

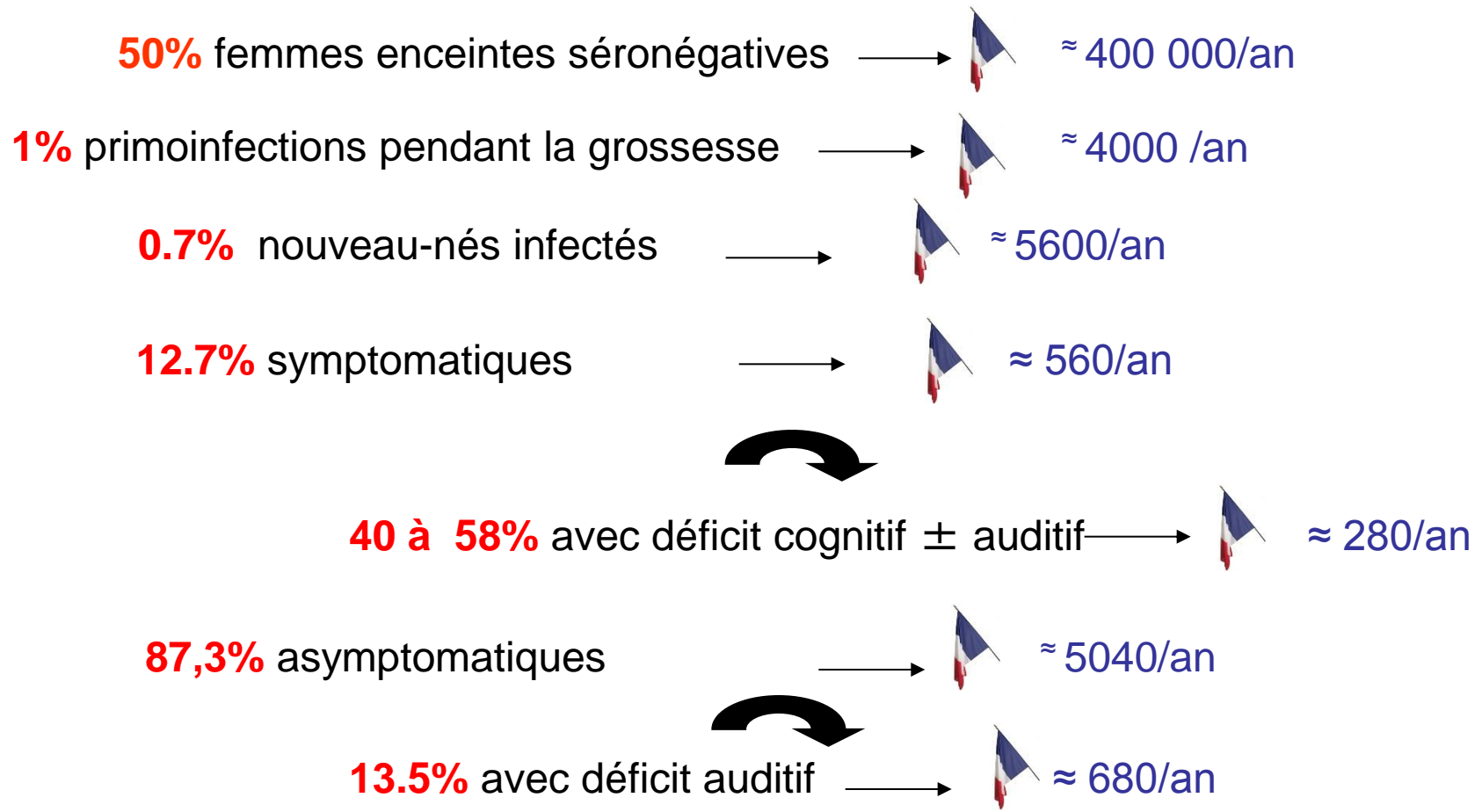
18<sup>ème</sup> Colloque sur le Contrôle Epidémiologique des  
Maladies Infectieuses  
Pasteur Paris mars 2013

**Dépistage et traitement des infections à CMV  
chez la femme enceinte**

Marianne Leruez-Ville  
Laboratoire de Virologie  
Centre de Référence du cytomegalovirus  
Hôpital Necker- Laboratoire associé

# Le poids de l'infection congénitale à CMV en France \*

---



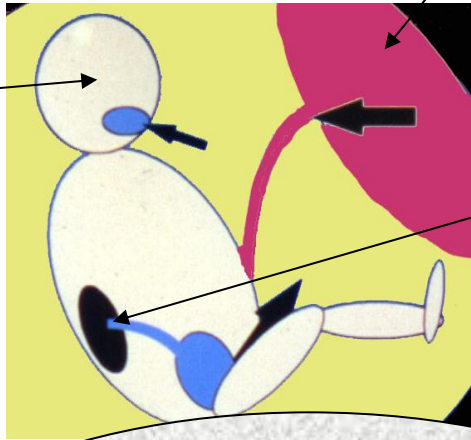
# L'infection et la maladie fœtale à CMV

