

INFECTION MATERNO-FŒTALE À CYTOMÉGALOVIRUS :

EXPÉRIENCE LIÉGEOISE ET NOUVELLE STRATÉGIE DE DÉPISTAGE ET DE PRISE EN CHARGE ANTÉNATALE

ZAFFUTO K (1), CAPELLE X (2), DE GOTTAL E (3), VAN LINTHOUT C (2)

RÉSUMÉ : En Belgique, ainsi que dans la plupart des pays développés, le dépistage anténatal systématique du cytomégalovirus (CMV) reste controversé et n'est pas recommandé. Toutefois, 1 à 2 % des femmes enceintes séronégatives feront une primo-infection pendant la grossesse et, avec une prévalence de 0,7 % des naissances vivantes, le CMV est la première cause d'infection congénitale. Parmi les nouveau-nés infectés, 20 à 25 % développeront des séquelles auditives ou neurologiques. L'objectif initial de notre étude a été d'évaluer, à partir d'une cohorte de 48 patientes suivies dans l'Unité de diagnostic anténatal du CHU de Liège, les taux de transmission materno-fœtale, d'interruption médicale de grossesse et de séquelles chez les nouveau-nés infectés et de les comparer à ceux retrouvés dans la littérature. Le second objectif a été de synthétiser l'état actuel des connaissances sur l'infection materno-fœtale à CMV et, à la lumière des données récentes sur le traitement anténatal par valaciclovir, de proposer un algorithme de dépistage et de prise en charge de la primo-infection par le CMV au 1^{er} trimestre de la grossesse.

MOTS-CLÉS : *Cytomégalovirus - Primo-infection - Dépistage - Valaciclovir - Transmission materno-fœtale*

MATERNAL-FETAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION : EXPERIENCE IN LIEGE AND NEW ANTENATAL SCREENING AND CARE STRATEGY

SUMMARY : In Belgium, as in most developed countries, routine antenatal screening for cytomegalovirus (CMV) remains controversial and is not recommended. However, 1-2 % of seronegative pregnant women will develop a primary infection during pregnancy and, with a prevalence of 0.7 % of live births, CMV is the leading cause of congenital infection. Among infected newborns, 20 to 25 % will develop auditory or neurological sequelae. The initial objective of our study was to evaluate, from a cohort of 48 patients followed in the antenatal diagnosis Unit of the University Hospital of Liège, the rates of maternal-fetal transmission, medical termination of pregnancy and rates of sequelae in infected newborns and to compare them with findings found in the literature. The second objective was to synthesize the current state of knowledge on maternal-fetal CMV infection and, in the light of recent data on prenatal treatment with valaciclovir, to propose a screening and management algorithm for primary CMV infection in the first trimester of pregnancy.

KEYWORDS : *Cytomegalovirus - Primary infection - Screening - Valaciclovir - Maternal-fetal transmission*

INTRODUCTION

Avec une prévalence au niveau mondial de 0,7 %, le cytomégalovirus (CMV) est l'infection congénitale la plus fréquente. Environ 20 à 25 % des nouveau-nés infectés développeront des séquelles, principalement neurosensorielles (déficit auditif) ou neuro-développementales (déficit intellectuel et/ou moteur, épilepsie) (1, 2). Le taux de mortalité néonatale est également non négligeable, allant de 5 à 10 % (1). L'infection congénitale peut faire suite à une primo-infection ou à une infection secondaire avec une morbidité identique. Lors d'une infection primaire, le taux de transmission est d'environ 32 %, mais est seulement de 0,2 à 2 % lors d'une infection secondaire (réactivation ou réinfection) (1, 3-5). On estime que 1 à 2 % des patientes enceintes séronégatives feront une primo-infection au cours de la grossesse.

Le taux d'infections secondaires est moins bien documenté car aucun outil de diagnostic n'est validé; il est estimé de l'ordre de 4 à 10 % (6). La majorité des formes sévèrement symptomatiques à la naissance sont issues de primo-infections contractées avant la fin du 1^{er} trimestre de la grossesse (7).

