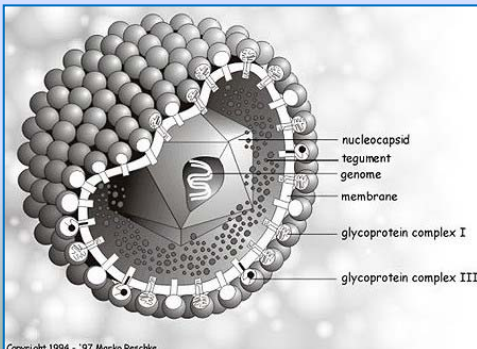


CMV et grossesse : dépistage et traitement en cours de grossesse



Dr Olivier Thiébauges, Céline Grisot, Dr Alain Berrebi,
Dr Agnès Sartor, Pr Charlotte Casper, Pr Christophe
Vayssière

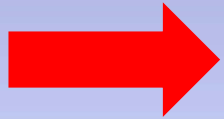
CHU Purpan Paule de Viguier
Service de Diagnostic Anténatal

Introduction

- Rappel – généralités
- Evaluation des interventions actuelles :
 - Prévention
 - Dépistage
 - Evaluation pronostique en cas d'atteintes
 - Recommandations

Quelques généralités...

- Appartient à la famille des *herpesviridae*
- Dénomination: *Human Herpes Virus 5 (HHV-5)*



Principale cause d'infection virale congénitale

(Ross & al 2005, Pass PF & al 2006)


- Mode de transmission par contact étroit d'individu à individu lors exposition sécrétions corporelles (urine, lait, larme, sécrétion génitale ou oropharyngée)
- Séroprévalence dans la population générale de 51- 54% environ (en fonction pays, statut socioéconomique, profession, parité, âge , origine ethnique)

(ANAES 2004, Stagno et al 1982, Gaytant et al 2002)

Séroprévalence de l'infection à CMV

> 35 ans

	Séropositivité
Rochester, USA	38 %
Lyon, France	40 %
St. Gallen, Suisse	45 %
London, RU	54 %
Stockholm, Suède	63 %
Paris, France	74 %
St. Petersburg, Russie	80 %
Washington DC, USA	81 %
Sendai, Japon	96 %
Manila, Malaisie	100 %
Entebbe, Uganda	100 %

 **Chez les femmes enceintes,**
43,5 à 51,5% sont séronégatives en début de grossesse
(conditions socioéconomiques, âge, parité)

CMV et Grossesse en chiffres...

- 1% des naissances (urines néonatales)

