littérature (41), incluant des études publiées aux États-Unis, en Europe (France, Italie, Allemagne), en Corée du Sud et en Australie.

Tableau 5. Synthèse des études présentant des algorithmes d'interprétation de sérologies de détection des PIM à CMV

Études	Type	Source des algorithmes	Cible des algorithmes
Vauloup-Fellous <i>et al.</i> , 2024 (98)	Revue narrative	France	Femmes de statut immunitaire négatif ou inconnu (< 15 SA)
Faure-Bardon <i>et al.</i> , 2020 (94)	Revue narrative	France	Femmes de statut immunitaire négatif ou inconnu (6-7 SA)
Razonable <i>et al.</i> , 2020 (93)	Revue narrative	Plusieurs pays dont France	Grossesses < 14-16 SG
Choodinatha <i>et al.</i> , 2023 (95)	Revue narrative	Plusieurs pays dont la France	Femmes séronégatives avant la grossesse
Salomé <i>et al.</i> , 2023 (96)	Revue narrative	Plusieurs pays dont la France	Femmes de statut immunitaire négatif ou inconnu (6-7 SA)
Pontes <i>et al.</i> , 2024 (97)	Revue narrative	Plusieurs pays sans citation explicite de la France	Femmes enceintes jusqu'à 14 SG
D'Alberti <i>et al.</i> , 2024 (41)	Revue narrative	Plusieurs pays sans citation explicite de la France	Femmes enceintes pendant le premier trimestre

SA : semaines d'aménorrhée ; SG : semaines de gestation ; PIM : primo-infection ; CMV : cytomégalo­virus

L'ensemble des algorithmes converge en termes de conduite à tenir en présence d'une avidité des IgG faible associée à des résultats d'IgM positifs. Les différentes modalités de résultats après un examen sérologique pour une PIM-CMV ont été résumées dans le Tableau 6 ci-après. **En cas de résultats d'IgG et d'IgM négatifs**, on peut conclure à une absence d'infection à CMV. En cas de présence d'IgG, plusieurs arbres recommandent de ne pas investiguer davantage en l'absence d'IgM (93, 94, 96), alors qu'il est préconisé une répétition des sérologies dans certains algorithmes (41, 97).

Tableau 6. Modalités de résultats de la sérologie maternelle pour le CMV et interprétations dans la littérature

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats positifs/négatifs des tests sérologiques			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
Razonable <i>et al.</i> , 2020 (93)	Primo-infection maternelle	Pas de primo-infection maternelle – Mesures d'hygiène préventive – Refaire la sérologie dans le cours de la grossesse	Refaire la sérologie 2 semaines plus tard	Pas d'investigation supplémentaire Absence d'infection récente
Faure-Bardon <i>et al.</i> , 2020 (94) Réalisation d'un examen sérologique IgG et IgM à 6-7 semaines pour les statuts inconnus ou connus négatifs	Faire test d'avidité des IgG – Avidité forte : pas d'autre sérologie (immunité ancienne) – Avidité faible : discuter la prescription d'antiviral (PIM)	Refaire la sérologie à 13-14 semaines	Refaire la sérologie 2 semaines plus tard	Pas d'investigation supplémentaire Exposition ancienne au CMV
Choodinatha <i>et al.</i> , 2023 (95)	Infection primaire	Absence d'exposition antérieure au CMV	X	Exposition ancienne au CMV

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats positifs/négatifs des tests sérologiques			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
	<p>► Faire un test d'avidité des IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> – Infection primaire maternelle récente si avidité faible – Infection primaire ancienne ou réactivation d'une infection à CMV si avidité élevée 			
Salomè <i>et al.</i> , 2023 (96)	<p>Patiente avec infection primaire</p> <p>► Dater l'infection avec un test d'avidité des IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : primo-infection récente (premier trimestre) ► traitement antiviral à discuter – Si avidité intermédiaire : primo-infection périconceptionnelle à ne pas exclure ► traitement antiviral à discuter – Si avidité élevée : patiente considérée immunisée sans autres sérologies à réaliser 	<p>Négatif</p> <p>► Répéter la sérologie toutes les 4 semaines jusqu'à 24 semaines de gestation, si toujours négatif pas d'autres sérologies</p>	<p>Négatif</p> <p>► Répéter la sérologie 2 semaines plus tard</p>	<p>Pas d'investigation supplémentaire</p> <p>Exposition ancienne au CMV</p>
Pontes <i>et al.</i> , 2024 (97)	<p>► Faire un test d'avidité des IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : infection primaire présumée ► traitement antiviral de la mère – Si avidité élevée : aucune action supplémentaire 	<p>Répéter les sérologies mensuellement jusqu'à 18 semaines de gestation puis faire un dernier examen sérologique</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pas de contact antérieur avec le CMV – Si dernier examen sérologique négatif : suivi prénatal habituel 	<p>Répétition de la sérologie 2 semaines plus tard</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si résultats inchangés : considérer comme faux positif et utiliser la stratégie IgG (-) et IgM (-) 	<p>Sérologie tous les 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réaliser des échographies : si résultats inchangés, suivi prénatal habituel – Adapter le suivi selon les signes échographiques
D'Alberti <i>et al.</i> , 2024 (41)	<ul style="list-style-type: none"> – ► Faire un test d'avidité des IgG – Si avidité élevée : la sérologie peut être répétée ou une amniocentèse peut être effectuée pour confirmer une suspicion 	<p>Séronégative : patiente non infectée</p> <p>Prévention primaire par des mesures préventives d'hygiène</p>	<p>Répéter la sérologie</p> <ul style="list-style-type: none"> – ► En cas d'IgG positive, faire un test d'avidité des IgG 	<p>La sérologie peut être répétée en cas de suspicion d'infection fœtale due à une infection non primaire ou à une infection ancienne</p>

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats positifs/négatifs des tests sérologiques			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
	<p>d'infection fœtale due à une infection non primaire à CMV (infection primaire ancienne avec IgM persistante ou infection non primaire)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : primo-infection récente. Une amniocentèse doit être effectuée pour exclure une infection fœtale 		<ul style="list-style-type: none"> – Une séroconversion récente doit être exclue par une confirmation sérologique – Exclure un résultat faussement positif dû à une réaction croisée avec d'autres infections virales 	
Vauloup-Fellous <i>et al.</i> , 2024 (71)	<p>IgG (+) et IgM (+) : résultat équivoque</p> <p>► Faire un test d'avidité des IgG</p> <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible ou modérée (35 % des cas) : profil sérologique compatible avec une PIM de moins de 1-3 mois ; selon l'âge gestationnel, datation possible dans un centre expert – Si avidité élevée (65 % des cas) : absence d'arguments en faveur d'une PIM récente, immunité antérieure 	<p>Si symptomatologie très récente (< 72 H) :</p> <p>► Contrôle sérologique dans une semaine est souhaitable</p> <p>Si symptomatologie non récente (> 72 h) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absence de marqueurs d'infection récente – Absence d'immunité – Arrêt des explorations biologiques 	<p>IgG (-) et IgM (+) : résultat équivoque</p> <p>► PIM ou présence d'IgM non spécifique à confirmer sur un nouveau prélèvement dans 5 à 10 jours et/ou par une PCR sanguine dès que possible</p> <ul style="list-style-type: none"> – En cas de réalisation d'une PCR et si PCR (-) : nouvelle sérologie 5 à 10 j plus tard – IgG (-) et IgM (+) : conclure à des IgM non spécifiques et à une absence d'immunité – IgG (+) et IgM (+) : conclure à un profil sérologique compatible avec une PIM datant de moins de 1 mois – En cas de réalisation d'une PCR d'emblée et si PCR (+) : conclure à un profil sérologique compatible avec une PIM datant de moins de 1 mois 	<p>IgG (+) et IgM (-) : résultat équivoque</p> <ul style="list-style-type: none"> – Absence d'argument en faveur d'une PIM récente, immunité antérieure – Arrêt explorations biologiques
Similarités entre les différents algorithmes	► Faire un test d'avidité des IgG	Répétition de l'examen sérologique	Répétition de l'examen sérologique	Exposition ancienne au CMV

1 ^{er} auteur, année, référence	Résultats positifs/négatifs des tests sérologiques			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
Divergences entre les algorithmes	Prise en compte d'avidité intermédiaire	Délai de répétition de l'examen sérologique	Non-prise en compte d'un algorithme	Répétition de test dans un algorithme

PIM : primo-infection ; IgG : immunoglobulines G ; IgM : immunoglobulines M ; CMV : cytomégalovirus ; PCR : *polymerase chain reaction* ; h : heure.

Conclusion

La majorité des algorithmes (n = 12) proposent la réalisation d'un test d'avidité des IgG pour dater l'infection si les résultats des IgG et des IgM sont positifs. Il est possible de conclure à l'absence de PIM si les résultats des IgG et des IgM sont tous les deux négatifs. Le suivi, pour des résultats intermédiaires des tests d'avidité, n'est pas toujours précisé dans les algorithmes identifiés et implique, quand cela est précisé, une répétition de tests sérologiques, avec des délais de réalisation pouvant varier.

5.3.1.2. État des lieux des algorithmes d'interprétation de sérologies publiés dans des recommandations nationales ou par des sociétés savantes

Plusieurs algorithmes d'interprétation des sérologies, réalisées dans le cadre du dépistage du CMV au cours de la grossesse, sont proposés par des agences nationales, des sociétés savantes, des initiatives d'experts ou même dans le cadre de collaborations d'experts.

Des algorithmes d'interprétation des résultats à la suite d'un dépistage chez la femme enceinte ont été proposés par des sociétés savantes de différents pays (n = 5), à l'issue d'un consensus multidisciplinaire d'experts ou dans des collaborations d'experts. En France, un algorithme a été proposé par le CNR Herpèsvirus à Limoges en France (32). Dans d'autres pays, il s'agit de sociétés savantes (RANZCOG (33) en Australie et en Nouvelle-Zélande, la Société de gynécologie obstétrique en Grèce (34)), des initiatives telles que celle de l'ECCI en Europe (16) ou des collaborations telles que celle de PIER au Royaume-Uni (99).

L'Institut supérieur de santé publique italien a proposé un algorithme d'interprétation des examens sérologiques dans le cadre d'un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse (100) (Tableau 7 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Conclusion

Plusieurs algorithmes sont présentés par des sociétés savantes ou des experts réunis au sein d'entités de collaboration (Tableau 7). La définition sérologique de la primo-infection à CMV (PIM-CMV) ne diffère pas selon l'algorithme considéré (IgM+ et IgG+). L'avidité des IgG est proposée dans tous les algorithmes pour dater les infections. Une répétition des tests sérologiques, dans un délai variable entre les tests, ou une PCR sur prélèvement sanguin maternel (quand IgG+ et IgM-) peut être nécessaire pour affiner le résultat du dépistage de l'infection maternelle.

En France, un algorithme comparable à celui de l'initiative européenne (ECCI) est proposé par le CNR Herpèsvirus. Cet algorithme est le suivant :

- i) répétition de la sérologie maternelle toutes les 4 semaines jusqu'à 14-16 semaines en cas de résultats IgG positifs et IgM négatifs ;
- ii) séquence de tests (IgG, IgM et test d'avidité des IgG) ;
- iii) test d'avidité en cas de résultats IgG et IgM positifs ;
- iv) répétition du test d'avidité en cas de résultats intermédiaires.

Tableau 7. Synthèse des algorithmes d'interprétation de sérologies maternelles d'immunoglobulines – sociétés savantes et agences

Organisme, date, référence	Modalités des résultats de l'examen sérologique			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
Institut supérieur de la santé en Italie, 2024 (100)	Non précisé	Vérifier par une nouvelle sérologie toutes les 4 à 6 semaines et jusqu'à 24 semaines de grossesse tant que le test revient négatif pour les IgG et IgM	Non précisé	Non précisé
Australie et Nouvelle-Zélande (RANZCOG), 2022 (33) Dépistage ciblé	Réalisation test d'avidité IgG : <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : PIM récente probable (< 3 mois) – Si avidité intermédiaire : possible PIM ; tester un sérum antérieur ou prise en charge en tant que PIM – Si avidité élevée : considérer comme une infection antérieure (infection non primaire : réinfection/réactivation) 	<ul style="list-style-type: none"> – À risque d'une PIM à CMV – Pas de preuve d'infection récente – Sensibiliser à la prévention <p>Discuter la vérification par une nouvelle sérologie après 2 à 3 semaines si suspicion d'infection récente sur signes cliniques</p>	<p>Possible infection récente ou faux positif aux IgM</p> <p>Vérifier par une nouvelle sérologie au bout de 2 semaines et réaliser un test d'avidité des IgG si IgG(+)</p>	Non précisé
Société hellénique de gynécologie obstétrique, 2025 (34)	Faire un test d'avidité IgG : <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : forte probabilité de PIM dans la période périconceptionnelle ou au 1^{er} trimestre – Si intermédiaire : révéfier avec un autre test d'avidité : – Si élevé : infection ancienne – Si faible/intermédiaire : infection récente périconceptionnelle ou du 1^{er} trimestre – Si avidité élevée d'emblée : considérer comme infection ancienne 	Vérifier par une nouvelle sérologie toutes les 4 semaines jusqu'à 14 à 16 semaines	PCR immédiate sur sang maternel et nouvelle sérologie au bout de 10 à 15 jours <ul style="list-style-type: none"> – Si PCR négative : pas de séroconversion ; une PIM peut être exclue – Si PCR positive : séroconversion, confirmer la PIM 	Suspicion d'infection ancienne : <ul style="list-style-type: none"> – Sérums avec résultats faiblement positifs pour IgG (< 2 fois la valeur limite) ► doivent être retestés avec un 2^e test ou envoyés à un laboratoire de référence – Sérums positifs avec les deux tests ► peuvent être déclarés positifs – Ceux avec des résultats contradictoires ► doivent être considérés comme douteux et déclarés négatifs

Organisme, date, référence	Modalités des résultats de l'examen sérologique			
	IgG (+) et IgM (+)	IgG (-) et IgM (-)	IgG (-) et IgM (+)	IgG (+) et IgM (-)
European Con- genital Cyto- megalovirus Initiative (ECCI), 2024 (16)	Faire un test d'avidité des IgG : <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité faible : il y a une forte probabilité de primo-infection du premier trimestre ou de la période périconceptionnelle – Si avidité intermédiaire : refaire la sérologie avec une autre trousse – Si la seconde avidité est élevée ► exclure une PIM du 1^{er} trimestre ou de la période périconceptionnelle – Si la seconde avidité est faible ou intermédiaire ► une PIM du 1^{er} trimestre ou de la période périconceptionnelle ne peut être exclue – Si le test d'avidité est d'emblée élevé ► une PIM du 1^{er} trimestre ou de la période périconceptionnelle est exclue 	Vérifier par une nouvelle sérologie toutes les 4 semaines jusqu'à 14 à 16 semaines	PCR immédiate sur sang maternel et nouvelle sérologie au bout de 10 à 15 jours <ul style="list-style-type: none"> – Si PCR négative : pas de séroconversion ; exclure une primo-infection – Si PCR positive : séroconversion ; confirmer une PIM 	Exclure une PIM du 1 ^{er} trimestre ou de la période périconceptionnelle
<i>Paediatric Innovation Education and Research Network (PIER), 2024 (99)</i> Une collaboration entre les services de santé infantile aigus et communautaires de la région du Wessex Dépistage ciblé	Infection à CMV possible ► À discuter avec le virologue (réaction croisée) Faire un test d'avidité des IgG et demander une PCR sur sang maternel : <ul style="list-style-type: none"> – Si avidité élevée : infection antérieure – Si avidité faible ou intermédiaire : infection primaire récente (dans les 3 mois) 	Aucune preuve d'infection récente Discuter avec le virologue, les IgM augmentant 7-10 jours après l'infection	Non mentionné	Aucune preuve d'infection récente Discuter avec le virologue, les IgM augmentant 7 à 10 jours après l'infection
Similarités entre les différents algorithmes	Réalisation d'un test d'avidité des IgG pour dater l'infection	Vérification par une nouvelle sérologie	Non observé	Exclusion d'une nouvelle infection
Divergences entre les algorithmes	Conduite à tenir devant une avidité intermédiaire	Délai de vérification (répétition de la sérologie)	Non mentionné par certains algorithmes Biologie moléculaire ou nouvelle sérologie	X

5.4. Performance des tests de dépistage

5.4.1. Performance rapportée dans les données de la littérature

À l'instar d'autres tests utilisés dans le cadre du dépistage ou à visée diagnostique, une bonne performance (sensibilité et spécificité) des tests sérologiques pour le dépistage des infections maternelles à CMV est essentielle pour minimiser les faux positifs et les faux négatifs. La recherche bibliographique a permis d'identifier 109 études éligibles à l'évaluation des performances de différentes trousse de tests sérologiques sur la période de 2015-2025 (10 ans). Aucune revue systématique n'a été identifiée.

Les articles sélectionnés ($n = 8$) montrent que les différentes trousse affichent des performances variables. Les seuils de positivité ou de détection des trousse peuvent également varier selon le fabricant, notamment en ce qui concerne les tests d'avidité des IgG, comme rapporté dans les études de Kaneko *et al.* (101) ($> 35 \% =$ faible) et de Delforge *et al.* (102) ($> 40 \% =$ faible) concernant la trousse VIDAS.

Dans l'étude rétrospective japonaise de Kaneko *et al.* de 2017 (101), la performance de la sérologie combinant des IgM(+) et une avidité faible, pour identifier une PIM-CMV à 14 semaines, était de 83,3 % pour la sensibilité et de 83,8 % pour la spécificité. La sensibilité globale des IgM dans cette même étude était de 66,7 % associée à une spécificité de 84,1 %.

Dans une revue narrative de la littérature publiée par Leruez-Ville *et al.* en 2020 (103), les valeurs de sensibilité des IgM variaient de 79 % à 98 % pour plus de 90 % des techniques utilisées en France selon l'auteur.

Cette variabilité de performance, identifiée dans la littérature sélectionnée, concerne aussi les performances des tests de mesure d'avidité des IgG. Pour les grossesses jusqu'à 12 semaines de gestation, Delforge *et al.* en 2019 (102) rapportaient une sensibilité de 97,6 % (40/41 [IC_{95%} : 87,1 %-99,9 %]) et une spécificité de 100 % (24/24 [IC_{95%} : 91,2 %-100 %]) avec la trousse VIDAS, en excluant les résultats non concluants. Quand les résultats non concluants étaient inclus dans l'estimation, la sensibilité était de 76,9 % (40/52 [IC_{95%} : 67,20 %-84,43 %]) et la spécificité de 64,9 % (24/37 [IC_{95%} : 52,18 %-75,75 %]). La sensibilité des trousse DIASORIN, ABBOTT, BIOMERIEUX et ROCHE est rapportée comprise entre 82 % et 100 % par Leruez-Ville *et al.* en 2020 (103) dans leur revue narrative et par Fourgeaud *et al.* en 2023 (104), sans précision d'intervalle de confiance pour ces valeurs. Les performances des tests et leur contexte d'utilisation sont présentés dans le Tableau 8 ci-après.

À noter que les données disponibles sont issues d'études de performances métrologiques des tests sérologiques non réalisées en condition réelle d'utilisation. Il n'a pas été identifié d'études portant sur des échantillons en condition réelle d'utilisation.

Conclusion

Peu de publications récentes ($n = 8$), évaluant les performances métrologiques des tests sérologiques utilisés dans le cadre de la détection de l'infection à CMV chez la femme enceinte, ont été identifiées. Les seuils de détection utilisés sont variables selon les fabricants et les valeurs métrologiques (sensibilité et spécificité) rapportées sont variables d'une trousse à l'autre.

Les sensibilités couvrent ainsi, selon les auteurs, un spectre de valeurs allant de 77 % à 100 % pour l'avidité des IgG ou de 52 % (prise en compte des résultats en zone intermédiaire) à 100 % (non-prise en compte des résultats en zone intermédiaire) pour la spécificité des IgG. Cette variabilité concerne également les IgM dont la sensibilité et la spécificité sont de 90 % dans deux publications françaises et d'une valeur inférieure dans une publication japonaise (sensibilité de 66 %, spécificité de 84 %). Ces résultats pourraient s'expliquer par les différences de seuils de positivité utilisés par les différents fabricants.

Tableau 8. Performances des tests sérologiques IgG, IgM et avidité IgG dans la littérature

1 ^{er} auteur, année, pays, type de publication, référence	Trousses (si précisées)	Sensibilité	Spécificité	Autres
Kaneko <i>et al.</i> , 2017, Japon, étude rétrospective (101)	– Enzygnost, Siemens/Dade Behring, Marburg, Allemagne	<ul style="list-style-type: none"> – IgM : 83,3 % quand avidité des IgG faible – IgM : 66,7 % quelle que soit la valeur du test d'avidité des IgG 	<ul style="list-style-type: none"> – IgM : 83,8 % si avidité des IgG faible – IgM : 84,1 % quelle que soit la valeur du test d'avidité des IgG 	<ul style="list-style-type: none"> ► Femmes à 14 semaines de gestation avec index d'avidité des IgG faible (< 35 %) : – VPN : 99,1 % si avidité des IgG faible – VPN : 97,2 % quelle que soit la valeur du test d'avidité des IgG
Saldan <i>et al.</i> , 2017, Italie, revue narrative (105)	– Genzyme Virotech CMV ELISA, Allemagne	Non précisé	Non précisé	<ul style="list-style-type: none"> ► Avec les IgM : – VPP : 9,8 %-28,5 % – VPN : 100 % ► Avec la séroconversion des IgG : – VPP : 25 % – VPN : 100 % – ► Avec l'avidité IgG : – VPP-avidité : 18,8 %-26,3 % – VPN-avidité : 90,9 %-100 % (100 % pour les avidités élevées)
Tanimura <i>et al.</i> , 2017, Japon, étude prospective (106)	<ul style="list-style-type: none"> – Siemens Healthcare Diagnostics : Enzygnost assay pour la détection de l'IgG spécifique au CMV – Denka Seiken : kits d'immuno-enzymologie pour la mesure de l'IgM spécifique au CMV 	<ul style="list-style-type: none"> ► Pour des index d'avidité < 35 % : – Avidité des IgG : 22,2 % ► Si > 1,2 index :^a – IgM : 11,1 % 	<ul style="list-style-type: none"> ► Pour des index d'avidité < 35 % : Avidité des IgG : 95,0 % ► Si > 1,2 index : IgM : 93,2 % 	<ul style="list-style-type: none"> ► Pour des index d'avidité < 35 % : – VPP du test d'avidité des IgG : 2,5 % – VPN du test d'avidité des IgG : 99,5 % ► Si > 1,2 index : – VPP des IgM : 0,9 % – VPN des IgM : 99,5 %
Delforge <i>et al.</i> , 2019, Belgique, étude rétrospective (102)	– Mikrogen GmbH, Neuried, Allemagne : tests Mikrogen recomLine IgG et recomLine IgG Avidity	<ul style="list-style-type: none"> ► Pour les infections jusqu'à 12 semaines de grossesse (SG) VIDAS/indice d'avidité des IgG : 	<ul style="list-style-type: none"> ► Pour les infections jusqu'à 12 semaines : VIDAS/indice d'avidité des IgG : – en excluant les résultats non concluants : 	-

1 ^{er} auteur, année, pays, type de publication, référence	Trousses (si précisées)	Sensibilité	Spécificité	Autres
	<ul style="list-style-type: none"> – bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France : test VIDAS IgG Avidity 	<ul style="list-style-type: none"> – en excluant les résultats non concluants : 97,6 % (40/41) [IC₉₅ % : 87,1-99,9] – en incluant les résultats non concluants : 76,9 % (40/52) [IC₉₅ % : 67,20-84,43] <p>► Pour les infections jusqu'à 14 semaines :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et avidité des IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – en excluant les résultats non concluants : 98 % (49/50) [IC₉₅ % : 89,35-99,95] – en incluant les résultats non concluants : 85,9 % (49/57) [IC₉₅ % : 76,76-91,91] <p>► Pour les infections > 24 semaines :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et avidité des IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 16,7 % (3/18) [IC₉₅ % : 3,58-41,42] <p>► Pour les infections < 6-8 semaines :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et avidité des IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 34,4 % (11/32) [IC₉₅ % : 18,57-53,19] 	<p>100 % (24/24) [IC₉₅ % : 91,2-100]</p> <ul style="list-style-type: none"> – en incluant les résultats non concluants : 64,9 % (24/37) [IC₉₅ % : 52,18-75,75] <p>► Pour les infections jusqu'à 14 semaines :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et indice d'avidité des IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – IgG : 78,8 % (26/33) [IC₉₅ % : 61,09 à 91,02] – Indice d'avidité des IgG : 70,3 % (26/37) [IC₉₅ % : 57,31-80,63] <p>► Pour les infections > 24 semaines :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et avidité :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 96,7 % (58/60) [IC₉₅ % : 88,47-99,59] <p>► Pour les infections < 6-8 semaines de gestation :</p> <p>Mikrogen recomLine CMV/IgG et avidité des IgG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 100 % (47/47) [IC₉₅ % : 71,51-100] 	
Périllaud-Dubois <i>et al.</i> , 2020, France, étude rétrospective (107)	<ul style="list-style-type: none"> – CMV-IgG et CMV-IgM mesurés avec LIAISON XL (DiaSorin®) – Avidité CMV-IgG mesurée avec VIDAS (bioMérieux®) 	Non précisé dans l'article	Non précisé dans l'article	<p>Résultats pour 6 560 échantillons de sérum de femmes enceintes asymptomatiques</p> <p>VPP IgM pour prédire une PIM récente : 16,4 % avait une avidité faible</p> <p>83,6 % des cas avaient une avidité élevée, excluant une infection primaire récente</p>

1 ^{er} auteur, année, pays, type de publication, référence	Trousses (si précisées)	Sensibilité	Spécificité	Autres
Leruez-Ville et al., 2020, France, revue narrative (18)	Abbott : <ul style="list-style-type: none"> – Architect CMV IgG assay – AxSYM analyzer BioMérieux : <ul style="list-style-type: none"> – VIDAS® CMV IgG Avidity II assay Diasorin : <ul style="list-style-type: none"> – LIAISON® CMV IgG, IgM, and IgG Avidity II assays Roche : <ul style="list-style-type: none"> – Roche platform of serological and molecular CMV-specific assays 	IgG <ul style="list-style-type: none"> – 97 % à 100 % IgM <ul style="list-style-type: none"> – Se relative : 54 % à 100 % – Tests commercialisés : 79 % à 98 % Avidité des IgG <ul style="list-style-type: none"> – 82 % à 100 % 	IgG <ul style="list-style-type: none"> – 96 % à 100 % IgM <ul style="list-style-type: none"> – Non précisé Avidité des IgG <ul style="list-style-type: none"> – 90 % à 100 % 	-
Fourgeaud et al., 2023, France, étude prospective-rétrospective (104)	DiaSorin : <ul style="list-style-type: none"> – LIAISON® CMV IgG II – LIAISON® CMV IgM II – LIAISON® CMV IgG Avidity II BioMérieux : <ul style="list-style-type: none"> – VIDAS® CMV IgG Avidity II 	IgG (LIAISON® CMV IgG II) <ul style="list-style-type: none"> – 97 % à 100 % IgM (LIAISON® CMV IgM II) <ul style="list-style-type: none"> – < 1 mois après l'infection : 99 % – 1 à 2 mois après l'infection : 97 % – 2 à 3 mois après l'infection : 90 % Tests d'avidité des IgG (LIAISON® CMV IgG Avidity II et VIDAS® CMV IgG Avidity II) <ul style="list-style-type: none"> – 82 % à 100 % 	IgG (LIAISON® CMV IgG II) <ul style="list-style-type: none"> – 96 % à 100 % Avidité des IgG (LIAISON® CMV IgG Avidity II et VIDAS® CMV IgG Avidity II) <ul style="list-style-type: none"> – 90 % à 100 % 	-
Daiminger et al., 2024, États-Unis, étude rétrospective (108)	<ul style="list-style-type: none"> – Medac : CMV-IgM-ELA test PKS (Allemagne) – DiaSorin : Liaison CMV IgM II (Italie) – Virion : Serion ELISA classic Cytomegalovirus IgM (Allemagne) – Euroimmun : Anti-CMV-ELISA (IgM) et Anti-CMV-p52-ELISA (IgM) (Allemagne) – Aesku : AESKULISA Cytomegalovirus IgM (Allemagne) 	IgM (> 7-12 semaines après le début de l'infection) : <ul style="list-style-type: none"> – Medac : 100 % – DiaSorin : 100 % – Virion : 100 % – EI-Lysate : 100 % – EI-p52 : 76,2 % (IC₉₅ % : 52,8-91,8) – Vircell : 85,7 % (IC₉₅ % : 63,7-97,0) – Aesku : non précisé – Roche : non précisé 	IgM : <ul style="list-style-type: none"> – Medac : 98,0 % (IC₉₅ % : 89,4-99,5) – Virion : 98,0 % (IC₉₅ % : 89,4-99,5) – Roche : 98,0 % (IC₉₅ % : 89,4-99,5) – EI-Lysate : 92,0 % (IC₉₅ % : 80,8-97,8) – EI-p52 : 92,0 % (IC₉₅ % : 80,8-97,8) – Aesku : 92,0 % (IC₉₅ % : 80,8-97,8) – Vircell : 72,0 % (IC₉₅ % : 57,5-83,8) 	La spécificité de la trousse DiaSorin n'a pas été évaluée dans cette étude car les résultats négatifs de cette trousse faisaient partie des critères de sélection des groupes de spécificité

1 ^{er} auteur, année, pays, type de publication, référence	Trousses (si précisées)	Sensibilité	Spécificité	Autres
	<ul style="list-style-type: none"> – Roche : Elecsys CMV IgM cobas (Allemagne) – Vircell : Cytomegalovirus ELISA IgM Capture (Espagne) 		<ul style="list-style-type: none"> – Diasorin : non évaluée 	

5.4.2. Modélisation : classement des infections à l'issue du test d'avidité IgG selon les performances métrologiques des tests utilisés par le CNR Herpèsvirus

Une modélisation, reposant sur les performances métrologiques du test d'avidité des IgG utilisé par le CNR Herpèsvirus, a été réalisée en retenant une sensibilité comprise entre 82 % et 100 % et une spécificité entre 90 % et 98 % ; ces valeurs ayant été identifiées à partir de la littérature française. Le choix de ces valeurs repose sur le fait que la littérature produite par la HAS concernant ces valeurs de sensibilité et spécificité est ancienne et date de 2015 (68) et sur le fait qu'aucune revue systématique de la littérature évaluant ces performances métrologiques du test d'avidité, toutes trousse confondues ni même différenciées par trousse de tests sérologiques, n'a été identifiée.