En transposant les données épidémiologiques françaises à notre population belge, on évalue que, sur 120.000 naissances par an en Belgique, 480 nouveau-nés naissent infectés par le CMV. À titre de comparaison, l'infection congénitale par le toxoplasme, avec une prévalence de 0,02 à 0,03 %, concerne 30 naissances vivantes par an (8). Pour la période de 1998 à 2004, le registre EUROCAT rapporte une prévalence de la trisomie 21 de 17,1 pour 10.000 grossesses, soit 205 naissances vivantes présumées par an en Belgique (9).

Malgré ces chiffres préoccupants, aucune stratégie de dépistage n'est actuellement en vigueur. En 2015, le Centre Fédéral d'Expertise des soins de santé (KCE) ne recommandait pas le dépistage du CMV pendant la grossesse et le remboursement des sérologies est supprimé depuis juillet 2017. En pratique, un dépistage est encore réalisé par certains praticiens, par-

(1) Service de Médecine Générale, CHU, Belgique.

(2) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU, Liège, Belgique.

(3) Service de Gynécologie-Obstétrique, CHR, Huy, Belgique.

fois à la demande des patientes, mais de façon non structurée et non organisée et en dehors d'un remboursement par la sécurité sociale.

L'objectif initial de notre étude a été d'analyser une cohorte de 48 patientes discutées de façon consécutive au sein de notre unité de diagnostic anténatal suite à une infection par le CMV en cours de grossesse. Nous avons tout d'abord analysé le suivi donné à ces patientes et comparé les taux de transmission materno-fœtale, d'interruption médicale de grossesse (IMG), de nouveau-nés infectés et de séquelles, aux taux décrits dans la littérature. L'objectif a ensuite été de confronter notre expérience aux données récentes de la littérature dans le but de les implémenter dans notre pratique quotidienne.

POPULATION ET MÉTHODES

L'étude réalisée est rétrospective et unicentrique. De 2012 à 2020, 48 patientes ont été discutées au colloque de médecine fœtale en raison d'une infection à CMV survenue en période périconceptionnelle ou anténatale. Le diagnostic d'infection à CMV était posé soit devant une sérologie positive (présence d'immunoglobulines G (IgG) et d'immunoglobulines M (IgM) positives associées à une avidité faible ou intermédiaire des IgG), soit lorsque la PCR réalisée sur le liquide amniotique (LA) était positive. En cas de séroconversion maternelle confirmée, les patientes ont bénéficié d'un suivi échographique mensuel ainsi que d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) à 32 semaines d'aménorrhée (SA). Une ponction de liquide amniotique (PLA) n'a été réalisée qu'en cas de signes échographiques d'atteinte fœtale ou à la demande de la patiente, dans le but d'être rassurée en cas de PCR négative sur le liquide amniotique.

Les éléments colligés pour la période anténatale étaient : le trimestre durant lequel la séroconversion de la patiente a eu lieu, le statut de l'infection (infection primaire ou secondaire), les résultats des examens de suivi (échographies, IRM et PLA) et le devenir de la grossesse. Pour la période postnatale, nous avons collecté les données suivantes : la présence ou non de CMV dans les urines du nouveau-né, la présence ou non de symptômes à la naissance et la survenue de troubles auditifs ou neurologiques en période postnatale, notamment par suivi oto-rhino-laryngologique (ORL) jusqu'à l'âge de 6 ans. Le nouveau-né est défini comme symptomatique si un des symptômes suivants

est présent : petit poids pour l'âge gestationnel, hépatosplénomégalie, pneumonie, rétinite, pétéchies, examen neurologique anormal, imagerie cérébrale anormale, thrombopénie, perturbations des enzymes hépatiques ou troubles auditifs (10).