 **Taux séroconversion pendant grossesse=1%**


taux de réinfection ou réactivation difficile à déterminer

- **Transmission materno-foetale = 30%** dont 2/3 primoinfection

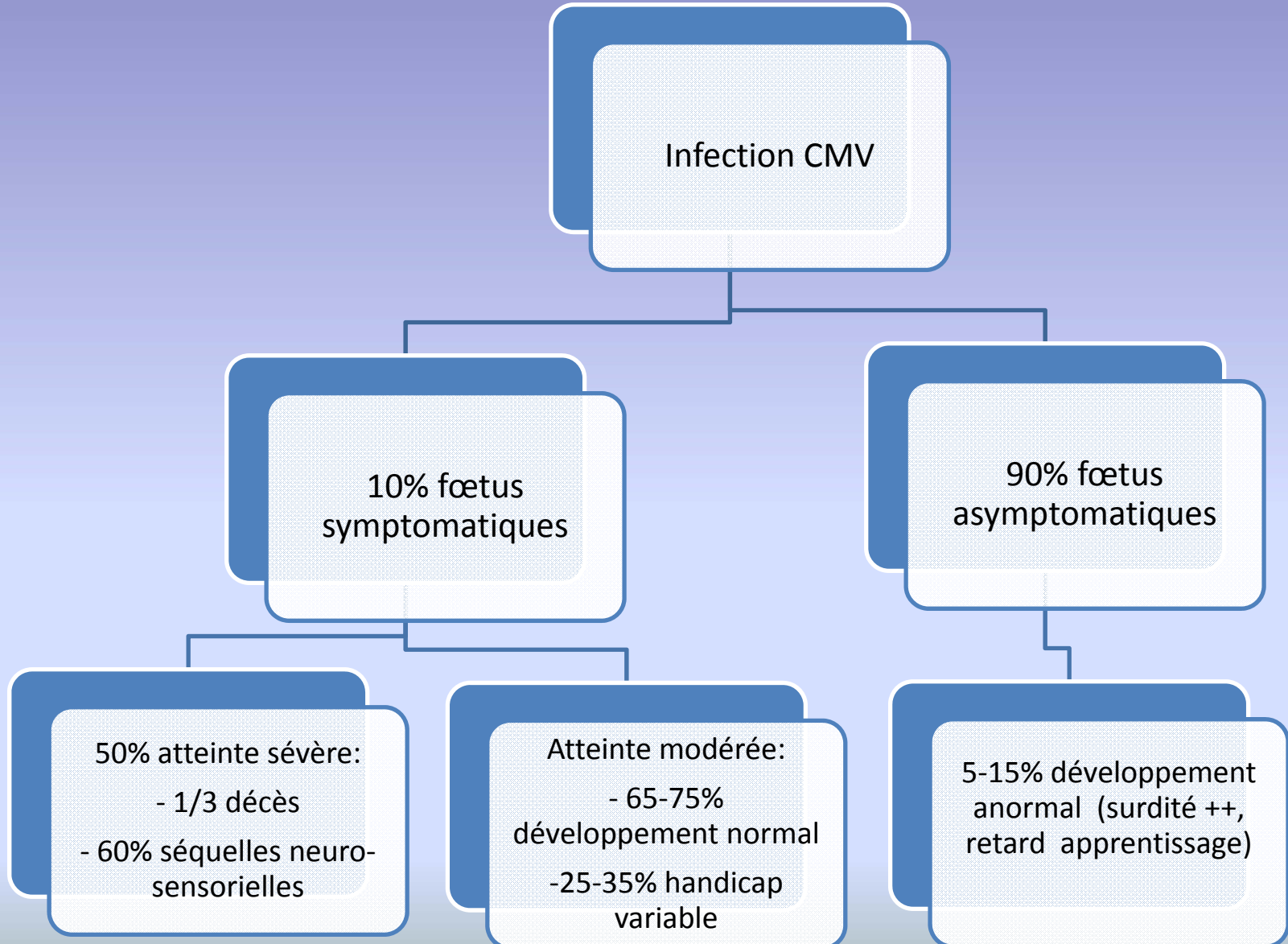
Kerneson & al 1997, Stagno & al 1986

30-45%	1 ^{er} trimestre et périconceptionnelle
45%	2ieme trimestre
75-80%	3ieme trimestre

- **Gravité en fonction du terme de la contamination:**

 Risque de séquelles neurosensorielles ++ si T1 (40% vs 0-7% si T 3)

