

INFECTIONS À CMV EN COURS DE GROSSESSE; QUAND DEPISTER ? QUI TRAITER ?

Pr. Franck Perrotin
Maternité Olympe de Gouges
CHU de TOURS



Atteinte fœtale à CMV: une grande oubliée

- ✓ Première cause de fœtopathie infectieuse au cours de la grossesse et de malformations congénitales infectieuses dans les pays à revenu élevé
- ✓ Première cause de surdité neurosensorielle non génétique
- ✓ Cause majeure de handicap neurologique.
 - ✓ 10 % de tous les cas de paralysie cérébrale
 - ✓ 8 à 21 % de toutes les surdités congénitales à la (25 % à l'âge de 4 ans)
- ✓ Actuellement pas de dépistage recommandé (dépistage par les anomalies échographiques)

Cytomégalovirus

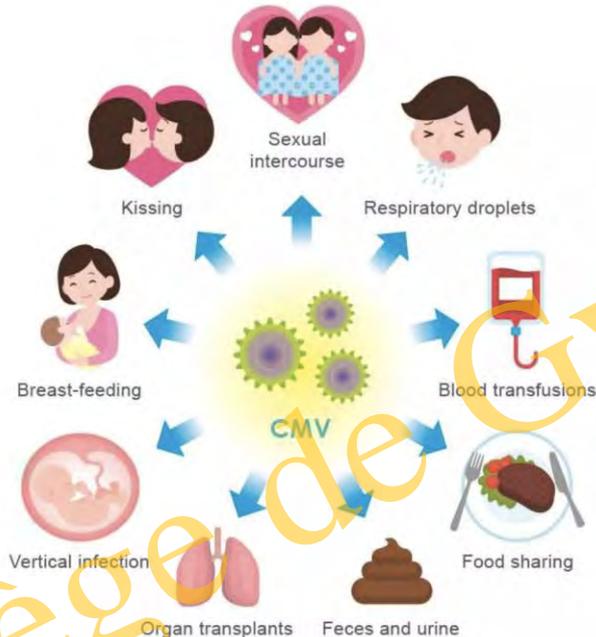
- ✓ **Virus à ADN spécifique de l'espèce humaine (Herpes Virus 5)**
- ✓ **Infection primaire**
 - ✓ Contamination muqueuse (sanguine)
 - ✓ Réplication dans les monocytes, macrophages et cellules endothéliales
 - ✓ Dissémination hématogène
- ✓ **Episodes de réactivation asymptomatique**
- ✓ **Possibilité de réinfection secondaire**
- ✓ **Virus retrouvés dans les fluides lors de l'infection primaire et des réactivations (salive, sang, urine, lait, sperme, vagin)**

Cytomégalovirus : les symptômes

- ✓ **Le plus souvent, formes inapparentes chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte jeune immunocompétent (90 %)**
 - ✓ Fièvre isolée de l'adulte jeune : fièvre isolée en plateau entre 38°C et 40°C avec ou sans frissons, prolongée (de 2 à 12 semaines), accompagnée d'une asthénie, d'arthralgies, de céphalées, d'une pharyngite et d'un amaigrissement.
 - ✓ Biologiquement : syndrome mononucléosique associé à une thrombopénie et cytolyse hépatique.
 - ✓ Autres manifestations isolées possibles : pneumopathie interstitielle, polyradiculonévrite de Guillain-Barré...