6. RCIU

**7. Atteinte du cerveau fœtal est tardive et rare: Mais facteur pronostique majeur**

-Altérations majeures:  
Microcéphalie  
Micro-calcifications (**péri-ventriculaires +++**)  
Dilatation des ventricules cérébraux  
Troubles de la gyration  
Anomalies de la substance blanche :  
leucomalacie (**lobes temporaux +++**)

-Altérations mineures:  
Kystes sous épendymaires  
Vascularite des vaisseaux thalamiques



1. Infection placenta: placentite

4 à 8 semaines après infection maternelle

2. Réplication dans le rein: oligohydramnios or polyhydramnios

**Symptômes d'infection fœtale généralisée: inconstants**

3. Entérocolite virale: Intestin hyperéchogène

4. Hépatite virale: Hépatomégalie

5. Insuffisance hépatique: Ascite, Epanchement péricardique, Anasarque

# Morbidité et mortalité néonatales de l'infection congénitale à CMV: données de la littérature (Pass, 1980; Fowler et al, 1999)

**5-10%  
infection sévère**

- RCIU
- Microcéphalie
- Hépatite
- Purpura
- Hypotonie
- Convulsions
- Spasticité

**Mort néonatale  
30%**

- Défaillance hépatique
- CIVD

**5-10%  
infection modérée**

- Hépatomégalie
- Splénomégalie
- Ictère
- Thrombopénie
- Pétéchies
- Hypotonie

**60%**

**Choriorétinite  
IMC, retard mental  
épilepsie  
Surdité**

**90%  
asymptomatiques**

- Rien

**Séquelles**

**30%**

**13%**

**Surdité**

# Morbidité après infection maternelle primaire/secondaire

---

- Une partie des infections fœtales/néonatales surviennent au décours d'une infection maternelle secondaire (réinfection/réactivation)
- Et des infections fœtales sévères peuvent survenir au décours d'une infection maternelle secondaire
- Necker 2007-2012: 23 IMG pour anomalies cérébrales majeures liées au CMV
  - 20 cas (87%) après PI maternelle
  - 3 cas (13%) après infection maternelle secondaire

# Faut-il dépister l'infection à CMV pendant la grossesse?

---

# Evaluation d'experts sur l'intérêt du dépistage de l'infection à CMV chez la femme enceinte (2004 ANAES): “la sérologie CMV pendant la grossesse n'est pas recommandée”

---

## Arguments invoqués

- Permettrait le diagnostic des PI:
  - mais absence de standardisation des tests
  - difficultés d'interprétation
  - risque de diagnostic en excès et d'IVG
- En cas de PI avérée:
  - pas de consensus sur la stratégie de prise en charge
    - Amniocentèse: très bonne VPP et VPN pour le diagnostic d'infection fœtale mais risque de fausse couche (0.5%)
    - suivi échographique sans amniocentèse
  - Difficulté d'établir un pronostic (VPN de l'échographie n'est pas de 100%, l'apport IRM du cerveau fœtal mal connu), risque d'IMG en excès
  - pas de traitement ++++
- Ne règle pas le pb des infections maternelles secondaires

# 10 ans après: où en est-on?

Quelles avancées en termes de

-diagnostic de la PI maternelle?