Devenir néonatal et CMV



Fowler & al 1992, Stagno & al 1986, Peckham & al 1987, Ramsay & al 1991

Recommandations ANAES 2004

Pas de dépistage SYSTEMATIQUE de l'infection à CMV chez la femme enceinte

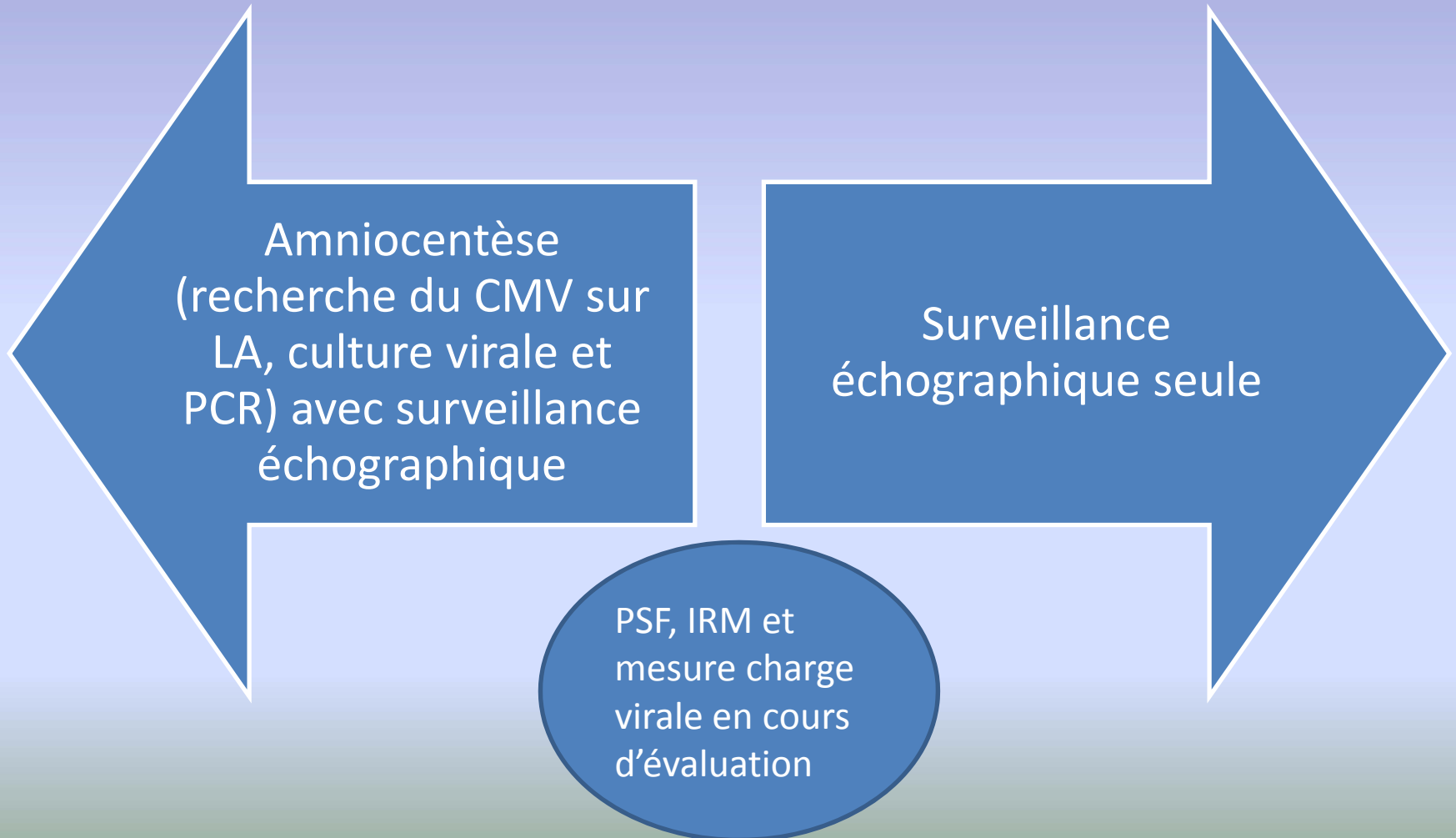
Détermination du statut sérologique de la femme enceinte (Ig G, IgM anti CMV, avidité des Ig G, comparaison des sérologies)

Signes d'appel

Prise en charge multidisciplinaire ou dans un CPDPN

Recommandations ANAES 2004

Deux stratégies



PRÉVENTION

Favoriser la prévention...

- Recommandée par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et l'ACOG


1 Eviter tout contact avec sécrétions corporelles

 Excrétion virale pendant 6 à 42 mois dans salive et urines d'enfants de moins de 3 ans

Alder & al 1991

2 Information des patientes par professionnels de santé sur règles d'hygiène (<50% en pratique courante)

Cannon et al 2009

 Réduction taux séroconversion :

0,42 % détecté à 12 SA

0,19% 12-36 SA

Picone & al 2009, Vauloup-Fellous & al 2009

DÉPISTAGE - DIAGNOSTIC

Critères diagnostiques

primoinfection maternelle

- **Sérologie (ELISA)**

- Séroconversion IgG
- IgM (pic 1^{er} mois, 3 mois)
- Test d'avidité des IgG
 - index > 60-70 % : ancien
 - < 30% : moins de 3 mois

- **Réinfection**

- Ascension IgG
- +/- associé à des IgM et forte avidité IgG



Seule certitude :
négatif

positivation
chez antérieurement négatif

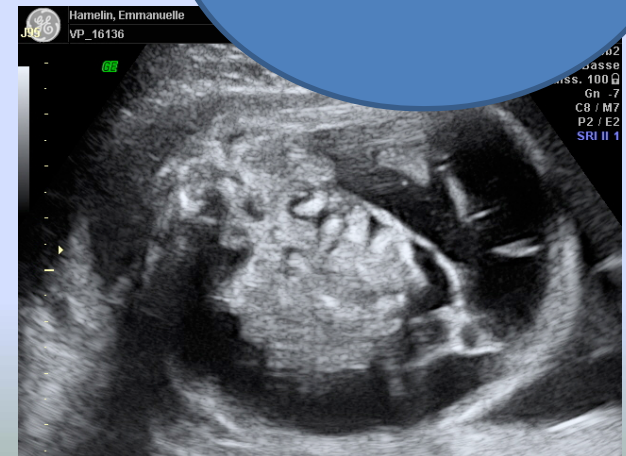
EVALUATION PRONOSTIQUE

Imagerie et CMV: échographie

- RCIU (PC++)
- Atteinte SNC:
 - Dilatation ventriculaire
 - Calcifications intracrâniennes
 - Microcéphalie
- Atteinte digestive:
 - Calcifications hépatiques, intestinales
 - Hyperéchogénicité du grêle
 - Ascite
- Anasarque
- Hydramnios ou Oligoamnios
- Hydronéphrose