Cette modélisation a pris en compte des valeurs de prévalence dans la population présentant des résultats IgM et IgG positifs, avec une avidité des IgG faible à intermédiaire, estimées à 26,5 % (18) et 35 % (71). Cette modélisation repose sur le postulat que la sérologie IgM et IgG permet de capter l'ensemble des cas présentant des résultats IgM et IgG tous deux positifs.

Elle s'appuie également sur une estimation du nombre annuel de femmes enceintes de 700 000 et sur un taux de recours au test d'avidité des IgG de 3,25 %, issu d'une cohorte de 11 728 grossesses ayant donné lieu à la réalisation de 381 tests d'avidité des IgG (18). Sous ces hypothèses, en cas de mise en place d'un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse, avec une sérologie unique (IgG, IgM, avidité IgG) : 22 740 tests d'avidité seraient effectués la première année de dépistage¹⁰.

Pour estimer le nombre de résultats vrais positifs et de résultats faux positifs en fonction de la prévalence des PIM (Tableau 9) d'une part, et de la combinaison des différentes valeurs de spécificité et sensibilité dans l'échantillon de tests d'avidité si le dépistage était étendu à l'ensemble des femmes enceintes (Figure 3) d'autre part, les hypothèses de travail suivantes ont été prises en compte :

- un échantillon de 22 740 tests d'avidité des IgG réalisés ;
- une sensibilité du test d'avidité des IgG comprise entre 82 % et 100 % et une spécificité entre 90 % et 98 % (18, 108) ;
- une prévalence des PIM-CMV récentes (correspondant aux résultats sérologiques suivants : avidité faible à intermédiaire avec IgG+ et IgM+) comprise entre 26,5 % (18) et 35,0 % (71).

¹⁰ L'hypothèse du nombre de tests d'avidité attendu sur l'ensemble de la population des 700 000 femmes enceintes est comparable à l'estimation faite à partir de l'analyse HAS des données du SNDS (cf. chapitre 4.6). Dans cette estimation, environ un tiers des femmes avait déjà eu une sérologie CMV, avec un total de 7 173 tests d'avidité des IgG pour l'année 2023. Lorsque la modélisation étend la population aux 700 000 femmes dépistées, 21 519 tests d'avidité des IgG seraient effectués (7 173 tests multipliés par 3).

Tableau 9. Estimation du nombre de résultats faux positifs et vrais positifs en fonction de la prévalence des PIM

Prévalence PIM récente	Sensibilité	Spécificité	Vrais positifs [IC _{95%}]	Faux positifs [IC _{95%}]	Valeurs prédictives positives [IC _{95%}]
0,265	0,82	0,9	4 942 [4 805-5 080]	1 672 [1 592-1 753]	74,72 % [73,27-76,14]
0,265	0,82	0,95	4 942 [4 805-5 080]	836 [780-893]	85,53 % [84,33-86,69]
0,265	0,82	0,98	4 942 [4 805-5 080]	335 [300-371]	93,65 % [92,83-94,42]
0,265	0,95	0,90	5 725 [5 577-5 874]	1 672 [1 592-1 753]	77,40 % [76,08-78,68]
0,265	0,95	0,95	5 725 [5 577-5 874]	836 [780-893]	87,26 % [86,20-88,28]
0,265	0,95	0,98	5 725 [5 577-5 874]	335 [300-371]	94,47 % [93,76-95,14]
0,265	1,0	0,90	6 027 [5 875-6 180]	1 672 [1 592-1 753]	78,28 % [77,02-79,52]
0,265	1,0	0,95	6 027 [5 875-6 180]	836 [780-893]	87,82 % [86,81-88,79]
0,265	1,0	0,98	6 027 [5 875-6 180]	335 [300-371]	94,73 % [94,06-95,37]
0,35	0,82	0,90	6 527 [6 369-6 686]	1 479 [1 404-1 555]	81,53 % [80,38-82,65]
0,35	0,82	0,95	6 527 [6 369-6 686]	740 [687-794]	89,82 % [88,92-90,68]
0,35	0,82	0,98	6 527 [6 369-6 686]	296 [263-330]	95,66 % [95,07-96,22]
0,35	0,95	0,90	7 562 [7 392-7 733]	1 479 [1 404-1 555]	83,64 % [82,62-84,63]
0,35	0,95	0,95	7 562 [7 392-7 733]	740 [687-794]	91,09 % [90,30-91,84]
0,35	0,95	0,98	7 562 [7 392-7 733]	296 [263-330]	96,23 % [95,73-96,71]
0,35	1,0	0,90	7 959 [7 785-8 134]	1 479 [1 404-1 555]	84,33 % [83,35-85,28]
0,35	1,0	0,95	7 959 [7 785-8 134]	740 [687-794]	91,49 % [90,74-92,21]
0,35	1,0	0,98	7 959 [7 785-8 134]	296 [263-330]	96,41 % [95,93-96,87]

Les résultats de la modélisation sont présentés ci-après.

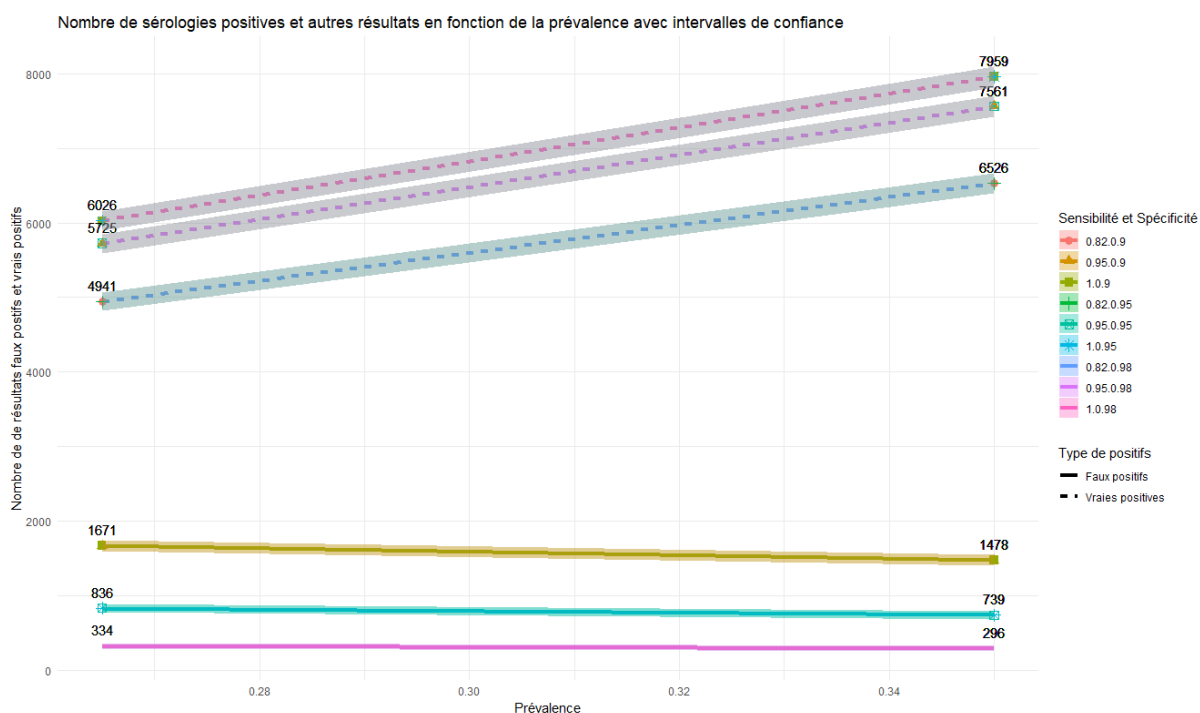


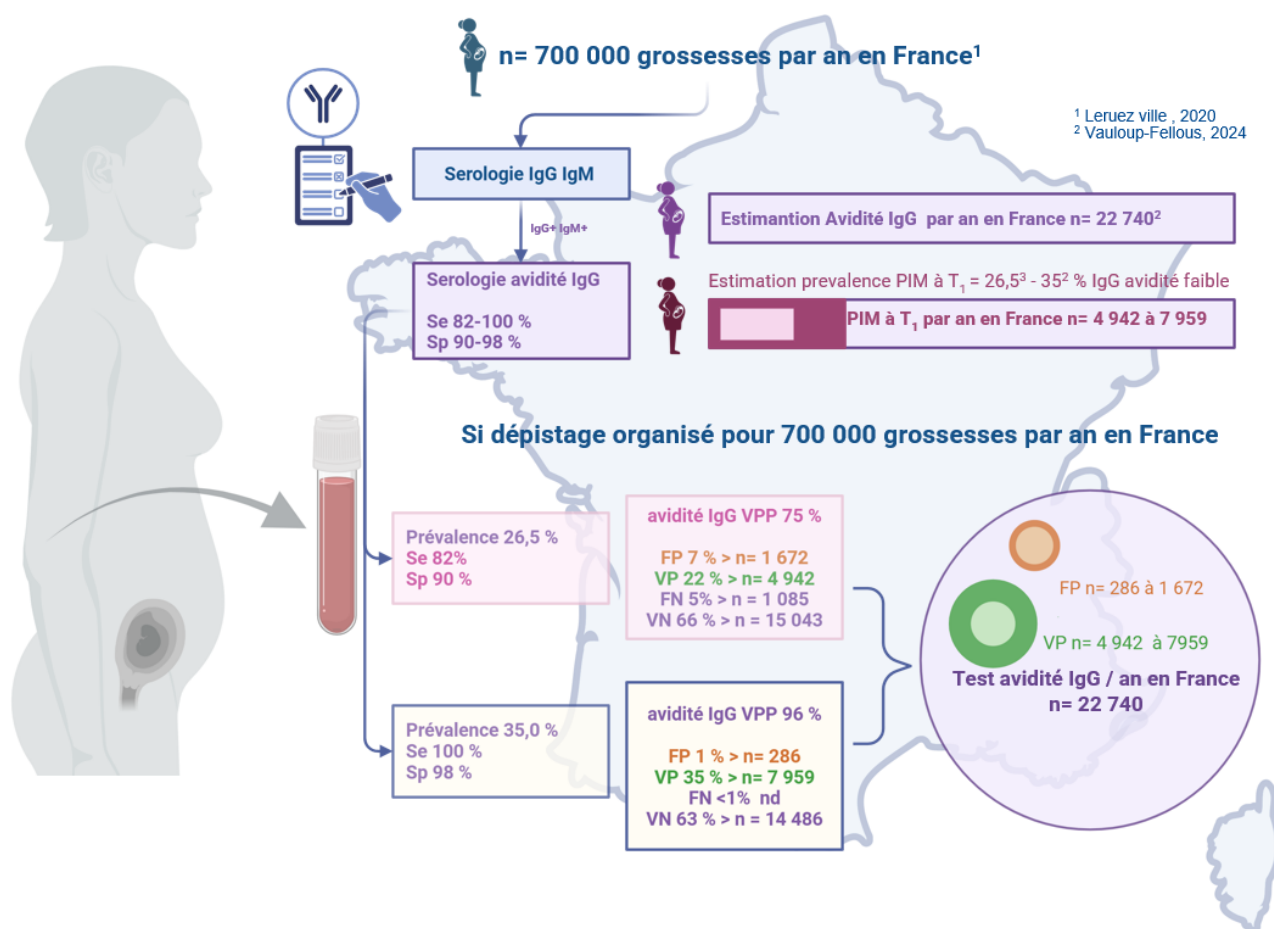
Figure 3. Évolution du nombre de PIM à avidité faible à modérée en fonction de la prévalence et de la performance du test d'avidité

Résultats de la modélisation

Le nombre de résultats vrais positifs varie entre 4 942 [4 805-5 080] et 7 959 [7 785-8 134] quand les résultats faux positifs sont au nombre de 296 [263-330] à 1 672 [1 592-1 753] selon la prévalence des PIM et les combinaisons sensibilité-spécificité.

Pour mémoire, les avidités IgG intermédiaires et basses sont classées comme des PIM récentes (test positif).

Le nombre de transmissions potentiellement évitées et donc de cas évités de fœtus infectés et d'enfants avec séquelles a été estimé à partir des données de la littérature et la cascade des événements cliniques, pour l'ensemble de la population théorique de femmes avec PIM-CMV, qu'elles aient reçu du valaciclovir ou non, est présentée dans le Tableau 10. **Source du renvoi introuvable..** Les implications possibles d'un diagnostic de PIM-CMV chez les vrais positifs sont possiblement de plusieurs ordres : prescription d'antiviraux (valaciclovir), transmissions verticales du CMV, amniocentèses, séquelles de l'infection congénitale à CMV.



L'analyse de la cascade d'évènements après une PIM présente comme principales limites qu'aucune donnée n'est disponible sur l'effet clinique du valaciclovir :

- i) sur la réduction du nombre de cas d'infection symptomatique du nouveau-né ;
- ii) ou sur la réduction du nombre de séquelles.

De plus, pour réaliser cette estimation de la réduction du nombre de cCMV symptomatiques à la naissance et du nombre de séquelles, il est fait l'hypothèse que la fréquence d'apparition des symptômes à la naissance et des séquelles à la suite de la transmission verticale du CMV est la même pour les grossesses traitées par valaciclovir que pour les grossesses non traitées.

Ainsi, si un dépistage systématique était mis en place et en prenant en compte les résultats de l'essai de Shahr-Nissan *et al.* (1), en partant d'un nombre de femmes enceintes annuel égal à 700 000, la diminution du nombre de cas de cCMV se situerait entre 586 et 2 054 cas et celle du nombre d'enfants ayant des séquelles graves entre 511 et 617 cas.

À noter qu'une seule étude a été identifiée estimant le taux de séquelles chez le fœtus en cas de prise de valaciclovir. Une majorité des femmes enceintes de cette étude étaient en dehors du premier trimestre au moment du début de traitement par valaciclovir (109). Cette étude a donc été exclue dans l'analyse d'impact. Le nombre de cas d'enfants avec séquelles évités a été estimé à partir du nombre de cas d'enfants infectés évités.

Tableau 10. Implications possibles d'un diagnostic de PIM récente chez les vrais positifs

	Sans traitement	Avec valaciclovir	Taux de séquelles liées au CMV
	Taux de transmission verticale		
Hypo- thèses de travail	36,8 % (Chatzakis, 2020 (14))	Hypothèse basse : 11,0 % (Shahar-Nissan, 2020 (1), Chatzakis, 2024 (91)) Hypothèse haute : 17 % T1 (Chatzakis, 2024 (91))	Hypothèse-1 : 30 % (Sartori, 2023) Hypothèse-2 : 32,4 % (Faure-Bardon, 2019 (22))
	Sans traitement	Avec valaciclovir	Taux de séquelles liées au CMV
Nombre de PIM	Nombre d'infections congénitales (cCMV)	Nombre de cCMV	Nombre d'enfants ayant des séquelles liées au CMV
N = 4 942 (estimation basse du nombre de résultats vrais positifs)	1 819	– Hypothèse basse : 544 cCMV – Hypothèse haute : 840 cCMV Diminution du nombre de cCMV : 979-1 275 cas	Sans traitement : – Hypothèse basse et 30 % de séquelles : 546 cas – Hypothèse haute et 32,4 % de séquelles : 589 cas Avec valaciclovir : – Hypothèse basse et 30 % de séquelles : 163 cas – Hypothèse haute et 32,4 % de séquelles : 176 cas – Diminution du nombre de cas d'enfants avec séquelles : 370-426 cas
N = 7 959 (estimation haute du nombre de résultats vrais positifs)	2 929	– Hypothèse basse : 875 cCMV – Hypothèse haute : 1 353 cCMV Diminution du nombre de cCMV : 1 576-2 054 cas	Sans traitement : – Hypothèse basse et 30 % de séquelles : 879 cas – Hypothèse haute et 32,4 % de séquelles : 949 cas Avec valaciclovir : – Hypothèse basse et 30 % de séquelles : 262 cas – Hypothèse haute et 32,4 % de séquelles : 438 cas – Diminution du nombre de cas d'enfants avec séquelles : 511-617 cas

Conclusion

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), un dépistage systématique du cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse, basé sur une unique sérologie combinant les IgG, IgM et le test d'avidité des IgG, appliqué à une population de 700 000 femmes enceintes et prenant en compte les tests disponibles antérieurement à 2015, permettrait d'identifier entre 4 942 et 7 959 infections primaires récentes (caractérisées par une avidité des IgG faible à intermédiaire).

Par ailleurs, une seconde sérologie pourrait s'avérer nécessaire pour un nombre supplémentaire de femmes, estimé entre 286 et 1 672, en raison d'un risque de faux positifs : certaines sérologies pourraient être à tort interprétées comme révélatrices d'une infection primaire récente. Cela souligne l'importance de recourir à des tests présentant une excellente performance métrologique. Les tests plus récents pourraient ainsi être mobilisés et seraient d'un intérêt particulier pour le dépistage s'ils présentaient une sensibilité et une spécificité au moins égales à 95 %.

Des études complémentaires restent nécessaires pour affiner l'estimation du nombre de patientes potentiellement mal classées, qui pourraient se voir proposer une prise en charge inadaptée.

Enfin, il convient de noter que cette modélisation repose sur un ensemble d'hypothèses issues de la littérature. Par conséquent, la fiabilité des résultats dépend directement de la qualité des données utilisées, ce qui impose une interprétation critique et prudente des conclusions obtenues.

5.5. Efficacité des mesures d'hygiène préventive

Certains auteurs ont conclu qu'une intervention, basée sur l'identification des femmes enceintes séronégatives pour l'infection à CMV et des conseils d'hygiène préventive qui leur sont destinés, permettrait de prévenir le risque d'infection primaire par le CMV. Une revue de la littérature et 3 études observationnelles sur cette thématique ont été identifiées.

L'étude de Picone *et al.* publiée en 2009 (47), qui incluait 3 792 femmes de statut immunitaire CMV inconnu ou séronégatives, a conclu que délivrer aux femmes des informations claires sur l'infection à CMV et les mesures d'hygiène préventive conduisait à une forte acceptation du dépistage et un taux de séroconversion faible. Cependant, cette étude était sans groupe témoin et monocentrique.

En Italie, Revello *et al.* en 2015 (48) ont inclus des femmes enceintes pour évaluer leur statut sérologique vis-à-vis du CMV, à la suite d'une intervention. Ces femmes étaient en consultation pour un dépistage prénatal de la trisomie 21, qui est généralement effectué entre 11 et 12 semaines de gestation. Les femmes séronégatives pour le CMV ($n = 331$), c'est-à-dire celles qui n'avaient pas d'anticorps contre le CMV (IgG et IgM), ont été identifiées comme étant à risque d'infection primaire par le CMV. Les femmes ont été suivies tout au long de leur grossesse pour surveiller leur éventuelle séroconversion et ont reçu des informations et des recommandations sur les mesures d'hygiène pour prévenir l'infection (le groupe contrôle ne recevait aucune information sur les mesures d'hygiène préventive).

Les résultats ont montré que seulement 1,2 % des femmes du groupe d'intervention ont eu une séroconversion (4 sur 331) vs 7,6 % dans le groupe contrôle (24 sur 315), ce qui représente une différence significative de - 6,4 % ($p < 0,001$). De plus, il y a eu moins de cas d'infections congénitales à CMV dans le groupe intervention (3 nouveau-nés) par rapport au groupe contrôle (8 nouveau-nés). Les résultats ont également montré que la majorité des femmes (93 %) ont trouvé les recommandations d'hygiène préventive utiles et les ont suivies régulièrement pendant leur grossesse.

Plusieurs limites ont été identifiées dans cette étude : 37 femmes perdues de vue dans le bras intervention (biais de sélection potentiel) et autodéclaration de l'adhésion aux mesures d'hygiène (biais de désirabilité possible) notamment.

Hughes *et al.* (110) ont conclu en 2017 qu'une information brève sur les mesures d'hygiène préventive avait été modérément efficace pour améliorer les comportements liés à la réduction du risque d'infection par le CMV chez les femmes enceintes. Le groupe d'intervention a montré une augmentation modeste des scores de conformité (observance aux mesures d'hygiène prescrites) par rapport au

groupe contrôle (différence moyenne du score de changement de comportement sur les mesures d'hygiène : 3,0 ; [IC₉₅ % : 0,8-5,2] p = 0,007). Le groupe d'intervention a rapporté des changements significatifs dans la perception du risque, l'auto-efficacité et les normes perçues. Cette étude comporte plusieurs limites : la petite taille de l'échantillon, un risque faible d'exposition au CMV de plusieurs femmes, en raison d'une absence de jeunes enfants dans l'environnement immédiat.

Dans une revue systématique publiée en 2024, Rodriguez-Munoz *et al.* (52) ont conclu que la mise en œuvre d'interventions basées sur l'hygiène préventive pendant la grossesse pouvait aider à prévenir l'infection par le CMV, mais que des études supplémentaires de haute qualité étaient nécessaires. Les limites de cette revue systématique sont les suivantes : un nombre limité d'études, une faible qualité méthodologique de la majorité des 6 études rapportées, une grande hétérogénéité des études incluses.

Conclusion

Les mesures d'hygiène apparaissent comme une approche prometteuse pour prévenir l'infection à CMV chez les femmes enceintes séronégatives. Toutefois, des études supplémentaires de haute qualité sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et améliorer les stratégies de prévention. Elles pourront permettre en outre de déterminer les modalités et le moment de leur mise en œuvre en vie réelle. Ainsi, la mise en place d'un dépistage organisé pourrait permettre une connaissance du statut sérologique et favoriser davantage la mise en œuvre des mesures d'hygiène préventive, notamment chez les femmes séronégatives, afin de prévenir une infection à CMV durant la grossesse.

5.6. Efficacité du valaciclovir après le dépistage d'une primo-infection chez la femme enceinte

Le valaciclovir, prodrogue¹¹ de l'aciclovir, est un antiviral à action virostatique ciblant les *Herpesviridae* en phase de réplication. Son activation se fait uniquement dans les cellules infectées, limitant les effets indésirables et les interactions médicamenteuses. Cependant, une accumulation intracellulaire de ses métabolites peut entraîner une cytotoxicité dose-dépendante, notamment hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie) et neurologique (céphalées, convulsions). Les prodrogues de l'aciclovir sont également potentiellement tératogènes (111). La résistance à l'aciclovir est rare chez les personnes immunocompétentes (généralement < 1 %) (112), quels que soient les antécédents de traitement. Par voie orale, l'aciclovir est bien toléré, avec un risque rénal faible, surtout comparé à la voie intraveineuse. Ce risque augmente en cas de déshydratation, d'insuffisance rénale préexistante ou de surdosage. La prévention repose sur une hydratation suffisante, une adaptation posologique à la fonction rénale et une répartition des prises dans la journée.

La prise en charge d'une PIM-CMV varie avec les résultats de l'examen sérologique de dépistage de la femme au cours de la grossesse et peut nécessiter la prescription de médicaments (antiviraux). Cette pratique, qui consiste à administrer du valaciclovir, ne fait pas consensus en France, se fait sans AMM dans cette indication et n'a pas fait l'objet d'une recommandation d'autorité sanitaire en France.

¹¹ Une prodrogue est une substance médicamenteuse inactive ou peu active en l'état, qui doit être métabolisée dans l'organisme pour devenir le principe actif thérapeutique.

Coste-Mazeau *et al.* en France inscrivent la prise en charge appropriée de la mère et/ou du fœtus, en cas d'infection par le CMV (113), dans une approche impliquant différents types de services professionnels spécialisés : gynécologie-obstétrique, virologie, centre national de référence des Herpèsvirus.

La prise en charge médicamenteuse de l'infection à CMV au cours de la grossesse se fait par les antiviraux, et notamment par le valaciclovir, pour les professionnels inscrits dans cette pratique. Les caractéristiques d'efficacité et de sécurité du valaciclovir dans son utilisation au cours de la grossesse ont été analysées en considérant, conformément à la stratégie d'analyse au SESPEV, et de façon séquentielle, les méta-analyses, ou à défaut les essais randomisés contrôlés, voire les études observationnelles. Il s'agit ici des études publiées à partir de l'année de publication de celle de Shahar-Nissan *et al.* (1) en 2020.

La recherche bibliographique concernant l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale a permis d'identifier 39 références depuis la publication de Shahar-Nissan *et al.* (1). Le processus d'inclusion des différents articles retenus dans l'analyse est décrit dans la Figure 4.

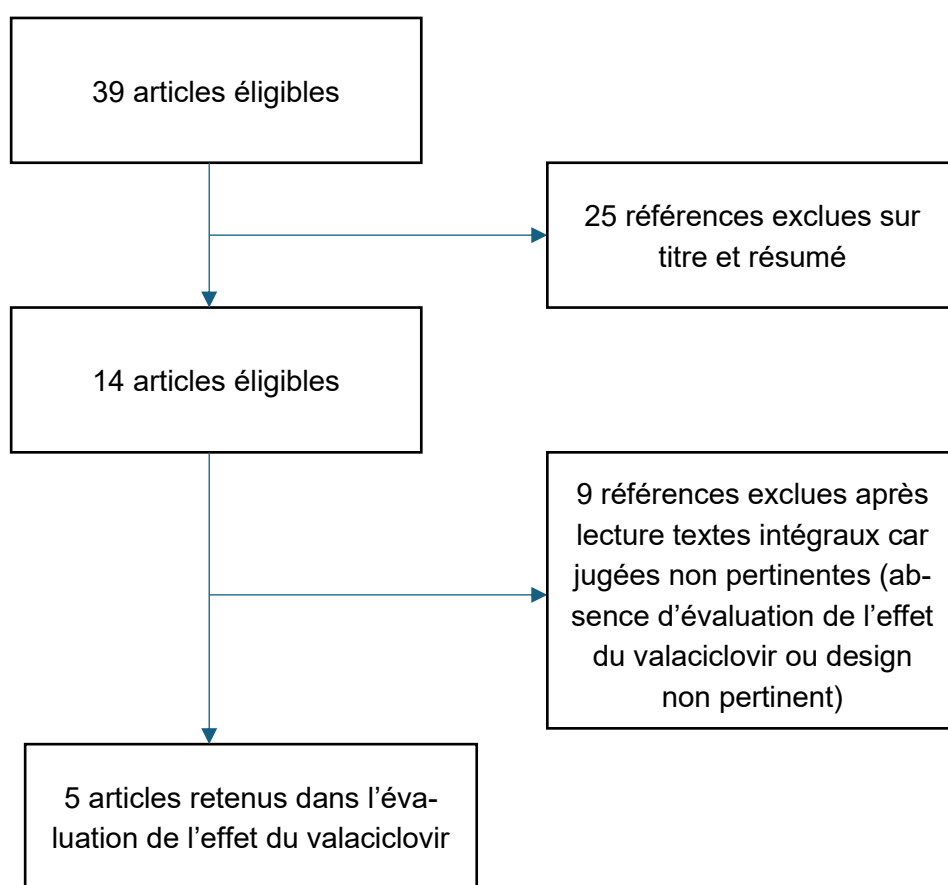


Figure 4. Diagramme de flux des articles sélectionnés pour analyser l'effet du valaciclovir

Au total, quatre études observationnelles (2, 4, 5, 54) ont été retenues dans le cadre de l'analyse complémentaire, en plus de celle de Shahar-Nissan *et al.* (1) (Tableau 11). Parmi les publications retenues, 2 des études observationnelles et l'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.* 2020 ont été inclus dans les méta-analyses de Chatzaskis *et al.* et D'Antonio *et al.*, toutes deux publiées en 2023 (91, 114).

Tableau 11. Études retenues dans l'analyse HAS

1 ^{er} auteur, année, référence	Type de publication	Inclusion dans le rapport HCSP 2023
Shahar-Nissan <i>et al.</i> , 2020 (1)	Essai randomisé contrôlé	Oui
Chatzaskis <i>et al.</i> , 2023 (91)	Méta-analyse	Oui
D'Antonio <i>et al.</i> , 2023 (114)	Méta-analyse	Oui
Amir <i>et al.</i> , 2023 (5)	Étude observationnelle	Non car en aval du rapport HCSP 2023
Zammarchi <i>et al.</i> , 2023 (4)	Étude observationnelle	Non car en aval du rapport HCSP 2023
Egloff <i>et al.</i> , 2023 (54)	Étude observationnelle rétrospective	Oui
Faure-Bardon <i>et al.</i> , 2021 (2)	Étude observationnelle rétrospective	Oui

5.6.1. Références prises en compte dans le rapport HCSP 2023

L'étude de Shahar-Nissan, 2020 (1)

Shahar-Nissan *et al.* ont publié en 2020 (1) un essai clinique randomisé en double aveugle concernant l'usage du valaciclovir sur la prévention de la transmission verticale du cytomégalo­virus et dans lequel 100 femmes enceintes ont été incluses. Le calcul du nombre de sujets nécessaires a estimé qu'une taille d'échantillon de 38 femmes pour chaque groupe d'étude était suffisante pour détecter une réduction supposée de 30 % de l'incidence de la transmission verticale du CMV (40 % dans le groupe placebo vs 10 % dans le groupe valaciclovir), avec une puissance de 80 % par un test bilatéral à un niveau de signification de 5 %.