RÉSULTATS

TAUX DE TRANSMISSION

Parmi les 48 patientes (Figure 1), le taux de transmission materno-fœtale a été calculé en comptabilisant les IMG (3/48 = 6 %) et les nouveau-nés ayant des urines positives pour le CMV (16/48 = 33 %). Au total, 29 nouveau-nés avaient des urines négatives (29/48 = 60 %) et n'ont donc pas été infectés. Le taux de transmission materno-fœtale s'élève à 39 % (19/48).

Parmi les 48 patientes, le taux d'infections primaires est de 40/48 (83 %) et celui d'infections secondaires est de 8/48 (17 %).

TRIMESTRE DE L'INFECTION

Parmi les 48 patientes, 35/48 ont eu une infection au 1^{er} trimestre, avec un taux de transmission de 34 %, 10/48 ont été infectées entre 14 et 20 SA, avec un taux de transmission de 40 %, et 3/48 l'ont été au-delà de 20 SA sans transmission fœtale (Tableau I).

Parmi les 16 nouveau-nés infectés, la séroconversion a eu lieu au 1^{er} trimestre dans 11 cas (69 %) et entre la 14^{ème} et la 20^{ème} SA dans 5 cas (31 %).

TAUX D'IMG

Le taux d'IMG est de 6 %. Deux IMG font suite à une primo-infection du 1^{er} trimestre. L'une résulte d'une infection secondaire diagnostiquée par PCR positive sur LA à 24 SA mais dont la chronologie d'apparition des lésions permet de conduire à une infection du 1^{er} trimestre. Les 3 IMG ont été réalisées chez des fœtus porteurs d'anomalies cérébrales sévères visualisées à l'imagerie anténatale.

TAUX D'ENFANTS SYMPTOMATIQUES/ASYMPTOMATIQUES PARMIS LES NOUVEAU-NÉS INFECTÉS

Parmi les 16 nouveau-nés infectés, 6 sont symptomatiques à la naissance (37 %) et 10 sont asymptomatiques à la naissance (63 %).

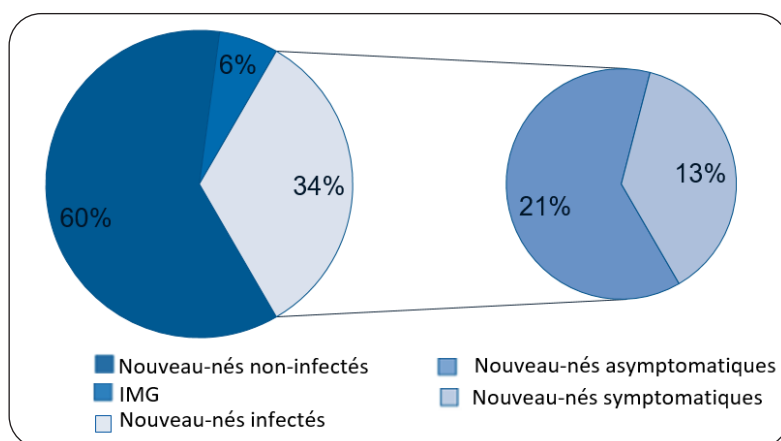


Figure 1. Répartition des nouveau-nés des 48 patientes infectées par le CMV.

	Infections T1	Infections T2	Infections T3
Nombre de patientes infectées	35/48	10/48	3/48
Primo-infections	31	9	2
Taux de transmission materno-fœtale	34 %	40 %	0 %
Nombre de nouveau-nés avec PCR urines +	11	5	0
Séquelles (toutes issues de primo-infections)	5	1	0
- dont déficit auditif	3	/	
- dont déficit intellectuel et/ou moteur	2	/	
- dont infection néonatale	/	1	
IMG	1	0	0

Tableau I. Classement des résultats par trimestre (T1, T2, T3) d'infection.

Parmi l'ensemble des nouveau-nés infectés, 5/16 (31 %) présentent des séquelles à long terme. Parmi ces enfants, 4 étaient symptomatiques à la naissance et 1 était asymptomatique et a développé une surdité profonde unilatérale dans la petite enfance. Certains n'ayant pas encore atteint l'âge de 6 ans pourraient encore développer des séquelles auditives. Tous les enfants avec séquelles le sont suite à une primo-infection du 1^{er} trimestre.