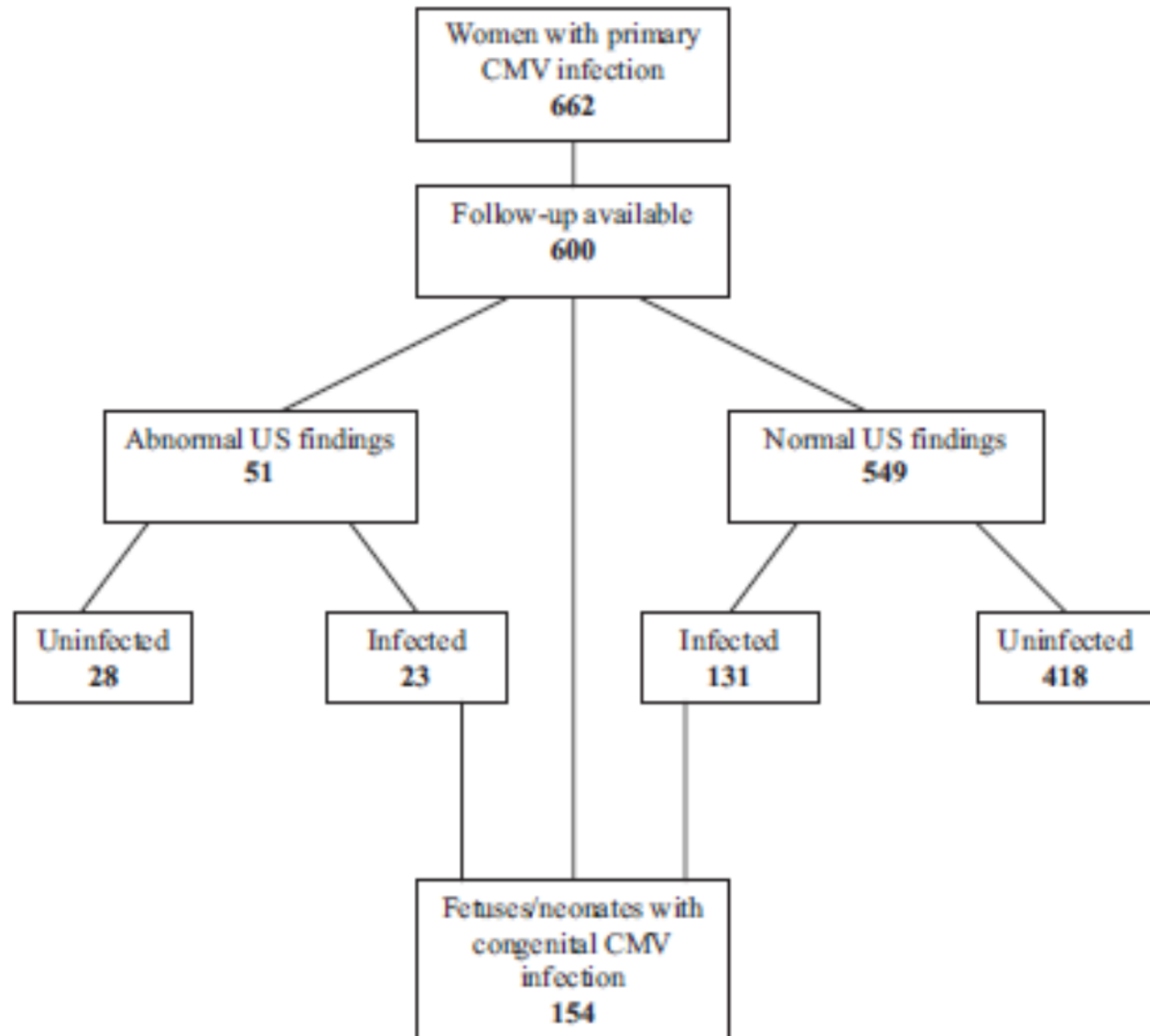
NON
SPECIFIQUES:
Foetopathie



GUERRA, 2008

FIGURE 1

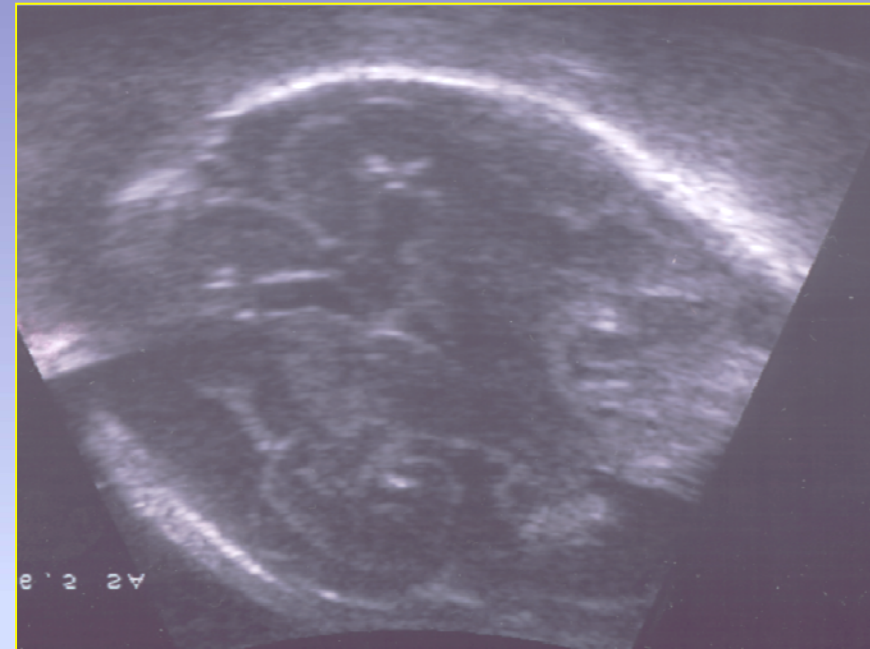
Ultrasound findings in pregnant women with CMV primary infection with respect to the presence or absence of CMV infection in fetus or neonate



Imagerie et CMV: l'IRM

- Pour analyse cérébrale++
- Types d'anomalies cérébrales +/- visibles à l'échographie:
 - Ventriculomégalie
 - Dilatation et hypersignal zone temporale
 - Microcéphalie
 - Anomalies de la substance blanche++
 - Anomalie gyration++

Picone & al 2008




Intérêt IRM dans la prise en charge

- Dans 2 cas:

selon Picone & al Prenatal Diagnosis 200

→ Anomalies cérébrales (recherche autres anomalies, informer patients, évaluation pronostic)

→ Anomalies extra cérébrales: l'IRM révèle atteintes cérébrales dans 50% cas

 **Pronostic favorable** si IRM/ échographie normale
(suivi 23 mois)

Mais aggravation pronostic si anomalies à l'IRM

Selon Benoist & al Ultrasound Obstet Gyneco 2008

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
IRM+ Echo anormales	<u>88,9%</u>	<u>93,3%</u>	<u>88,9%</u>	<u>93,3%</u>
Echo anormale	85,7%	85,3%	70,6%	<u>93,5%</u>
IRM anormale	42,9%	91,2%	66,7%	79,5%

Pronostic et biologie ovulaire

- PCR quantitative sur LA
 - 68 PLA pour primo-infection entre 8 et 12 SA. PCR Quantitative
 - $\geq 10^3$ copies/ml : 100 % de sens pour prédire l'infection
 - $\geq 10^5$ copies/ml : corrélation avec la gravité de l'infection

PCR	Symptom.	Asymptom. ou non infectés	Sens. (%)	Spéc. (%)	VPP (%)	VPN (%)
$\geq 10^5$ c / ml	9	0	81,8	100	100	91,6
$< 10^5$ c / ml	2	22				

(Guerra et al. Am J Obstet Gynecol, 2000,183:476-482).

Marqueurs prédictifs de mauvais pronostic?

Par PSF

→ Recherche d'une thrombocytopénie ou augmentation enz hépatiques

Très discutée..