Cytomégalovirus

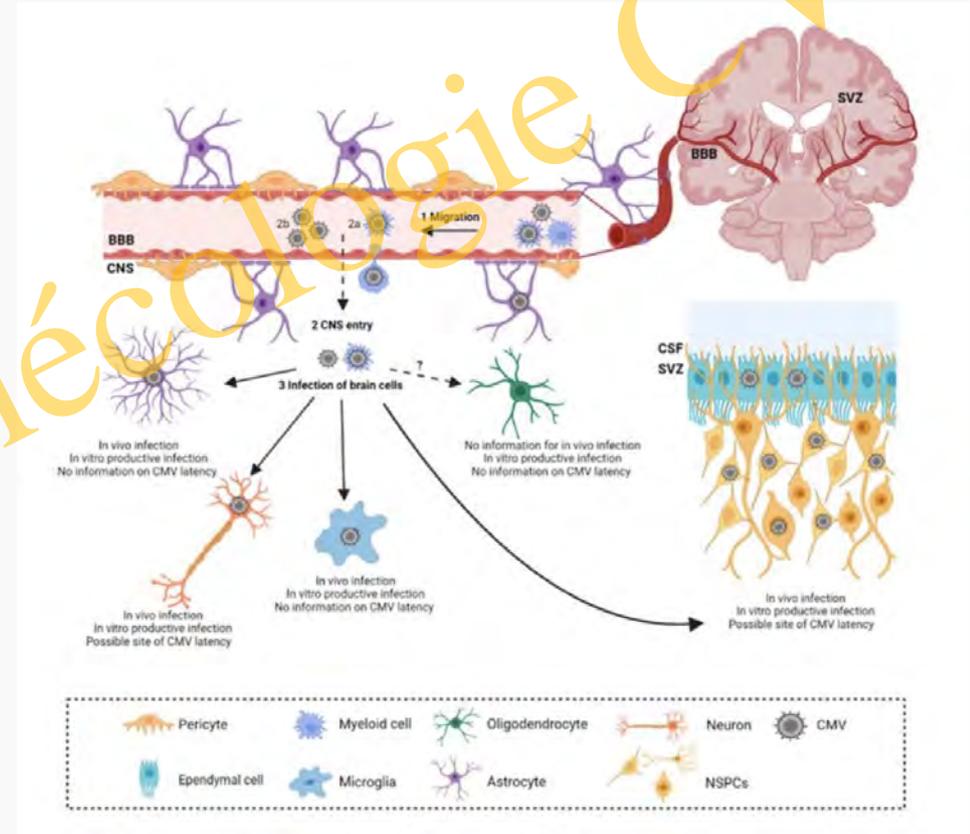
Transmission

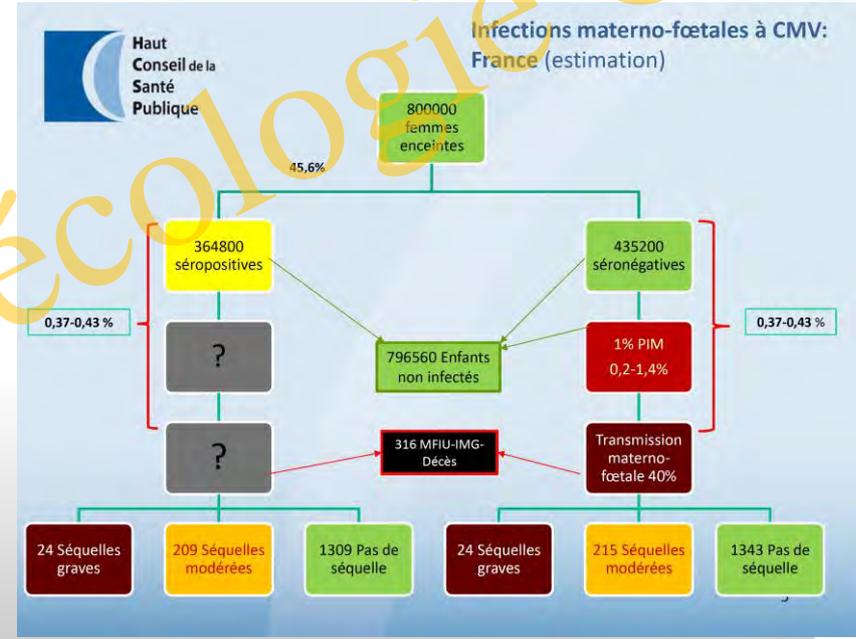
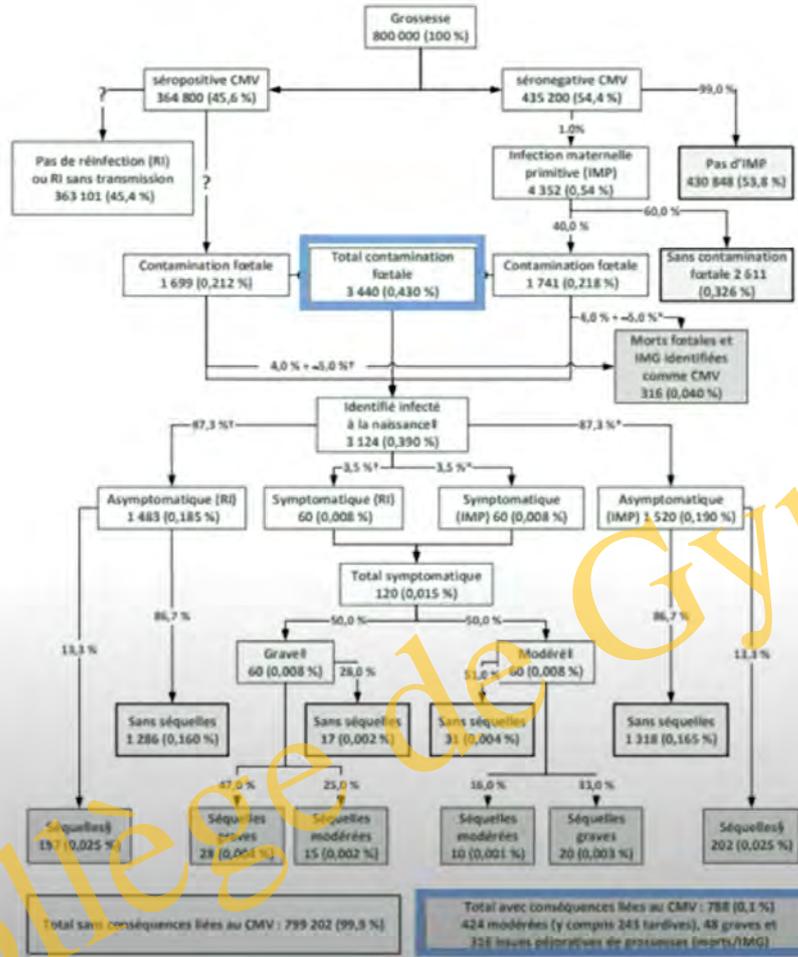