L'analyse complète (description de l'étude, du reporting et du risque de biais) est décrite en annexe 6. L'étude a porté sur 90 femmes enceintes réparties équitablement entre un groupe recevant du valaciclovir et un groupe placebo, avec des caractéristiques initiales similaires. Les résultats montrent une réduction significative de la transmission du CMV au fœtus dans le groupe traité : seules 11 % des amniocentèses étaient positives à la PCR, contre 30 % dans le groupe placebo, soit un *Odds ratio* (OR) de 0,29 ([IC₉₅ % : 0,09-0,90]).

Cette réduction est encore plus marquée lorsque l'infection survient au premier trimestre : 11,76 % de transmission dans le groupe valaciclovir contre 47,82 % dans le groupe placebo (OR : 0,13 [IC₉₅ % : 0,024-0,687]). En revanche, aucun bénéfice n'a été observé pour les infections contractées en période périconceptionnelle, probablement en raison d'un démarrage tardif du traitement selon les auteurs. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été rapporté dans le groupe valaciclovir.

Les auteurs soulignent que le moment d'initiation du traitement est déterminant pour son efficacité. Il s'agit du premier essai mené en population générale à démontrer un bénéfice potentiel du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du CMV.

Conclusion

L'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.* de 2020 (1) a conclu que le valaciclovir réduisait significativement la transmission verticale du CMV, notamment lorsqu'il est administré tôt après une infection maternelle au premier trimestre (11 % vs 30 % dans le groupe placebo). Le traitement a été bien toléré et sans effets indésirables cliniquement significatifs. En outre, il pourrait prévenir les

interruptions de grossesse pour séquelles néonatales graves. Les points forts de l'étude de Shahar-Nissan *et al.* sont la randomisation correctement réalisée et l'utilisation de méthodes standardisées pour la mesure des critères de jugement. La principale limite identifiée est liée aux exclusions non expliquées et à la gestion des données manquantes, limite qui peut affecter la validité des conclusions et qui est à l'origine d'un biais élevé.

En conclusion, il subsiste une incertitude quant à l'effet réel du valaciclovir, en raison du risque élevé de biais.

5.6.1.1. Les autres études évaluant l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale

Études observationnelles de Faure-Bardon 2022 et Egloff 2023

Les études observationnelles de Faure-Bardon *et al.* (2), publiée en 2021, et d'Egloff *et al.*, publiée en 2023 (54), ont été reprises dans la recommandation de santé publique bien que déjà rapportées dans l'évaluation du HCSP en 2023 (13) (aucune nouvelle étude observationnelle n'ayant été identifiée postérieurement). Le détail des caractéristiques et des conclusions des études est porté en annexe 5.

- **L'étude menée par Faure-Bardon et Ville (2022)** (2) visait à confirmer l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du cytomégalovirus (CMV) après une PIM survenue au premier trimestre de grossesse. Dans cette étude prospective, 122 patientes ayant eu une PIM-CMV avant 14 semaines de gestation ont reçu du valaciclovir à haute dose (8 g/jour) jusqu'à la réalisation d'une amniocentèse, effectuée au moins huit semaines après l'infection. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe contrôle rétrospectif de 205 femmes, présentant les mêmes critères d'inclusion mais n'ayant pas reçu de traitement antiviral. L'analyse a montré que, pour les infections survenues au premier trimestre, le taux de transmission verticale était significativement réduit dans le groupe traité (11,8 %) par rapport au groupe contrôle (32,8 %), avec un *Odds ratio* de 0,36 (IC₉₅ % : 0,17-0,78), soit une réduction de 64 %. En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour les infections périconceptionnelles. Les auteurs soulignent que l'efficacité du traitement dépend fortement de sa précocité. Aucun signal de toxicité maternelle n'a été observé.
- **L'étude rétrospective multicentrique d'Egloff *et al.* (2023)** (54) a évalué l'efficacité du valaciclovir (8 g/jour) dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV après une infection primaire pendant la grossesse. Le traitement a permis de réduire significativement le taux global de transmission de 40 % à 19 % (OR : 0,40 [IC₉₅ % : 0,18-0,90]). Cette efficacité variait selon le terme de l'infection : après une infection au premier trimestre, la transmission était réduite de 41 % à 22 %, et après une infection au deuxième trimestre, de 52 % à 25 %, bien que cette dernière différence ne soit pas statistiquement significative. Aucun bénéfice n'a été observé pour les infections périconceptionnelles (7 % vs 10 %). L'effet du traitement était plus marqué chez les femmes présentant une virémie détectable au moment de l'initiation. Sur le plan de la sécurité, les effets indésirables maternels étaient rares et bénins (troubles digestifs, douleurs dorsales, macrocytose), à l'exception d'un cas isolé d'insuffisance rénale aiguë réversible. Aucun effet secondaire fœtal n'a été rapporté.

Le descriptif de l'analyse critique des études est synthétisé ci-après (le détail de cette analyse étant porté en annexe 5 tableaux 7, 8, 9 et 10).

- **L'étude de Faure-Bardon *et al.*** (2) a fourni des preuves de l'acceptabilité, de la tolérance et de l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de l'infection congénitale à CMV, en particulier lorsque le traitement est initié tôt après l'infection maternelle. Cependant, plusieurs sources de biais potentiels subsistent, notamment en raison des facteurs de confusion, de la sélection des

participants et de la gestion des données manquantes. La conception rétrospective de l'étude et le monocentrisme limitent également la généralisation des résultats. Il est important de prendre en compte ces limitations lors de l'interprétation des résultats et de considérer des études supplémentaires pour confirmer ces conclusions dans des contextes plus larges et diversifiés. Le risque global de biais selon la grille ROBINS-I est élevé pour cet article.

- **L'étude d'Egloff *et al.* (54)** a mis en place des méthodes pour minimiser les biais, notamment l'utilisation d'un score de propension. Cependant, plusieurs sources de biais potentiels subsistent, notamment en raison des facteurs de confusion résiduels, de la sélection des participants et de la gestion des données manquantes. La variabilité des pratiques de traitement et l'absence d'analyse de sensibilité pour évaluer l'impact des déviations du protocole peuvent également affecter la validité des résultats. Il est important de prendre en compte ces limitations lors de l'interprétation des résultats. Le risque de biais est également élevé.

Conclusion

L'étude de Faure-Bardon *et al.* (2) montre que le traitement par valaciclovir (8 g/jour) après une PIM-CMV avant 14 semaines de grossesse réduit significativement le risque de transmission verticale, avec un Odds ratio de 0,318 [IC₉₅ % : 0,120-0,841] p = 0,021). Le traitement a été bien toléré, avec un seul cas d'insuffisance rénale aiguë réversible. L'efficacité était plus marquée pour les infections du premier trimestre que pour les infections périconceptionnelles.

L'étude d'Egloff *et al.* (54) a conclu que le valaciclovir réduisait significativement la transmission verticale du CMV, avec une baisse globale du taux de transmission verticale de 19 % à 40 % (soit une réduction relative de 60 %, OR = 0,40 [IC₉₅ % : 0,18-0,90] p = 0,029). Cette efficacité est particulièrement marquée en cas d'infection au premier trimestre (22 % vs 41 %) et chez les femmes enceintes ayant une virémie en début de traitement (21 % vs 43 %). Le traitement a été bien toléré, avec des effets indésirables bénins dans la majorité des cas, bien qu'un cas isolé d'insuffisance rénale aiguë ait été observé et résolu spontanément.

Bien que l'étude de Faure-Bardon *et al.*, comme celle d'Egloff *et al.*, conclue à l'efficacité et à la tolérance du valaciclovir dans la prévention de l'infection congénitale à CMV, plusieurs sources de biais potentiels ont été identifiées. Ces biais incluent des facteurs de confusion, de sélection des participants, et la gestion des données manquantes. La conception rétrospective et le monocentrisme limitent la généralisation des résultats. La variabilité des pratiques de traitement et l'absence d'analyse de sensibilité concourent avec les biais identifiés à la réduction de la portée des conclusions de ces études. L'étude d'Egloff, malgré l'utilisation d'un score de propension pour minimiser les biais, présente également des biais potentiels dus aux facteurs de confusion résiduels, à la sélection des participants et à la gestion des données manquantes.

Méta-analyses d'Antonio et de Chatzakis 2023

Deux méta-analyses ont été publiées par D'Antonio *et al.* en 2022 (114) et par Chatzakis *et al.* en 2023 (91). La synthèse des résultats de ces deux méta-analyses est présentée ci-dessous.

- **La méta-analyse des données individuelles de patientes publiée par Chatzakis *et al.* (91)**, incluant trois études publiées jusqu'en mars 2023 (une étude randomisée (Shahar-Nissan *et al.* (1)) et deux études observationnelles appariées par score de propension (Egloff *et al.* (3) et Faure-Bardon *et al.* (2))), a évalué l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de la transmis-

sion verticale du cytomégalovirus (CMV). L'analyse a porté sur un total de 527 femmes enceintes. Le traitement par valaciclovir a permis de réduire significativement le taux global de transmission verticale, avec un *Odds ratio* ajusté (aOR) de 0,34 (IC₉₅ % : 0,18-0,61), tant pour les infections survenues en période périconceptionnelle qu'au premier trimestre. Le taux d'infection néonatale a également été diminué (aOR : 0,30 (IC₉₅ % : 0,19-0,47), tout comme le taux d'interruptions médicales de grossesse motivées par des anomalies fœtales sévères liées au CMV (aOR : 0,23 (IC₉₅ % : 0,22-0,24). La prévalence des effets indésirables graves associés au traitement restait faible, estimée à 2,1 %.

- **La méta-analyse conduite par D'Antonio *et al.*** a évalué la sécurité et l'efficacité du traitement prénatal par valaciclovir chez les femmes enceintes ayant une PIM-CMV. Le traitement par valaciclovir a permis de réduire significativement le risque d'infection congénitale à CMV (OR : 0,37 [IC₉₅ % : 0,21-0,64]), avec un effet particulièrement marqué lorsque l'infection survenait au premier trimestre de grossesse (OR : 0,34 [IC₉₅ % : 0,15-0,74]), mais non significatif en période périconceptionnelle. Le taux de transmission verticale était de 14,0 % au total et de 18,7 % au premier trimestre dans le groupe traité. De plus, les femmes traitées avaient près de trois fois plus de chances de donner naissance à un enfant asymptomatique (OR : 2,98 [IC₉₅ % : 1,18-7,55] *p* = 0,021). Concernant la tolérance, l'incidence globale des effets indésirables graves était faible (3,17 %), avec 1,71 % de cas d'insuffisance rénale aiguë.

L'analyse du reporting de ces deux articles a été réalisée à l'aide de la grille AMSTAR 2 et est présentée en annexe 4 dans les tableaux 4 et 5.

Aucun point critique n'a été observé dans la présentation des deux méta-analyses et, en dehors de l'absence de mention des sources de financement dans la méta-analyse de D'Antonio *et al.* (114) et de l'analyse des biais de publication dans celle de Chatzakis *et al.* (91), aucune observation majeure n'a été relevée.

Conclusion

Les deux méta-analyses de Chatzakis *et al.* (2024) (91) et D'Antonio *et al.* (2023) (114) confirment l'efficacité du traitement valaciclovir, à la dose de 8 g/j, dans la prévention secondaire de l'infection congénitale à CMV après une PIM-CMV, en particulier lorsqu'elle survient en période périconceptionnelle ou au 1^{er} trimestre de grossesse. Chatzakis rapporte une réduction du risque de transmission verticale de 64 % à 70 % (OR ajusté ≈ 0,30-0,35), une baisse des infections néonatales et des interruptions médicales de grossesse, avec un taux bas d'effets indésirables sévères (2,1 %). D'Antonio *et al.* ont observé également une diminution significative du risque d'infection congénitale (OR ≈ 0,37) et une augmentation des cas asymptomatiques, sans preuve claire d'un impact sur les issues périnatales graves. Les deux études soulignent l'importance d'un traitement précoce et confirment la bonne tolérance maternelle du valaciclovir, soutenant son usage en prévention secondaire et la pertinence d'un dépistage prénatal ciblé du CMV.

Malgré le nombre limité d'études identifiées sur l'évaluation de l'efficacité du valaciclovir et certains points manquants dans le reporting de ces études, les deux méta-analyses, d'Antonio *et al.* (114) et de Chatzakis *et al.* (91), évaluent l'effet global du valaciclovir en se basant sur une seule étude randomisée (Shahar-Nissan *et al.* (1)), et deux études observationnelles (Egloff *et al.* (3) et Faure-Bardon *et al.* (2)) ayant un risque de biais élevé. Dans ces conditions, l'effet du traitement mis en évidence dans ces deux méta-analyses n'est pas exempt de biais. L'incertitude inhérente à l'effet du traitement persiste donc dans ces deux méta-analyses.

5.6.2. Études publiées postérieurement au rapport HCSP 2023

Deux études observationnelles, publiées après la mise en ligne du rapport HCSP 2023 (13), ont été identifiées à l'issue de la recherche bibliographique. Il s'agit des études de Zammarchi *et al.* (4) et d'Amir *et al.* (5), toutes deux publiées en 2023. Le descriptif des résultats ainsi que l'analyse critique sont rapportés en annexe 5 aux tableaux 11, 12, 13 et 14.

- **Dans leur étude rétrospective publiée en 2023, Amir *et al.* (5)** ont évalué l'efficacité d'un protocole révisé de traitement par valaciclovir pour prévenir la transmission verticale du cytomégalovirus (CMV) chez des femmes enceintes infectées précocement, soit en période péri-conceptionnelle, soit au cours du premier trimestre de grossesse. Le traitement, administré plus tôt que dans leur essai contrôlé randomisé antérieur (1), a permis de réduire significativement le taux de transmission foétale. Parmi les 178 femmes ayant complété le traitement, 7,9 % avaient une amniocentèse confirmant l'infection foétale au CMV vs 30 % dans le groupe placebo historique ($p < 0,001$). Chez les femmes infectées au premier trimestre, le taux de transmission était de 11,8 % vs 47,8 % dans le groupe placebo (OR : 0,15 [IC₉₅ % : 0,05-0,45]), tandis qu'aucun cas de transmission n'a été observé chez les femmes infectées en période péri-conceptionnelle, comparativement à 13 % dans le groupe placebo (OR : 0 [IC₉₅ % : 0-0,97]). Le traitement a été bien toléré, avec une excellente adhérence (> 90 %) et peu d'effets indésirables, le plus notable étant une élévation transitoire de la créatinine chez une femme. Concernant les interruptions de grossesse, 9 femmes ont choisi d'interrompre leur grossesse avant le début du traitement et 2 ont fait une fausse couche spontanée précoce.
- **L'étude observationnelle multicentrique italienne menée par Zammarchi *et al.* (2023) (4)** a évalué l'efficacité, la sécurité et l'impact du valaciclovir administré pendant la grossesse pour prévenir l'infection congénitale à cytomégalovirus (cCMV). Elle a comparé les résultats de 205 femmes enceintes traitées par valaciclovir à ceux de 242 femmes non traitées, toutes ayant contracté PIM-CMV entre la période péri-conceptionnelle et 24 semaines de gestation. Les résultats montrent que le traitement par valaciclovir est associé à une réduction significative de la transmission du CMV détectée par amniocentèse (OR ajusté (aOR) : 0,39 [IC₉₀ % : 0,22-0,68]), des interruptions médicales de grossesse (aOR : 0,36 [IC₉₀ % : 0,17-0,75]) et des infections congénitales symptomatiques à la naissance (aOR : 0,17 [IC₉₀ % : 0,06-0,49] $p = 0,006$). En revanche, aucune réduction significative n'a été observée concernant la prévalence globale de l'infection congénitale à la naissance (aOR : 0,85 [IC₉₀ % : 0,57-1,26]). Le critère composite combinant interruption de grossesse ou infection congénitale à la naissance était également réduit dans le groupe traité (aOR : 0,62 [IC₉₀ % : 0,44-0,88] $p = 0,024$). Sur le plan de la sécurité, 9,3 % des femmes traitées ont rapporté des effets indésirables, principalement bénins (céphalées, troubles digestifs, fatigue) et 1,9 % ont présenté une toxicité rénale modérée, réversible après arrêt du traitement.

Conclusion

Les études d'Amir *et al.* (5) et de Zammarchi *et al.* (4) **sont en faveur de l'efficacité** du valaciclovir (à la dose de 8 g/j) dans la prévention de la transmission verticale du CMV après une infection maternelle primaire en début de grossesse.

- Dans l'étude d'Amir, le traitement réduit le taux de transmission verticale à 7,9 % (vs 30 % dans le groupe placebo), avec un *Odds ratio* (OR) de 0,15 (IC₉₅ % : 0,05-0,45) pour les infections du premier trimestre et un OR de 0,00 (IC₉₅ % : 0-0,97) pour les infections péri-conceptionnelles.

- L'étude de Zammarchi, en conditions réelles, rapporte : une réduction de la transmission verticale détectée à l'amniocentèse (OR ajusté (ORa) : 0,39 [IC₉₀ % : 0,22-0,68]) ; une baisse des interruptions médicales de grossesse (ORa : 0,36 [IC₉₀ % : 0,17-0,75]) ; une réduction des infections symptomatiques à la naissance (ORa : 0,17 [IC₉₀ % : 0,06-0,49]).






Les deux études confirment une bonne tolérance du traitement, avec des effets indésirables rares et généralement bénins, notamment une toxicité rénale transitoire dans 1,9 % des cas.

Les deux études ont des risques de biais significatifs qui peuvent affecter la validité de leurs résultats. Bien que les deux études tentent de minimiser les biais, il est crucial de considérer ces limites lors de l'interprétation des résultats.

5.6.3. Conclusion de l'analyse critique des études évaluant l'effet du valaciclovir

Bien que l'étude randomisée de Shahar-Nissan *et al.* (1) présente des points forts, il existe des biais et des incertitudes qui affectent la validité de ses conclusions et qui sont notamment liés aux exclusions non expliquées et à la gestion des données manquantes. En particulier, l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale reste incertain en raison de la variabilité des intervalles de confiance et des biais dans les études incluses (Tableau 12). Les méta-analyses disponibles sont limitées par le nombre restreint d'études incluses et les problèmes de reporting, ce qui contribue là aussi à une incertitude sur l'effet réel du traitement.

Tableau 12. Synthèse de l'analyse des biais des articles hors revues systématiques

1 ^{er} auteur, année, référence	Type d'étude	Taux de transmission verticale	Effets indésirables dans le groupe valaciclovir	Risque de biais
Shahar-Nissan <i>et al.</i> , 2020* (1)	Essai randomisé valaciclovir vs placebo	11 % (valaciclovir) vs 30 % OR : 0,29 (0,09-0,90)	Pas d'effets indésirables cliniquement significatifs	
Faure-Bardon <i>et al.</i> , 2021 (2)	Observationnelle rétrospective	12 % (valaciclovir) vs 29 %	Insuffisance rénale aiguë : 1 cas (résolu en 5 jours après l'arrêt du traitement)	
Egloff <i>et al.</i> , 2023 (3)	Observationnelle rétrospective	19 % (valaciclovir) vs 40 % OR : 0,40 (0,18-0,90)	Insuffisance rénale aiguë : 1 cas (résolu spontanément après l'arrêt du traitement)	
Zammarchi <i>et al.</i> , 2023* (4)	Observationnelle rétrospective	14 % (valaciclovir) vs 27 % OR : 0,39 (0,22-0,68)	Toxicité rénale (n = 4)	
Amir <i>et al.</i> , 2023 (5)	Observationnelle rétrospective (contrôle historique).	7,9 % (valaciclovir) vs 30 % OR : 0,20 (0,09-0,46)	Augmentation transitoire du taux de créatinine : 1 cas (résolu après arrêt du traitement pendant 4 jours et reprise après normalisation du taux de créatinine)	

(*) : différence significative en ce qui concerne les interruptions de grossesse.

5.6.4. Analyses complémentaires

Afin d'évaluer de manière plus approfondie l'effet du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du CMV, deux types d'analyses ont été réalisés :

- la première analyse est une analyse de sensibilité réintégrant les femmes exclues de l'essai de Shahar-Nissan *et al.* (1) de façon à prendre en compte les exclusions non expliquées du bras traitement et de produire une analyse en intention de traiter (ITT) en considérant cinq scénarios (cf. paragraphe 5.6.4.1) ;
- la seconde analyse est une estimation de l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV à partir des études sélectionnées par la revue de littérature conduite dans ce rapport. Il s'agit d'une étude d'enrichissement de l'essai clinique de Shahar-Nissan *et al.* (1) intégrant les quatre études observationnelles retenues publiées entre 2021 et 2023 (2-5).

5.6.4.1. Réévaluation de l'effet du valaciclovir dans l'article de Shahar-Nissan

L'effet du valaciclovir sur la transmission verticale a fait l'objet d'une analyse de sensibilité dans l'essai de Shahar-Nissan *et al.* (1) pour apprécier la robustesse des résultats à partir de différents scénarios. Pour réaliser une analyse en intention de traiter, les femmes exclues ont été réintroduites dans l'analyse, excepté celles qui n'avaient pas d'infection par le CMV confirmée lors de la randomisation (1 dans le groupe traité et 2 dans le groupe placebo).

L'infection à CMV ayant été non confirmée chez les 3 fœtus exclus issus du groupe placebo, ils ont été considérés comme non infectés. En revanche, pour les 4 fœtus exclus du groupe valaciclovir, aucune information sur leur statut infecté/non infecté n'était disponible. Les cinq scénarios suivants ont été appliqués à la population :

- scénario 1 : le taux d'infection moyen du groupe placebo estimé à 0,30 [IC₉₅ % : 0,17-0,43] a été appliqué aux 4 fœtus du groupe valaciclovir ;
- scénario 2 : le taux d'infection de la borne inférieure du groupe placebo a été appliqué aux 4 fœtus du groupe valaciclovir ;
- scénario 3 : le taux d'infection de la borne supérieure du groupe placebo a été appliqué aux 4 fœtus du groupe valaciclovir ;
- scénario 4 : les 4 fœtus du groupe valaciclovir ont été considérés comme tous infectés ;
- scénario 5 : les 4 fœtus du groupe valaciclovir ont été considérés comme tous indemnes.

Les résultats issus des différents scénarios sont présentés dans le Tableau 13 sous forme d'*odds ratios* (estimation produite dans l'essai clinique).

Tableau 13. Résultats de différents scénarios pour estimer l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale dans l'essai de Shahar-Nissan *et al.* (1)

Scénarios	Nbre de transmissions verticales/nbre total de grossesses		Odds ratio [IC ₉₅ %]
	Groupe valaciclovir	Groupe témoin	
<i>Per protocol</i>	5/45	14/47	0,29 [0,09-0,90] *
Scénario 1	6,19/49	14/50	0,37 [0,13-1,06]
Scénario 2	5,67/49	14/50	0,34 [0,12-0,98] *
Scénario 3	6,71/49	14/50	0,41 [0,15-1,13]
Scénario 4	9/49	14/50	0,58 [0,22-1,50]
Scénario 5	5/49	14/50	0,29 [0,10-0,89] *

Conclusion

Dans l'analyse de sensibilité permettant de réintégrer les femmes exclues dans l'analyse *per protocol* et ainsi produire une analyse en ITT de l'essai randomisé de Shahar-Nissan *et al.* (1), la significativité statistique permettant de valider l'efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV n'est conservée que dans les deux scénarios favorables où le taux d'infection appliqué aux femmes exclues est bas ou nul. Dans les autres scénarios, où le taux d'infection appliqué aux femmes exclues est plus important, voire de 100 %, il y a absence de significativité statistique de l'effet du traitement. Toutefois, l'estimation ponctuelle reste en faveur de l'efficacité du traitement, l'absence de significativité statistique peut être liée à un manque de puissance.

5.6.4.2. Estimation de l'effet du valaciclovir dans la transmission verticale du CMV par une méthode d'enrichissement des données de l'essai clinique par les études observationnelles

Méthode

Il s'agit d'une analyse de l'efficacité du valaciclovir dans le traitement des primo-infections à CMV dans le premier trimestre de la grossesse, basée sur une méthode d'enrichissement des données d'un essai clinique randomisé (1) par des données issues d'études observationnelles (2-5). Les *Odds ratios* extraits de ces études ont été ajustés sur les facteurs de confusion pour 3 études observationnelles (2-4), soit par modèle logistique multivariable, soit par score de propension. L'étude d'Amir *et al.* (5) a estimé un OR non ajusté en prenant le groupe placebo de l'essai Shahar-Nissan *et al.* comme groupe contrôle. La méthode utilisée pour estimer l'effet global du valaciclovir, publiée par Röver et Friede dans la revue SMMR (*Statistical Methods in Medical Research*) en 2020 (6) (Annexe 16), repose sur un modèle hiérarchique normal-normal (NNHM) et vise à produire une estimation de rétrécissement (*shrinkage*) qui tient compte de l'hétérogénéité potentielle entre les études. Le cœur de l'approche repose sur un modèle bayésien avec des *a priori* non informatifs sur l'effet global. L'inférence bayésienne repose sur des valeurs de probabilités (prédictives) postérieures et un estimateur de rétrécissement (*shrinkage*). Cette approche est conçue en deux étapes pour permettre une analyse conjointe d'études de nature différente, notamment les essais randomisés contrôlés (RCT) et les études observationnelles. Elle permet d'évaluer l'apport des données externes via le résultat d'une première méta-analyse sur les essais cliniques prenant en compte la variabilité entre les études observationnelles. Dans notre cas, la méta-analyse n'a pas été réalisée puisqu'un seul essai clinique est disponible. Ce dernier est enrichi par le modèle NNHM avec les données des études observationnelles.

Résultats de l'analyse d'enrichissement

Les résultats montrent un effet significatif du valaciclovir sur la transmission verticale de l'infection par le CMV dans tous les scénarios avec un effet moyen donné par les OR variant entre 0,33 et 0,39 (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et une borne supérieure de l'intervalle de confiance compris entre 0,74 et 0,96.

Tableau 14. Estimation de l'effet du valaciclovir sous forme d'*Odds ratio* à partir de 5 scénarios

	Estimation des OR [IC _{95%}] dans l'essai de Shahar-Nissan <i>et al.</i> (1)	Estimation des OR [IC _{95%}] par l'analyse Röver & Friede (6)
Analyse per protocol	0,29 [0,09-0,90]	0,33 [0,15-0,74]
Scénario 1	0,37 [0,13-1,06]	0,35 [0,15-0,84]
Scénario 2	0,34 [0,12-0,98]	0,35 [0,15-0,82]
Scénario 3	0,41 [0,15-1,13]	0,36 [0,15-0,86]
Scénario 4	0,58 [0,22-1,50]	0,39 [0,17-0,96]
Scénario 5	0,29 [0,10-0,89]	0,33 [0,14-0,79]

Les effectifs utilisés pour chaque scénario sont décrits dans l'annexe 16. IC : intervalle de confiance ; OR : *Odds ratio*.

Robustesse et limites des résultats de l'approche bayésienne de l'estimation

La méthode de Röver et Friede (6) stratifie l'analyse selon les sources de données, en tenant compte de l'hétérogénéité entre les sources de données. L'analyse menée comprend plusieurs analyses de robustesse, à partir des cinq scénarios d'imputation pour les fœtus exclus et de plusieurs distributions *a priori* pour l'inférence bayésienne.

Le résultat est robuste car le modèle utilisé, qui est un modèle hiérarchique normal-normal (NNHM), permet d'intégrer de manière rigoureuse des informations externes dans l'analyse d'essais cliniques en s'appuyant sur un cadre statistique transparent, des paramètres bien définis, et une estimation du rétrécissement (*shrinkage*) qui ajuste les résultats en fonction de la cohérence entre les données internes et externes.

De plus, les résultats des différentes études convergent vers un effet du traitement par valaciclovir, malgré les plans expérimentaux différents et les différents pays. L'utilisation de données observationnelles proches du contexte d'utilisation du traitement peut ainsi améliorer la validité externe.

Les limites identifiées sont les suivantes :

- un biais de publication potentiel car toutes les études observationnelles incluses sont favorables au valaciclovir ;
- l'hypothèse que les populations étudiées sont comparables. Ce point peut être nuancé car les femmes incluses dans les études, et particulièrement dans les groupes contrôles des études, sont soit des femmes qui ont refusé le traitement (Faure-Bardon *et al.* (2), Egloff *et al.* (3)), soit un groupe historique avant l'utilisation du valaciclovir dans cette indication (Zammarchi *et al.* (4)), soit des femmes exclues pour mauvaise observance ou IVG (Amir) ou refus de l'amniocentèse (Zammarchi *et al.* (4)). Ceci est en partie pris en compte par l'ajustement réalisé dans 3 des études observationnelles. Les *Odds ratio* ajustés ont été estimés soit par régression logistique multivariable (Faure-Bardon *et al.* (2)), soit par score de propension ou pondération par probabilité inverse (Egloff *et al.* (3), Zammarchi *et al.* (4)). Les variables d'ajustement sont le moment du diagnostic de l'infection maternelle par le CMV et l'âge gestationnel au moment de l'amniocentèse.

Conclusion

L'étude d'enrichissement des données de l'essai clinique de Shahar-Nissan *et al.* (1) utilisant un modèle normal-normal hiérarchique avec inférence bayésienne (6) permet d'intégrer à l'essai clinique randomisé quatre études observationnelles. Elle a permis d'estimer l'efficacité du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV lors d'une PIM-CMV de la femme enceinte en période périconceptionnelle. Elle inclut une analyse de sensibilité selon plusieurs scénarios et conclut à l'efficacité du valaciclovir à la dose de 8 g/j (administré jusqu'au moment de l'amniocentèse) sur le risque de transmission verticale du CMV. En dépit des limites méthodologiques relevées, les résultats de l'essai clinique princeps, dont les imputations des fœtus exclus n'altèrent pas significativement les conclusions, ainsi que l'enrichissement apporté par les données observationnelles, permettent de considérer comme fondée l'hypothèse d'une efficacité du valaciclovir.