- de bilan pronostique par imagerie fœtale?
    - de traitement anténatal?
-

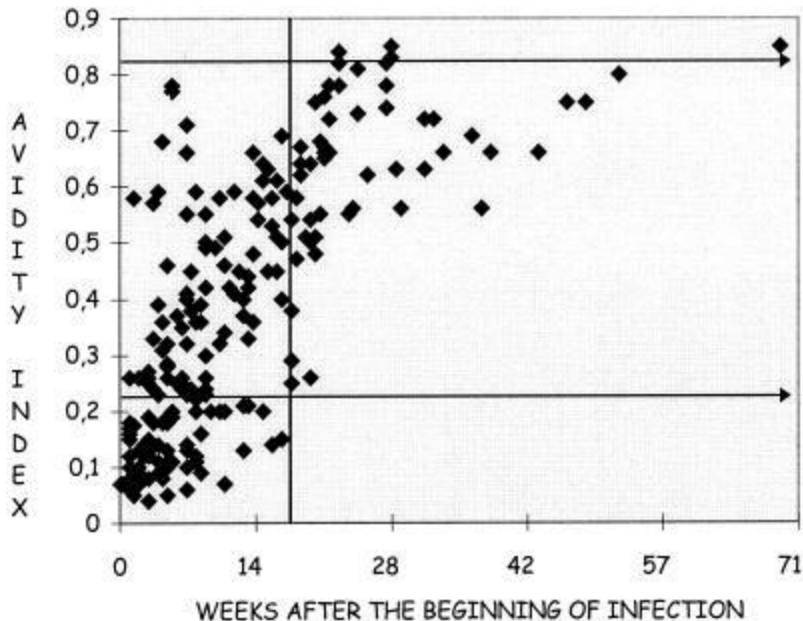


# Les avancées concernant le diagnostic de la primo-infection maternelle

---

- Ce diagnostique repose sur profil sérologique (IgM+IgG) au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse
  - IgG - IgM-: exclu une PI (excepté en cas de PI très récente)
  - IgG+ IgM-: exclu une PI récente
  - IgG+ IgM+: IgM sont positives dans la plupart des PI
- IgM positives **≠** primo-infection maternelle récente
  - Persistance possible des IgM jusqu' à un an après la PI
  - Réactivation ou réinfection à CMV
  - Réaction sérologique croisée (PI EBV, B19...)
  - Stimulation polyclonale du système immunitaire

# L'index d'avidité des IgG : un test complémentaire indispensable



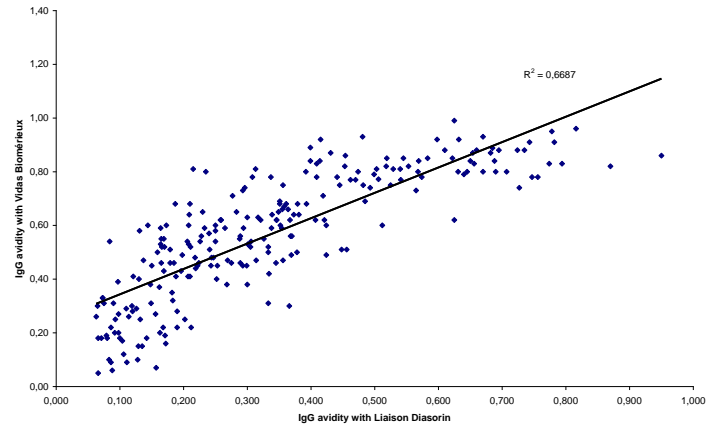
- Basé sur l'évaluation de l'affinité des IgG pour les antigènes CMV
  - Lors de la PI: les IgG ont une affinité faible pour les Ag CMV
  - La réponse IgG mature pendant une période de plusieurs semaines à plusieurs mois
  - Puis les IgG ont une affinité élevée qui se maintient toute la vie

Baccard-Longere  
Grangeot-Keros,  
2001, Clin Diagn Lab Immunol

Trousses commerciales : 3 interprétations  
Avidité faible = PI de moins de 3 mois  
Avidité élevée = exclue une PI dans les 3 derniers mois  
Avidité Intermédiaire

# Comparaison de 2 trousse IgG d'avidité (236 sérums avec IgM positives)

Comparaison des valeurs des index



Comparaison des interprétations

Après adaptation par le fabricant

Technique Liaison Diasorin

Technique Vidas Biomérieux	Technique Liaison Diasorin		
	haut	Intermédiaire	Bas
<b>N= 236</b>			
Haut	53	2	0
Intermédiaire	68	42	49
bas	0	0	22

Concordance=50%

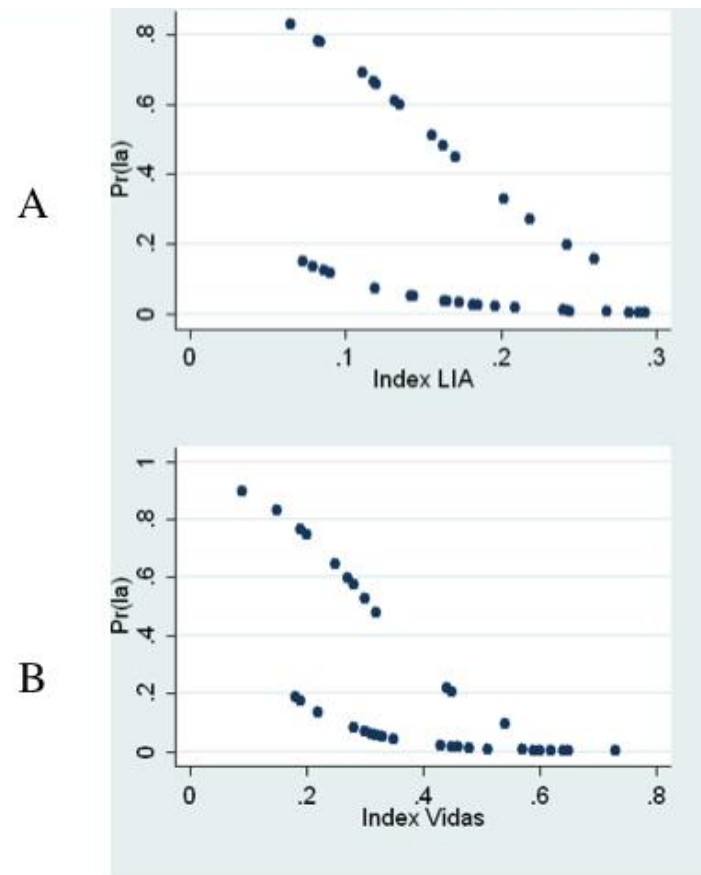
Technique Liaison Diasorin

Technique Vidas II Biomérieux	Technique Liaison Diasorin		
	haut	Intermédiaire	Bas
<b>N= 236</b>			
Haut	84	6	1
Intermédiaire	34	37	22
bas	2	2	47