- ✓ **Transmission par les fluides corporels**
- ✓ **Contagiosité beaucoup plus importante en cas de primo infection**
 - ✓ Enfants de moins de 3 ans (peut durer plusieurs mois ou années)
 - ✓ 25% des enfants en crèche
 - ✓ Sujets immuno-déprimés (VIH, réanimation,...)
- ✓ **Contagiosité moins importante en cas de réactivation ou d'infection secondaire non primaire**
 - ✓ Mais risque de passage sanguin et d'atteinte fœtale probablement identique

Pathogénie virale *in utero*

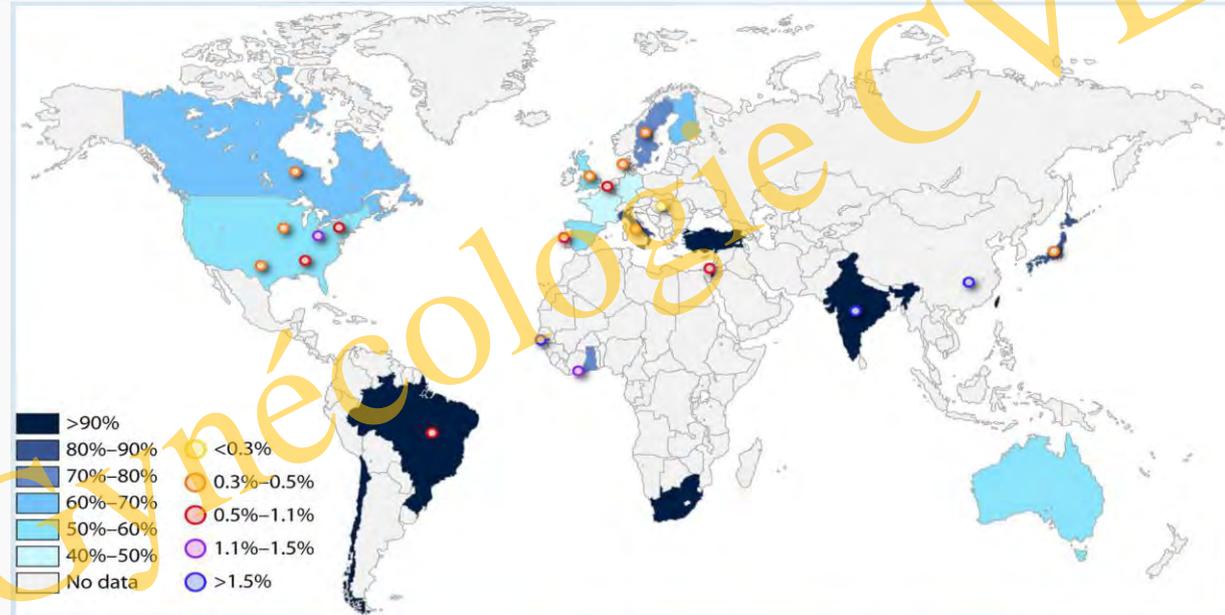
- ✓ Passage trans-placentaire
- ✓ Phase de virémie de durée variable
 - ✓ Passage de la barrière hémato-encéphalique
- ✓ Atteinte du parenchyme cérébral
 - ✓ Atteinte des astrocytes, oligodendrocytes, cellules gliales et neurones
 - ✓ Réduction du volume cérébral
 - ✓ Perturbation de la migration neuronale par atteinte gliale (astrocytes)
 - ✓ Atteinte corticale
 - ✓ Atteinte des couches germinatives (leucomalacie et kystes paraventriculaires) +++
 - ✓ Activation de la réponse inflammatoire intracérébrale