5.7. Aspects économiques du dépistage suivi d'un traitement

Afin d'examiner les enjeux médico-économiques du dépistage systématique du CMV pendant la grossesse, suivi d'un traitement, six études publiées entre 2022 et 2025 ont été identifiées, dont une étude française (Périllaud-Dubois *et al.* (115), en tant que référence). Cette étude a fait l'objet d'une double analyse critique pour comprendre ses fondements méthodologiques et ses principales limites.

Une revue complémentaire descriptive de cinq autres études, dont une également française (Seror *et al.* (116)), a enrichi la réflexion et apporté un éclairage sur les conclusions dans différents contextes. Les résultats des études étrangères posent le problème de la transposabilité au contexte français en raison de différences majeures, notamment dans les coûts de prise en charge, ainsi que les paramètres et les hypothèses de modélisation.

5.7.1. Analyse de l'étude française de Périllaud-Dubois 2023

Périllaud-Dubois *et al.* (115) ont comparé, en 2023, des stratégies de dépistage et de traitement d'une PIM-CMV au premier trimestre de grossesse (T1) chez les femmes enceintes en termes de coûts et d'efficacité. Toutes les informations sur le design de l'étude sont rapportées selon la grille CHEERS (ISPOR). Les auteurs ont simulé une population de 800 000 femmes enceintes. L'incidence des PIM en T1 utilisée dans cette simulation est de 0,46 % (3 680 femmes avec PIM en T1). L'analyse repose sur un arbre de décision qui modélise la stratégie de dépistage, les risques de transmission verticale du virus et les risques de manifestation des séquelles associées. Il est à noter que cette structure de modèle et sa description dans l'article ne permettent pas de garantir la prise en compte de la dimension temporelle des événements modélisés et de leur prise en charge, s'étalant notamment sur plusieurs années ou pouvant survenir après la naissance. La pertinence du modèle choisi et le recours éventuel à un autre type de modèle (tel qu'un modèle de Markov) ne sont pas discutés par les auteurs. L'horizon temporel de la modélisation correspond à l'espérance de vie de l'enfant. Elle est de 82 ans pour les enfants infectés avec des séquelles neurosensorielles et de 74 ans pour ceux qui sont infectés avec des séquelles neurodéveloppementales.

Les auteurs indiquent avoir adopté une perspective collective, l'ensemble des coûts entrant dans la prise en charge des femmes enceintes et de leurs fœtus/enfants infectés étant considérés. Dans une perspective collective, les restes à charge des patients devraient être inclus ; toutefois, ce reste à charge n'a pas été systématiquement inclus dans les coûts. En plus des soins médicaux, des coûts de la sphère médico-sociale sont aussi pris en compte, notamment pour les enfants nés infectés par le CMV avec des séquelles neurodéveloppementales, tels que les coûts d'un assistant de vie scolaire et

les coûts des structures spécialisées comme le SESSAD¹² (service d'éducation spéciale et de soins à domicile). Seuls les coûts directs sont considérés, et les pertes de productivité n'ont pas été prises en compte. Les interventions selon l'état de santé de l'enfant (non infecté, infecté sans séquelles, infecté avec séquelles neurosensorielles, infecté avec séquelles neurodéveloppementales, infecté avec décès néonatal) et selon la démarche diagnostique appliquée sont détaillées dans les annexes (cf. annexe 7). Les interventions médicales incluent des examens néonataux, des consultations spécialisées régulières (pédiatriques, auditives, neurologiques), des IRM et des traitements tels que le valganciclovir, administré au nouveau-né sur une période de 6 semaines à 6 mois, avec un suivi biologique. Par exemple, un poste de dépense spécifique concerne 2 à 4 interventions par mois en CAMSP (centre d'action médico-sociale précoce) avant l'âge de 6 ans, un service dédié à la prise en charge précoce des enfants ayant des troubles du développement neurologique. L'identification des ressources consommées dans la prise en charge des enfants et de leurs séquelles repose, dans la mesure du possible, sur les bases de données françaises et principalement sur des avis d'experts (annexe 7). Même si les auteurs ont détaillé les coûts unitaires de plusieurs postes de dépenses spécifiques tels qu'une visite en CAMSP, une journée d'hospitalisation en médecine spécialisée ou encore les coûts annuels d'un assistant de vie scolaire et des SESSAD (annexe 7), ils n'ont pas précisé la méthode de calcul qui permet d'agrégier ces coûts et d'aboutir aux estimations finales présentées dans l'article selon les différents profils des enfants (avec ou sans séquelles, diagnostiqués ou non à la naissance). Cela limite la reproductibilité des résultats.

L'étude de Périllaud-Dubois *et al.* (115) compare quatre stratégies :

- S1 : absence de dépistage systématique des femmes enceintes (recommandation HCSP) ;
- S2 : dépistage reflétant la pratique actuelle en France avec comme hypothèse que 25 % à 50 % des femmes enceintes sont dépistées ;
- S3 : dépistage systématique des femmes enceintes sans traitement par valaciclovir ;
- S4 : dépistage systématique des femmes enceintes avec traitement des femmes diagnostiquées avec une PIM-CMV au premier trimestre de la grossesse.

Une revue systématique a été réalisée par les auteurs pour documenter certains paramètres de prise en charge de l'infection par le CMV pendant la grossesse et le CMV congénital. En ce qui concerne les données de transmission verticale, deux sources de données ont été utilisées : pour les stratégies sans traitement par le valaciclovir, le taux de transmission verticale estimé à 36,8 % (IC₉₅ % : 31,9-41,6) par une méta-analyse récente en population générale de femmes enceintes a été appliqué (14) ; pour la stratégie évaluant un traitement préventif de la transmission verticale du CMV par le valaciclovir, les auteurs ont utilisé le taux de transmission verticale avec valaciclovir estimé par l'essai clinique de Shahr-Nissan *et al.* (1). Cet essai constitue la seule source de données identifiée, en dépit des limites associées à cet essai (cf. chapitre 5.6).

Concernant la stratégie S2, les auteurs ne précisent pas le taux de dépistage considéré dans l'analyse dans l'intervalle annoncé entre 25 % et 50 %. Une moyenne aurait été appliquée dans l'analyse principale. Par ailleurs, la spécification d'une stratégie de dépistage ciblée, visant uniquement les femmes à risque de PIM-CMV à T1 n'a pas été discutée par les auteurs et aurait pu constituer une stratégie d'intérêt.

¹² Le SESSAD est un service qui assure un suivi éducatif, thérapeutique et social pour les enfants en situation de handicap, tout en favorisant leur intégration dans le milieu scolaire ordinaire. Ainsi, le travail met en lumière non seulement les coûts médicaux immédiats, mais aussi les dépenses à long terme et les aides sociales nécessaires au développement de ces enfants.

Les stratégies sont comparées en termes de coûts (coûts de dépistage/diagnostic et coûts totaux de la prise en charge du CMV congénital à vie) et d'efficacité exprimée en nombre d'enfants infectés, nombres d'enfants diagnostiqués avec et sans séquelles et en nombre d'IMG (Figure 5). Le choix des critères d'évaluation semble adapté à la question de recherche même si l'analyse coût-efficacité réalisée ici rapporte uniquement les résultats en coût par diagnostic et en coût total par cas évité, selon les stratégies comparées. Étant donné que les infections congénitales à CMV (cCMV) n'entraînent pas de séquelles dans 64,4 % des cas après une PIM-CMV au 1^{er} trimestre et dans 89,9 % des cas après une PIM-CMV au 2^e ou 3^e trimestre, retenir l'infection congénitale symptomatique évitée aurait été d'intérêt (et éventuellement en fonction des données disponibles selon la sévérité des séquelles). Cela n'est pas discuté par les auteurs, mais s'avérerait compliqué à mettre en place en raison de certains symptômes survenant postérieurement à la naissance.

Les auteurs ont évalué un ratio coût-efficacité permettant de déterminer le surcoût par infection congénitale évitée. Le nombre d'IMG par stratégie a été comptabilisé pour chaque stratégie sans être intégré dans le résultat exprimé en coût par infection évitée.

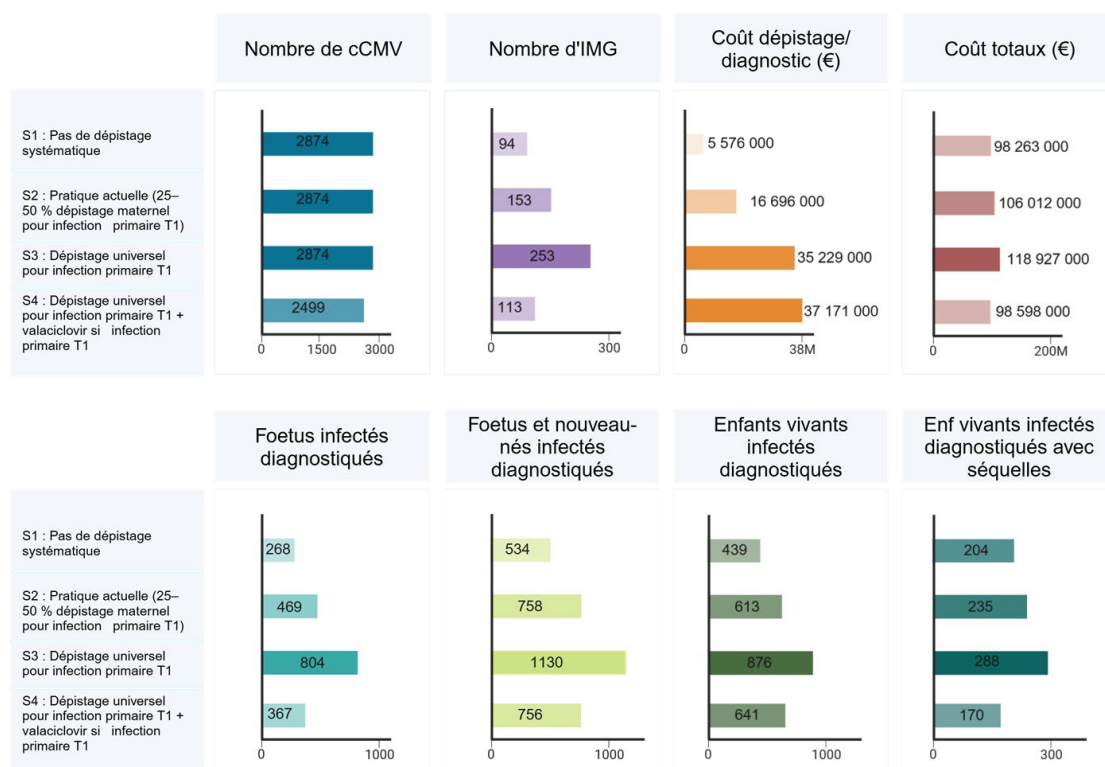


Figure 5. Résultats de l'étude de Périllaud-Dubois : nombres de cas de cCMV, IMG, enfants infectés diagnostiqués avec ou sans séquelles ainsi que les coûts selon la stratégie de dépistage

Figure réalisée à partir des résultats présentés dans l'article de Périllaud-Dubois (115). Pour les résultats de coûts totaux : il s'agit des coûts à vie pour toutes les personnes diagnostiquées avec un cCMV à la suite d'une PIM du 1^{er} trimestre au cours de l'année 2022 en France.

On observe donc une tendance générale d'augmentation des cas diagnostiqués et du coût du dépistage avec les stratégies plus systématiques, avec une diminution des coûts totaux en S4 malgré un dépistage plus intensif et un traitement des femmes enceintes infectées. On observe aussi que les stratégies S1, S2 et S3 aboutissent à 2 874 infections congénitales à CMV, tandis que la stratégie S4 en réduit le nombre à 2 499. Seule S4 permet d'éviter des infections congénitales (375 évitées), ce qui est attendu puisqu'elle est la seule à inclure une intervention thérapeutique.

Sur le critère de l'infection congénitale évitée, la stratégie S4 de dépistage généralisé avec traitement par valaciclovir domine la stratégie S2 reflétant la pratique courante actuelle en France. En comparaison à une absence totale de dépistage (S1), le RDCR s'élève à 893 € par infection congénitale évitée.

Ces résultats semblent s'expliquer, comparativement à l'absence de dépistage, par les surcoûts générés par la réalisation des dépistages et examens associés (stratégie S2) mais qui n'apportent pas de bénéfice sur le critère considéré (transmission verticale de l'infection), alors que les infections évitées par le traitement par valaciclovir permettent quant à elles de réduire les coûts totaux liés à la prise en charge des séquelles liées à l'infection au CMV.

Ce travail est complété par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres indiquent que les paramètres dont l'impact sur les résultats est le plus important sont (dans un ordre décroissant) : les risques de transmission verticale de l'infection, l'incidence de la PIM au 1^{er} trimestre de grossesse et la transmission verticale après traitement par valaciclovir. La variation des coûts dans les intervalles testés montre un faible impact sur les résultats.

Conclusion

Les résultats de l'analyse coût-efficacité, en faveur de la stratégie de dépistage (dominance vs la pratique courante observée et le RDCR de 893 € par infection congénitale évitée vs l'absence totale de dépistage). Cependant, les résultats sont à interpréter avec précaution, étant donné d'une part des limites identifiées relatives à la pertinence des stratégies comparées et des critères de résultat de santé considérés, et d'autre part du fait : i) de l'incertitude relative à l'estimation du taux de transmission verticale sans traitement ; ii) de l'incertitude de l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale après traitement ; iii) de l'incertitude de l'effet du traitement sur le développement de séquelles chez l'enfant ; iv) et de la prise en charge des enfants dont l'estimation a reposé sur des avis d'experts.

Une étude palliant ces limites est nécessaire pour avoir une évaluation plus fiable de l'efficacité et de l'impact budgétaire qu'aurait la mise en place d'un dépistage systématique en France.

5.7.2. Revue complémentaire

La revue complémentaire a permis d'identifier 5 études dont une étude française, qui est une revue descriptive réalisée à partir de ces 5 études.

En France, l'étude de Seror *et al.* (116), bien qu'ancrée dans le système de santé français, présente des limites importantes car sa méthode de calcul des coûts et des impacts n'est pas clairement définie. Cette analyse coût-efficacité conclut que le dépistage universel augmente le taux de détection des infections fœtales de 15 % à 94 % et que l'ajout d'un traitement par valaciclovir réduit les cas graves de cCMV de 58 %. Cette étude a conclu que le dépistage systématique avec prophylaxie est la stratégie la plus coût-efficace ; mais l'absence de précision sur les hypothèses de modélisation soulève des incertitudes quant à la fiabilité des résultats.

Il est à noter que les études analysées sur le dépistage systématique du CMV pendant la grossesse reposent sur des modèles économiques et sanitaires propres à des contextes spécifiques (Canada, États-Unis, Japon). Leur transposition au cas français est limitée par plusieurs facteurs méthodologiques et contextuels. Les principaux résultats de ces études sont décrits ci-après.

Tout d'abord, les perspectives adoptées diffèrent de l'organisation du système de santé français, notamment en termes de financement et de couverture des soins. Les études nord-américaines intègrent

des coûts médicaux plus élevés qu'en France, où les soins sont majoritairement pris en charge par l'Assurance maladie. Par ailleurs, l'étude canadienne d'El Hachem *et al.* en 2025 (117)) repose sur une estimation des QALYs dont la robustesse méthodologique peut être questionnée. En effet, les valeurs d'utilité utilisées sont issues d'études menées sur la population générale du Québec via l'EQ-5D-5L sans validation spécifique pour les patients pédiatriques atteints de cCMV, ce qui limite la fiabilité des conclusions de cette étude sur le rapport coût-utilité du dépistage systématique.

Ensuite, la pertinence des hypothèses sous-jacentes aux modèles peut varier selon les contextes, notamment l'incidence des PIM et l'acceptabilité des tests invasifs comme l'amniocentèse. Par exemple, l'étude de Fisher *et al.* (2022) (118) aux États-Unis montre que le RDCR du dépistage systématique s'établit à 137 854 \$/QALY et réduirait de 14 cas de CMV congénital pour 100 000 grossesses, en comparaison à la pratique courante (dépistage ciblé sur signes échographiques), mais qu'il pourrait devenir coût-efficace si l'incidence de la PIM dépasse 2,6 %, si la transmission verticale sans prophylaxie est supérieure à 36,8 % ou si l'efficacité du valaciclovir atteint au moins 75,9 %. Cette étude a conclu que le dépistage systématique avec prophylaxie n'est pas coût-efficace.

Par ailleurs, l'étude de Dzubay *et al.* (2025) (119) conclut à la dominance du dépistage systématique avec une réduction de 2 898 cas de cCMV, 19 morts périnatales, 460 cas de surdité et 263 cas de troubles neurodéveloppementaux, ainsi qu'une économie de 242,2 millions de dollars et un gain de 3 437 QALYs. Cette étude a conclu que le dépistage systématique avec valaciclovir est la stratégie dominante et économiquement avantageuse en comparaison à l'absence de dépistage. Ces estimations sont à interpréter avec précaution étant donné que cette étude compare le dépistage systématique à l'absence de dépistage. Ce dernier scénario ne reflète pas la réalité en France, comme l'illustre l'étude observationnelle du SNDS sur la pratique du dépistage en France. En effet, il s'agit d'un dépistage initialement ciblé sur signes échographiques, mais qui est élargi à une population sans signe d'infection à CMV, conduisant à un dépistage dans un tiers des grossesses (annexe 7) **5.8.2**.

Enfin, l'étude d'Aoki *et al.* (2022 (120)) présente une autre différence majeure, puisqu'elle intègre des coûts indirects, contrairement aux autres études qui se concentrent uniquement sur les coûts médicaux directs. Elle évalue non seulement les dépenses liées au dépistage et au traitement, mais aussi l'impact économique des séquelles à long terme, comme la prise en charge des enfants atteints de troubles neurodéveloppementaux ou de déficiences auditives. En termes de résultats, pour la stratégie de dépistage universel, 549 mères ont été diagnostiquées avec une PIM, entraînant 188 cas de cCMV chez les nouveau-nés, dont 78 cas graves évités grâce au traitement antiviral (annexe 7). Cependant, ce modèle ne permet pas de conclure sur l'intérêt du dépistage maternel systématique en France, car il compare principalement les stratégies de dépistage néonatal.

Conclusion

Les études retrouvées à l'international qui évaluent l'efficacité du dépistage systématique concluent, à l'exception d'une, que le dépistage systématique est coût-efficace (Tableau 15). Cependant, les seuils de coût-efficacité et les hypothèses de modélisation de ces études ne sont pas transposables à la France, où l'évaluation des stratégies de dépistage repose sur des critères spécifiques et des coûts distincts. De plus, l'absence d'une approche homogène dans l'évaluation des coûts (directs et indirects) et les différences méthodologiques entre ces études rendent difficile une extrapolation fiable au contexte français. Bien que ces travaux apportent des éléments de réflexion, ils ne permettent pas de conclure sur la pertinence d'un dépistage systématique du CMV en France.

Tableau 15. Rappel des principaux résultats des études sur le coût-efficacité du valaciclovir chez la femme enceinte

Pays, référence de l'étude	Rappel des principaux résultats
France, étude de Serror <i>et al.</i> (116)	<ul style="list-style-type: none"> – Taux de détection des infections : 15 % sans dépistage vs 94 % avec dépistage systématique → réduction de 58 % des cas de cCMV – Coût additionnel du traitement : 3,5 % du coût total des soins
Canada, étude d'El Hachem <i>et al.</i> (117), 2025	<ul style="list-style-type: none"> – 152 primo-infections maternelles détectées – 29 cas de CMV congénital évités par an – QALY perdues : - 0,42 (dépistage systématique), - 0,63 (ciblé), - 0,87 (pas de dépistage) – Coût-efficacité confirmé dans une analyse de sensibilité probabiliste dans 96,36 % des simulations
Japon, étude d'Aoki <i>et al.</i> (120), 2022	<ul style="list-style-type: none"> – 549 mères avec primo-infection – 188 cas de cCMV identifiés – 78 cas graves de cCMV évités grâce au traitement prénatal
États-Unis, étude de Dzubay <i>et al.</i> (119), 2025	<ul style="list-style-type: none"> – 2 898 cas de cCMV évités – 19 morts périnatales, 460 cas de surdité et 263 troubles neurodéveloppementaux évités – Économie : 242,2 millions de dollars – Gain : 3 437 QALYs
États-Unis, étude de Fisher <i>et al.</i> (118), 2022	<ul style="list-style-type: none"> – 14 cas de CMV congénital évités pour 100 000 grossesses – RDCR : 137 854 \$/QALY (non coût-efficace au seuil de 100 000 \$) – Coût-efficace si : incidence > 2,6 %, transmission verticale du CMV > 36,8 %, efficacité du valaciclovir > 75,9 % – Taux de transmission verticale : 35 % sans traitement, 29 % avec valaciclovir

5.8. Pratiques françaises de dépistage de l'infection à CMV durant la grossesse et de prescription du valaciclovir

Il s'agit de deux types d'analyse réalisés par la HAS à partir des données du SNDS (DCIR et du PMSI). Le détail des résultats des analyses est décrit en annexes 8 et 9.

5.8.1. Étude SNDS sur la prescription du valaciclovir au cours de la grossesse pour CMV

L'analyse des données de remboursement pour les prescriptions de valaciclovir, pendant la grossesse en 2022 et 2023 chez des femmes enceintes, a permis d'identifier 528 grossesses, soit 4,1 pour 10 000 grossesses. Ces grossesses sont réparties en 223 en 2022 (3,3 pour 10 000 accouchements) et 305 en 2023 (4,9 pour 10 000 accouchements). Un test d'avidité des IgG a été identifié en amont de la délivrance de valaciclovir dans 403 grossesses, soit 3,1 tests d'avidité pour 10 000 accouchements. Aucun test d'avidité IgG CMV n'a été identifié en amont de la délivrance du valaciclovir pour les 125 autres grossesses. La première délivrance de valaciclovir a eu lieu au premier trimestre de grossesse chez 65 % des femmes, avec une médiane du nombre de jours de grossesse à la première délivrance de 81 jours (Figure 6).

La majorité des prescriptions initiales de valaciclovir (79 %) provenaient des médecins salariés d'un établissement hospitalier, qu'il soit public ou privé. Parmi celles-ci, 71 % provenaient d'un CHR/CHU (n = 295), représentant ainsi 56 % de l'ensemble des prescriptions initiales. En outre, environ la moitié (49 %) des prescriptions hospitalières provenaient de huit établissements. Les médecins libéraux exerçant en ville ou à l'hôpital ont été à l'origine de 20 % des prescriptions initiales ; près de la moitié sont des gynécologues-obstétriciens (n = 49,47 %).

L'analyse géographique (Figure 7) a mis en évidence que :

- les pratiques de dépistage et de prescription du valaciclovir ont augmenté entre 2022 et 2023 ;
- la prescription du valaciclovir au cours de la grossesse pour infection supposée à CMV est observée dans toute la France, à l'exception de la Corse. Les régions les plus concernées sont l'Île-de-France (9,8 pour 10 000 accouchements) et les Pays de la Loire (6,8 pour 10 000 accouchements) ;
- environ la moitié des prescriptions initiales de valaciclovir ont été réalisées par des médecins exerçant en Île-de-France (54 %), dont 29 % à Paris, 13 % dans les Hauts-de-Seine et 5 % dans les Yvelines. Les Pays de la Loire sont la seconde région en termes de fréquence des prescriptions initiales (9 %). L'analyse montre une augmentation des pratiques de prescription dans toutes les régions entre 2022 et 2023, avec une augmentation plus marquée en Bretagne et en Centre-Val de Loire ;
- hors Ile-de-France, les établissements prescripteurs sont majoritairement situés dans l'ouest de la France, notamment les CHU de Nantes et d'Angers, qui enregistrent le plus grand nombre de prescriptions. En Île-de-France, ces établissements sont plutôt localisés à Paris et dans l'ouest de la région, dans les Hauts-de-Seine.

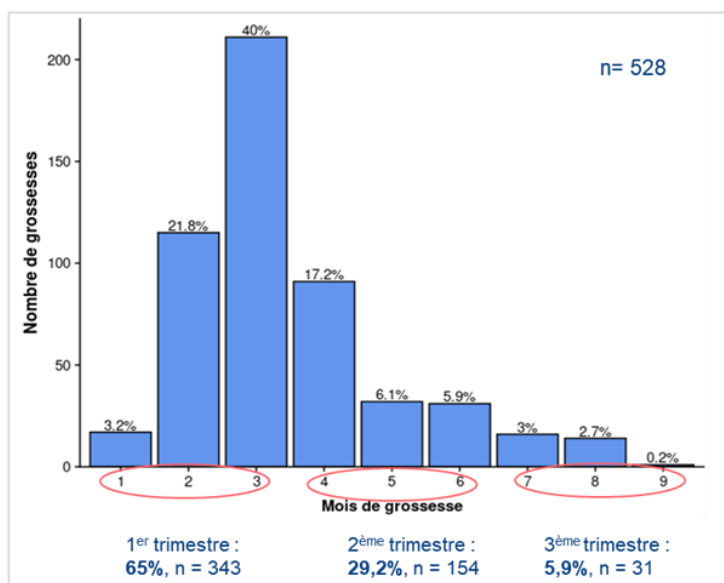


Figure 6. Période de grossesse au moment de la première délivrance de valaciclovir contre une infection à CMV

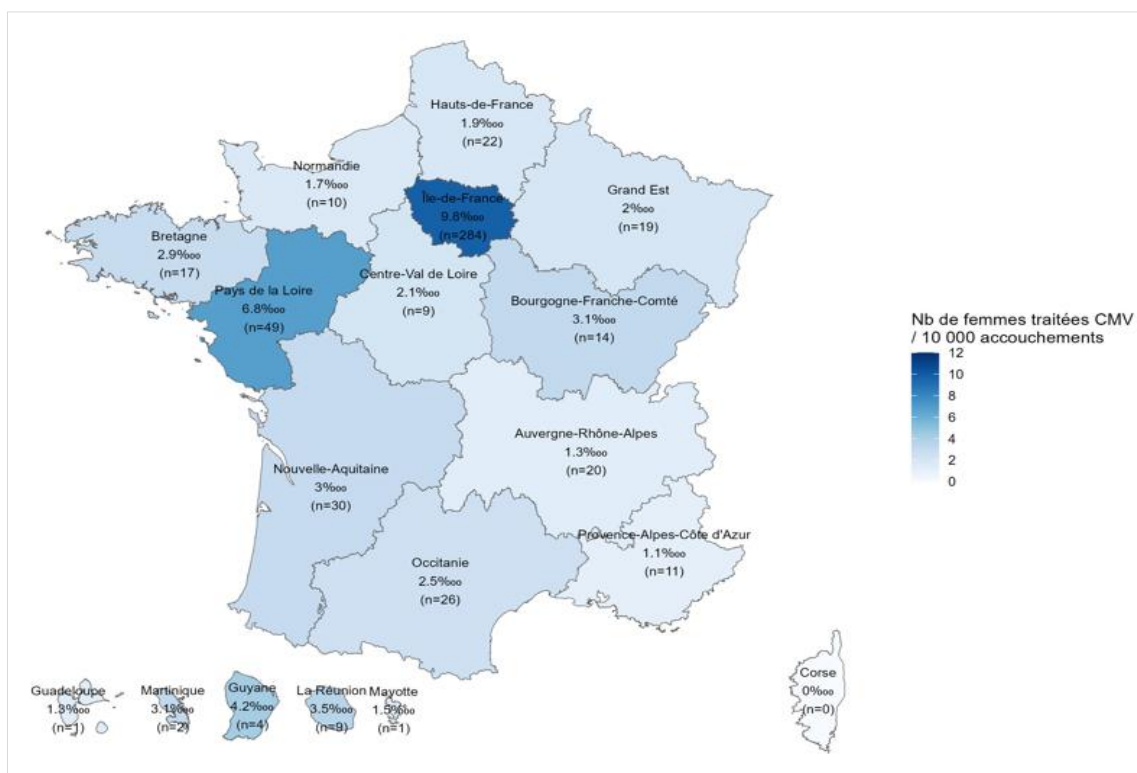


Figure 7. Répartition des prescriptions de valaciclovir par région en France

Des éléments complémentaires sur ces résultats sont présentés en annexe 8.

L'analyse des données de remboursement repose sur des données médico-administratives issues du SNDS et les limites suivantes sont à souligner :

- une absence de données cliniques : l'indication précise des délivrances de valaciclovir ne peut pas être confirmée, cela génère une incertitude sur le motif de prescription (infection à CMV vs autres infections) ;
- une absence d'information précise sur les grossesses : l'inclusion des grossesses s'est faite uniquement à partir des accouchements en établissements MCO ; la date de début de grossesse n'est pas connue et a été calculée à partir des données disponibles dans le PMSI (date des dernières règles, âge gestationnel) ;
- une exclusion de certaines grossesses identifiées : certaines grossesses identifiées n'ont pas été incluses dans l'analyse, notamment en raison d'un identifiant patient erroné ou non pérenne (pas de suivi possible de la patiente durant sa grossesse dans ce cas).

5.8.2. Étude SNDS sur le recours aux tests sérologiques pour infection maternelle à CMV

Un état des lieux de la fréquence du recours aux examens sérologiques de l'infection à CMV pendant la grossesse a été réalisé à partir du SNDS. Il porte sur les années 2022 et 2023. Une analyse géographique par région et par département a été également réalisée. Les examens sérologiques étudiés sont identifiés dans la NABM par le code 1260 (i.e. IgG et IgM pour le CMV) et 1261 (i.e. avidité IgG). Ces derniers n'étant indiqué qu' en cas de détection d'IgG et d'IgM. Ces examens sérologiques ont été identifiés dans la base du SNDS en sélectionnant uniquement ceux qui ont été réalisés durant la grossesse ou durant les 14 jours en amont de la date estimée de début de grossesse. La fréquence

de recours aux examens sérologiques pendant la grossesse a été estimée par le nombre de grossesses avec un examen de détection du CMV rapporté au nombre d'accouchements.