Parmi les nouveau-nés infectés au 1^{er} trimestre, 5/11 (45 %) présentent des séquelles à long terme. Parmi les enfants infectés au-delà de 14 SA, un a présenté une pneumonie à CMV à la naissance et 2 autres une thrombopénie. Aucune séquelle grave n'est identifiée à l'heure actuelle. Trois enfants présentent des séquelles auditives, soit 19 % (3/16); 2 enfants étaient symptomatiques à la naissance (absence d'oto-émission bilatéralement) et 1 était asymptomatique à la naissance, avec des tests auditifs normaux et une surdité profonde unilatérale apparue plus tardivement.

DISCUSSION

ANALYSE DE COHORTE

L'étude rétrospective de cette cohorte de 48 patientes ne nous permet pas une analyse statistique, mais permet de mettre en évidence différents aspects fondamentaux de l'infection materno-fœtale à CMV. Les limites de cette étude sont liées à son caractère rétrospectif, au faible échantillon de patientes et à l'absence d'un dépistage organisé de la primo-infection à CMV. Les patientes nous ont donc été adressées après un dépistage réalisé de façon aléatoire, c'est-à-dire non systématique et non structuré, ou suite à des anomalies échographiques.

Notre étude de cohorte nous permet de confirmer certains chiffres publiés, notamment le taux de transmission materno-fœtale de 39,5 % qui correspond aux données de la littérature (30 à 40 %) (4). Concernant le trimestre d'infection et la survenue de séquelles, plusieurs séries récentes montrent que les séquelles audi-

tives et neurologiques surviennent uniquement chez des enfants infectés après une infection maternelle survenue avant 14 SA, alors que les infections primaires des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres ne provoquent pas de séquelles à long terme (4, 11). Ceci est également retrouvé dans notre cohorte, aussi bien en termes de survenue de séquelles à long terme que d'indication d'IMG.

En ce qui concerne le taux d'IMG, de nouveau-nés symptomatiques et de séquelles à long terme, il faut rester prudent en comparant notre cohorte aux séries publiées. En effet, les études récentes s'intéressent au taux de séquelles chez les nouveau-nés infectés suite à une primo-infection maternelle au 1^{er} trimestre exclusivement. Pass et coll. (12) ont publié l'histoire naturelle des nouveau-nés infectés en dehors d'un diagnostic anténatal alors que la série de Faure-Bardon et coll. (13) rapporte le taux de séquelles après prise en charge anténatale, c'est-à-dire chez des fœtus infectés confirmés par une amniocentèse. Ces fœtus infectés bénéficiaient d'un suivi par imagerie, mais également d'une cordocentèse permettant de rechercher une thrombopénie, facteur de mauvais pronostic. Notre situation au CHU est intermédiaire, notre prise en charge anténatale se basant essentiellement sur les résultats d'imagerie, mais pas sur la réalisation systématique d'une amniocentèse ni d'une cordocentèse. Ceci explique, par ailleurs, pourquoi le taux d'IMG rapporté à la cohorte initiale est de 6 %, nettement inférieure au taux de 19 % rapporté par Faure-Bardon et coll. Ce taux s'élève à 16 % si on le rapporte aux 19 fœtus présumés infectés.

Parmi les nouveau-nés infectés durant le 1^{er} trimestre dans le décours d'une primo-infection maternelle, 51 à 57 % présenteront des séquelles à long terme (7). Dans notre étude, la proportion de nouveau-nés infectés au 1^{er} trimestre et présentant des séquelles est similaire (45 %).