Séroprévalence à CMV

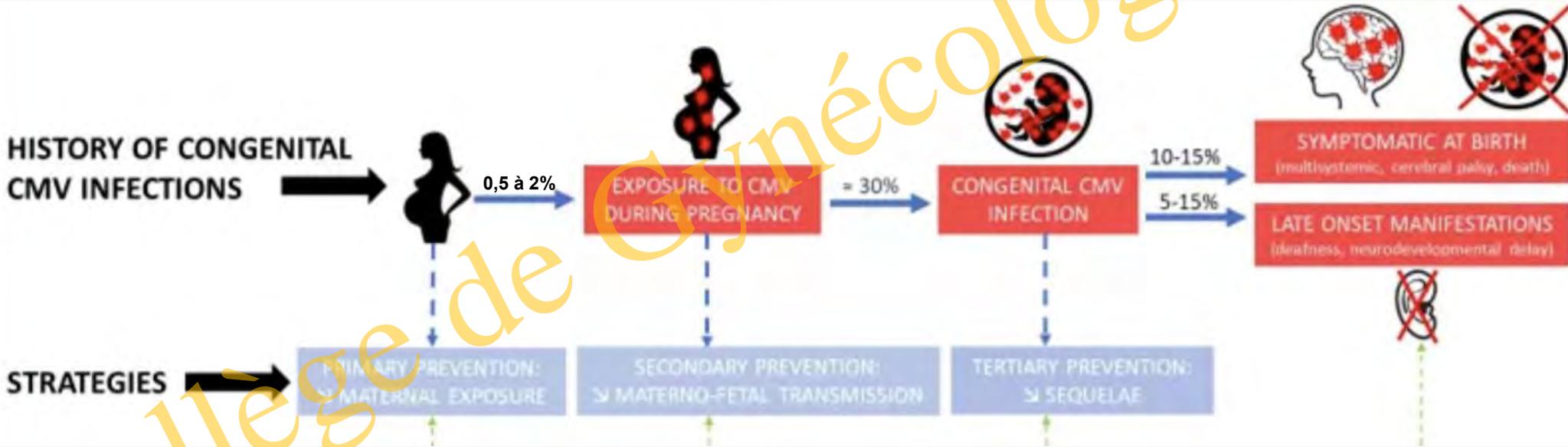
- ✓ En France :
- ✓ Séroprévalence : 45,6%
(15-49 ans – données de 2010)
- ✓ Infection congénitale à CMV : 0,5% des naissances



	Pays industrialisés	Pays en développement
Séroprévalence	50%	90-100%
CMV Congénital	0,6-0,7%	1-5%

Au cours de la grossesse

- ✓ Primo infection : 0,5 à 2% des femmes enceintes en France (un peu moins de la moitié sont séropositives)
- ✓ Risque d'atteinte fœtale hématogène : environ 30%

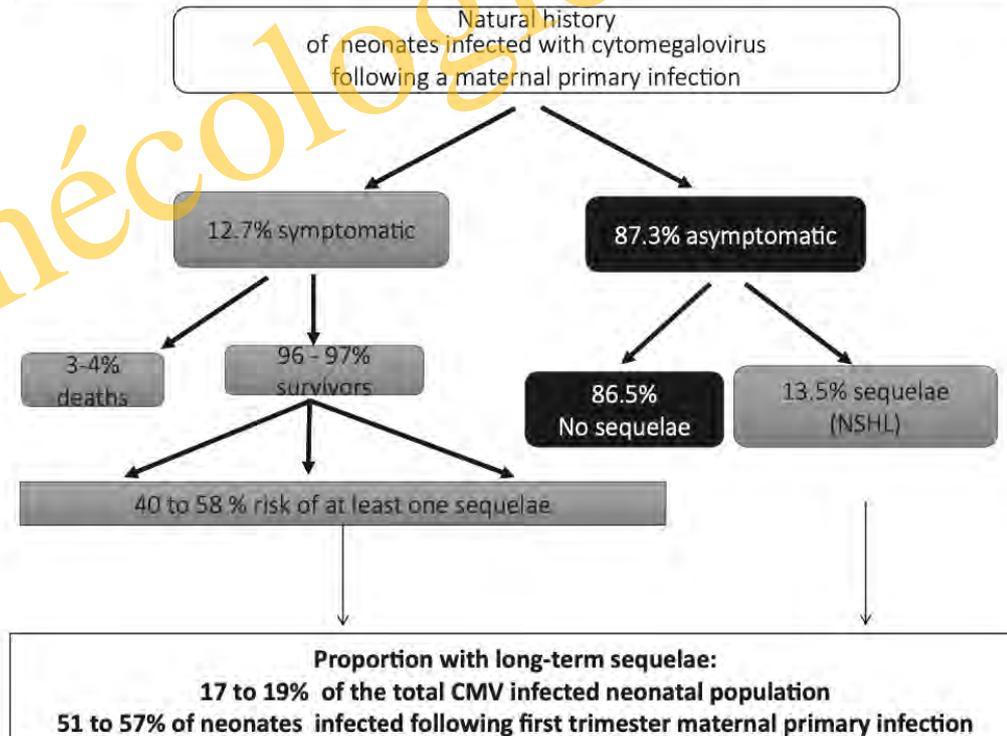


Facteurs de risque d'atteinte fœtale

- ✓ Environ 20% des enfants infectés vont développer des séquelles neurologiques ou sensorielles
- ✓ Facteurs
 - ✓ Infection primaire maternelle au premier trimestre
- ✓ Présence de signes échographiques
- ✓ Niveau élevé de la charge virale

FIGURE 1

Natural history of congenital infection following maternal primary infection with CMV



Facteurs de risque d'atteinte fœtale

Systematic Reviews

ajog.org

Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences

Check for updates

Christos Chatzakis, MD, MSc; Yves Ville, MD, PhD; George Makrydimas, MD, PhD; Konstantinos Dinas, MD, PhD; Apostolos Zavlanos, MD, PhD; Alexandros Sotiriadis, MD, PhD

TABLE 4

Risk of CMV congenital infection (transmission) and symptomatic at birth, according to gestational age at maternal primary infection

	Transmission rate	Symptomatic at birth if fetus infected	Symptomatic at birth if transmission unknown
Periconception	21.0% (95% CI, 8.4–33.6)	1.3% (95% CI, 0–4.5)	0.3%
First trimester	36.8% (95% CI, 31.9–41.6)	9.1% (95% CI, 2.7–15.6)	3.3%
Second trimester	40.3% (95% CI, 35.5–45.1)	0.3% (95% CI, 0–1.1)	0.1%
Third trimester	66.2% (95% CI, 58.2–74.1)	0.4% (95% CI, 0–1.6)	0.3%

CMV, cytomegalovirus.