✓ Pas de traduction sur le devenir néonatal

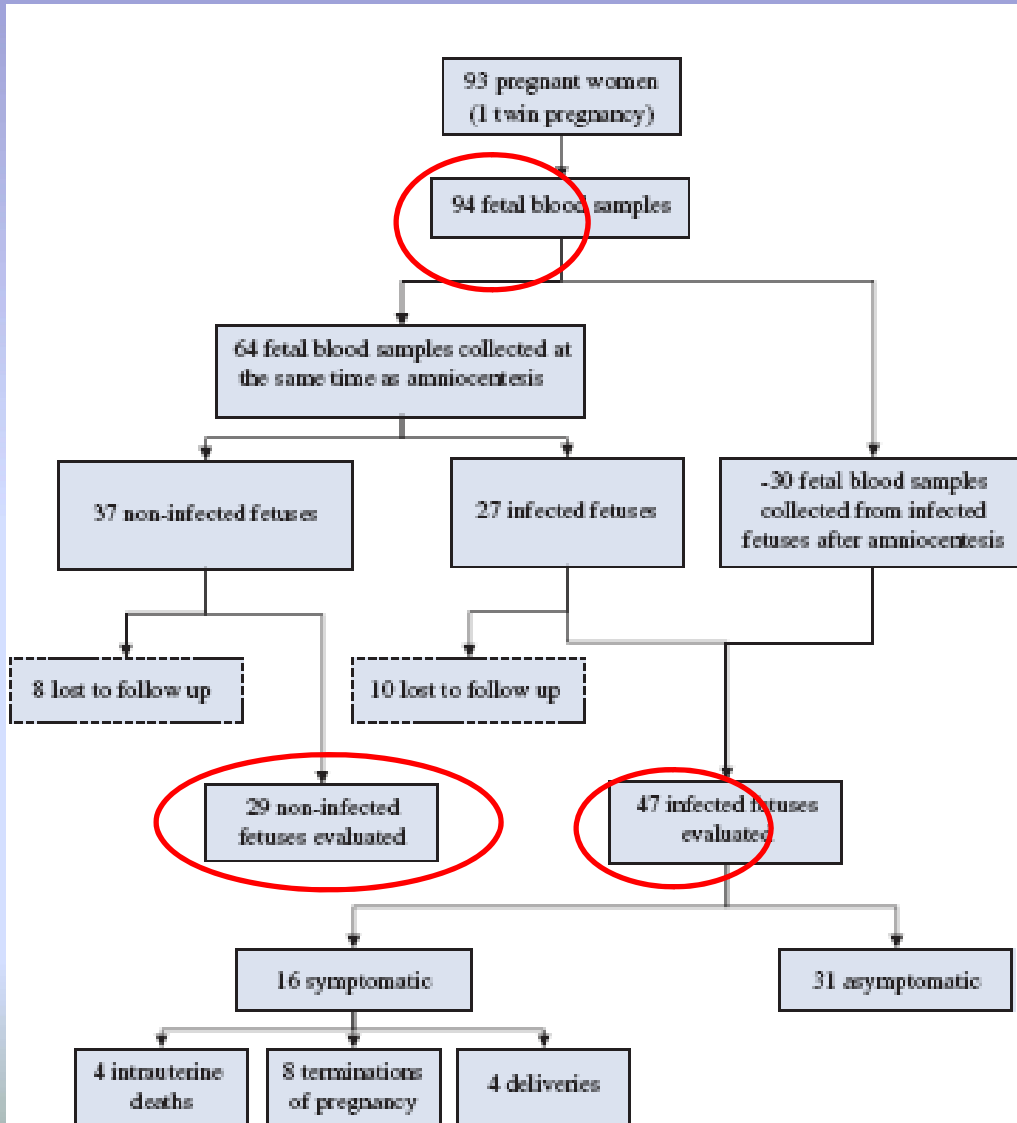
Revello & al 2002, Istas & al 1995, Jacquemard & al 2005

✓ Anomalies échographiques et thrombopénie < 120000/dl = **marqueurs prédictifs indépendants de mauvais pronostic post natal**

Benoist & al BJOG 2008

Paramètres	OR	IC 95%	P Values
Thrombocytopénie	1,13	1,06-1,39	<10 ⁻⁴
Echo normale	1	-	-
Anomalies écho extracérébrales	4,4	1,3-1,5	0,02
Anomalies cérébrales écho	40,6	8,0-206,9	<10 ⁻⁴

Marqueurs prédictifs de mauvais pronostic?



Selon Fabbri & al, RCOG 2010 :

47 foetus infectés (PSF)
Marqueurs non viraux et viraux

4 accouchements
foetus
symptomatiques:
- 1 surdité
- 1 séquelle
c erebrale/surdité
- 1 perte audition

Marqueurs prédictifs de mauvais pronostic?