Au total, 678 738 et 625 740 accouchements ont été recensés respectivement en 2022 et 2023 . Au cours de ces deux années, 186 613 et 198 456 tests sérologiques (IgM et IgG) ont été réalisés, correspondant à une fréquence de 27,5 % et 31,7 % respectivement en 2022 et 2023. Sur cette même période, 5 308 et 7 173 tests d'avidité ont été identifiés, correspondant à 0,8 % et 1,1 % des grossesses. Certaines grossesses ont bénéficié de plus d'une sérologie au cours d'une même grossesse, suggérant une répétition des examens sérologiques dans certaines situations. Une hétérogénéité du recours aux tests a été observée sur le territoire français, aussi bien entre les régions qu'entre les départements (Tableau 16) :

- l'analyse par région a mis en évidence un recours fréquent aux tests IgM et IgG (> 40 %) en Île-de-France, en Corse et dans le Grand Est et un recours moins important (≈ 15 %) en Bretagne, en Normandie, dans les Hauts-de-France et en Auvergne-Rhône-Alpes ;
- au niveau des départements, la fréquence observée de recours aux tests IgM et IgG a atteint 69 % en Haute-Vienne, a dépassé les 60 % en Alsace et présente un gradient est-ouest en Île-de-France.

Des éléments complémentaires sur les résultats sont présentés en annexe 9.

Tableau 16. État des lieux du recours aux tests sérologiques du CMV dans le SNDS, données des années 2022 et 2023

Paramètres	Observations 2022	Observations 2023
Nombre d'accouchements	678 738	625 740
Nombre de tests sérologiques IgM et IgG	186 613 (27,5 % des grossesses)	198 456 (31,7 % des grossesses)
Nombre de tests d'avidité des IgG	5 308 (0,8 % des grossesses)	7 173 (1,1 % des grossesses)
Commentaire par région	Recours fréquent aux IgM et IgG (> 40 %) en Île-de-France, Corse et Grand Est Recours moins important (≈ 15 %) en Bretagne, Normandie, Hauts-de-France et Auvergne-Rhône-Alpes	
Commentaire par département	Fréquence plus élevée en Haute-Vienne (69 %) et Alsace (> 60 %)	
Conclusion	Augmentation et une diffusion de la pratique entre 2022 et 2023, avec une hétérogénéité du recours aux examens sérologiques sur le territoire français	

Conclusion

L'analyse de la prescription du valaciclovir au cours de la grossesse pour une infection par le CMV montre :

- une augmentation et une diffusion de la pratique de prescription du valaciclovir chez les femmes enceintes entre 2022 et 2023 ;
- une pratique qui est majoritairement hospitalière, 79 % des prescriptions initiales ayant été faites par des médecins salariés d'un établissement hospitalier ;
- une grande hétérogénéité de cette pratique sur le territoire national, avec une concentration en Île-de-France (9,8 pour 10 000 accouchements) et dans les Pays de la Loire (6,8 pour

10 000 accouchements) ; un peu moins d'un tiers des grossesses bénéficie à ce jour d'un dépistage du CMV en France.

Ces résultats soulèvent la question des disparités de propositions de mise sous traitement entre les femmes enceintes en France.

5.9. Enjeux éthiques d'un dépistage systématique

À la suite de cette recherche, 65 articles ont été identifiés ; 4 articles n'ont pu être obtenus dans leur intégralité (Figure 8) ; 10 articles ont été mis de côté sur titre et résumé à partir de trois critères : absence d'argument éthique mobilisé, articles centrés exclusivement sur l'efficacité des tests de dépistage¹³, articles centrés sur des dépistages associés à des niveaux d'incertitude éloignés des niveaux d'incertitude qui entourent le dépistage du CMV. Après une lecture complète des articles présélectionnés, 16 articles ont été écartés : articles centrés exclusivement sur la dimension individuelle du dépistage, non pertinent en contexte de généralisation, articles centrés exclusivement sur le rôle du soignant, et enfin articles portant sur les raisons d'accepter ou de refuser un test inadapté par rapport aux spécificités du CMV.

Trois articles supplémentaires ont été identifiés. Ils ont un statut particulier car ils n'énoncent pas d'arguments éthiques particuliers mais ils évaluent les préférences individuelles vis-à-vis du dépistage du CMV ou, plus généralement, vis-à-vis de dépistages pour lesquels la disponibilité de traitement n'est pas assurée.

Tastad *et al.* (121) ont interrogé un échantillon de 726 femmes dans l'état du Minnesota aux États-Unis sur leurs croyances et leur adhésion vis-à-vis du dépistage du CMV, après leur avoir présenté les enjeux associés à ce dépistage en termes de prévalence et de conséquences cliniques pour les enfants à naître. Il n'est pas précisé dans l'article si une thérapeutique particulière était proposée aux femmes dépistées positives, ni la présentation qui était faite aux répondantes sur les enjeux du dépistage. 96 % des femmes interrogées considéraient que le dépistage devrait être proposé aux femmes enceintes (50 % étaient « fortement convaincues »). 77 % des femmes ont indiqué qu'elles choisiraient le dépistage prénatal pour elles-mêmes (64 % des femmes qui ont été récemment enceintes et 81 % des femmes qui n'ont jamais été enceintes).

Neumann *et al.* (122) ont évalué la disposition à payer au sein d'un échantillon de 1 463 individus, aux États-Unis, pour l'accès à un test prédictif, même si aucun traitement n'était disponible, dans quatre contextes thérapeutiques (maladie d'Alzheimer, arthrite, cancer du sein et cancer de la prostate). Entre 70 % et 88 % des répondants ont déclaré souhaiter réaliser un tel test. Le résultat variait selon la pathologie (le souhait de réaliser le test était plus bas pour la maladie d'Alzheimer que pour les autres maladies), selon la prévalence de la pathologie et selon la sensibilité du test. La disposition à payer variait entre \$ 320 et \$ 622, selon les mêmes paramètres. Cette étude permet d'envisager l'efficacité du test, si celui-ci représente un coût inférieur aux dispositions à payer moyennes.

Beaudoin *et al.* (123) ont mené une étude auprès de 234 femmes enceintes au Canada. 74,4 % des femmes étaient favorables au dépistage du CMV. L'adhésion au dépistage était liée à la perception du niveau de risque et de la sévérité de l'infection CMV. 54 % des femmes ayant participé à l'étude ont accepté de réaliser le dépistage du CMV, 30 % l'ont décliné.

¹³ Ces enjeux sont évalués par ailleurs dans la présente évaluation.



Figure 8. *Flow chart* des résultats de la recherche documentaire sur les aspects éthiques

Nous avons relevé, dans la littérature, trois principales interrogations éthiques soulevées par la généralisation du dépistage du CMV chez la femme enceinte.

- (1) Dans quelle mesure la généralisation d'une nouvelle technique de dépistage prénatal et l'inclusion d'une nouvelle pathologie dépistée dans le cadre de la pratique de routine garantissent-elles l'autonomie décisionnelle de la femme enceinte, entendue comme la capacité à faire des choix au cours, mais aussi sur le cours de sa grossesse ?
- (2) Est-ce que le critère du consentement éclairé peut être rempli par le dépistage prénatal lorsque celui-ci fournit une information comportant une importante incertitude ? Quelle communication doit-elle être mise en place pour fournir un « savoir suffisant » compte tenu de cette incertitude ? Est-ce que l'extériorité et la neutralité du soignant par rapport à la prise de décision sur le cours de la grossesse peuvent être garanties par la communication d'une information incertaine lors du dépistage prénatal ?
- (3) Comment garantir le respect du principe de bienfaisance et de non-malfaisance du trio mère/enfant à naître/famille ? Plus précisément, comment protéger le bien-être psychologique de la femme enceinte et diminuer les conflits décisionnels dans les choix relatifs à la poursuite de la grossesse ?

5.9.1. Présentation analytique des arguments identifiés dans la littérature

La généralisation d'un dépistage (ou « routinisation ») met la femme enceinte devant un choix : celui de consentir ou non à un test supplémentaire dans le cadre de soins prénatals de routine. L'ajout de cet examen de dépistage doit être justifié par la bienfaisance apportée à la patiente et à l'enfant à naître et respecter l'autonomie décisionnelle de la patiente. Il doit favoriser le choix éclairé de poursuivre ou non la grossesse et permettre à la famille de préparer la venue d'un enfant porteur d'une potentielle affection.

5.9.1.1. Argument autour de la bienfaisance

La bienfaisance est entendue comme la capacité d'une intervention de santé à améliorer la santé et, plus largement, le bien-être de la personne à laquelle elle s'adresse. Ce principe vaut autant pour la personne à qui l'intervention s'adresse directement que pour l'ensemble des autres acteurs pouvant être affectés. On distinguera donc les enjeux en termes de bienfaisance pour l'enfant à naître, pour la femme enceinte et la famille en général.

Les enjeux en termes de bienfaisance soulevés par le dépistage du CMV sont documentés dans les sections 5.6 qui synthétisent les données disponibles sur l'efficacité du traitement (bénéfices de santé en termes de séquelles graves évitées grâce à la réduction de l'exposition au virus). Au-delà du traitement, des bénéfices de santé ont été mentionnés lors des auditions, notamment celle de l'expert externe de pédiatrie (annexe 14) et celle d'une partie prenante, en termes de dépistage précoce de la surdité ou d'autres troubles. Aucune donnée ne permet de mesurer l'impact d'un suivi rapproché.

Plusieurs auteurs (124, 125) soulignent l'incertitude autour de l'efficacité du traitement antiviral, accrue par la fenêtre très courte pour mettre en place le traitement de façon pertinente. Selon ces auteurs, « *early detection does not necessarily mean better care* ». Le principe de bienfaisance est remis en cause dans le contexte de la détection précoce d'une pathologie pour laquelle il n'existe pas de traitement dont la performance clinique a été démontrée (124, 125).

D'autres auteurs mentionnent le principe de bienfaisance lorsqu'ils évoquent le bénéfice qu'apporte l'information pour elle-même, lorsque la femme enceinte (et le couple) juge avoir fait le bon choix, en décidant de recourir à un traitement ou une intervention thérapeutique, de recevoir un accompagnement médical ou non médical, ou d'interrompre ou non la grossesse. Le principe de bienfaisance n'est pas ici mobilisé pour désigner un « bénéfice de santé », mais pour désigner la satisfaction, l'absence de regret ou de conflit décisionnel (126-128). Certains auteurs mobilisent la notion de « *meaningful reproductive choice* » pour désigner la satisfaction d'avoir pris la bonne décision sur la suite de la grossesse, grâce à l'examen de dépistage (129). Il est cependant possible que cet argument soit moins pertinent dans le contexte du dépistage du CMV qu'il peut l'être dans d'autres contextes de dépistage néonatal, compte tenu du fait que l'information apportée par le test s'exprime sous la forme probabiliste et difficilement appréhendable pour certaines femmes, comme décrit ci-dessous (cf. section sur les arguments autour du principe d'autonomie).

La réalisation du test, lorsqu'il est négatif, permet de sensibiliser les femmes à l'importance de la prévention (cf. 5.5).

5.9.1.2. Argument autour de la malfaisance

Certains auteurs (130) mentionnent les effets psychologiques indésirables que peut induire un résultat inquiétant apporté par l'examen de dépistage, notamment lorsque celui-ci n'a pas été préalablement compris par la femme enceinte (et l'autre parent), ce qui peut être un effet de la routinisation du dépistage (cf. *infra*). Il existerait un risque de malfaisance à partir du moment où le résultat d'un test, auquel la femme enceinte (et l'autre parent) a consenti de manière relativement inconséquente et inconsiderée, la(les) place face à une décision sur le cours de la grossesse et une prise en charge thérapeutique qu'elle(ils) n'avait(ent) pas anticipée. Pour les enfants pour qui l'infection est confirmée, mais qui ne présenteront finalement pas de séquelles, l'information donnée à ses parents pendant la grossesse pourrait avoir des effets sur le vécu de la grossesse et les représentations autour de l'enfant et de la parentalité.

Kater Kuipers (131) et Stapleton (129) mentionnent un risque de malfaisance, lié à une « trivialisation de l'avortement¹⁴ », si celui-ci a lieu en dehors d'un contexte de décisions thérapeutiques encadrées, dans le cadre du délai légal d'interruption de grossesse. Ce risque de malfaisance concerne à la fois le fœtus et les parents, il est accru dans un contexte d'incertitudes sur l'efficacité du traitement et l'impact du virus sur la survenue de séquelles graves. Pour les parents qui auraient décidé de réaliser un avortement ou une IMG, l'incertitude sur le niveau de séquelles pourra rester douloureuse. Ce risque de malfaisance est cependant à mettre en balance avec le risque de malfaisance induit par la naissance d'un enfant ayant un handicap lourd.

5.9.1.3. Arguments autour de l'autonomie

La majorité des discussions identifiées par la recherche documentaire porte sur le principe d'autonomie. Ce principe est habituellement respecté grâce au recueil du « consentement éclairé » du patient, garanti, comme le décrivent par exemple Chan *et al.* (124), Marteau *et al.* (132) et Yesilicinar *et al.* (133), grâce :

- à la mise à disposition de l'information la plus claire et complète possible sur l'intervention proposée ;
- à la mise en œuvre d'un processus actif de délibération avec des outils spécifiques d'aide à la décision ;
- à l'absence d'influence extérieure déterminante ;
- au fait que la décision est adéquate par rapport aux valeurs et aux préférences personnelles du patient.

Or, il apparaît que ces critères sont difficilement garantis dans le cadre du dépistage généralisé du CMV, en raison (1) des incertitudes qui entourent ce dépistage, (2) de la « routinisation » du dépistage qui peut effacer la convocation de réflexions et de préférences éthiques personnelles et enfin (3) de la situation particulière dans laquelle se trouve la femme enceinte.

(1) L'une des particularités du dépistage du CMV est l'incertitude qui entoure à la fois l'histoire naturelle de la maladie, la fiabilité des tests de dépistage et de diagnostic, l'efficacité du traitement antiviral et le risque de développement de séquelles graves affectant l'état de santé de l'enfant à naître. Ces incertitudes imposent aux soignants de prendre des précautions lorsqu'ils délivrent l'information sur les tests et sur les options thérapeutiques en cas de résultat positif.

En particulier, les soignants doivent s'assurer que la mère (et l'autre parent)¹⁵ a bien compris les paramètres de la décision qui s'expriment sous une forme probabiliste. Ils doivent transmettre une information qui est suffisante pour constituer une aide à la décision (134), c'est-à-dire trouver un juste milieu entre délivrer l'information la plus complète possible et, d'autre part, limiter l'information pour faciliter la décision, qui pourrait être complexifiée par une surcharge informationnelle dont le couple ou la femme ne savent quoi faire (135, 136).

La façon dont l'information est transmise doit donc nécessairement être individualisée (137, 138). Il faut mesurer, pour chaque femme (couple), la tolérance à l'anxiété, au stress, au doute, afin d'éviter un trop-plein informationnel contre-productif produisant un risque de conflit décisionnel à la suite du dépistage (132, 134, 138, 139). Il s'agit de centrer l'information sur le patient et non sur des considérations de santé publique. De telles précautions, potentiellement inégales en fonction

¹⁴ Les auteurs ne précisent pas ce qu'ils entendent par « trivialisation de l'avortement ».

¹⁵ La terminologie « la mère (et l'autre parent) » correspond aux termes habituellement employés par la HAS.

du contexte, supposent un temps d'écoute, de consolidation de la relation et de personnalisation du soin, mais aussi un temps de formation à la réflexion éthique chez le soignant.

Si l'information fournie sur le dépistage est la plus complète et exhaustive possible, qu'en est-il de l'information fournie par le test ? Plusieurs auteurs mentionnent la possible augmentation de l'incertitude produite par le résultat d'un test positif et la façon dont elle impacte le processus de décision sur la poursuite de la grossesse. Burton *et al.* (127) évoquent la notion de « *manufactured uncertainty*¹⁶ » pour désigner le fait que le test contribue davantage à créer de l'incertitude plutôt qu'à la résorber. La question qui se pose est de savoir si l'information délivrée par le dépistage est suffisante pour formuler une préférence et un choix sur la poursuite de la grossesse (125, 129, 131).

Biesecker *et al.* (130) soulignent que la réception d'information de type « probabiliste » dépend de l'état émotionnel et psychologique de la femme enceinte, en particulier lorsqu'il s'agit de se représenter un risque pour l'enfant à naître : le risque perçu est accru ou au contraire réduit, pour aider à trouver un sens et aider à prendre une décision. D'après plusieurs auteurs, le caractère « probabiliste » de l'information limite la capacité du soignant à garantir son « extériorité », sa « neutralité », son « ascèse normative » (140, 141) (HCSP 2023).

(2) Les enjeux éthiques soulevés par le dépistage prénatal du CMV peuvent être invisibilisés par la généralisation, ou « routinisation », de l'intervention, qui peut conduire la femme enceinte à déléguer son autonomie au soignant et au système de santé. Selon certains auteurs (130, 142-147) l'intégration d'une nouvelle technique de détection dans les pratiques de routine anténatales peut réduire la réflexion éthique personnelle et la convocation, par les patients, de préférences, d'arguments, de valeurs ou de croyances individuelles pour fonder leur décision. Elle suscite des réactions du type : « c'est juste une prise de sang » (routine) ; ou encore : « si on me le propose, c'est que c'est bon pour moi et pour l'enfant à naître » (confiance dans le soignant et dans le système de soin), sans mesurer les implications à venir sur les interventions thérapeutiques ou sur les choix qui devront être effectués en cas de résultat positif. Cela peut également réduire la demande d'une information complète et fiable avant d'avoir recours au test de dépistage. La dimension « active » du processus de décision est réduite par la routinisation. Ainsi, la femme (et l'autre parent) peut consentir à la réalisation du test de dépistage sans avoir compris les conséquences et les implications du dépistage sur les choix que cela entraîne, en particulier sur le maintien ou l'interruption de la grossesse. Si, en théorie, l'ajout de la détection d'une nouvelle pathologie à la pratique de routine accroît formellement le champ des possibles et l'information disponible pour la femme, la pertinence de cette information n'est pas garantie, dès lors que le processus de décision ne permet pas à la femme enceinte de convoquer activement cette information et ses préférences éthiques personnelles relatives au test prénatal. Un choix supplémentaire ne garantit pas une meilleure prise de décision, plus autonome et plus satisfaisante.

(3) Plusieurs auteurs (139, 148) mentionnent que la femme enceinte peut ressentir des pressions normatives et affectives importantes en raison de son inscription dans un réseau de relations qui produisent des obligations et des contraintes, susceptibles d'influencer la prise de décision de se soumettre au dépistage. Des facteurs infrarationnels, émotionnels et psychologiques sont susceptibles d'influencer le processus de décision. Dans ces circonstances, les conditions permettant une décision autonome rationnelle ne sont pas remplies.

¹⁶ Les auteurs ne précisent pas ce qu'ils entendent par « trivialisation de l'avortement ».

Plus généralement, la mise à disposition de nouvelles technologies est susceptible d'influencer la perception sociale et médicale, ainsi que les valeurs autour de la vie fœtale, en particulier lorsqu'il s'agit de la détection d'une anomalie pouvant entraîner un handicap. Sur le plan relationnel et normatif, une possibilité technique et médicale devient facilement une norme. La décision d'avoir recours au dépistage peut varier selon les pressions issues du milieu social, de la famille, des professionnels de santé. La routinisation d'une technologie nouvelle de dépistage n'est donc pas neutre (141, 149, 150). La ligne, qui sépare l'affirmation d'une possibilité technique (« vous pouvez ») à celle d'une norme ou d'un devoir (« vous devez »), est donc en général assez floue dans le cadre de la généralisation d'un dépistage prénatal. Le contexte qui environne les tests prénataux fait de la possibilité un devoir, une norme, voire une responsabilité.

Plusieurs auteurs interrogent cet idéal de rationalité dans le contexte de choix prénataux et d'extériorité du soignant : ils évoquent alors la notion d'autonomie dite « relationnelle » (151). Ces auteurs proposent de considérer que la femme enceinte, comme tout individu en général, appartient à un collectif, à la fois dans la relation de soins et dans la relation à des normes, dont il n'est pas possible de s'extraire. Plus encore, les femmes enceintes occupent un rôle majeur dans l'organisation du paysage normatif dans lequel évolue ce collectif. Elles y jouent le rôle de « pionnières morales » (152), i.e. elles définissent les normes (valeur de la vie, et en particulier de la vie fœtale, valeur de la normalité, du handicap) et déterminent l'acceptabilité de nouvelles technologies (141, 147). Cet argument contredit l'idée selon laquelle le principe d'autonomie ne serait pas respecté dans le contexte de choix prénatal, en raison de l'influence de l'entourage ou d'influences sociales en général.

5.9.1.4. Présentation des principaux conflits

Conflit de pondération entre les principes de bienfaisance et non-malfaisance

Le dépistage généralisé du CMV pourrait être justifié au nom du principe de bienfaisance, dans la mesure où il permettrait une meilleure prise en charge de la femme enceinte et de l'enfant à naître en cas de résultat positif : traitement par valaciclovir, accompagnement médical et psychologique de la grossesse et, dans certaines situations exceptionnelles, une réflexion éthique et médicale encadrée sur les options possibles, y compris l'interruption médicale de grossesse, lorsque les conditions légales sont réunies.

Le principe de non-malfaisance, pour les parents et l'enfant à naître, s'exerce *a contrario* en défaveur du dépistage systématique généralisé du CMV, en raison du nombre de faux positifs qui pourrait être élevé (diagnostics positifs de CMV pour lesquels il n'y aurait pas d'infection confirmée), qui sont susceptibles d'avoir un impact sur le vécu de la grossesse par la femme enceinte (et l'autre parent), sur les décisions prises sur la poursuite de la grossesse lorsque le résultat du test est délivré avant la date légale d'IVG et sur la survenue de fausses couches à la suite d'une amniocentèse.

L'incertitude qui entoure l'efficacité du traitement accroît le désaccord éthique. En effet, en l'absence de données scientifiques probantes, la pondération entre le principe de bienfaisance et de non-malfaisance repose sur des croyances qui varient selon le contexte culturel et l'expérience de chacun. La pondération entre ces deux principes est également influencée par l'expérience clinique des acteurs. Certains acteurs, spécialisés dans le suivi de grossesses pathologiques et d'enfants ayant des pathologies lourdes, peuvent accorder plus de poids au principe de bienfaisance, même si la portée de ce principe dans le contexte particulier du dépistage du CMV est affaiblie par la rareté de la condition et l'incertitude sur l'efficacité du traitement. D'autres acteurs, plus éloignés de ces contextes de soins spécialisés et habitués à adopter une perspective de santé publique, accordent plus d'importance au nombre de résultats « faux positifs » et à leur impact en termes de malfaisance pour les parents et

l'enfant à naître. Des croyances religieuses peuvent impacter la façon dont est appréhendée l'éventualité d'interruption volontaire de grossesse. Enfin, les représentations autour du handicap que peut induire le CMV peuvent influencer la valeur accordée à sa prévention.

La réduction de l'incertitude sur l'efficacité du traitement permettrait de résoudre ces désaccords, en réduisant le poids des croyances et l'impact des expériences personnelles sur la formation de ces croyances.

Conflit de spécification autour de l'autonomie

Selon l'interprétation (ou spécification) du principe d'autonomie, celui-ci est plus ou moins respecté dans le contexte de la généralisation du dépistage du CMV. Trois principales interprétations du principe d'autonomie sont considérées dans les discussions :

- **une interprétation souple de l'autonomie**, qui suppose que l'individu agit de façon autonome, à partir du moment où il ne subit aucune coercition (que l'on pourrait qualifier de libertarienne). L'autonomie des femmes enceintes est donc renforcée par la généralisation du dépistage du CMV grâce à la mise à disposition d'un test qui accroît l'information sur les risques et qui étend l'éventail de choix pour la femme enceinte (et l'autre parent) ;
- **une interprétation stricte et exigeante de l'autonomie**, fondée sur une conception kantienne, qui suppose que l'individu agit de façon autonome, lorsqu'il prend ses décisions de façon éclairée et rationnelle, libéré de toute influence extérieure, en adéquation avec ses valeurs et ses préférences personnelles, au terme d'une délibération active. L'autonomie, ainsi définie, est difficilement garantie dans le contexte du CMV, en raison de l'état psychologique et affectif de la femme enceinte, de l'influence que sont susceptibles d'exercer son entourage et les normes sociales qui l'environnent, ainsi que de la difficulté d'appréhender une information de type « probabiliste » ;
- **une interprétation intermédiaire de l'autonomie**, qui admet que l'individu est enserré dans un collectif qui influence ses valeurs et ses décisions, mais dont il participe à définir l'horizon normatif¹⁷. Cette interprétation remet en cause la définition précédente de l'autonomie et conduit à porter un avis plus nuancé sur la capacité des femmes enceintes à décider de façon autonome à faire un test de dépistage du CMV. Cette interprétation « intermédiaire » de l'autonomie conduit à trois conclusions au vu des caractéristiques du dépistage CMV :
 - l'ajout d'une nouvelle technique de dépistage en soins de routine prénatals n'accroît pas nécessairement l'autonomie, contrairement à ce que prétend l'autonomie libertarienne ;
 - l'idéal kantien de la prise de décision autonome et éclairée présente certaines limites, puisque la femme enceinte est prise dans un tissu de relations exerçant de fortes pressions sur la prise de décision, étant donné que celle-ci ne concerne pas uniquement sa propre santé ;
 - en situation d'incertitude, l'influence extérieure du soignant et du système de soins, qui est nécessaire et légitime, ne doit pas freiner la capacité des femmes enceintes à formuler une préférence de façon autonome.

¹⁷ Ces auteurs utilisent le terme d'« autonomie relationnelle » pour désigner cette conception particulière de l'autonomie. Pour une présentation de ces discussions théoriques (Ricard, L. (2013)) (153). L'autonomie relationnelle : un nouveau fondement pour les théories de la justice.

5.9.2. Présentation synthétique des arguments identifiés dans la littérature

Le Tableau 17 ci-dessous recense l'ensemble des arguments éthiques émis par les acteurs, identifiés au moyen de la revue de littérature, et classés en fonction des quatre principes éthiques de bienfaisance, de non-malfaisance, d'autonomie et de justice.

Tableau 17. Arguments éthiques identifiés dans la littérature

Type d'argument	Principe(s)	Sources
« Just a blood test » : absence de posture active de réflexion éthique par la routinisation, en raison de phénomène de « routine » et d'une « confiance » dans le système de soins (ex. : « si on me le propose, c'est que c'est dans mon intérêt »). Le consentement au test n'est pas suffisant pour garantir le respect de l'autonomie, car le consentement est passif ; la patiente ne prend pas conscience des conséquences, notamment en matière de décision à venir, que cela implique.	Autonomie	Zindler (142) ; Santhalati (143) ; Van der Berg (146) ; Press (145) ; Biesecker (130) ; Armstrong (147)
Approche santé publique vs approche centrée sur la patiente. Dispositif de consentement éclairé pour permettre un choix rationnel comme solution face au risque d'effacement du processus de décision autonome dans la pratique de routine. Critères = (1) information pré-test suffisante ; (2) processus actif de prise de décision ; (3) adéquation aux valeurs et à l'attitude face au test.	Autonomie	Lewis (154) ; Marteau (155) ; Stapleton (129) ; Chan (124) ; Zindler (142) ; Yesilcinar (133)
« Vous pouvez/vous devez ». De nouvelles technologies informent la perception sociale et médicale de la valeur de la vie fœtale et de la normalité. Réciproquement, une possibilité technique et médicale devient une norme. L'idéal du choix rationnel et de l'extériorité du soignant invisibilise le rôle normatif joué par une nouvelle technologie.	Autonomie	Stephenson (141) ; Seawilleklein (151) ; Vassy (149) ; Nakàu (150)
Les femmes enceintes comme « pionnières morales » : dualité de la position des femmes (autonomie décisionnelle/participation à un collectif), les femmes jouent un rôle de définition des normes (valeur de la vie, normalité, handicap) et de l'acceptabilité d'une nouvelle technologie.	Autonomie	Williams (152) ; Stephenson (141)
« Manufactured uncertainty ». Créer de l'incertitude plutôt que la résorber : limites de l'information probabiliste, qui est reçue différemment en fonction de biais émotionnels et psychologiques.	Autonomie et bienfaisance	Burton (127) ; HCSP (13)
Comment délivrer un « savoir suffisant » pour garantir un consentement éclairé dans le cas d'une information probabiliste et incertaine ? Comment identifier les informations dont l'individu a besoin pour prendre une décision adéquate par rapport à ses préférences, notamment en contexte prénatal ? Variabilité individuelle de la demande d'information, de la façon de gérer le risque, de gérer le stress. Besoins et préférences informationnels vs information maximale. L'information « à tout prix » pouvant entraîner un excès de certitude ou d'incertitude qui informe le choix du patient et peut entraîner des conflits décisionnels post-test.	Autonomie et bienfaisance	Farrel (135) ; Han (136) ; Lawson (139) ; Schwartz (134) ; Potter (137) ; Choennen (138) ; Marteau (132)

Type d'argument	Principe(s)	Sources
Normativité et non-extériorité du soignant dans la délivrance d'une information probabiliste. La délivrance non directive est-elle souhaitable, et est-elle possible, dans le cadre de la communication d'un risque probable ? Le soignant peut-il maintenir son extériorité, sa neutralité, son « ascèse » normative ?	Autonomie et bienfaisance	Williams (140) ; Stephen-son (141) ; HCSP (13)
Difficulté de passer du risque populationnel et de la « pensée du risque » à la communication d'une information suffisante et aidant à la décision sur le plan individuel.	Autonomie et bienfaisance	Seawilleklein (151) ; Armstrong (147)
L'information apportée par le dépistage doit être suffisamment discriminante pour que son interprétation aboutisse au geste clinique ou à l'arrêt des investigations en cas de résultat rassurant.	Bienfaisance	HCSP (13)
Le dépistage prénatal doit permettre à la femme enceinte de faire un choix reproductif autonome.	Autonomie et bienfaisance	Stapelto (129) ; Murray (125) ; Kater Kuipers (131)
Les préférences reproductives et repères normatifs propres à la femme enceinte sur le devenir d'un enfant porteur de handicap informent la décision de se soumettre au test.	Autonomie	Garcia (156) ; Garcia (157) ; Yesilcinar (133)
Le soignant et l'ensemble du système de soins doivent soutenir et respecter le choix de la femme/du couple, depuis la décision de se soumettre ou non au test jusqu'à la décision reproductive en cas de résultat positif à une anomalie fœtale.	Autonomie et bienfaisance	Murray (125) ; Kater Kuipers (131)
« <i>Early detection does not necessarily mean better care</i> » : remet en cause le fait que le dépistage précoce permet en soi d'apporter des bénéfices de santé pour le patient.	Non-malfaisance et bienfaisance	Chan (124) ; Murray (125)
Notion de « <i>meaningful reproductive choice</i> » comme critère de la qualité et de la quantité d'informations satisfaisantes délivrées par le test prénatal.	Non-malfaisance et bienfaisance	Stapleton (129) ; Gaille (126) ; Burton (127) ; Braetschi (128)
Risque de « trivialisation de l'avortement »	Non-malfaisance	Kater Kuipers (131) ; Stapleton (129)

Conclusion

L'analyse des enjeux éthiques soulevés par le dépistage systématique du CMV a permis d'identifier deux principaux conflits éthiques : le premier conflit éthique est causé par l'existence d'un dilemme entre les principes de bienfaisance et de non-malfaisance, pour l'enfant à naître, la femme enceinte et leur famille ; le second conflit éthique est lié à la difficulté de garantir le respect du principe d'autonomie. Ces deux conflits éthiques sont accrus ou au contraire réduits selon l'évaluation qui est faite de l'efficacité de traitements permettant de réduire le risque de transmission prénatal du CMV :

- la disponibilité d'un traitement efficace accroît la justification du dépistage au nom du principe de bienfaisance, grâce à la diminution des séquelles pour les enfants à naître, même si cela implique des risques en termes de malfaisance. De même, la disponibilité d'un traitement efficace simplifie l'information à donner aux femmes sur les enjeux liés au dépistage et donc le recueil d'un consentement éclairé ;

- l'absence de traitement efficace, au contraire, limite la possibilité de justifier les risques induits par le dépistage du CMV en termes de malfaisance. Elle complexifie par ailleurs l'information à donner aux femmes et limite la capacité à obtenir un consentement éclairé.