Chatzakis. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

Facteurs de risque d'atteinte fœtale

Systematic Reviews

ajog.org

Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences

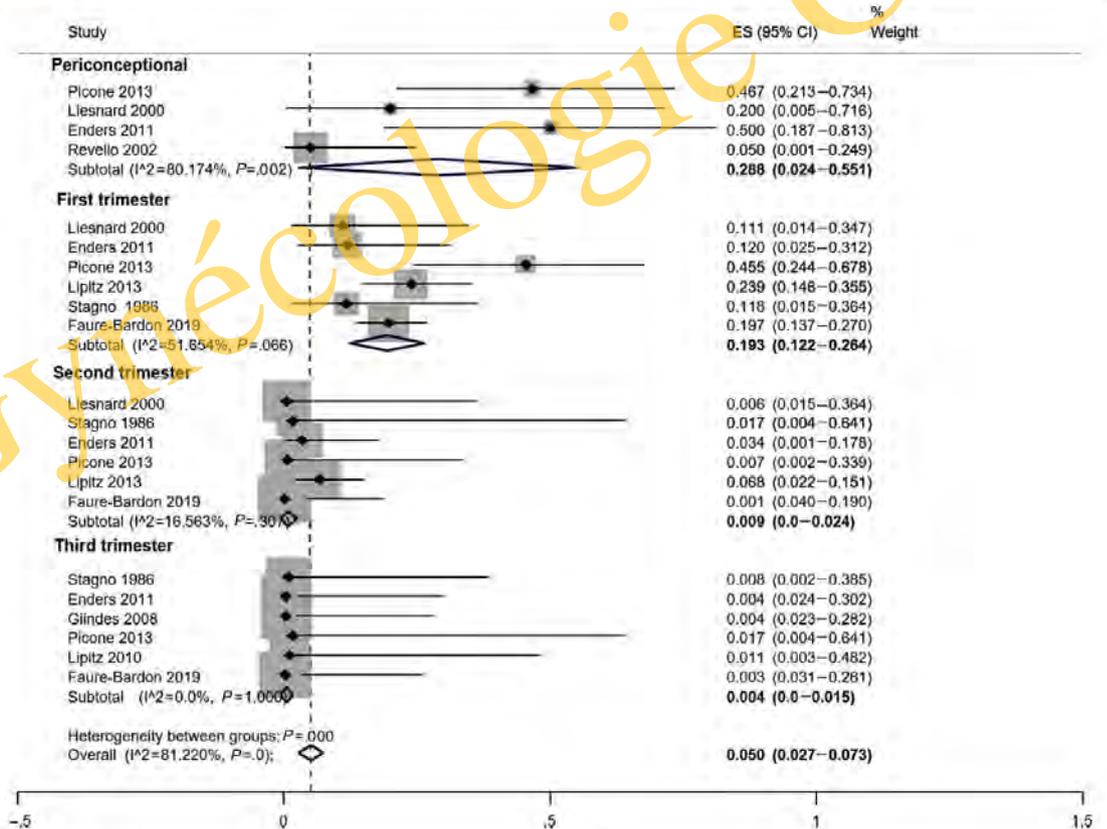
Check for updates

Christos Chatzakis, MD, MSc; Yves Ville, MD, PhD; George Makrydimas, MD, PhD; Konstantinos Dinas, MD, PhD; Apostolos Zavlanos, MD, PhD; Alexandros Sotiriadis, MD, PhD

- ✓ 17 études incluses cohortes ou observationnelles renseignant sur le taux et le terme de transmission