Selon Fabbri & al, RCOG 2010 :

- ✓ Par PSF lors ou après amniocentèse vers 22SA
- ✓ Dosage charge virale, antigénémie, ADNémie, béta 2 microglobuline et plaquettes



béta 2 microglobuline sang \nearrow (3, 7mg/l vs 10,4mg/l)=
marqueur prédictif indépendant fœtus symptomatique
(Sensibilité 91,7%, Spécificité 100%)



**Association de béta 2 microglobuline+ Taux plq+
ADNémie+ Ratio IgM**= marqueur prédictif fœtus
symptomatique (Sensibilité 85,7%, Spécificité 100%)

Quel traitement peut-on proposer?

- **Vaccination anti CMV:**

- Réduction taux séroconversion de 50% (étude en post partum)

Pass & al 2009

- Pas de notion de durée de protection

- Ne prévient pas les réinfections ou les réactivations

- Bonne tolérance vaccinale

Arvin & al 2004, Heineman & al 2006

- **Immunoglobulines spécifiques**

- **Antiviraux :**



Ganciclovir (contre-indiqué: effets tératogène, embryotoxique et hématopoiétique maternelle)



Valaciclovir (VACV): moins d'effets secondaires

Traitement in utero

Immunoglobulines anti-CMV (Nigro *et al*, NEJM, 2005)

- **Etude prospective non randomisée (n=157)**

- **Effet curatif :**
 - **Groupe traité : 1/31 nouveau-né symptomatique**
 - **Groupe témoin : 7/14 nouveau-nés symptomatiques**
OR 0.02 [0-0.15]

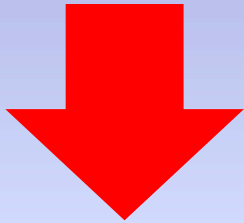
- **Effet préventif (transmission)**
 - **16% (6/36) dans le groupe traité**
 - **56% (55/79) dans le groupe témoin**
OR 0.32 [0.1-0.94]

Quel traitement peut-on proposer?

Etude de Jacquemard & al BJOG 2007 après primo-infection CMV:

- Mesure de la charge virale par PSF > LA pour suivi de l'infection

- Pas d'effets du VACV sur le devenir néonatal ($p=0,42$)



REDUCTION CHARGE VIRALE
Liée à réduction de la foetopathie

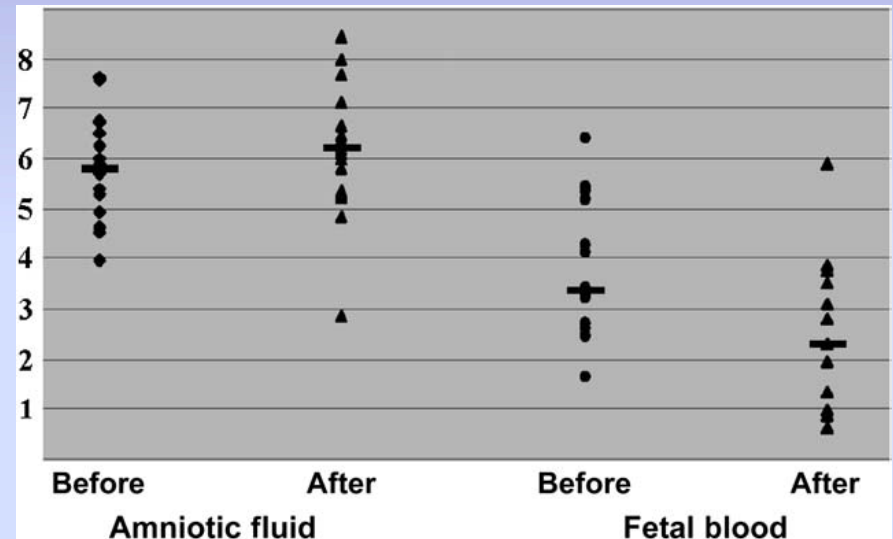
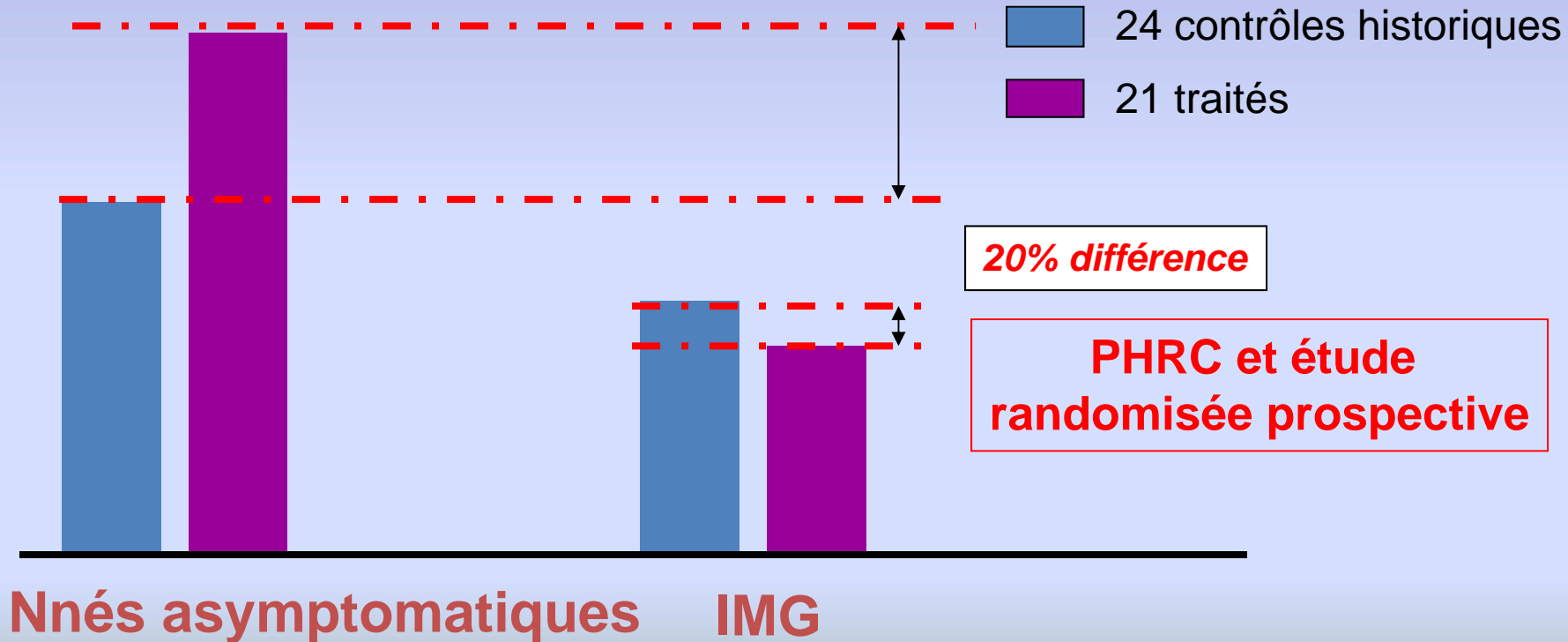