5.10. Points de vue des parties prenantes, d'institutions et avis des professionnels sollicités

La commission évaluation économique et santé publique (CEESP) a sollicité des experts de divers domaines intervenant dans la prise en charge du CMV, ainsi que des institutions et des parties prenantes, afin de recueillir leurs contributions.

5.10.1. Contributions des institutions sollicitées

Les institutions sollicitées sont au nombre de quatre : l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament), le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes), l'ABM (Agence de biomédecine) et le HCSP (Haut Conseil de santé publique).

5.10.1.1. Le HCSP

La contribution du HCSP a été de nature consultative en complément de la publication de leur rapport en 2023 (13). Les conclusions du HCSP sont synthétisées ci-dessous :

- aucun critère de l'OMS/HAS nécessaire pour recommander un dépistage n'a été rempli en ce qui concerne le dépistage du CMV chez la femme enceinte. Le GT a voté à l'unanimité sur chacun des critères OMS/HAS (à l'exception des performances de la sérologie) ;
- l'analyse de la performance des tests de dépistage met en évidence une imprécision des résultats sérologiques, avec un taux élevé de faux positifs. L'interprétation des résultats est complexe, notamment en raison de l'existence de zones grises dans les résultats de la sérologie et de résultats intermédiaires pour les tests d'avidité ;
- la faiblesse méthodologique des études évaluant le traitement par le valaciclovir ne permet pas de conclure à l'efficacité de ce traitement dans la prévention de la transmission verticale du CMV.

5.10.1.2. L'ABM

Cette contribution s'inscrit dans le contexte où l'ABM avait attiré l'attention du HCSP à la suite de la publication de son rapport, en raison de divergences mineures sur certaines interprétations de données que l'agence avait fournies au HCSP. Il ressort de la contribution de l'ABM que la majorité des propositions formulées par l'ABM ont été prises en compte par le HCSP. Les différentes observations de l'ABM n'ont pas été de nature à modifier les conclusions finales du rapport du HCSP.

L'ABM a aussi profité des échanges pour proposer des reformulations de la description du cadre juridique, des différents parcours de soins ou du fonctionnement des CPDPN (centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal).

5.10.1.3. L'ANSM

L'ANSM a été sollicitée pour une contribution écrite concernant les aspects de sécurité et de pharmacovigilance sur l'usage du valaciclovir dans le traitement des infections à CMV au cours de la grossesse. Les principales observations de l'ANSM sont listées ci-dessous.

- Au 21 octobre 2024, aucun signal de sécurité lors de l'usage du valaciclovir au cours de la grossesse n'a été enregistré.

- Un seul essai clinique a été autorisé : « Traitement prénatal de l'infection congénitale à cytomégalovirus par le letermovir randomisé contre le valaciclovir – CYMEVAL III » (n° EudraCT 2020-002924-35) ». Un autre essai clinique a été identifié dans la base internationale *International clinical trials registry platform*, intitulé « *Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir in the prevention of transmission and treatment of intrauterine infection in pregnant women with primary cytomegalovirus infection depending on the used drug dose – the first Polish non-commercial non-inferiority clinical trial* » (n° CTIS2023-508643-46-00), qui a débuté le 02/08/2024 et est en phase de recrutement au 21 octobre 2024.
- Aucune procédure de modification ou de demande d'extension d'indication d'AMM (procédure nationale, de reconnaissance mutuelle ou décentralisée), pour le traitement de l'infection à CMV par valaciclovir au cours de la grossesse, n'est en cours ou prévue par le/les laboratoire(s) titulaire(s) de l'AMM, et n'a été répertoriée par l'ANSM. Pour rappel, l'AMM du valaciclovir ne prévoit pas le traitement de l'infection congénitale à CMV au cours de la grossesse, et le valaciclovir n'est pas admissible aux autorisations d'accès compassionnel (AAC) qui ne concernent que les médicaments non autorisés et non disponibles en France (158).

Dans un second temps, la HAS a sollicité l'ANSM afin qu'elle se prononce sur la possibilité d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC). La réponse de l'ANSM est présentée et résumée ci-dessous.

Synthèse des éléments soulignés par l'ANSM :

- le CMV est un problème important de santé publique car pouvant entraîner la mort *in utero* ou des atteintes particulièrement péjoratives pour l'enfant à naître, comme la surdité ;
- le niveau de démonstration clinique, sous-tendant l'utilisation du valaciclovir à forte dose dans le traitement des femmes enceintes pour prévenir l'infection congénitale, présente des limites ;
- la plausibilité d'un impact favorable par le biais de l'obtention d'une réduction de la transmission verticale est admise ;
- l'exigence d'une démonstration objective robuste et les difficultés de réalisation d'une étude d'impact à long terme chez le nouveau-né, dont la mère a reçu du valaciclovir pendant sa grossesse, soulèvent des problèmes de faisabilité en pratique. La plausibilité d'un impact favorable pour l'enfant à naître est d'autant plus difficile à questionner que les données de sécurité sur l'utilisation du valaciclovir pendant la grossesse ne montrent pas de signal d'effet indésirable même à fortes doses (CRAT – ANSM) ;
- un avis d'un groupe d'experts, favorables à l'utilisation du valaciclovir (désigné par l'ANSM comme conférence de consensus), a été publié en 2024 et a conclu à l'efficacité du valaciclovir (16) (incluant des référents nationaux). Ces experts proviennent de plusieurs pays : Israël, France, Grèce, Italie, Espagne, Portugal, Pays-Bas, Royaume-Uni et Belgique. Cette publication a été rapportée dans le rapport de la HAS.

Réponses de l'ANSM aux questions posées par la HAS

- **Avez-vous reçu un ou des signalement(s) d'une pratique de prescription du valaciclovir tel que prévu par l'article R. 5121-76-2 du Code de la santé publique, en vue de l'analyse par l'ANSM de l'opportunité d'établir un cadre de prescription compassionnelle (CPC) pour l'indication considérée (traitement de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte) ?**

À ce jour, nous n'avons pas reçu de signalement tel que prévu à l'article R. 5121-76-1 du Code de la santé publique concernant le traitement de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte par valaciclovir.

- **Avez-vous déjà envisagé d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle pour cette indication en application de l'article R. 5121-76-3, et si votre évaluation est prévue, en cours ou abandonnée, et le cas échéant pourriez-vous en préciser les raisons ?**

L'ANSM n'a pas envisagé à ce jour l'élaboration d'un CPC pour le traitement de l'infection à cytomégalo-virus chez la femme enceinte.

- **Considérez-vous que les données disponibles, dont les plus récentes sont indiquées en annexe, semblent suffisantes pour que l'ANSM puisse instruire l'élaboration d'un cadre de prescription compassionnelle pour le valaciclovir (en vue d'encadrer l'usage hors AMM du valaciclovir dans l'indication d'une infection à cytomégalo-virus chez la femme enceinte) ?**

L'établissement d'un CPC pourrait être considéré sur la base de recommandations scientifiques permettant de statuer sur un B/R présumé. Or à ce jour, elles apparaissent divergentes sur le plan national et européen (incluant des référents français). À noter par ailleurs, comme précédemment évoqué, l'absence de signalements reçus par mes services d'un usage hors AMM dans cette indication.

- **L'étude PHRC CYMEVAL III (essai randomisé comparant le traitement prénatal par letermovir *versus* valaciclovir de l'infection fœtale modérément symptomatique à cytomégalo-virus, n° EudraCT 2020-002924-35) pourrait-elle, selon vous, avoir une incidence sur l'établissement d'un cadre de prescription compassionnelle pour le valaciclovir ?**

De façon générale, il est à souligner qu'il ne peut être élaboré de CPC pour un médicament dans une indication thérapeutique lorsque ce médicament fait l'objet d'une RIPH (recherche impliquant la personne humaine) à des fins commerciales dans cette même indication.

Dans le cas présent, sur le plan strictement réglementaire et sans se prononcer sur la nature des données, le fait que cet essai clinique soit en cours ne serait pas de nature à interférer sur l'éventuelle élaboration d'un CPC dans la mesure où il s'agit d'un essai académique.

5.10.1.4. Le CRAT

Le centre de référence des agents tératogènes (CRAT) a été sollicité par la HAS afin d'obtenir des précisions sur les effets potentiellement néfastes du valaciclovir dans son usage contre le CMV pendant la grossesse. Le CRAT a précisé que l'usage du valaciclovir à dose élevée, dans la prophylaxie du CMV, était susceptible d'augmenter la fréquence des effets indésirables, notamment les atteintes rénales (insuffisance rénale aiguë) nécessitant une surveillance étroite de la fonction rénale et un apport hydrique adéquat tout au long du traitement. En outre, aucun effet malformatif, fœtal et/ou néonatal particulier, attribuable au valaciclovir à la dose de 8 g/jour n'a été observé à ce jour sur un nombre conséquent de grossesses traitées (n = 970 grossesses). Le CRAT conclut que le bénéfice attendu du traitement par valaciclovir a largement prévalu sur la question des risques éventuels du traitement, qui ne font plus l'objet d'une préoccupation pour la femme enceinte à la lumière de l'expérience acquise.

Conclusion

La sollicitation des institutionnels permet de conclure qu'aucun signal de sécurité n'a été observé au moment des rendus concernant l'usage du valaciclovir pour infection par le CMV au cours de la grossesse.

Un essai impliquant le valaciclovir est en cours en France et un autre en Pologne.

L'usage du valaciclovir au cours de la grossesse en cas d'infection par le CMV se fait en 2025 hors AMM dans cette indication.

Aucune procédure de modification ou de demande d'élargissement d'indication de l'AMM (procédures nationales, de reconnaissance mutuelle ou décentralisées) n'est en cours ou prévue par le/les laboratoire(s) titulaire(s) de l'AMM pour le valaciclovir et n'a été répertoriée par l'ANSM.

Un cadre de prescription compassionnelle (CPC) est envisageable pour le valaciclovir dans l'indication d'une prévention de la transmission verticale du CMV selon l'ANSM, mais aucun cadre de prescription compassionnelle n'est envisagé à la date du 23/04/2025.

5.10.2. Expertises externes

Deux experts (un pédiatre et un gynécologue-obstétricien) ont été auditionnés par la CEESP (annexe 13).

L'expert de pédiatrie

L'expert auditionné plaide pour un dépistage systématique du CMV en début de grossesse afin d'informer au mieux les femmes enceintes, de mettre en place des mesures préventives efficaces et d'assurer un suivi médical approprié permettant de réduire les risques et les séquelles liées à l'infection CMV. Il justifie son positionnement sur les différents arguments ci-dessous :

- la prévalence des infections CMV et l'impact de ces infections sur le fœtus : l'infection par le CMV est fréquente avec des conséquences potentiellement graves pour le fœtus et le nouveau-né, notamment la surdité, la chorioretinite, la prématurité et le retard de croissance. L'expert souligne que les séquelles modérées à sévères sont fréquentes parmi les enfants symptomatiques et asymptomatiques à la naissance ;
- la comparaison avec d'autres infections néonatales : l'expert met en parallèle le dépistage du CMV avec celui de la toxoplasmose et de la rubéole, deux infections systématiquement dépistées malgré une prévalence et un coût de dépistage similaires. Il plaide pour une intégration du dépistage du CMV pour mieux informer et protéger les femmes enceintes ;
- l'efficacité des mesures préventives : l'expert considère que les mesures d'hygiène préventive pourraient réduire le risque de transmission verticale du CMV pendant la grossesse. Un dépistage systématique permettrait de sensibiliser les femmes enceintes aux mesures préventives dès le début de la grossesse ;
- le suivi et la surveillance : l'expert considère que le dépistage permettrait un suivi plus attentif des grossesses à risque, avec des échographies et des examens complémentaires pour détecter les signes d'infection et les complications potentielles. Il mentionne que la charge virale est un indicateur pronostique important et que le suivi des enfants infectés pourrait améliorer leur prise en charge.

En conclusion : l'expert de pédiatrie interrogé plaide pour l'intégration du dépistage systématique du CMV dans les consultations prénatales, en soulignant les bénéfices en termes de prévention, d'information et de réduction des risques. Il a également abordé les essais de traitement prénatal par le valaciclovir, tout en mettant en garde contre les incertitudes sur sa toxicité à long terme.

L'expert de gynécologie obstétrique

L'expert interrogé souligne l'importance du dépistage du CMV pendant la grossesse et mentionne les arguments listés ci-dessous.

- La prévalence de l'infection congénitale à CMV : elle est stable depuis soixante ans.
- L'impact de l'infection à CMV : le CMV est la première cause de handicap neurosensoriel chez l'enfant, en dehors des maladies génétiques. L'infection maternelle au premier trimestre de la grossesse est associée à un risque de séquelles de 40 % pour le fœtus.
- La majorité des infections congénitales sont dues à des primo-infections. Le dépistage permettrait de mieux informer les femmes enceintes sur leur risque et de mettre en place des mesures préventives.
- Plusieurs pays ont adopté le dépistage systématique : l'Italie, la Grèce et deux tiers des *Länder* allemands proposent le dépistage systématique du CMV en début de grossesse selon l'expert. Le Danemark envisagerait également de passer au dépistage systématique.
- Les tests de dépistage : le dépistage sérologique est recommandé au premier trimestre, avec une deuxième sérologie à 16 semaines de gestation pour confirmer le statut. Le test d'avidité des IgG permet de déterminer si l'infection est récente (PIM).
- La prévention et le traitement : la prévention primaire par des mesures d'hygiène est efficace mais difficile à mettre en œuvre. Le traitement par valaciclovir est proposé pour réduire le risque de transmission verticale et les séquelles. L'expert mentionne plusieurs études, dont une étude israélienne (Shahar-Nissan *et al.* (1)) et des cohortes françaises, qui montrent une réduction significative du risque de transmission verticale du CMV et des séquelles grâce au traitement par valaciclovir. Il souligne que, plus tôt le traitement est commencé par rapport à l'infection maternelle, plus l'impact sur la réduction du risque de transmission verticale est important. Il insiste sur l'importance de l'hydratation de la mère pour éviter les coliques néphrétiques dues à la cristallisation de l'aciclovir dans les urines.
- Le suivi et la prise en charge : en cas d'infection confirmée, une surveillance échographique et une IRM sont nécessaires. L'expert précise que l'amniocentèse permet de diagnostiquer l'infection fœtale avec certitude.
- Les critiques et les divergences : l'expert critique le rapport du HCSP pour avoir minimisé l'importance du problème et remis en question la performance de la sérologie CMV. Il souligne que le dépistage systématique permettrait de réduire les interruptions de grossesse pour lésions sévères. Il critique le rapport du HCSP pour avoir minimisé l'efficacité du valaciclovir en écartant certaines études. Il estime que le HCSP n'a pas suffisamment pris en compte les données existantes et les avis des experts.

En conclusion, l'expert de gynécologie-obstétrique plaide pour un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse afin de mieux informer les femmes et leur offrir une prise en charge adaptée.

5.10.3. Contributions des parties prenantes

Des parties prenantes (associations d'usagers, conseil national professionnel, autres types d'associations) ont été sollicitées afin de préciser leur position sur différents aspects de l'infection à CMV. Au total, 1 CNP (maladies infectieuses et tropicales), 3 associations d'usagers et 1 fondation ont été soit entendus lors d'auditions ou ont fourni une contribution écrite.

5.10.3.1. Pour le CNP-MIT/SPLIF

Les éléments d'information colligés lors de l'audition du CNP-MIT/SPLIF sont rapportés ci-après.

- **Traitement par les immunoglobulines** : la représentante du CNP a précisé que l'utilisation des immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV n'avait pas montré d'efficacité probante dans la prévention de la transmission verticale du virus et pourrait même être associée à des complications maternelles.
- **Traitement par le valganciclovir** : elle a souligné que le valganciclovir est un antiviral puissant contre le CMV, avec un bon passage transplacentaire, mais que son utilisation doit être soigneusement pesée en raison des risques de toxicité sur les cellules de la spermatogenèse fœtale et de sa carcinogénicité associée.
- **Traitement par le valaciclovir** (prodrogue de l'aciclovir) : l'audition a mis en avant l'usage du valaciclovir à une posologie élevée fractionnée dans la journée (8 g/jour en 2 ou 4 prises) dans le cadre des infections primaires (PIM) périconceptionnelles, en particulier au premier trimestre de la grossesse. L'étude de Shahar-Nissan *et al.*, 2020 (1) a été présentée comme la plus solide à ce jour par l'intervenante, montrant que le valaciclovir peut significativement réduire la transmission verticale du CMV, avec une réduction de 70 % du risque de transmission verticale dans les cas d'infection primaire au premier trimestre. Une méta-analyse coordonnée par l'équipe du Pr Ville à Paris, dont la méthodologie a été jugée solide par l'intervenante (données individuelles), a fourni des preuves robustes de l'efficacité du valaciclovir dans la réduction de la transmission du CMV de la mère à l'enfant, renforçant ainsi son utilisation dans le traitement des infections maternelles. Des études plus récentes, notamment une étude italienne, ont montré également l'efficacité du valaciclovir dans la réduction des infections fœtales et des complications associées. Ces données italiennes en vie réelle montrent une réduction significative des interruptions de grossesse liées à des infections fœtales. L'intervenante a discuté des bénéfices et des risques associés de l'utilisation du valaciclovir dans ce contexte.
- **Sécurité et innocuité** : les données sur l'innocuité des antiviraux comme l'aciclovir et le ganciclovir et le valganciclovir sont rapportées par la représentante du CNP, avec des rapports d'anomalies congénitales ne montrant pas de fréquence plus élevée par rapport à d'autres traitements. Les rapports proviennent principalement d'Amérique du Nord et d'Europe, et ont été jugés par l'intervenante comme étant de bonne qualité lorsqu'ils proviennent de professionnels de santé. La nécessité d'une surveillance des effets secondaires à long terme chez le fœtus a été soulignée.
- **Perception des infectiologues** : il est mentionné par l'intervenante que la communauté des infectiologues commence à reconnaître les bénéfices du valaciclovir, bien qu'il puisse encore y avoir des divergences d'opinion sur le rapport bénéfice/risque.
- **Effets indésirables et précautions** : les effets indésirables potentiels, tels que la thrombopénie et l'insuffisance rénale aiguë liée à la cristallisation de l'aciclovir, sont également discutés, soulignant l'importance de la surveillance lors de l'administration de posologies élevées.

Le CNP-MIT a également répondu à une sollicitation de la HAS en fournissant une contribution écrite résumant la position du CNP-MIT sur l'efficacité du valaciclovir (annexe 12). Une synthèse de cette contribution est présentée dans la conclusion ci-dessous.

Conclusion

Le CNP-MIT conclut que, malgré les incertitudes persistantes (effets à long terme de l'exposition fœtale au CMV), toutes les études convergent pour confirmer la réduction des infections congénitales et des interruptions médicales de grossesse pour infection à CMV. Le CNP indique qu'il est raisonnable de proposer le valaciclovir aux femmes enceintes en cas de primo-infection à CMV au premier trimestre de grossesse, en les informant des incertitudes persistantes.

Des études supplémentaires, avec des méthodes robustes et des échantillons de population plus larges, sont indispensables pour confirmer l'efficacité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du CMV et évaluer son effet sur la réduction des séquelles et des effets à long terme.

5.10.3.2. La Fondation pour l'audition

La Fondation pour l'audition¹⁸ a été auditionnée en décembre 2024 et était représentée par son directeur général et sa directrice des affaires scientifiques. La fondation rappelle qu'en 2024, le CMV n'est pas systématiquement dépisté chez les femmes enceintes, contrairement à d'autres infections dépistées en début de grossesse. Elle plaide pour un dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes et une meilleure information sur les gestes barrières en se basant sur les arguments suivants :

- le dépistage et le traitement par le valaciclovir sont plus efficaces et économiquement avantageux par rapport aux pratiques actuelles. Le dépistage permettrait de réduire les infections et les séquelles associées ;
- le dépistage du CMV est systématique en Italie et est ciblé en Australie et au Canada. Il n'est pas recommandé au Royaume-Uni.

Conclusion

La Fondation pour l'audition est en faveur d'un dépistage systématique du CMV en France afin, notamment, de mieux informer les femmes enceintes et de réduire les risques de transmission du CMV et de séquelles.

5.10.3.3. Les associations d'usagers

Des associations (n = 9) d'usagers du système de soins ont été sollicitées comme parties prenantes à partir d'un questionnaire, afin d'exposer leur point de vue sur l'opportunité d'un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse. Au total, trois associations sur les neuf sollicitées ont répondu au questionnaire : deux sont des associations exclusivement impliquées dans les actions contre le CMV, la 3^e s'intéresse à toutes les questions relatives à la grossesse (de la naissance aux premiers jours de la vie). Le questionnaire a invité les parties prenantes à exposer leur point de vue sur les trois points suivants :

¹⁸ La Fondation pour l'audition a été créée par la famille Bettencourt-Meyers afin d'accélérer la recherche scientifique et médicale sur l'audition, d'accompagner les publics sourds ou malentendants à différents âges de la vie et de sensibiliser et prévenir les risques de perte d'audition.

- l'applicabilité, les avantages et les inconvénients des mesures hygiéno-diététiques pour prévenir l'infection à CMV au cours de la grossesse ;
- un scénario qui consisterait à la mise en place d'un dépistage systématique du CMV chez toutes les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse, avec ses implications en termes de prise en charge ;
- un scénario qui consisterait à l'absence de mise en place d'un dépistage systématique du CMV chez toutes les femmes enceintes au premier trimestre de grossesse, avec ses implications en termes de prise en charge.

Une synthèse des différentes contributions est présentée dans le Tableau 18 Tableau 18 ci-dessous.

Tableau 18. Résumé des réponses des trois associations au questionnaire

Points de vue sur :	Associations		
	Chanter-Marcher-Vivre	Pour les yeux d'Émilie	CIANE
Mesures d'hygiène	Les mesures sont jugées largement applicables par 65 % des répondants (n = 309/475). La principale difficulté réside dans le fait de ne pas pouvoir embrasser son enfant lorsqu'il demande un câlin ou se blesse. 75 % des répondants (356/475) n'ont pas reçu d'informations sur les gestes de prévention en début de grossesse.	Les mesures sont jugées applicables à condition qu'elles soient clairement expliquées et spécifiques au CMV. Il est essentiel d'informer de manière juste et claire.	Certaines mesures sont jugées facilement applicables, comme ne pas embrasser les bébés sur la bouche. D'autres sont considérées comme difficilement applicables. Il est suggéré de proposer des alternatives pratiques et émotionnellement satisfaisantes.
Absence de dépistage systématique	L'absence de dépistage systématique est considérée comme la pire situation possible. Il existe de fortes disparités territoriales dans la prise en charge des femmes enceintes.	L'absence de dépistage systématique est critiquée comme une « politique de l'autruche ». Cela revient à ignorer les méfaits du CMV et à « jouer à la roulette russe » avec la santé des futurs bébés.	L'absence de dépistage systématique est jugée difficilement acceptable, en raison de la perte de chance nette pour les femmes enceintes et leurs bébés. Il est essentiel de renforcer la transmission d'informations vers les professionnels de santé.
Mise en place d'un dépistage systématique	L'association plaide fortement en faveur du dépistage systématique du CMV pendant la grossesse. La détection précoce permettrait de prendre des décisions éclairées concernant les traitements potentiels.	L'association soutient le dépistage systématique, soulignant l'impact à vie du CMV sur les enfants touchés et leurs familles. La détection précoce permettrait une intervention et une gestion améliorées de cette infection.	L'association exprime un soutien conditionnel au dépistage systématique, soulignant la nécessité de fournir des informations complètes aux femmes enceintes. Le dépistage systématique pourrait aider à réduire le risque de conséquences graves pour le fœtus.
Autres points	Il est crucial de sensibiliser les femmes enceintes et leurs proches aux mesures de prévention du CMV dès le projet d'enfant. Une meilleure formation des professionnels de santé est nécessaire.	Le CMV peut entraîner des conséquences graves et durables sur la vie des personnes infectées et de leur entourage. Il est nécessaire de mettre en place des campagnes de sensibilisation pour informer le grand public.	Il est essentiel de renforcer la transmission d'informations vers les professionnels de santé et d'élaborer des supports d'information pour les femmes enceintes. Un parcours de soins efficace existe déjà.

Conclusion

Les associations ont évalué l'applicabilité et l'acceptabilité des mesures hygiéno-diététiques pour prévenir l'infection par le CMV, soulignant la nécessité d'une communication claire et précise pour aider les femmes à prendre des décisions éclairées. Elles ont également discuté de la mise en place d'un dépistage systématique, avec des avis partagés : deux associations y sont favorables, tandis que la troisième a exprimé un soutien conditionnel au dépistage systématique, en mettant l'accent sur la formation et l'accompagnement des soignants.

Les raisons évoquées pour la mise en place d'un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse sont la protection du futur bébé, le droit à l'information de la femme enceinte, la réduction des disparités territoriales en termes de prise en charge. Les raisons évoquées en défaveur de la mise en place immédiate d'un dépistage systématique incluent l'absence de garantie sur la qualité des informations fournies, l'hétérogénéité dans la formation des soignants, la limitation potentielle du libre choix des femmes enceintes et la confusion possible, la marge de progression en termes d'informations délivrées par le personnel soignant. Les associations, en soulignant les disparités territoriales dans la prise en charge des infections par le CMV, plaident pour la diffusion auprès des femmes d'informations claires sur les risques du CMV, afin de permettre une prise de décision éclairée.

6. Synthèse de l'évaluation et discussion

6.1. Rappel du contexte de l'évaluation

Avant ce travail, trois recommandations de santé publique ont été émises en France par l'ANAES en 2004 (65) (devenue la HAS depuis 2004) et le HCSP en 2018 (66) puis en 2023 (13). Aucune ne recommandait un dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte. Les arguments appuyant cette non-recommandation étaient les suivants : absence de traitement efficace, absence de bénéfice/risque favorable démontré du dépistage systématique des femmes exposées au CMV pendant leur grossesse.

La HAS a été saisie par la DGS, en réponse à l'article 44 de la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la Sécurité sociale pour 2024, qui précisait que « l'État peut mettre en place, après avis de la Haute Autorité de santé (HAS), un programme de dépistage du cytomégalovirus (CMV) de façon systématique chez la femme enceinte ».

L'objectif du travail de la HAS était d'évaluer la pertinence d'un dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte, en actualisant et complétant le rapport du HCSP émis en 2023. La méthode d'évaluation mise en place par la HAS a inclus une analyse de la littérature scientifique disponible, une analyse des enjeux éthiques, une estimation théorique (par modélisation) des performances de la sérologie maternelle des immunoglobulines spécifiques du CMV, une méta-analyse des études les plus récentes d'efficacité du valaciclovir, traitement envisageable pour la réduction de la transmission de l'infection par le CMV, de la femme enceinte au fœtus, un état des pratiques de dépistage du CMV et de prescription du valaciclovir, des auditions et des contributions écrites ayant impliqué des institutions, des parties prenantes et des experts externes.