Concordance 72%

# Elaboration d'algorithme d'interprétation des tests sérologiques

Modèle de calcul du risque de transmission foétale en cas d'IgM positives au premier trimestre (avidité + PCR CMV sérum)



Leruez-Ville M, Clin Inf Dis, 2013

# Avancées concernant le pronostic de l'infection foétale par l'imagerie

Variable	Adjusted OR	95% CI	p
Cerebral ultrasound anomaly (if present)	<b>40.6</b>	[8.0;206.9]	<10 <sup>-4</sup>
Non cerebral ultrasound anomaly	<b>4.4</b>	[1.3;15]	0.02
Thrombocytopenia (per10000/mm <sup>3</sup> decrease)	<b>1.13</b>	[1.06;1.20]	0.05

Benoist, G, *Bjog* 115, 823-9.

Risque d'être symptomatique  
 X 40 si anomalies cérébrales à l'échographie  
 X 4.4 si anomalies extra cérébrales

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
<b>US+</b>	<b>63.6</b>	<b>94.4</b>	<b>77.8</b>	<b>89.5</b>
<b>MRI+</b>	<b>51</b>	<b>100</b>	<b>81</b>	<b>67</b>
<b>US+ and MRI+</b>	<b>54.5</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>87.8</b>
<b>US +and/or MRI+</b>	<b>72.7</b>	<b>88.9</b>	<b>66.7</b>	<b>91.4</b>

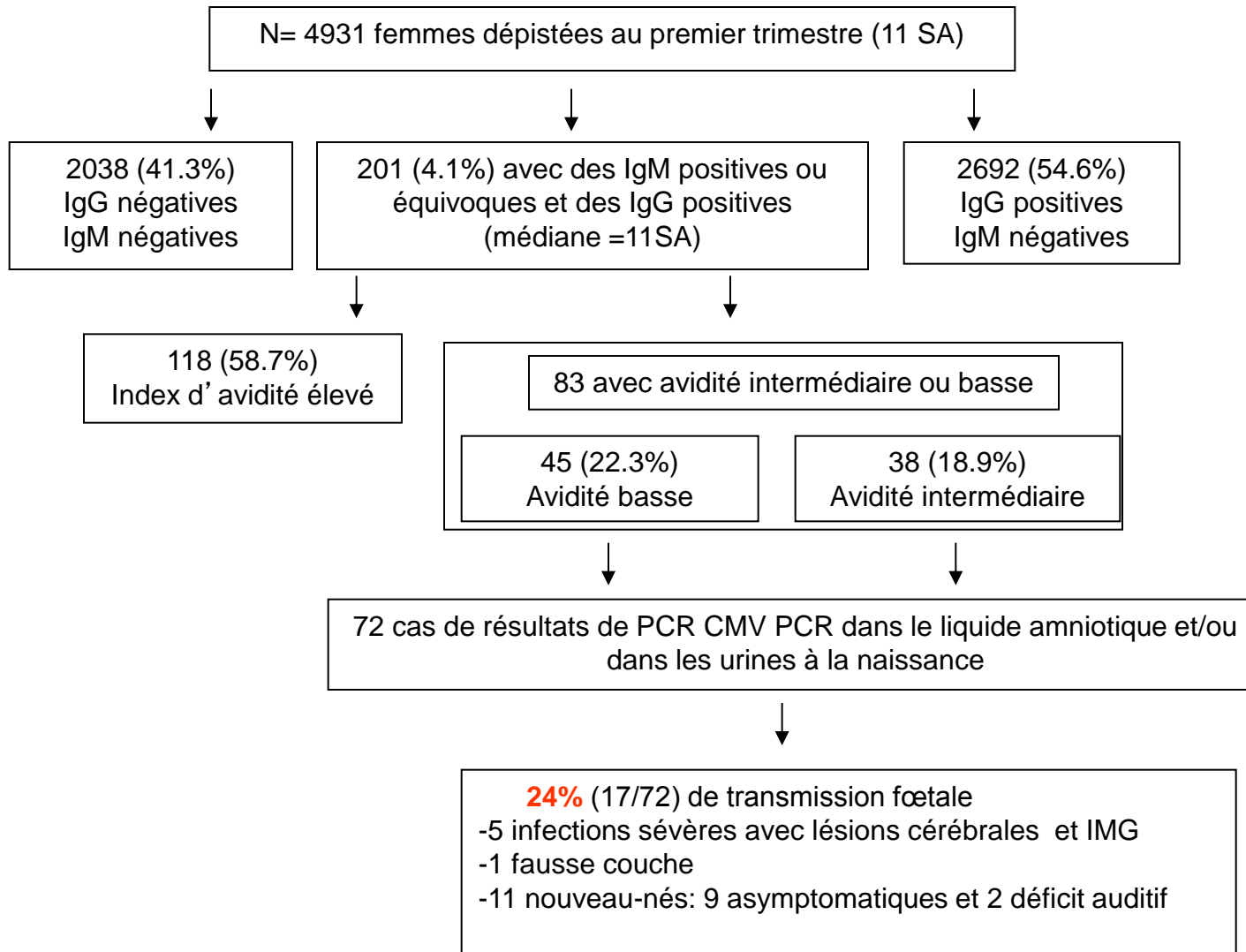
La pratique d'une IRM du cerveau foetal permet d'affiner le pronostic:

- La présence d'anomalies cérébrales à la fois à l'échographie et à l'IRM a une VPP de 100% (symptomatiques)
- L'absence d'anomalies cérébrales à la fois à l'échographie et à l'IRM exclue le risque d'être symptomatique dans 88% des cas.

Benoist, G, *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008

Objectivation d'un déficit auditif reste impossible en anténatal

# Dépistage CMV au 1<sup>er</sup> trimestre: Necker (Prima Facie) 2009-2011



# Quelles avancées dans le traitement anténatal de l'infection congénitale à CMV?

---

- Toujours rien de validé
- 3 pistes en cours d'évaluation
  - Les immunoglobulines hyper-immunes
  - Le traitement antiviral
  - Le vaccin

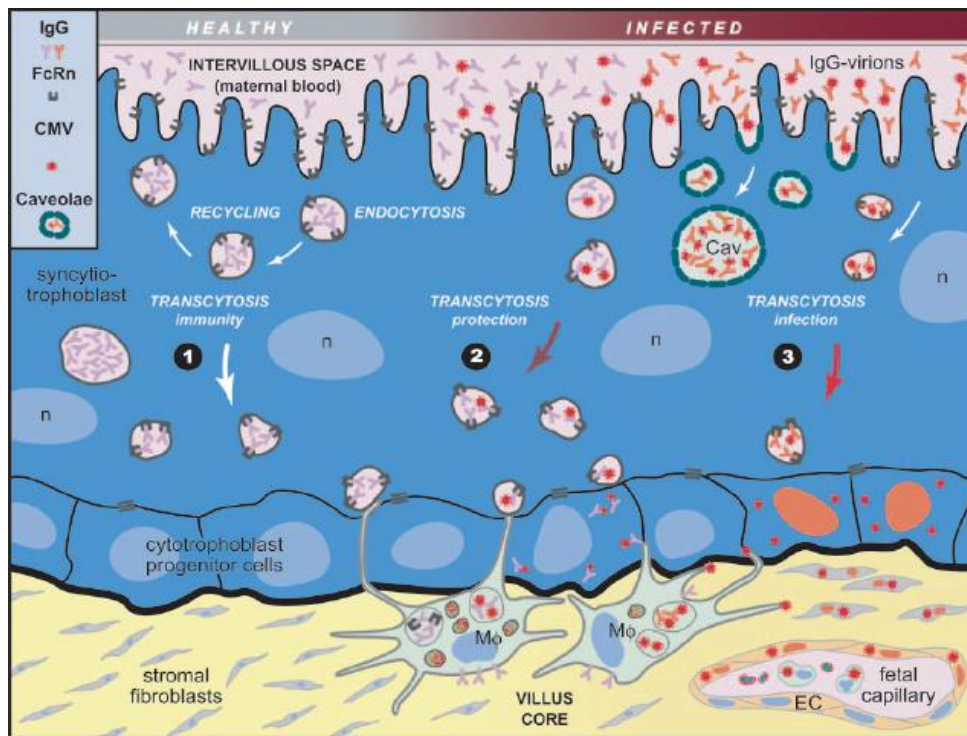


# Pourquoi les immunoglobulines hyper-immunes?

In vitro: les Ac neutralisants bloquent le passage du virus à travers le placenta

Modèle animal:

- l' injection d' IgG anti gpB hyper-immunes diminue
  - la durée de la virémie maternelle
  - l' infection et inflammation du placenta
  - le % de décès de nouveau-nés
  - le % de nouveau-nés infectés et avec RCIU