Selon la littérature, 10 à 15 % des nouveau-nés sont symptomatiques dès la naissance et 60 % d'entre eux auront au moins une séquelle de l'infection (2, 7). Dans notre étude, 37 % des enfants se sont avérés être symptomatiques dès la naissance (surdité uni- ou bilatérale, anomalies biologiques et infection néonatale). Ce taux reste supérieur à certaines données de la littérature, même en termes de séquelles à long terme, et est lié au fait que nous avons pris en compte les déficits auditifs, certaines études les classant parmi les nouveau-nés asymptomatiques. Quant aux séquelles auditives, notre taux correspond aux taux retrouvés dans la littérature : 7,2 à 15 % des nouveau-nés infectés

développent une surdité avec une proportion de 30 à 60 % de nouveau-nés symptomatiques et 5 à 10 % de nouveau-nés asymptomatiques (1, 2, 7).

DÉPISTAGE ET OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Le dépistage anténatal des infections primaires à CMV n'est actuellement pas recommandé dans la plupart des pays industrialisés et reste un sujet de controverse (1, 2). Le principal argument avancé pour ne pas recommander ce dépistage est l'absence d'un traitement ayant fait la preuve de son efficacité sur la transmission materno-fœtale. Les données récentes de la littérature permettent toutefois d'argumenter en faveur d'un dépistage organisé au 1^{er} trimestre (7).

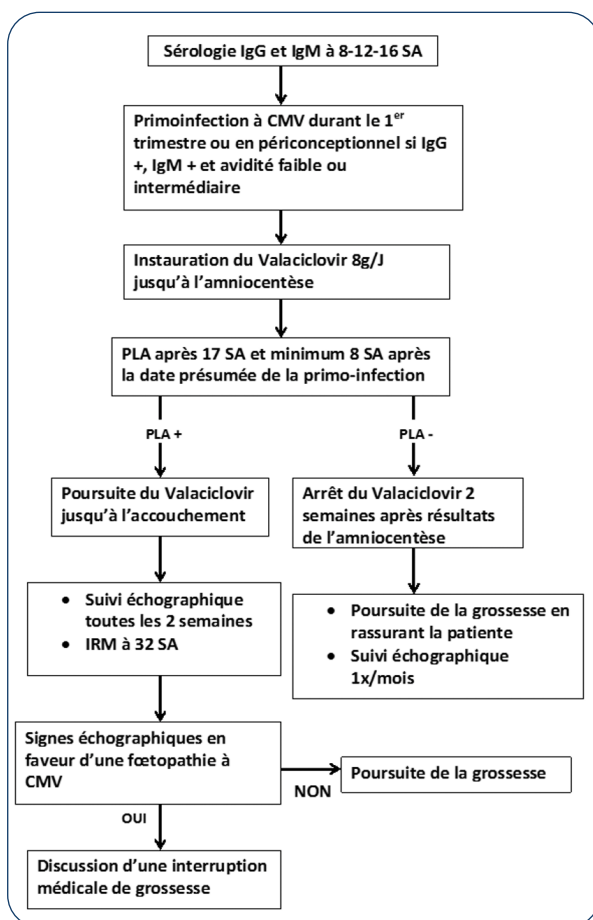
Le premier argument est que le dépistage au 1^{er} trimestre permet de définir une population cible connue comme étant à risque, pour laquelle le suivi anténatal sera adapté et permettra d'améliorer la performance des examens anténataux dans la prédiction de la survenue de séquelles chez le nouveau-né infecté (7). Les signes échographiques anténataux permettant de suspecter une fœtopathie infectieuse à CMV peuvent être, dans certains cas, évidents (microcéphalie, ventriculomégalie sévère, retard de croissance intra-utérin) (14). D'autres signes plus subtils nécessitent un échographiste expérimenté. Quand le fœtus est infecté, les examens échographiques ciblés ont une valeur prédictive négative de plus de 90 % (14). L'IRM, quant à elle, apporte une valeur ajoutée dans la détection des anomalies fœtales cérébrales et permet d'améliorer la valeur prédictive positive (15). Proposer aux patientes un dépistage au 1^{er} trimestre et une prise en charge structurée permet d'identifier les cas les plus sévères et de laisser le choix aux parents de demander une IMG. Le devenir des enfants infectés au 1^{er} trimestre après une primo-infection maternelle montre un taux nettement moindre de séquelles neurologiques en cas de prise en charge anténatale comparativement à l'histoire naturelle des nouveau-nés infectés (7) (**Tableau II**).