6.2. Considérants pris en compte pour la recommandation de santé publique

6.2.1. Données épidémiologiques et fardeau du CMV au cours de la grossesse

Le CMV est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. La séroprévalence du cytomégalovirus (CMV) en population générale des femmes âgées de 15 à 49 ans est de 45,6 % en France selon des données de 2010 (rapportées dans une publication d'Antona *et al.* en 2017 (9)) mais varie fortement selon les régions, atteignant jusqu'à 90 % dans les DROM (10) sans précision de la tranche d'âge concernée.

L'infection par le CMV touche 1 % à 4 % des femmes enceintes. Qu'elle soit primaire ou non primaire (réactivation ou réinfection), l'infection est asymptomatique dans 90 % des cas.

Le risque de transmission verticale du virus au fœtus lors d'une primo-infection maternelle (PIM) varie selon le terme de la grossesse : il est plus faible au premier trimestre (36,8 %) et atteint jusqu'à 66 % au troisième trimestre (14). Des séquelles graves, notamment auditives et neurologiques, peuvent survenir, surtout lorsque l'infection fœtale a lieu au premier trimestre. En France, les séquelles graves de l'infection congénitale à CMV concernent environ 1 à 6 nouveau-nés pour 100 000. Chez les fœtus infectés par le CMV à la suite d'une PIM au premier trimestre, le risque de séquelles est estimé entre 51 % et 57 % (18).

Les infections à CMV pendant la grossesse constituent un problème de santé publique compte tenu des séquelles neurosensorielles graves qu'elles engendrent chez une partie des enfants infectés. À noter que les données épidémiologiques sont anciennes et qu'il serait pertinent qu'elles puissent être actualisées pour estimer l'évolution du fardeau de la maladie.

6.2.2. Recommandations et positionnements à l'étranger vis-à-vis du dépistage systématique au cours de la grossesse

Le dépistage systématique est recommandé par trois organismes dans trois pays, en Grèce (Société hellénique de gynécologie obstétrique, 2025 (34)), en Italie (Institut supérieur de santé, 2023 (83)) et en Israël en 2025 (groupement de plusieurs sociétés professionnelles de santé). Dans ces trois pays, le dépistage est suivi d'un traitement par valaciclovir en cas d'infection primaire.

Ailleurs, et dans la majorité des pays identifiés (Europe, Amérique, Océanie), un dépistage systématique n'est pas recommandé au cours de la grossesse, en raison notamment de l'absence de preuves suffisantes de l'efficacité d'un traitement validé dans cette indication, au moment de l'émission des recommandations.

6.2.3. Performance de la sérologie et des logigrammes d'interprétation

Les tests sérologiques de dépistage (IgG, IgM et test d'avidité des IgG) ont des performances hétérogènes. Il persiste des incertitudes sur l'interprétation, notamment en cas de résultats de l'avidité des IgG en zone intermédiaire.

Plusieurs arbres de décisions sont présentés par des sociétés savantes ou des experts réunis au sein d'entités de collaboration. La définition sérologique de la primo-infection à CMV (PIM-CMV) ne diffère pas selon l'arbre considéré (IgM+ et IgG+). L'avidité des IgG est proposée dans tous les algorithmes pour dater les infections. Une répétition des tests sérologiques, dans un délai variable après la première sérologie, ou une PCR sur prélèvement sanguin maternel (quand IgG+ et IgM-) peut être nécessaire pour affiner le résultat du dépistage de l'infection maternelle.

Une seule étude (104), avec un niveau de preuve faible, en raison de la méthode d'estimation des performances métrologiques de la séquence de tests sérologiques, a approximé la sensibilité de la séquence des examens sérologiques (IgM, IgG puis test d'avidité des IgG) à 91,6 % lorsque les résultats de la sérologie IgG sont positifs, et a estimé la valeur prédictive négative à 99,9 % (1 cas possible d'infection primaire manqué), soit une spécificité estimée par la HAS sur cette base > 99,9 % à partir des données de l'article.

En France, un algorithme comparable à celui de l'initiative européenne (ECCI) est proposé par le CNR Herpèsvirus. Cet algorithme est le suivant : i) réalisation d'une sérologie IgG, IgM à 12 semaines d'aménorrhée et répétition à 16-18 semaines si la femme enceinte est séronégative (IgG et IgM négatives) ; ii) séquence de tests (IgG, IgM) pour confirmer l'infection et un test d'avidité pour dater l'infection (IgG et IgM positives) ; iii) répétition du test d'avidité en cas de résultat intermédiaire pour l'avidité des IgG, et classement en PIM si l'avidité est faible ou de nouveau intermédiaire.

Selon la Haute Autorité de santé (HAS), un dépistage systématique du CMV pendant la grossesse, basé sur une seule séquence sérologique (IgG, IgM et test d'avidité des IgG) dans une population de 700 000 femmes enceintes, permettrait d'identifier 5 604 à 7 959 primo-infections récentes (caractérisées par une faible avidité des IgG).

Toutefois, en raison des limites de performance métrologiques, 296 à 1 692 résultats pourraient être interprétés à tort comme des PIM récentes (faux positifs). Des études complémentaires sont nécessaires pour estimer ce nombre de femmes enceintes faux positives, en l'absence d'études disponibles

ou de revues systématiques. La modélisation s'est appuyée sur un ensemble d'hypothèses sur des données issues de la littérature, ce qui conditionne en partie les résultats à la fiabilité de ces données et requiert, en conséquence, une interprétation critique et prudente des résultats obtenus.

6.2.4. Efficacité des mesures d'hygiène préventive

L'efficacité des mesures d'hygiène préventive fait l'objet de résultats contrastés dans la littérature. Cependant, plusieurs auteurs suggèrent que les femmes enceintes, informées de leur statut séronégatif à la suite d'un dépistage du CMV, sont davantage enclines à adopter ces mesures. Néanmoins, les limites méthodologiques des études disponibles justifient la réalisation de travaux complémentaires afin de confirmer l'efficacité de ces pratiques et de préciser les conditions optimales de mise en œuvre.

6.2.5. Efficacité du traitement par le valaciclovir

Selon différentes informations identifiées dans la littérature, le premier trimestre est le moment le plus pertinent pour réaliser un dépistage, en raison du risque élevé de séquelles graves en cas de transmission verticale du CMV au fœtus, secondaire à une PIM à cette période de la grossesse, et de la pertinence d'utilisation du valaciclovir.

Les études récentes d'efficacité et de sécurité du valaciclovir dans la prévention de la transmission verticale du CMV sont peu nombreuses (un essai contrôlé randomisé monocentrique et 4 études observationnelles). Elles ont un risque de biais élevé et les incertitudes sur le taux de transmission verticale, avec et sans traitement par le valaciclovir, rendent peu robuste la conclusion sur l'efficacité du dépistage systématique, quand ces études sont considérées indépendamment les unes des autres.

La méta-analyse par une approche bayésienne selon la méthode développée par Röver et Friede (2020) (6) permet de prendre en compte simultanément ces résultats. Elle intègre les estimations, de l'essai randomisé et des 4 études observationnelles, de l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale du CMV lors d'une PIM-CMV de la femme enceinte en périconceptionnel. Elle inclut une analyse de sensibilité selon plusieurs scénarios, prenant en compte les limites de l'essai randomisé inhérentes aux exclusions non expliquées et à la gestion des données manquantes. Elle conclut à l'efficacité du valaciclovir à la dose de 8 g/j (administré jusqu'au moment de l'amniocentèse) sur le risque de transmission verticale du CMV.

Concernant la sécurité d'utilisation du valaciclovir rapportée par le CRAT, ses effets à long terme sur le fœtus lorsqu'il est prescrit à fortes doses pendant la grossesse ne mettent pas en évidence de signal particulier depuis 2007.

Par ailleurs, un groupe d'experts européens et la SPILF se sont prononcés en faveur d'une administration de valaciclovir à 8 g/jour, dès que possible après le diagnostic d'une infection primaire au CMV, qui devrait être poursuivie jusqu'au résultat de l'amniocentèse, avec un schéma préférentiel de 2 g 4 fois par jour pour réduire le risque d'effets indésirables rénaux.

6.2.6. Pratiques de dépistage et de prescription du valaciclovir en France

L'analyse sur le recours aux tests sérologiques (IgG, IgM et avidité des IgG) pour infection maternelle à CMV montre qu'en 2022 et 2023, près d'un tiers des grossesses bénéficiaient d'un dépistage du CMV en France. Cette pratique est hétérogène sur le territoire français : on observe en effet une variation très importante entre départements, la fréquence observée de recours aux tests IgM et IgG a atteint 69 % en Haute-Vienne, a dépassé les 60 % en Alsace et présente un gradient est-ouest en Île-de-France et une augmentation de cette pratique entre 2022 et 2023. À noter que la prescription du

valaciclovir chez la femme enceinte, pour prévenir la transmission verticale du CMV, se fait en dehors du cadre réglementé de l'AMM ou du cadre de prescription compassionnelle. Il a été observé une diffusion de la pratique de prescription du valaciclovir à la suite de dépistages réalisés entre 2022 et 2023 ; cette pratique reste majoritairement hospitalière (79 %). Elle est répartie de manière hétérogène selon les régions, avec une concentration en Île-de-France et dans les Pays de la Loire.

Ces résultats interrogent quant à l'équité de traitement entre les femmes enceintes en France. En cas de mise en place d'un programme de dépistage sur le territoire national, il apparaît indispensable d'harmoniser les pratiques et l'offre de soins pour favoriser l'équité dans la prise en charge des infections à CMV au cours de la grossesse.

6.2.7. Point de vue des usagers et acceptabilité

Deux associations sur trois ayant répondu à une sollicitation de la HAS par questionnaire (sur les neuf associations sollicitées, seulement trois ont répondu au questionnaire) ont émis un avis favorable au dépistage, en soulignant l'impact d'un tel dépistage sur la protection du nourrisson et le respect du droit à l'information des familles. Une troisième association a émis un soutien conditionnel au dépistage, tout en insistant sur la nécessité d'informations des femmes enceintes sur le CMV et de la formation des professionnels de santé. Il ressort de ces consultations menées par la HAS que la mise en place d'un dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes pourrait favoriser une harmonisation des pratiques, nécessaire pour garantir un accès équitable au dépistage et aux soins sur l'ensemble du territoire national.

6.2.8. Coût-efficacité du traitement chez les femmes enceintes dépistées positives

Bien que le dépistage systématique puisse représenter un coût initial élevé en raison du coût de l'examen, il apparaît coût-efficace selon les conclusions d'une étude française (115), en prenant en compte les coûts évités à long terme, notamment en réduisant les coûts liés aux complications de l'infection congénitale par le CMV, par des interventions précoces. Cependant, les limites de cette étude et celles des études identifiées à l'international, qui concluent toutes, à l'exception d'une, que le dépistage systématique est coût-efficace, ne permettent pas de conclure sur le niveau d'efficacité qui serait atteint si un dépistage systématique était mis en œuvre. Une étude palliant ces limites est nécessaire pour avoir une évaluation plus fiable de l'efficacité et de l'impact budgétaire qu'aurait la mise en place d'un dépistage systématique en France.

6.2.9. Enjeux éthiques du dépistage

L'analyse des enjeux éthiques soulevés par le dépistage systématique du CMV a permis d'identifier deux principaux conflits éthiques. Le premier conflit éthique est lié au dilemme entre les principes de bienfaisance (possible prévention des séquelles pour l'enfant à naître) et de non-malfaisance (effets psychologiques liés à un résultat inquiétant et aux multiples décisions qui vont s'imposer à la femme enceinte ou au couple parental et qui impactent leur projet de parentalité ; risques pour l'enfant à naître associés à la réalisation d'une amniocentèse, en particulier en cas de faux positifs). Le second conflit éthique est lié à la difficulté de garantir le respect du principe d'autonomie, principalement en raison des incertitudes qui entourent ce dépistage et qui rendent difficile la communication d'une information claire et facilement appropriable pour permettre la convocation de réflexion et de préférence éthique personnelle, spécifiquement dans le contexte particulier dans lequel se trouve la femme enceinte. Ces deux conflits éthiques sont accrus, ou au contraire réduits, selon l'évaluation qui est faite de l'efficacité des traitements permettant de réduire le risque de transmission prénatal du CMV :

- la disponibilité d'un traitement efficace accroît la justification du dépistage au nom du principe de bienfaisance, grâce à la diminution des séquelles pour les enfants à naître, même si cela implique des risques en termes de malfaisance. De même, la disponibilité d'un traitement efficace simplifie l'information à donner aux femmes sur les enjeux liés au dépistage et donc le recueil d'un consentement éclairé ;
- l'absence de traitement efficace, au contraire, limite la possibilité de justifier les risques induits par le dépistage du CMV en termes de malfaisance. Elle complexifie par ailleurs l'information à donner aux femmes et limite la capacité à obtenir un consentement éclairé.

6.3. Bénéfice/risque du dépistage en termes de politique de santé publique

6.3.1. Bénéfice/risque

Le dépistage systématique du CMV chez les femmes enceintes pourrait jouer un rôle crucial dans l'identification des femmes infectées par le CMV au cours de leur grossesse, qui sont susceptibles de transmettre le virus au fœtus. Il leur permettrait d'accéder à un parcours de soins et un suivi adapté. Ce dépistage pourrait, de plus, offrir à un certain nombre de femmes la possibilité d'être informées sur le CMV et de renforcer les mesures d'hygiène préventive (notamment chez les femmes séronégatives).

Sur le plan organisationnel, la mise en place d'un programme systématique de dépistage nécessiterait une réorganisation des pratiques médicales. Cela inclurait la formation des professionnels de santé, ainsi que l'élaboration et la mise en place de protocoles harmonisés pour le suivi des femmes enceintes dont les résultats de la sérologie (IgM, IgG et avidité des IgG) suggèrent une PIM récente. Bien que ce dispositif puisse représenter un coût initial important, il pourrait s'avérer économiquement pertinent à long terme s'il permettait de réduire les dépenses liées aux complications des infections congénitales par le CMV, notamment par des interventions précoces.

7. Recommandation de la HAS

Sur la base de la synthèse des résultats de son évaluation, la HAS tient compte des considérants suivants pour émettre son avis.

Considérant

- l'importance potentielle du fardeau de l'infection à CMV au cours de la grossesse incluant : la prévalence des infections par le CMV chez la femme enceinte, le taux de transmission verticale du CMV au fœtus, la prévalence des séquelles neurosensorielles graves chez le nouveau-né en cas de transmission de l'infection ;
- l'existence d'un logigramme d'interprétation des tests sérologiques faisant consensus au niveau d'un groupe européen (ECCI) et en France (CNR Herpèsvirus) ;
- les bénéfices de la connaissance du statut sérologique des femmes enceintes :
 - chez les femmes séronégatives : le bénéfice de la connaissance d'une sérologie négative permettant de renforcer les mesures d'hygiène préventive et de diminuer le taux de séroconversion,
 - chez les femmes séropositives : la mise en place d'une prise en charge appropriée avec disponibilité d'un traitement (le valaciclovir) pour diminuer la transmission verticale du CMV au fœtus, la proposition d'une amniocentèse, un suivi par imagerie pour surveiller l'apparition de séquelles décelables, la proposition d'une IVG/IMG si des séquelles sont identifiées, le suivi en post-natal pour surveiller l'apparition de troubles neurosensoriels secondaires ;
- l'absence de signal évoquant une tératogénicité du valaciclovir à forte dose dans 970 grossesses entre 2007 et 2023 ;
- l'absence observée d'augmentation des IVG/IMG malgré l'augmentation et la diffusion des pratiques de dépistage ;
- la réduction potentielle des inégalités liées à l'hétérogénéité des pratiques actuelles, tant en matière de traitement que d'information des femmes enceintes, qui pourrait être favorisée par un dépistage systématique à l'échelle nationale. En effet, près d'un tiers des femmes enceintes ont été dépistées en 2022 et 2023 et potentiellement plus depuis 2023, si la tendance à l'extension de la pratique a perduré, avec une hétérogénéité territoriale des pratiques qui met en évidence des disparités de pratique en l'absence d'encadrement réglementaire ;
- la prévention possible chez la femme enceinte de l'insuffisance rénale aiguë, par ailleurs réversible, secondaire à la prise de valaciclovir à forte dose, grâce à une information sur la nécessité d'une bonne hydratation et la prise séquencée du valaciclovir ;
- la possibilité d'intervenir dans la fenêtre thérapeutique adéquate, en intégrant le dépistage du CMV à la liste des examens médicaux obligatoires, prévus aux articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du Code de la santé publique, lors de la visite du premier trimestre de la grossesse ;
- la disponibilité d'un traitement efficace qui accroît la justification du dépistage au nom du principe de bienfaisance, grâce à la diminution de la transmission de l'infection au fœtus et par conséquent du nombre d'enfants à naître avec des séquelles, même si cela implique des risques en termes de malfaisance. De même, la disponibilité d'un traitement simplifie l'information à donner aux femmes sur les enjeux liés au dépistage et le recueil d'un consentement éclairé, condition nécessaire pour garantir le principe d'autonomie ;
- l'avis favorable au dépistage systématique émis par les associations de patients spécifiques au CMV consultées par la HAS ;

- l'avis favorable émis par le Conseil national professionnel des maladies infectieuses et tropicales (CNP MIT) à la prescription du valaciclovir en cas d'infection par le CMV au premier trimestre de la grossesse ;

et également

- les incertitudes résiduelles quant au nombre de femmes ayant des résultats faux positifs qui se verraient proposer une prescription de valaciclovir alors qu'elles n'en ont pas besoin ;
- la possibilité d'effets indésirables non encore identifiés pour les femmes ou les enfants à la suite d'un traitement par valaciclovir, en cas d'élargissement du nombre de femmes sous traitement secondaire à un dépistage systématique ;
- les incertitudes résiduelles sur la faisabilité de la mise en œuvre organisationnelle d'un dépistage systématique sur l'ensemble du territoire, alors que près d'un tiers des femmes enceintes sont déjà *a priori* bénéficiaires de ce dépistage mais selon des pratiques hétérogènes sur le territoire national ;
- les incertitudes qui persistent sur les données épidémiologiques, notamment en ce qui concerne la séroprévalence actualisée du CMV chez la femme enceinte ;
- l'incertitude résiduelle sur l'efficacité et l'impact budgétaire d'un dépistage systématique en France ;
- les incertitudes sur l'efficacité du valaciclovir sur la réduction du risque de séquelles et de leur gravité, le critère principal des études menées se limitant à la transmission verticale du CMV au fœtus ;
- l'augmentation attendue du nombre d'amniocentèses et des risques associés.

Recommandation de dépistage systématique à l'échelle nationale

La HAS recommande :

- **de mettre en place un dépistage systématique national, à destination de toutes les femmes enceintes dont le statut sérologique est négatif ou inconnu.** Cette mesure fera l'objet d'une réévaluation au terme de trois années de mise en œuvre, afin d'en apprécier la pertinence et d'envisager éventuellement sa reconduction ;
- **la poursuite du dispositif au-delà de cette période initiale de 3 ans sera conditionnée à une évaluation reposant sur des données complémentaires.** Ces données devront être produites à travers : la mise en place d'études spécifiques, le développement de systèmes d'information adaptés, ou encore l'ajustement des dispositifs existants de collecte de données, en réponse aux incertitudes identifiées dans les considérants ci-dessus.

Les domaines suivants devront faire l'objet d'une attention particulière dans le cadre de la réévaluation du dispositif :

- les données épidémiologiques, notamment la prévalence sérologique des infections par le CMV au sein de la population cible ;
- la performance des tests sérologiques de dépistage en conditions réelles d'utilisation ;
- les effets indésirables et l'efficacité des traitements (par exemple, le valaciclovir) dans la prévention des séquelles ;
- la qualité de l'information délivrée aux femmes enceintes ;

- la formation des professionnels de santé ;
- le suivi du parcours de soins des femmes dépistées.

Modalités de mise en œuvre

- **Dépistage** : le dépistage devra être réalisé au premier trimestre de grossesse chez les femmes enceintes séronégatives ou de statut sérologique inconnu. La séquence des examens sérologiques de dépistage recommandés (IgM, IgG, avidité des IgG) s'intégrera dans la liste des examens proposés aux femmes enceintes au premier trimestre de grossesse (articles R. 2122-1 et R. 2122-2 du Code de la santé publique relatif aux examens médicaux obligatoires durant la grossesse).
- **Logigramme d'interprétation des examens sérologiques** : le logigramme d'interprétation qui sera proposé est celui validé par le centre national de référence Herpèsvirus (CNR Herpèsvirus).
- **Référentiels cliniques provisoires de prise en charge et de suivi des femmes positives pour le CMV** : dans l'attente de recommandations de bonnes pratiques et de suivi formalisées par la HAS, les professionnels de santé sont invités à se référer aux recommandations du CNR Herpèsvirus qui a décliné les modalités de prise en charge dans son logigramme et, le cas échéant, à celles de sociétés savantes, qui pourraient être publiées dans l'intervalle, sur la prise en charge des femmes ayant une primo-infection maternelle (PIM).

Accompagnement du dispositif

La mise en place du programme de dépistage systématique devra être accompagnée des mesures suivantes.

- **Information des patientes** : des supports d'information, pouvant être élaborés par la HAS, devront être diffusés auprès des femmes enceintes afin de garantir leur consentement libre et éclairé. Ces documents rappelleront notamment les mesures d'hygiène préventive destinées à limiter le risque d'infection, en particulier chez les femmes séronégatives.
- **Formation des professionnels** : des actions de formation devront accompagner le déploiement du dispositif afin d'assurer une mise en œuvre homogène sur le territoire national et conforme aux recommandations.
- **Évaluation des outils diagnostiques** : une actualisation de l'évaluation de la performance des tests de dépistage devra être réalisée par la HAS.
- **Précautions particulières accompagnant le traitement par valaciclovir** : chez la femme enceinte sous traitement par valaciclovir, la prévention des effets secondaires rénaux sera réalisée par le maintien d'une hydratation suffisante et l'administration du traitement en plusieurs doses réparties sur le nyctémère. De plus, l'administration concomitante de médicaments potentiellement néphrotoxiques devra être évitée. Bien que le valaciclovir n'ait pas montré de risques particuliers pour le développement du bébé dans les études disponibles, une surveillance obstétricale adaptée est recommandée à titre de sécurité.

La HAS préconise par ailleurs

La réalisation d'études pour lever les incertitudes énoncées ci-avant et notamment sur :

- les données épidémiologiques nationales (séroprévalence maternelle, fréquence et gravité des complications néonatales et chez l'enfant) ;
- la sécurité du valaciclovir sur le long terme et à plus large échelle ;
- l'effet du valaciclovir sur les infections du fœtus/nouveau-né (fréquence et gravité des complications néonatales et chez l'enfant) ;
- la performance globale de la séquence des tests (IgG, IgM, avidité IgG) incluant le test de confirmation diagnostique ;
- la fréquence, en vie réelle, des situations nécessitant une reprise de la sérologie des femmes enceintes, notamment l'avidité des IgG, à travers des études observationnelles prospectives ;
- la surveillance du développement des complications chez le nouveau-né à moyen et long terme, pour les femmes enceintes ayant été sous traitement, à travers des études prospectives en conditions réelles.

La HAS préconise également de ne recourir qu'à des tests d'avidité des IgG avec des seuils minimums de performance (obtenus en conditions réelles d'utilisation) en termes de sensibilité et de spécificité, respectivement de 95 % et 95 %, dans le cadre de la séquence recommandée par le CNR Herpèsvirus (IgM, IgG, avidité des IgG).

Concernant les modalités organisationnelles et le consentement éclairé des femmes enceintes : la mise en place d'un dépistage systématique du CMV nécessitera une réorganisation des pratiques, incluant la formation des professionnels de santé et des protocoles harmonisés pour le suivi des femmes enceintes à risque. Il impliquera par ailleurs de développer une information adaptée aux femmes enceintes en termes de bénéfices, de risques et d'incertitudes persistantes concernant le dépistage.

Table des figures et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Interprétation du dosage des IgG, IgM et mesure de l'avidité IgG	17
Figure 2. Synthèse des recommandations étrangères sur le dépistage du CMV pendant la grossesse	40
Figure 3. Évolution du nombre de PIM à avidité faible à modérée en fonction de la prévalence et de la performance du test d'avidité	53
Figure 4. Diagramme de flux des articles sélectionnés pour analyser l'effet du valaciclovir	58
Figure 5. Résultats de l'étude de Périllaud-Dubois : nombres de cas de cCMV, IMG, enfants infectés diagnostiqués avec ou sans séquelles ainsi que les coûts selon la stratégie de dépistage	70
Figure 6. Période de grossesse au moment de la première délivrance de valaciclovir contre une infection à CMV	74
Figure 7. Répartition des prescriptions de valaciclovir par région en France	75
Figure 8. <i>Flow chart</i> des résultats de la recherche documentaire sur les aspects éthiques	78

Table des tableaux

Tableau 1. Pratiques de prise en charge en France de la femme enceinte selon le statut CMV (infection vs absence d'infection) décrites par Bergamelli <i>et al.</i> 2025 {Bergamelli, 2025 #223}	19
Tableau 2. Comparaison des infections maternelles primaires et non primaires	22
Tableau 3. Plan suivi et composantes évaluées pour l'élaboration de la recommandation sur le dépistage du CMV pendant la grossesse conformément à la feuille de route 2025	25
Tableau 4. Recommandations et positionnements à l'international	36
Tableau 5. Synthèse des études présentant des algorithmes d'interprétation de sérologies de détection des PIM à CMV	41
Tableau 6. Modalités de résultats de la sérologie maternelle pour le CMV et interprétations dans la littérature	41
Tableau 7. Synthèse des algorithmes d'interprétation de sérologies maternelles d'immunoglobulines – sociétés savantes et agences	45
Tableau 8. Performances des tests sérologiques IgG, IgM et avidité IgG dans la littérature	48
Tableau 9. Estimation du nombre de résultats faux positifs et vrais positifs en fonction de la prévalence des PIM	52
Tableau 10. Implications possibles d'un diagnostic de PIM récente chez les vrais positifs	55
Tableau 11. Études retenues dans l'analyse HAS	59
Tableau 12. Synthèse de l'analyse des biais des articles hors revues systématiques	64
Tableau 13. Résultats de différents scénarios pour estimer l'effet du valaciclovir sur la transmission verticale dans l'essai de Shahar-Nissan <i>et al.</i> {Shahar-Nissan, 2020 #26}	65
Tableau 14. Estimation de l'effet du valaciclovir sous forme d' <i>Odds ratio</i> à partir de 5 scénarios	67

Tableau 15. Rappel des principaux résultats des études sur le coût-efficacité du valaciclovir chez la femme enceinte	73
Tableau 16. État des lieux du recours aux tests sérologiques du CMV dans le SNDS, données des années 2022 et 2023	76
Tableau 17. Arguments éthiques identifiés dans la littérature	84
Tableau 18. Résumé des réponses des trois associations au questionnaire.....	93

Références bibliographiques

1. Shahr-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, *et al.* Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396(10253):779-85.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31868-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31868-7)
2. Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;58(4):576-81.
<https://dx.doi.org/10.1002/uoq.23685>
3. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O. La prévention de l'infection congénitale à cytomegalovirus. *J Pédiatr Puériculture* 2024;37(4):233-9.
<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2024.01.001>
4. Zammarchi L, Tomasoni LR, Liuzzi G, Simonazzi G, Dionisi C, Mazzarelli LL, *et al.* Treatment with valacyclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a real-life multicenter Italian observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023;5(10):101101.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101101>
5. Amir J, Chodick G, Pardo J. Revised protocol for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valaciclovir following infection in early pregnancy. *Clin Infect Dis* 2023;77(3):467-71.
<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad230>
6. Röver C, Friede T. Dynamically borrowing strength from another study through shrinkage estimation. *Stat Methods Med Res* 2020;29(1):293-308.
<https://dx.doi.org/10.1177/0962280219833079>
7. Société française de microbiologie, Hantz S, Boutolleau D. Le cytomegalovirus humain (CMVH). Paris: SFM; 2019.
https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_CYTOMEGALOVIRUS.pdf
8. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus infections. : StatPearls Publishing; 2025.
9. Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, Y LES, Lévy-Bruhl D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol Infect* 2017;145(7):1471-8.
<https://dx.doi.org/10.1017/s0950268817000103>
10. Demortier J, Fourgeaud J, Abasse S, Lambrecht L, Gromand M, Boumahni B, *et al.* A prospective study evaluating congenital CMV infection in Mayotte and La Reunion Islands (France). *J Clin Virol* 2021;138:104793.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2021.104793>
11. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, *et al.* Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256(14):1904-8.
12. Institut national de la statistique et des études économiques, Thélot H. Bilan démographique 2024. En 2024, la fécondité continue de diminuer, l'espérance de vie se stabilise [En ligne] 2025.
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/8327319>
13. Haut Conseil de la Santé Publique. Dépistage systématique de l'infection à cytomegalovirus pendant la grossesse. Paris: HCSP; 2023.
https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcsp20231208_dpissystdelinfecmvpndlagros.pdf
14. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):870-83 e11.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.038>
15. Périllaud-Dubois C, Letamendia E, Bouthry E, Rafek R, Thouard I, Vieux-Combe C, *et al.* Cytomegalovirus specific serological and molecular markers in a series of pregnant women with cytomegalovirus non primary infection. *Viruses* 2022;14(11).
<https://dx.doi.org/10.3390/v14112425>
16. Leruez-Ville M, Chatzakis C, Lilleri D, Blazquez-Gamero D, Alarcon A, Bourgon N, *et al.* Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur* 2024;40:100892.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100892>
17. Pass RF, Anderson B. Mother-to-child transmission of cytomegalovirus and prevention of congenital infection. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3 (Suppl 1):S2-6.
<https://dx.doi.org/10.1093/jpids/piu069>
18. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(3):330-49.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.018>
19. Khalil A, Heath PT, Jones CE, Soe A, Ville YG. Congenital cytomegalovirus infection: Update on screening, diagnosis and treatment: Scientific impact paper No. 56. *BJOG* 2025;132(2):e42-e52.
<https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.17966>
20. Plotogea M, Isam AJ, Frincu F, Zgura A, Bacinschi X, Sandru F, *et al.* An overview of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(10).
<https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12102429>
21. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(9):1285-93.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03564.x>
22. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, *et al.* Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections

Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. Clin Infect Dis 2019;69(9):1526-32.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1128>

23. Karageorgou I, Kossyvakis A, Jiménez J, Garcia I, Mentis AA. Cytomegalovirus DNA detection in pregnant women with a high IgG avidity index: a valuable tool for diagnosing non-primary infections? J Matern Fetal Neonatal Med 2022;35(25):9399-405.