Maidji et al, AJP, 2006



Chatterjee A, JID, 2001



# Passive Immunization during Pregnancy for Congenital Cytomegalovirus Infection

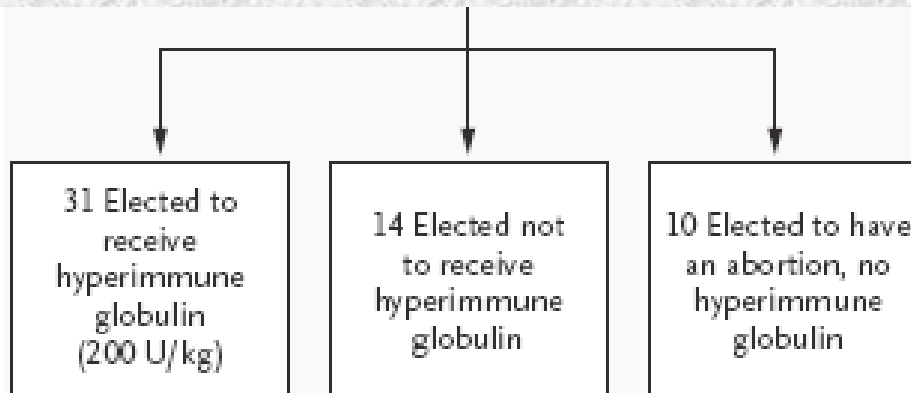
Giovanni Nigro, M.D., Stuart P. Adler, M.D., Renato La Torre, M.D., and Al M. Best, Ph.D., for the Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group\*

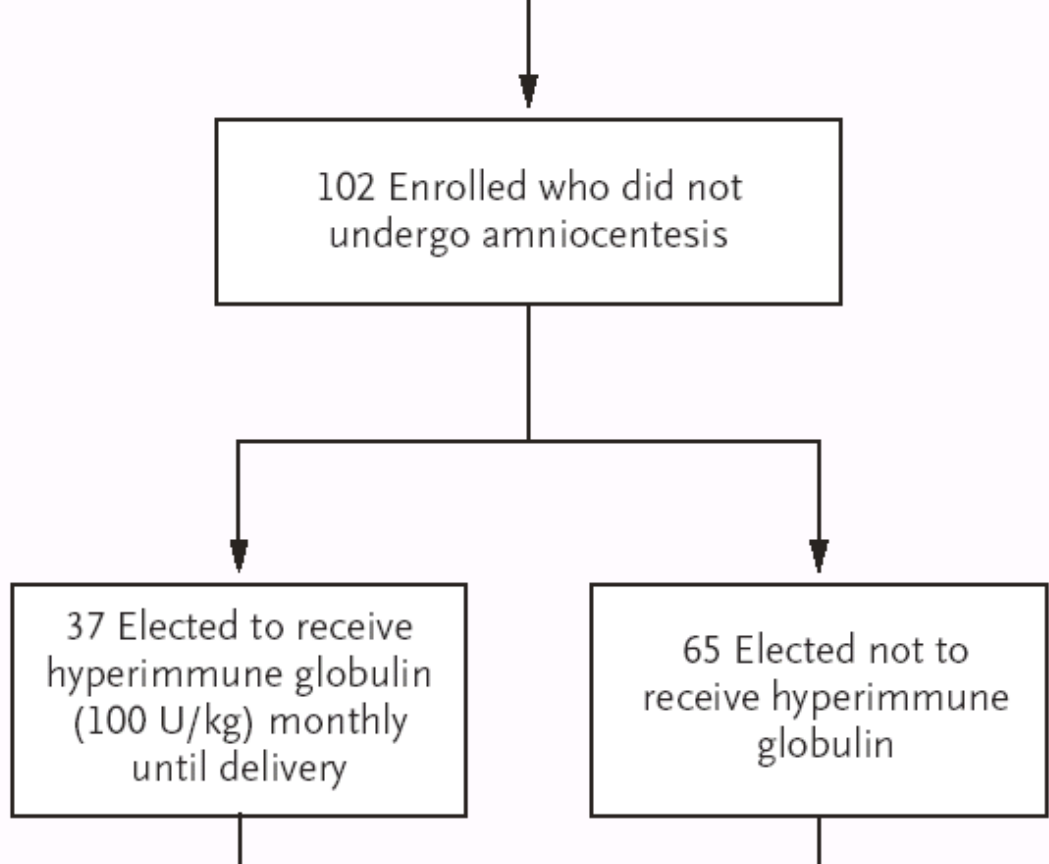
## Effet thérapeutique

**CMV hyperimmune globulin  
200 U / kg maternal weight  
1 à 3 perfusions**

79 Underwent amniocentesis before or at enrollment and >6 wk after maternal seroconversion

- Groupe traité: seulement 3% (1/31) de nouveau-nés symptomatiques avec une régression des symptômes à l'échographie
- Groupe non traité: 50% (7/14) de nouveau-nés symptomatiques