Figure 1. VLA and VLFB before and after 4–6 weeks of treatment. Viral loads are expressed in $10 \log$ (cp/ml). The bars represent median values. No difference was found in VLA (Wilcoxon paired $P = 0.097$). VLFB decreased significantly (Wilcoxon paired $P = 0.022$).

Prévention de l'infection congénitale : Traitement in utero

Fœtus symptomatiques traités par valaciclovir /
fœtus témoins non traités



Recommandations canadiennes 2010

Yinon & al J Obstet Gynaecol Can 2010

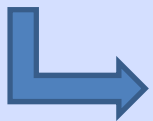
- **Le dépistage systématique** chez les femmes enceintes **non recommandé (III-B)**
- **Le dépistage du CMV :**
 - symptômes grippaux
 - signes échographiques (III-B)
- **Les femmes séronégatives :**
 - domaine de la santé et des soins aux enfants
 - un enfant en bas âge fréquentant une garderie

Peuvent se voir offrir un suivi sérologique au cours de la grossesse (III-B)

Recommandations canadiennes 2010

Yinon & al J Obstet Gynaecol Can 2010

- ✓ Diagnostic de primo-infection à CMV
 - ✓ IgG+ chez patiente séronégative
 - ✓ ou IgM+ et faible taux d'avidité des IgG



Amniocentèse réalisée

- après 21 SA
- et 7 semaines après le début de l'infection présumée (réplication avant excrétion rénale)


Recommandations canadiennes 2010

Yinon & al J Obstet Gynaecol Can 2010

- ✓ Diagnostic de réinfection

- ✓ **taux important d' IgG anti CMV**

- ✓ +/- associé à des IgM et forte avidité IgG

 +/- Amniocentèse car faible risque de transmission

- ✓ Surveillance échographiques toutes les 2-4 semaines

 Pas de notification sur IRM cérébrale

En Conclusion...

- **Pas de dépistage systématique recommandé**
- **Amniocentèse systématiquement discutée**
- **Surveillance échographique mensuelle**
- **IRM quasi systématique à 32 SA**
- **Marqueurs prédictifs de fœtus symptomatiques en cours d'évaluation**
- **Traitement in utero en cours d'évaluation**