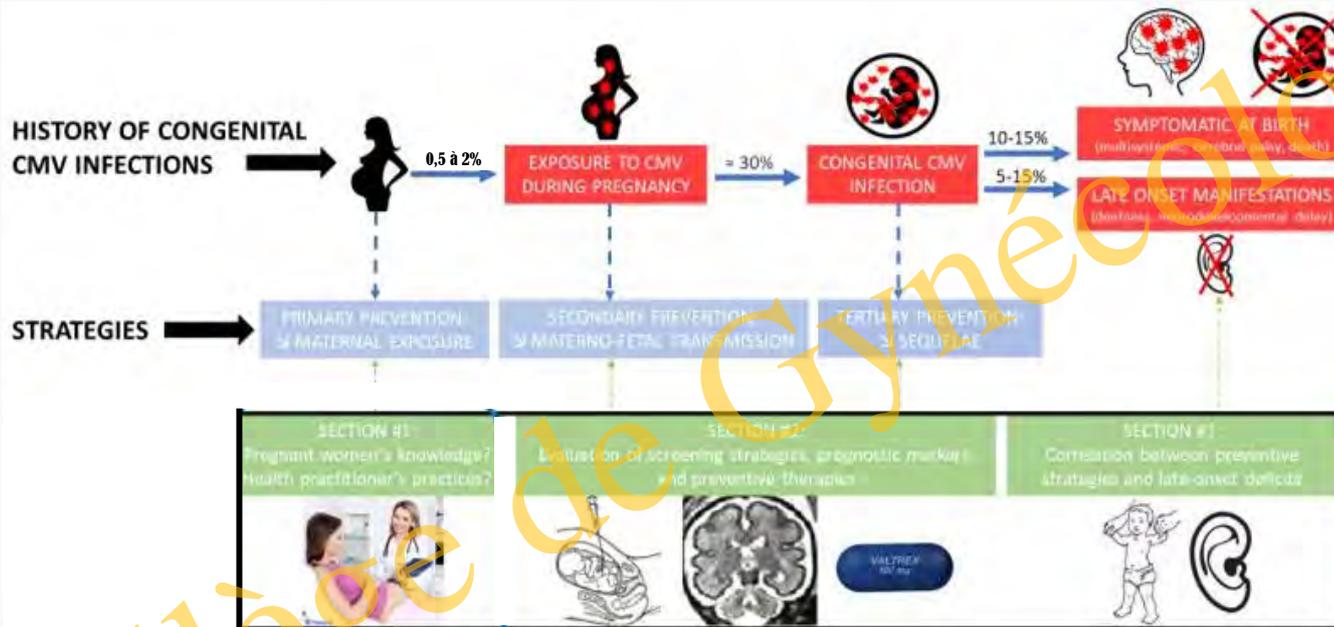
FIGURE 3

Forest plot for the primary outcome of fetal insult



Quelles stratégies de prévention ?

✓ Pas de consensus actuel sur la meilleure stratégie



HAS RECOMMANDER DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

FEUILLE DE ROUTE

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

Validée par le Collège le 24 juillet 2024

Date de la saisie : 19 février 2024 Demandeur : Direction générale de la santé (DGS)
Service(s) : Service Évaluation de Santé Publique et évaluation des vaccins (SESPEV)
Personne(s) chargée(s) du projet : AHOUAH Mathieu, HACHICHA Nadia, DELAVEYNE Roselyne, LAFARGE Jean-Charles, LASSERRE Andrea

1. Présentation et périmètre

1.1. Demande

L'article 44 de la loi n°2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024 dispose que « l'Etat peut mettre en place, après avis de la Haute Autorité de santé (HAS), un programme de dépistage de cytomégalovirus (CMV) de façon systématique chez la femme enceinte ».

En application de l'article 44 susmentionné, la DGS a sollicité le 16 février 2024 la HAS pour donner son avis, en précisant qu'il pourra s'appuyer sur le rapport du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) rendu le 4 février 2024 (ce dernier avait été saisi en 2022 par la DGS).

En outre, la DGS a complété sa demande ciblant trois points qu'elle souhaitait voir la HAS préciser. Il s'agit de [sic] « la distinction du service médical rendu (SMR) entre le 1er trimestre et les autres trimestres » ; « la place du valaciclovir dans la stratégie de prise en charge » ; et de « l'identification

Prévention primaire : prévenir l'infection maternelle

- ✓ Mesures préventives (Haut conseil de la Santé Publique)
- ✓ Mais :
 - ✓ Efficacité mal évaluée
 - ✓ Contraignantes et souvent mal suivies
 - ✓ Trop tardives/T1
- ✓ Pourraient avoir un intérêt si elles étaient prescrites en pré-conceptionnel

**VOUS ÊTES FUTURS PARENTS ?
OU VOUS ENVISAGEZ UNE GROSSESSE ?**

Ne partagez pas les couverts ou plats des enfants	N'embrassez pas les enfants sur la bouche	Protégez-vous lors des rapports sexuels pendant la grossesse	Désinfectez régulièrement les surfaces et les jeux
			

ÉVITEZ LES CONTACTS DIRECTS AVEC

			
salive	urines	larmes	sécrétions nasales

LAVEZ-VOUS LES MAINS RÉGULIÈREMENT.

CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)
Mesures d'hygiène pour s'en protéger

Prévention primaire: les mesures d'hygiène

Où peut-on rencontrer le CMV ?	Ne pas faire	Faire
Salive	Embrasser un bébé ou un enfant sur la bouche. Gouter dans l'assiette du bébé Partager l'assiette, la bouteille ou un aliment (gâteau...) Finir le plat du bébé. Sucer la tétine du bébé ou goûter au biberon	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front, ou les cheveux. Ou faire un câlin. Avoir des assiettes, des verres et des couverts individuels. Tester la température du repas avec le dos de la main. Gouter le plat avec une autre cuillère. Avoir une brosse à dent individuelle. 
Larmes	Embrasser un bébé ou un enfant qui pleure sur les joues	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin. 
Sécrétions nasopharyngées	Aspirer le nez d'un bébé enrhumé sans précautions Embrasser un bébé très enrhumé sur les joues	Aspirer les sécrétions du bébé avec précautions (et en cas d'utilisation d'un mouche-bébé, le nettoyer immédiatement en suivant la notice) Ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé, et si ce n'est pas possible, nettoyer les mains et utiliser du gel hydro-alcoolique Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin 

Urines	Toucher un pyjama mouillé avec les mains. Prendre un bain avec le bébé (qui risque d'uriner)	Jeter les couches mouillées immédiatement. Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé, et si ce n'est pas possible, utiliser du gel hydro-alcoolique Avoir ses propres affaires de toilette. 
Sécrétions génitales	Toutes ces précautions concernent aussi le futur père	Utiliser un préservatif si changement de partenaires ou si suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.
<p>La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs (biscuits...) peut être de 6 h</p> <p>Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets.</p> <p>Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade.</p> 		

Pour les professionnelles de la petite enfance :

- utiliser des gants jetables pour les changes
- et se laver les mains avant et après le change
- utiliser le gel hydro-alcoolique

Effacité des mesures d'hygiène

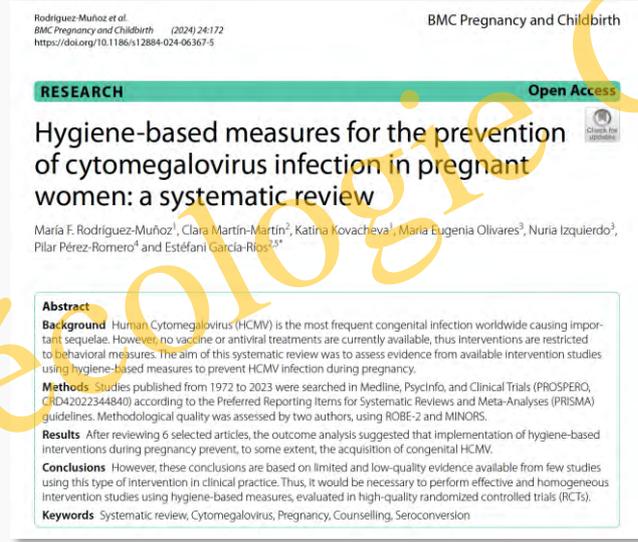
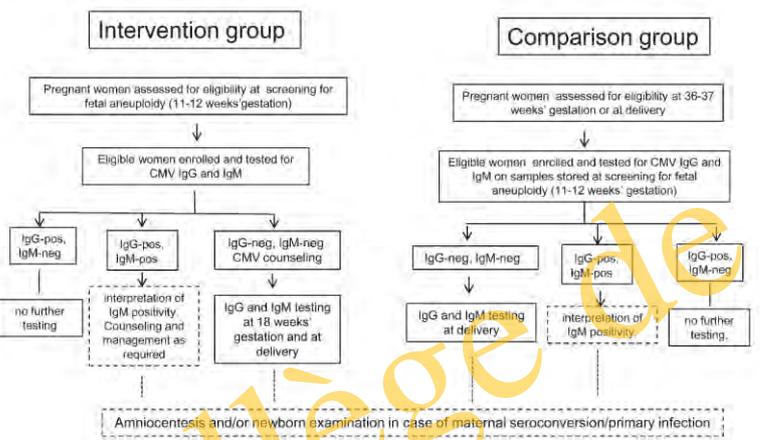


Research Paper

Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy[☆]

Maria Grazia Revello^a, Cecilia Tibaldi^a, Giulia Masuelli^a, Valentina Frisina^a, Alessandra Sacchi^a, Milena Furione^b, Alessia Arossa^a, Arsenio Spinillo^a, Catherine Klersy^c, Manuela Ceccarelli^d, Giuseppe Gerna^{d,*}, Tullia Todros^e, for the CCPE Study Group¹

^a Departments of Obstetrics and Gynecology, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
^b Pathology Unit, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
^c Statistics and Biometrics, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
^d Experimental Research Laboratories, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;
^e Department of Surgical Sciences, Sant'Anna Hospital, University of Turin, Turin, Italy;
¹ Unit of Cancer Epidemiology, San Giovanni Hospital, Turin, Italy



Results After reviewing 6 selected articles, the outcome analysis suggested that implementation of hygiene-based interventions during pregnancy prevent, to some extent, the acquisition of congenital HCMV.

The seroconversion rate in the intervention (1.2%) was significantly lower than in the comparison (7.6%) group ($\Delta = 6.4\%$, 95% CI 3.2–9.6; $P < 0.001$). The corresponding number needed to treat/counsel to prevent one seroconversion was 16 (1/0.064) women (95% CI 10–30).