**Effet préventif**

**CMV hyperimmune globulin  
200 U / kg maternal weight  
1fois /mois**

16% des nouveau-nés de mères traitées étaient infectés

40% (19/47) des nouveau-nés de mères non traitées étaient infectés

Etude non randomisée, nombreux biais d'inclusion



# Résultats de l'essai randomisé CHIP

	HGIV N=61	Placebo N=62	
PI= séroconversion	44 (72%)	43 (70%)	NS
PI = IgM et Avidité	17 (28%)	18 (30%)	NS
SA lors de la PI	12.5	14	
Semaines entre PI/ traitement	5 (2-6)	5 (2-6)	
Amniocentèse faite	33	25	NS
PCR CMV – (amnio)	25/33 (75%)	15/25 (60%)	0.25
PCR CMV + (amnio)	8/33 (25%)	10/25 (40%)	0.25
<b>Taux de transmission</b>	<b>18/61 (29%)</b>	<b>27/62 (43%)</b>	<b>0.13</b>
Nouveau-nés symptomatiques	13/50 (26%)	7/46 (15%)	0.22
Déficit auditif	2/27 (7.4%)	0/13 (0%)	NS

123 femmes enceintes incluses

PI entre 5 et 26 SA, médiane 13

2 Bras :

injection (HGIV ou NaCl)/ 4 semaines  
jusqu' à 36 SA ou jusqu' à amniocentèse

MG Revello, 14th International CMV/Herpesvirus Workshop. San Francisco, October 2012, USA

**Une autre étude randomisée est en cours aux USA (NCT01376778)**

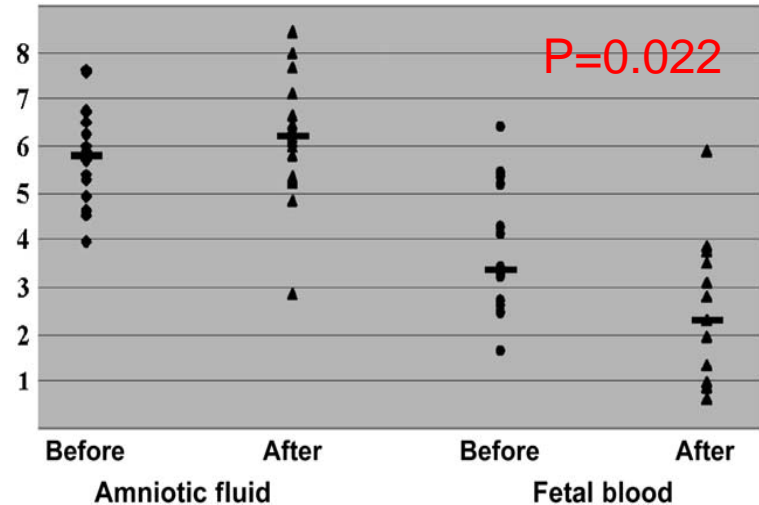
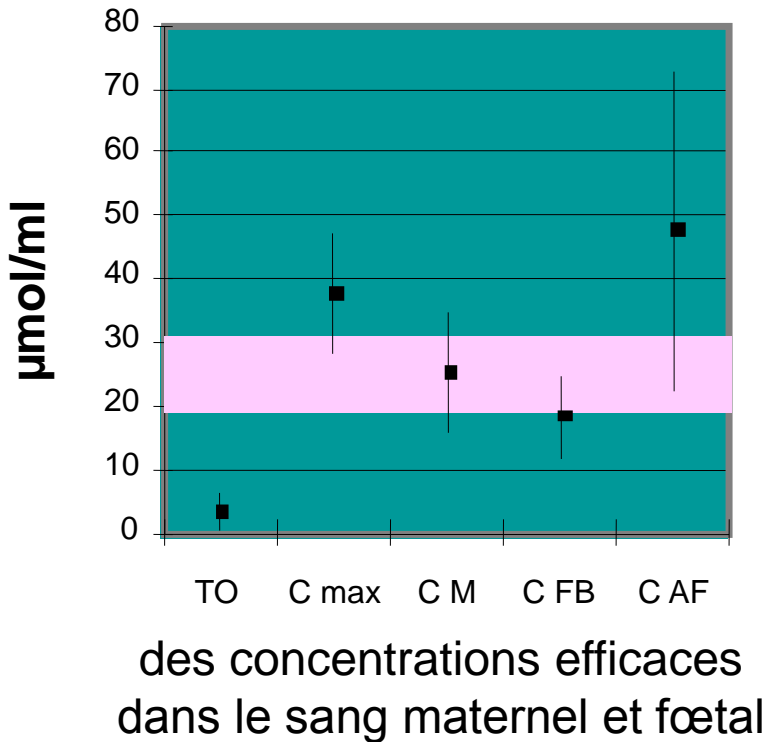
# Quels antiviraux pour l'infection congénitale à CMV?