<https://dx.doi.org/10.1080/14767058.2022.2038130>

24. Maltezou P-G, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-Gamero D, Ville Y, *et al.* Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. J Clin Virol 2020;129:104518. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104518>

25. Simonazzi G, Curti A, Cervi F, Gabrielli L, Contoli M, Capretti MG, *et al.* Perinatal outcomes of non-primary maternal cytomegalovirus infection: A 15-year experience. Fetal Diagn Ther 2018;43(2):138-42.

<https://dx.doi.org/10.1159/000477168>

26. Hadar E, Dorfman E, Bardin R, Gabbay-Benziv R, Amir J, Pardo J. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. BMC Infect Dis 2017;17(1):31.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-2161-3>

27. Caisse nationale de l'assurance maladie. Table nationale de codage de Biologie [En ligne] 2024.

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/telecharge/index_telle.php?p_site=AMELI

28. Iijima S. Pitfalls in the serological evaluation of maternal cytomegalovirus infection as a potential cause of fetal and neonatal involvements: A narrative literature review. J Clin Med 2022.

29. Sarasini A, Arossa A, Zavattoni M, Fornara C, Lilleri D, Spinillo A, *et al.* Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation. Diagnostics (Basel) 2021;11(3).

<https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11030396>

30. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. Clin Vaccine Immunol 2014;21(10):1377-84. <https://dx.doi.org/10.1128/cvi.00487-14>

31. Segondy M. Difficultés d'interprétation des IgM en sérologie virale. Rev Fr Lab 2021;2021(529):43-8.

[https://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00037-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00037-X)

32. Centre hospitalier universitaire Limoges, CNR Herpesvirus. Nouvelles modalités de dépistage CMV / Femmes enceintes CHU de Limoges [En ligne] 2024.

<https://www.unilim.fr/cnr-herpesvirus/wp-content/uploads/sites/18/2024/02/NOUVELLES-MODALITES-DE-DEPISTAGE-2024-CHU-Limoges.pdf>

33. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), Women's Health Committee. Prevention of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Melbourne: RANZCOG; 2022. <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/Prevention-CMV-Infection.pdf>

34. Société hellénique de gynécologie obstétrique. [Prévention prénatale et son traitement infection à cytomegalovirus]. Athènes: EGE; 2025. [Lien](#)

35. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Mouna L, Pirin C, Vieux-Combe C, Picone O, *et al.* Contribution of serum cytomegalovirus PCR to diagnosis of early CMV primary infection in pregnant women. Viruses 2022;14(10).

<https://dx.doi.org/10.3390/v14102137>

36. Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis 2002;186(4):553-7.

<https://dx.doi.org/10.1086/341831>

37. Picone O, Grangeot-Keros L, Senat M, Fuchs F, Bouthry E, Ayoubi J, *et al.* Cytomegalovirus non-primary infection during pregnancy. Can serology help with diagnosis? J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30(2):224-7. <https://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1169521>

38. Boucoiran I, Yudin M, Poliquin V, Caddy S, Gantt S, Castillo E. Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. J Obstet Gynaecol Can 2021;43(7):893-908. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2021.05.015>

39. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. BJOG 2008;115(7):823-9.

<https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01714.x>

40. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. Obstet Gynecol 2002;100(3):428-33.

[https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02091-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02091-4)

41. D'Alberti E, Rizzo G, Khalil A, Mappa I, Pietrolucci ME, Capannolo G, *et al.* Counseling in fetal medicine: Congenital cytomegalovirus infection. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2024;295:8-17.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.01.037>

42. Périllaud-Dubois C, Belhadi D, Laouénan C, Mandelbrot L, Picone O, Vauloup-Fellous C. Current practices of management of maternal and congenital Cytomegalovirus infection during pregnancy after a maternal primary infection occurring in first trimester of pregnancy: Systematic review. PLoS ONE 2021;16(12):e0261011.

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261011>

43. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. Prenat Diagn 2017;37(9):940-2.

<https://dx.doi.org/10.1002/pd.5107>

44. Bergamelli M. Infection congénitale par le cytomegalovirus humain : quel état des lieux? Méd Mal Infect Form 2025;4(1):17-24.

<https://doi.org/10.1016/j.mmifmc.2024.11.072>

45. Assurance Maladie. Les infections virales avec transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse [En ligne] 2024. <https://www.ameli.fr/hautes-de-seine/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/infections/infections-virales>

46. Manus J-M. Un vaccin à ARNm contre le cytomegalovirus. Rev Fr Lab 2022;2022(538):10-1.

[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(21\)00350-6](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(21)00350-6)

47. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Parent Du Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital. *BJOG* 2009;116(6):818-23.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02139.x>
48. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, *et al.* Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine* 2015;2(9):1205-10.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.003>
49. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital cytomegalovirus infection: A narrative review of the issues in screening and management from a panel of european experts. *Front Pediatr* 2020;8:13.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2020.00013>
50. Rybak-Krzyszowska M, Górecka J, Huras H, Staśkiewicz M, Kondracka A, Staniczek J, *et al.* Ultrasonographic signs of cytomegalovirus infection in the fetus-a systematic review of the literature. *Diagnostics (Basel)* 2023;13(14).
<https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13142397>
51. Calvert A, Vandrevalla T, Parsons R, Barber V, Book A, Book G, *et al.* Changing knowledge, attitudes and behaviours towards cytomegalovirus in pregnancy through film-based antenatal education: a feasibility randomised controlled trial of a digital educational intervention. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21(1):565.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12884-021-03979-z>
52. Rodríguez-Muñoz MF, Martín-Martín C, Kovacheva K, Olivares ME, Izquierdo N, Pérez-Romero P, García-Ríos E. Hygiene-based measures for the prevention of cytomegalovirus infection in pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024;24(1):172.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12884-024-06367-5>
53. Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, Star C, Khalil A, Griffiths P, *et al.* Prevention of acquisition of cytomegalovirus infection in pregnancy through hygiene-based behavioral interventions: A systematic review and gap analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39(10):949-54.
<https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002763>
54. Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, *et al.* New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(1):59-66.
<https://dx.doi.org/10.1002/uog.26039>
55. Zaffuto K, Capelle X, De Gottal E, Van Linthout C. [Maternal-fetal cytomegalovirus infection : experience in Liege and new antenatal screening and care strategy]. *Rev Med Liege* 2021;76(11):811-6.
56. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;38:97-107.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005>
57. Delay F, Coste Burel M, Joubert M, Winer N. Infection materno-fœtale à CMV : étude rétrospective dans un CPDPN sur une période de 14ans. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45(9):1115-26.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.12.012>
58. Cameron M. How to investigate, counsel and manage women with congenital infections. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2024;34(7):175-80.
<https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2024.04.001>
59. Hantz S, Dupont M, mafi S, Coste-Mazeau P, Alain S. Diagnostic et prise en charge de l'infection congénitale à cytomégalovirus. *Rev Fr Laboratoires* 2024;566:63-74.
[https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(24\)00362-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(24)00362-9)
60. Bonalumi S, Trapanese A, Santamaria A, D'Emidio L, Mobili L. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *J Prenat Med* 2011;5(1):1-8.
61. Sorrenti S, Elbarbary N, D'Antonio F, Mascio DD, Khalil A. Diagnosis and management of congenital Cytomegalovirus: Critical Appraisal of Clinical Practice Guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2025;306:172-80.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.01.020>
62. Chatzakis C, Sotiriadis A, Dinas K, Ville Y. Neonatal and long-term outcomes of infants with congenital cytomegalovirus infection and negative amniocentesis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(2):158-67.
<https://dx.doi.org/10.1002/uog.26128>
63. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54(4):442-51. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.20353>
64. Di Mascio D, Khalil A, Rizzo G, Buca D, Liberati M, Martellucci CA, *et al.* Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(5):647-55.
<https://dx.doi.org/10.1002/uog.22143>
65. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte en France. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/CMV_rap.pdf
66. Haut Conseil de la Santé Publique. Prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et le nouveau-né. Paris: HCSP; 2018.
<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=703>
67. Haute Autorité de santé. Évaluation de la pertinence d'un dépistage systématique de l'infection à cytomégalovirus au cours de la grossesse. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2025.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3587389/fr/evaluation-de-la-pertinence-d-un-depistage-systematique-de-l-infection-a-cytomegalovirus-cmv-au-cours-de-la-grossesse-feuille-de-route
68. Haute Autorité de santé. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015.
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/argumentaire_cmv_me_vd.pdf
69. Beauchamps TL, Childress JF. Principles Biomed Ethics. London: Oxford University Press; 2019.

70. Centre de collaboration nationale des méthodes et outils. AMSTAR 2 : un outil d'évaluation des revues systématiques d'études randomisées et d'études d'observation (non randomisées). Hamilton [ON]: Université McMaster; 2017.
<https://www.nccmt.ca/fr/registry/resource/pdf/307.pdf>
71. Vauloup-Fellous C, Peyronnet V, Portet-Sulla V, Picone O. [How I do ... interpret CMV serology during pregnancy?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;52(9):538-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2024.03.012>
72. Chevalier P. Analyse en intention de traiter modifiée. Minerva 2011;10(2):25.
73. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Valaciclovir - Grossesse. Paris: Le CRAT; 2024.
<https://www.lecrat.fr/8595/?print=pdf>
74. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health* 2022;25(1):3-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>
75. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 2021;18(3):e1003583.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:j4008.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>
77. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010;152(11):726-32.
<https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232>
78. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007;147(8):573-7.
<https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>
79. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal. Critères d'évaluation pour l'intégration de nouvelles maladies au programme national du dépistage à la naissance. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3421858/fr/depistage-neonatal-criteres-devaluation
80. Organisation mondiale de la santé Bureau régional Europe. Programmes de dépistage. Guide succinct. Accroître l'efficacité et optimiser le rapport entre bénéfices et effets nocifs. Copenhague: OMS; 2020.
<https://www.who.int/europe/fr/publications/i/item/9789289054782>
81. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), Favre R, Picone O, Benachi A, Jouannic JM, Salomon L, *et al.* Avis du CNGOF sur le dépistage systématique en prénatal du CMV. . Paris: CNGOF; 2018.
https://cngof.fr/IMG/pdf/avis_cngof_sur_le_depistage_systematique_en_prenatal_du_cmv_2018.pdf
82. Académie nationale de Médecine. Académie congénitale à CMV : un dépistage à organiser en France ! Communiqué de l'Académie nationale de Médecine. Paris: ANM; 2024.
<https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2024/10/Infection-congenitale-a-CMV-un-depistage-a-organiser-en-France-PCRA-67.pdf>
83. Istituto Superiore di Sanità. Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE. Sezione 1 - Informazioni alle donne in gravidanza. Sezione 2 - Screening delle infezioni in gravidanza. Roma: ISS; 2023.
https://www.iss.it/documents/20126/9184367/SNLG+1_2023+Gravidanza-fisiologica+Parte-1.pdf/1b3c23be-4578-48f8-277a-88cf0a98de6c?t=1708700731145
84. UK National Screening Committee. Cytomegalovirus Antenatal screening programme Subscribe to alerts on this topic [En ligne] 2022.
<https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/cytomegalovirus/>
85. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Onderzoek naar infectieziekten [Recherche sur les maladies infectieuses. Dépistages pré et néonataux (DPN)] [En ligne] 2023.
<https://www.pns.nl/bloedonderzoek-zwangeren/onderzoek-infectieziekten>
86. Folkehelseinstituttet. Cytomegalovirusinfeksjon og graviditet [Infection à cytomégalovirus – manuel pour les professionnels de la santé] [En ligne] 2025.
<https://www.fhi.no/sm/smittevernhandboka/sykdommer-a-a/cytomegalovirusinfeksjon/?term=#cytomegalovirusinfeksjon-og-graviditet>
87. Swiss Paediatric Surveillance Unit. Swiss paediatric surveillance unit. Rapport 2021/2022. Berne: OFCL; 2023.
<https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/msys/spsu-jahresbericht-2021-2022.pdf.download.pdf/spsu-jahresbericht-2021-2022-fr.pdf>
88. Ministério da Saúde. [Les tests et examens rapides pendant la grossesse favorisent la santé des femmes et protègent le bébé] [En ligne] 2022.
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/novembro/testes-rapidos-e-exames-durante-a-gestacao-promovem-a-saude-da-mulher-e-protegem-o-bebe>
89. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Overview of CMV and Congenital CMV [En ligne] 2024.
https://www.cdc.gov/cytomegalovirus/hcp/clinical-overview/index.html#cdc_clinical_overview_test_dia-testing-and-diagnosis
90. Health Service Executive (HSE). National screening service [En ligne] 2024.
<https://www.hse.ie/eng/about/who/>
91. Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J, *et al.* The effect of valaciclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2024;230(2):109-17 e2.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2023.07.022>

92. Australasian Society for Infectious Diseases, Palasanthiran P, Starr M, Jones C, Giles M. Management of perinatal infections. Sydney: ASID; 2022. [Lien](#)
93. Razonable RR, Inoue N, Pinninti SG, Boppana SB, Lazzarotto T, Gabrielli L, *et al.* Clinical diagnostic testing for human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2020;221(Suppl 1):S74-S85. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz601>
94. Faure-Bardon V, Leruez-Ville M, Ville Y. Diagnostic, pronostic et prise en charge de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) pendant la grossesse. *Périnatalité* 2020;12(2):80-8. <https://dx.doi.org/10.3166/rmp-2020-0090>
95. Choodinatha HK, Jeon MR, Choi BY, Lee K-N, Kim HJ, Park JY. Cytomegalovirus infection during pregnancy. *Obstet Gynecol Sci* 2023;66(6):463-76. <https://dx.doi.org/10.5468/ogs.23117>
96. Salomè S, Corrado FR, Mazzarelli LL, Maruotti GM, Capasso L, Blazquez-Gamero D, Raimondi F. Congenital cytomegalovirus infection: the state of the art and future perspectives. *Front Pediatr* 2023;11:1276912. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2023.1276912>
97. Pontes KF, Nardozza LM, Peixoto AB, Werner H, Tonni G, Granese R, Araujo Júnior E. Cytomegalovirus and pregnancy: A narrative review. *J Clin Med* 2024;13(2):640. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm13020640>
98. Vauloup-Fellous C, Peyronnet V, Portet-Sulla V, Picone O. Comment je fais... interprétation de la sérologie CMV en cours de grossesse ? *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;52(9):538-43. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.03.012>
99. Paediatric Innovation Education and Research Network. Management of congenital CMV : PIER; 2024. <https://www.piernetwork.org/congenital-cmv.html>
100. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Aggiornate le linee guida sulla Gravidanza fisiologica, nuove raccomandazioni su informazioni e screening per le malattie infettive [En ligne] 2024. <https://www.iss.it/-/iss-aggiornate-le-linee-guida-sulla-gravidanza-fisiologica-nuove-raccomandazioni-su-informazioni-e-screening-per-le-malattie-infettive>
101. Kaneko M, Ohhashi M, Minematsu T, Muraoka J, Kusumoto K, Sameshima H. Maternal immunoglobulin G avidity as a diagnostic tool to identify pregnant women at risk of congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 2017;23(3):173-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2016.12.001>
102. Delforge ML, Eykmans J, Steensels D, Costa E, Donner C, Montesinos I. Combination of line immunoassays Mikrogen recomLine CMV IgG and recomLine CMV IgG Avidity helps to date the onset of CMV primary infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019;93(3):208-12. <https://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.013>
103. Leruez-Ville M, Ville Y. Épidémiologie et diagnostic virologique de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV). *Bull Acad Natl Med* 2020;204(2):126-36. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.10.020>
104. Fourgeaud J, Nguyen C, Guillemot T, Ville Y, Leruez-Ville M. Comparison of two serological screening strategies for cytomegalovirus primary infection in the first trimester of pregnancy. *J Clin Virol* 2023;169:105614. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105614>
105. Saldan A, Forner G, Mengoli C, Gussetti N, Palù G, Abate D. Testing for cytomegalovirus in pregnancy. *J Clin Microbiol* 2017;55(3):693-702. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01868-16>
106. Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ozaki K, Nagamata S, Morizane M, *et al.* Universal screening with use of immunoglobulin g avidity for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis* 2017;65(10):1652-8. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/cix621>
107. Périllaud-Dubois C, Bouthry E, Jadoui A, Leng AL, Roque-Afonso AM, Vauloup-Fellous C. Positive predictive values of CMV-IgM and importance of CMV-IgG avidity testing in detecting primary infection in three different clinical settings. A French retrospective cohort study. *J Clin Virol* 2020;132:104641. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104641>
108. Daiminger A, Beck R, Exler S, Bartelt U, Enders M. Performance of eight commercial immunoassays for the detection of cytomegalovirus-specific IgM antibodies in pregnancy - no test fits all needs. *J Clin Microbiol* 2024;62(4):e0140723. <https://dx.doi.org/10.1128/jcm.01407-23>
109. Vicente M, Carocha AI, Rijo C, Cohen Á, Martins ML. Cytomegalovirus congenital infection: long-term outcomes in a valaciclovir treated population. *J Perinat Med* 2024;52(7):778-82. <https://dx.doi.org/10.1515/jpm-2023-0535>
110. Hughes BL, Gans KM, Raker C, Hipolito ER, Rouse DJ. A brief prenatal intervention of behavioral change to reduce the risk of maternal cytomegalovirus: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017;130(4):726-34. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000002216>
111. Collège national de Pharmacologie Médicale. Anti herpesviridae : aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, famciclovir, foscarnet, cidofovir, docosanol [En ligne] 2024. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-herpesviridae-aciclovir-valaciclovir-ganciclovir-valganciclovir-famciclovir-foscarnet-cidofovir-docosanol>
112. Schalkwijk HH, Snoeck R, Andrei G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol* 2022;206:115322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115322>
113. Coste-Mazeau P, Hamon M, Ribot É, Hantz S, Alain S. Mise en place du dépistage de l'infection congénitale à cytomégalovirus dans une maternité française de type 3. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;52(6):403-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2024.01.010>
114. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(4):436-44. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.26136>

115. Périllaud-Dubois C, Hachicha-Maalej N, Lepers C, Letamendia E, Teissier N, Cousien A, *et al.* Cost-effectiveness of screening and valacyclovir-based treatment strategies for first-trimester cytomegalovirus primary infection in pregnant women in France. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;62(4):573-84. <https://dx.doi.org/10.1002/uog.26226>
116. Seror V, Leruez-Ville M, Özek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG* 2022;129(2):301-12. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16966>
117. El Hachem G, Poder TG, Carey CM, Gantt S, Kakkar F, Sab M, *et al.* Prenatal screening for CMV primary infection: A cost-utility model. *BJOG* 2025;132(6):805-15. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.18080>
118. Fisher SA, Miller ES, Yee LM, Grobman WA, Premkumar A. Universal first-trimester cytomegalovirus screening and valacyclovir prophylaxis in pregnant persons: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2022;4(5):100676. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100676>
119. Dzubay SK, Gagliuso AH, Arora M, Doshi U, Caughey AB. Universal screening and valacyclovir for first trimester primary cytomegalovirus: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2025. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2025.02.009>
120. Aoki H, Bitnun A, Kitano T. The cost-effectiveness of maternal and neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection in Japan. *J Med Virol* 2023;95(1):e28391. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.28391>
121. Tastad KJ, Schleiss MR, Lammert SM, Basta NE. Awareness of congenital cytomegalovirus and acceptance of maternal and newborn screening. *PLoS ONE* 2019;14(8):e0221725. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0221725>
122. Neumann PJ, Cohen JT, Hammit JK, Concannon TW, Auerbach HR, Fang C, Kent DM. Willingness-to-pay for predictive tests with no immediate treatment implications: a survey of US residents. *Health Econ* 2012;21(3):238-51. <https://dx.doi.org/10.1002/hec.1704>
123. Beaudoin ML, Renaud C, Boucher M, Kakkar F, Gantt S, Boucoiran I. Perspectives of women on screening and prevention of CMV in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;258:409-13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.01.035>
124. Chan ECY. Promoting an ethical approach to unproven screening imaging tests. *J Am Coll Radiol* 2005;2(4):311-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2004.09.012>
125. Murray A, Clarke A. The ethics of population screening. *Curr Paediatr* 2002;12(6):447-52. <https://doi.org/10.1054/cupe.2002.0334>
126. Gaille M. Enjeux éthiques des tests anténataux à l'époque contemporaine: L'apport d'une approche conséquentialiste. *Can J Bioethics* 2019;2:29-36. <https://dx.doi.org/10.7202/1058149AR>
127. Burton-Jeangros C, Cavalli S, Gouilhers S, Hammer R. Between tolerable uncertainty and unacceptable risks: how health professionals and pregnant women think about the probabilities generated by prenatal screening. *Health Risk Soc* 2013;15(2):144-61. <https://dx.doi.org/10.1080/13698575.2013.771737>
128. Baertschi B. Diagnostics génétiques - Droit de ne pas savoir ou devoir de savoir ? *Med Sci* 2015;31(5):561-5. <https://dx.doi.org/10.1051/medsci/20153105019>
129. Stapleton G. Qualifying choice: ethical reflection on the scope of prenatal screening. *Med Health Care Philos* 2017;20(2):195-205. <https://dx.doi.org/10.1007/s11019-016-9725-2>
130. Biesecker BB. The psychological well-being of pregnant women undergoing prenatal testing and screening: A narrative literature review. *Hastings Cent Rep* 2019;49 :S53-S60. <https://dx.doi.org/10.1002/hast.1017>
131. Kater-Kuipers A, de Beaufort ID, Galjaard RH, Bunnik EM. Ethics of routine: a critical analysis of the concept of 'routinisation' in prenatal screening. *J Med Ethics* 2018;44(9):626-31. <https://dx.doi.org/10.1136/medethics-2017-104729>
132. Marteau TM. Towards informed decisions about prenatal testing: a review. *Prenat Diagn* 1995;15(13):1215-26. <https://dx.doi.org/10.1002/pd.1970151304>
133. Yeşilçinar İ, Seven M, Paşalak Ş, Güvenç G. Interventions aiming to improve informed decision on prenatal screening and testing: A scoping review of the literature. *J Genet Couns* 2021;30(6):1512-21. <https://dx.doi.org/10.1002/jgc4.1437>
134. Schwartz PH, Meslin EM. The ethics of information: absolute risk reduction and patient understanding of screening. *J Gen Intern Med* 2008;23(6):867-70. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-008-0616-y>
135. Farrell RM, Agatista PK, Nutter B. What women want: lead considerations for current and future applications of noninvasive prenatal testing in prenatal care. *Birth* 2014;41(3):276-82. <https://dx.doi.org/10.1111/birt.12113>
136. Han PK. Conceptual, methodological, and ethical problems in communicating uncertainty in clinical evidence. *Med Care Res Rev* 2013;70(1 Suppl):14s-36s. <https://dx.doi.org/10.1177/1077558712459361>
137. Potter BK, O'Reilly N, Etchegary H, Howley H, Graham ID, Walker M, *et al.* Exploring informed choice in the context of prenatal testing: findings from a qualitative study. *Health Expect* 2008;11(4):355-65. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1369-7625.2008.00493.x>
138. Schoonen HM, van Agt HM, Essink-Bot ML, Wildschut HI, Steegers EA, de Koning HJ. Informed decision-making in prenatal screening for Down's syndrome: what knowledge is relevant? *Patient Educ Couns* 2011;84(2):265-70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2010.07.037>
139. Lawson KL, Pierson RA. Maternal decisions regarding prenatal diagnosis: rational choices or sensible decisions? *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(3):240-6. [https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)32412-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(16)32412-4)

140. Williams C, Alderson P, Farsides B. Is nondirectiveness possible within the context of antenatal screening and testing? *Soc Sci Med* 2002;54(3):339-47. [https://dx.doi.org/10.1016/s0277-9536\(01\)00032-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0277-9536(01)00032-6)
141. Stephenson N, Mills C, McLeod K. "Simply providing information": Negotiating the ethical dilemmas of obstetric ultrasound, prenatal testing and selective termination of pregnancy. *Feminism Psychol* 2017;27(1):72-91. <https://dx.doi.org/10.1177/0959353516679688>
142. Zindler L. Ethical decision making in first trimester pregnancy screening. *J Perinat Neonatal Nurs* 2005;19(2):122-31; quiz 32-3. <https://dx.doi.org/10.1097/00005237-200504000-00008>
143. Santalahti P, Hemminki E, Latikka AM, Ryyänänen M. Women's decision-making in prenatal screening. *Soc Sci Med* 1998;46(8):1067-76. [https://dx.doi.org/10.1016/s0277-9536\(97\)10038-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0277-9536(97)10038-7)
144. van den Berg M, Timmermans DR, Ten Kate LP, van Vugt JM, van der Wal G. Are pregnant women making informed choices about prenatal screening? *Genet Med* 2005;7(5):332-8. <https://dx.doi.org/10.1097/01.gim.0000162876.65555.ab>
145. Press N, Browner CH. Why women say yes to prenatal diagnosis. *Soc Science Med* 1997;45(7):979-89. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(97\)00011-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(97)00011-7)
146. van den Berg M, Timmermans DRM, ten Kate LP, van Vugt JMG, van der Wal G. Informed decision making in the context of prenatal screening. *Pat Educ Counsel* 2006;63(1):110-7. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2005.09.007>
147. Armstrong N. Navigating the uncertainties of screening: the contribution of social theory. *Soc Theory Health* 2019;17(2):158-71. <https://dx.doi.org/10.1057/s41285-018-0067-4>
148. Lewis C, Hill M, Chitty LS. A qualitative study looking at informed choice in the context of non-invasive prenatal testing for aneuploidy. *Prenat Diagn* 2016;36(9):875-81. <https://dx.doi.org/10.1002/pd.4879>
149. Vassy C, Champenois-Rousseau B. L'annonce prénatale d'un risque de handicap. *Perspective sociologique. Perspective sociologique. Contraste* 2014;40(2):133-44. <https://dx.doi.org/10.3917/cont.040.0133>
150. Nakou P. Is routine prenatal screening and testing fundamentally incompatible with a commitment to reproductive choice? Learning from the historical context. *Med Health Care Philos* 2021;24(1):73-83. <https://dx.doi.org/10.1007/s11019-020-09985-w>
151. Seavilleklein V. Challenging the rhetoric of choice in prenatal screening. *Bioethics* 2009;23(1):68-77. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8519.2008.00674.x>
152. Williams C, Sandall J, Lewando-Hundt G, Heyman B, Spencer K, Grellier R. Women as moral pioneers? Experiences of first trimester antenatal screening. *Soc Sci Med* 2005;61(9):1983-92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2005.04.004>
153. Ricard L. L'autonomie relationnelle : un nouveau fondement pour les théories de la justice. *Philosophiques* 2013;40(1):139-69. <https://dx.doi.org/10.7202/1018381ar>
154. Lewis C, Hill M, Chitty LS. Offering non-invasive prenatal testing as part of routine clinical service. Can high levels of informed choice be maintained? *Prenat Diagn* 2017;37(11):1130-7. <https://dx.doi.org/10.1002/pd.5154>
155. Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect* 2001;4(2):99-108. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1369-6513.2001.00140.x>
156. García E, Timmermans DR, van Leeuwen E. The impact of ethical beliefs on decisions about prenatal screening tests: searching for justification. *Soc Sci Med* 2008;66(3):753-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.10.010>
157. García E, Timmermans DR, van Leeuwen E. Reconsidering prenatal screening: an empirical-ethical approach to understand moral dilemmas as a question of personal preferences. *J Med Ethics* 2009;35(7):410-4. <https://dx.doi.org/10.1136/jme.2008.026880>
158. Ministère du travail de la santé des solidarités et des familles. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle [En ligne] 2025. <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>

Participants

Remerciements

La HAS tient à remercier l'ensemble des membres de la CEESP. Elle remercie plus particulièrement M. Antoine Bénard (membre de la CEESP), Mme Corinne Alberti (membre de la CEESP), Mme Clémence Thébaut (membre de la CEESP), M. Samuel Seksik (chef de projet, SEM), Mme Frédéline Simon (cheffe de projet, SEM).

Abréviations et acronymes

ABM	Agence de la biomédecine
AG	Âge gestationnel
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé
ANSM	Agence nationale du médicament
ARN	Acide ribonucléique
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CHR	Centre hospitalier régional
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CMV	Cytomégalovirus
CNP	Conseil national professionnel
CNR	Centre national de référence
CPDPN	Centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CT	Commission de la transparence
DGS	Direction générale de la Santé
DROM	Département et région d'outre-mer
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de santé publique
IC	Intervalle de confiance
IgG	Immunoglobulines de type G
IgM	Immunoglobulines de type M
IMG	Interruption médicale de grossesse
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ITT	Intention de traiter
IVG	Interruption volontaire de grossesse

MCO	Médecine chirurgie obstétrique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Réaction en chaîne par polymérase
PIM	Primo-infection maternelle
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALYs	Année de vie ajustée à la qualité de vie
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
SA	Semaine d'aménorrhée
SESPEV	Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SG	Semaine de grossesse
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de santé
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