Le second argument concerne les traitements médicamenteux. L'utilisation d'immunoglobulines hyperimmunes et d'agents antiviraux a été étudiée récemment pour diminuer le risque de transmission materno-fœtale ou la gravité des séquelles chez le fœtus ou le nouveau-né infecté. Deux équipes ont utilisé des injections d'immunoglobulines hyperimmunes en cas de

Tableau II. Devenir des nouveau-nés ayant bénéficié d'une prise en charge anténatale en cas d'infection maternelle primaire au CMV versus devenir des nouveau-nés n'ayant pas bénéficié d'un dépistage anténatal.

Séquelles à long terme	Sans dépistage anténatal	Avec dépistage anténatal
Séquelles neurologiques	32 %	2,6 %
Dont :		
- déficit intellectuel/moteur	17 %	0 %
- crises d'épilepsie	9 %	0 %
Choriorétnite	3 %	0 %
Déficit auditif	23 %	20 %

Figure 2. Algorithme de dépistage et de prise en charge de l'infection par le cytomegalovirus pendant la grossesse avec traitement de la patiente en cas de séroconversion.



PLA : ponction de liquide amniotique. SA : semaine d'aménorrhée.

primo-infection par le CMV sans pouvoir prouver leur efficacité (7). Par contre, une étude ouverte de phase 2 non randomisée réalisée par l'équipe d'Yves Ville a montré que l'administration de valaciclovir à la dose de 8 grammes par jour à des patientes dont le fœtus était infecté par le CMV était associée à un taux plus élevé de nouveau-nés asymptomatiques par rapport à une cohorte historique (83 % vs 43 %) (16). L'administration de valaciclovir à haute dose permet d'atteindre des concentrations suffisantes dans le LA pour un effet bénéfique sans jamais s'y accumuler. Les concentrations thérapeutiques sont atteintes dans le sang de la mère et du fœtus ainsi que dans le LA, ce qui permet de diminuer la charge virale (16). Cet essai montrait la plausibilité de l'efficacité du valaciclovir.

En septembre 2020, l'équipe israélienne de Shahar Nissan a publié la première étude randomisée en double aveugle avec groupe contrôle sur l'utilisation du valaciclovir pour prévenir la transmission verticale après une primo-infection à CMV (4). Les 90 patientes incluses dans l'étude ont présenté une primo-infection péri-conceptionnelle ou au 1^{er} trimestre. Quarante-cinq patientes ont reçu du valaciclovir à la dose de 8 g/j en prise orale et 45 patientes un placebo. Les patientes ont reçu le traitement jusqu'à la réalisation d'une amniocentèse. L'amniocentèse a été réalisée minimum 7 semaines après la séroconversion et après 21 SA. Le taux d'amniocentèse positive était significativement réduit dans le groupe traité par valaciclovir : 11 % versus 30 % en tenant compte des infections péri-conceptionnelles et du 1^{er} trimestre, 11 % versus 48 % en tenant compte uniquement des primo-infections du 1^{er} trimestre. Dans le groupe sous valaciclovir, les patientes dont l'amniocentèse était positive ont commencé le traitement significativement plus tard que les patientes dont l'amniocentèse était négative. Ceci explique probablement pourquoi le taux de transmission chez les patientes infectées en péri-conceptionnel n'est pas diminué par rapport au groupe placebo. L'adhésion et la tolérance au traitement ont été bonnes sans effets secondaires significatifs. L'absence de toxicité, tant au niveau maternel que fœtal et néonatal, a déjà été démontré par l'équipe d'Yves Ville (16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Au vu de ces données récentes de la littérature, il nous paraît nécessaire et urgent de reconsidérer le problème du dépistage anténatal de la primo-infection par le CMV. Nous pro-

posons un algorithme de dépistage et de prise en charge que nous souhaitons implémenter dans notre département dans le cadre d'une étude interventionnelle (Figure 2).