---

- 3 antiviraux sont utilisés couramment pour le traitement de l'infection à CMV (hors grossesse)
  - Ganciclovir/valganciclovir: neutropéniant, tératogène?
  - Foscavir: voie IV, néphrotoxique, tératogénicité non connue
  - Cidofovir: voie IV, néphrotoxique, tératogénicité non connue
- Le valaciclovir est un anti-herpétique qui est efficace à dose élevée (8 g/jour) pour le traitement préventif de l'infection à CMV chez les greffés
  - Plusieurs années de pharmacovigilance : taux d'anomalies à la naissance identiques chez femmes enceintes exposées à l'aciclovir/femmes non exposées (Stone et al, 2004)

# Etude pilote : traitement maternel par valaciclovir (Zélitrex®)

**20 femmes, 21 fœtus infectés symptomatiques traités par 8 g/jour de valaciclovir**



Baisse significative de la charge virale dans le sang fœtal après 1 à 12 semaines de traitement

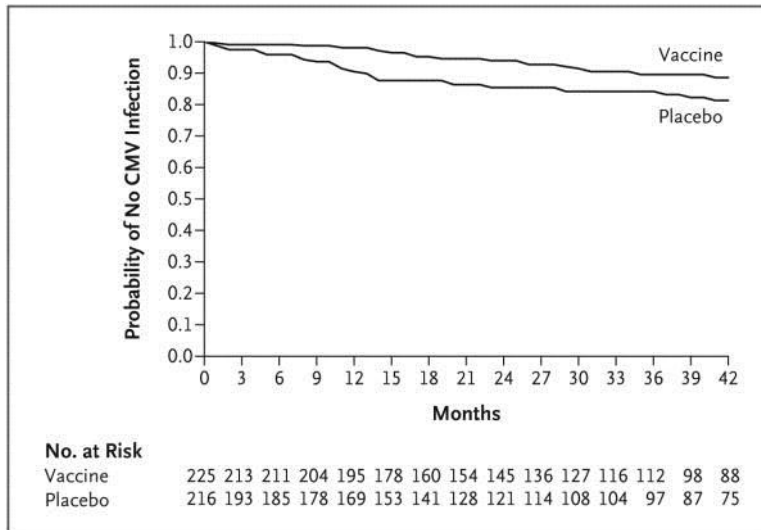
Jacquemard et al, BJOG, 2008

# Cymeval II (PHRC Pr Y Ville)

---

- Critères d'inclusion: Foetus infectés ET
  - Signes extra cérébraux ou cérébraux non sévères à l'échographie
  - ou signes biologiques foetaux: thrombopénie, virémie foétale élevée
- Toutes les mères incluses sont traitées par Zélitrex 2cp/4/jour jusqu' à la naissance
- Analyse de Simons:
  - Efficacité si  $\geq 70\%$  d'asymptomatiques
  - 47 inclusions en tout
  - Analyse intermédiaire après 11 premières inclusions
- Critère de jugement principal: clinique à la naissance (asymptomatique/symptomatique)
- Analyse intermédiaire en septembre 2012: 72% d'asymptomatiques
- L'étude continue: 20 inclusions actuellement

# Vaccin anti CMV



Pass R, N Engl J Med, 2009

- Vaccin recombinant:  
glycoprotéine  
d'enveloppe: gB
- Essai de phase II:
  - Injection 0,1 et 6 mois
  - Randomisé ≠ placebo (230 sujets/bras)
  - Efficacité de 50% (CI 95% 7 - 73) (pour 100 personnes/années)
  - probabilité de faire une PI à CMV significativement < chez les sujets vaccinés (p=0.02)

1er essai avec un certain succès :  
mais un vaccin ne sera pas mis sur le marché  
avant de nombreuses années

# Conclusions

- Désormais des outils validés existent pour envisager un dépistage anténatal de l'infection à CMV :
  - les outils virologiques de plus en plus standardisés, maîtrisés et précis pour le dépistage des PI maternelles
  - en cas d'infection foétale, l'imagerie (échographie+IRM) permet le dépistage du handicap avec excellente VPP (100%) et bonne VPN (88%)
- Cependant, nécessiterait une formation de l'ensemble des acteurs: biologistes, médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens...
- Bien qu'il n'y ait toujours pas de traitements curatifs ou prophylactiques validés, l'indication d'un dépistage pendant la grossesse mériterait d'être rediscuté:
  - Il permettrait de diagnostiquer la plupart des infections foétales sévères survenues après PI maternelle alors que ces cas sévères restent actuellement sous diagnostiqués
  - En effet, la sensibilité de l'échographie systématique (en l'absence de contexte connu d'infection à CMV) est seulement de 30% pour repérer les anomalies cérébrales associées aux cas graves de CMV



# Merci ...

à tous les praticiens,  
aux patients et aux associations qui les aident...



Laboratoire de Virologie  
Tiffany Guillemot  
Laurence Mascard  
Yann Sellier

Maternité  
Yves Ville  
Laurent Salomon  
Julien Stirnemann

Pédiatrie  
Jean-François Magny  
Muriel Nicloux  
Nadia Bahi-Buisson  
Laurence Laccourreye  
Vincent Couloigner

Radio-pédiatrie  
Pascale Sonigo  
Marie-Elodie Millischer