Nous recommandons la réalisation d'une sérologie (IgG et IgM) en préconceptionnel ou lors de la première consultation prénatale (7-8 SA) si le statut sérologique de la patiente n'est pas connu ou est négatif. Les sérologies seront répétées à 12 et 16 SA pour les patientes séro-négatives. En cas de positivité des IgG et des IgM, l'avidité des IgG sera réalisée. Une avidité faible suggère une infection récente, datant de moins de 3 mois (7). Une avidité élevée est en faveur d'une infection ancienne, datant de plus de 3 mois, tandis qu'une avidité intermédiaire ne peut pas donner d'indication formelle quant au moment de l'infection. Afin d'en attester, une PCR peut être réalisée sur le sang de la mère : si elle est négative, on exclut une infection récente avec une sensibilité de 80 % (7). En cas de séroconversion, un traitement par valaciclovir sera instauré à la dose de 8 g/j jusqu'à l'amniocentèse qui sera réalisée minimum 8 semaines après la séroconversion et après 17 SA, lorsque le système urinaire fœtal est mature. Si les résultats de la PCR sont positifs, le traitement par valaciclovir doit être continué jusqu'à l'accouchement, avec un suivi échographique toutes les 2 semaines et une IRM à 32 SA. En cas d'imagerie montrant des signes sévères d'atteinte cérébrale, une IMG pourra être discutée. Si les résultats de la PCR sont négatifs, le traitement par valaciclovir est prolongé de 2 semaines, puis arrêté.

CONCLUSION

L'infection congénitale par le CMV est un problème de santé publique largement sous-estimé. La sévérité des séquelles possibles après une primo-infection survenue avant 14 SA justifie un dépistage sérologique au 1^{er} trimestre. La prise en charge anténatale doit être homogène avec, d'une part, la réalisation d'une PLA pour diagnostiquer l'infection fœtale et assurer, chez les fœtus infectés, un suivi par imagerie ciblé et de qualité et avec, d'autre part, la possibilité d'offrir à ces patientes un traitement anténatal par valaciclovir. Nous souhaitons implémenter, au sein de notre département, cette nouvelle stratégie de dépistage au 1^{er} trimestre et de traitement par valaciclovir dans le cadre d'une étude interventionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saldan A, Forner G, Mengoli C, et al. Testing for cytomegalovirus in pregnancy. *J Clin Microbiol* 2017;**55**:693-702.
2. Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;**38**:97-107.
3. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;**17**:253-76.
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, 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**:779-85.
5. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;**115**:823-9.
6. Ross SA, Arora N, Novak Z, et al. Cytomegalovirus reinfections in healthy seroimmune women. *J Infect Dis* 2010;**201**:386-9.
7. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, et al. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* 2020;**223**:330-49.
8. Robinson E, de Valk H, Villena I, et al. National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of Toxoplasma gondii infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. *Euro Surveill* 2021;**26**:1900710.
9. European Commission. Prevalence charts and tables [En ligne]. [cité le 16 avril 2021]. Disponible: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
10. Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG* 2020;**127**:355-62.
11. Lipitz S, Elkan Miller T, Yinon Y, et al. Revisiting short- and long-term outcome after fetal first-trimester primary cytomegalovirus infection in relation to prenatal imaging findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;**56**:572-8.
12. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;**35**:216-20.
13. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, 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**:1526-32.
14. Benoist G, Nizard J, Ville Y, et al. Cytomégalovirus et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;**37**(Suppl 1):10-6.
15. Diogo MC, Glatter S, Binder J, et al. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2020;**40**:110-24.
16. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valaciclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;**215**:462.e1-e10.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Zaffuto K, ULg, Faculté de Médecine, Liège, Belgique.
Email : kathleenzaffuto@gmail.com