Prévention secondaire: éviter l'atteinte fœtale

Prévention secondaire

Traitements de la prévention de l'infection congénitale à CMV

Immunoglobulines hyperimmune anti-CMV

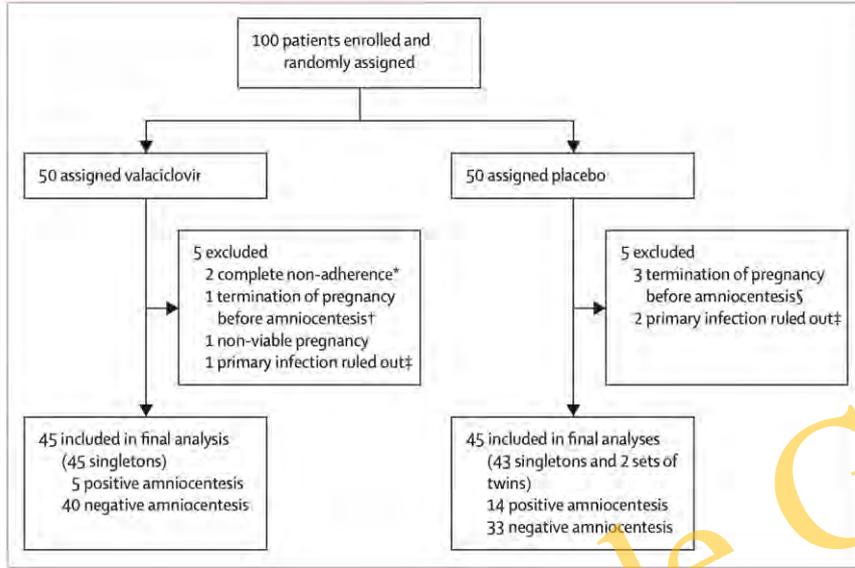
- Préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes anti CMV provenant de plasma sanguin.
- Prix: 6500 euros

Parruti G et al. Clin Infect Dis. 2013
Revello MG et al. New England Journal of Medicine. 2014

- 9 études observationnelles, initialement prometteuse...
- Puis 3 essais randomisé tous non significatif!



Prévention secondaire: les antiviraux



✓ Essai randomisé Valacyclovir (8g/24h) vs placebo (n=100)

Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Keren Shahar-Nissan*, Joseph Pardo*, Orit Peled, Irit Krause, Efraim Bilavsky, Arnon Wiznitzer, Eran Hadart, Jacob Amirt

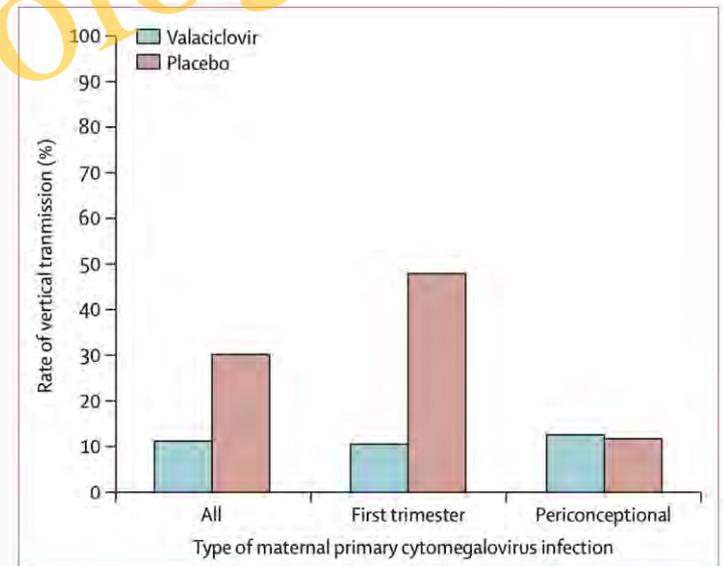


Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

Prévention secondaire: les antiviraux

Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled

100 patients enrolled and randomly assigned

50 a

	Placebo			Valaciclovir			Total		
	First trimester (n=23)	Periconceptual (n=24)	p value	First trimester (n=19)	Periconceptual (n=26)	p value	First trimester (n=42)	Periconceptual (n=50)	p value
Time, days	41.09 (12.89)	66.50 (18.00)	<0.0001	43.84 (14.16)	60.58 (19.29)	0.0026	42.33 (13.38)	63.42 (18.73)	<0.0001

Data are mean (SD), unless otherwise indicated.

Table 2: Time from maternal infection to treatment initiation, by timing of maternal infection

45 ii

	Placebo				Valaciclovir			
	Negative (n=33)	Positive (n=14)	Total (n=47)	p value	Negative (n=40)	Positive (n=5)	Total (n=45)	p value
Time, days	58.76 (21.36)	43 (11.27)	54.06 (20.16)	0.013	50.75 (17.63)	75.60 (16.71)	53.51 (19.06)	0.0047

Data are mean (SD), unless otherwise indicated.

Table 3: Time from maternal infection to treatment initiation, by amniocentesis result

Valaciclovir: revue systématique

Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 436–444
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.26136

Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis

F. D'ANTONIO¹, D. MARINCEU², S. PRASAD³ and A. KHALIL³

Risque d'infection fœtale valaciclovir vs no treatment

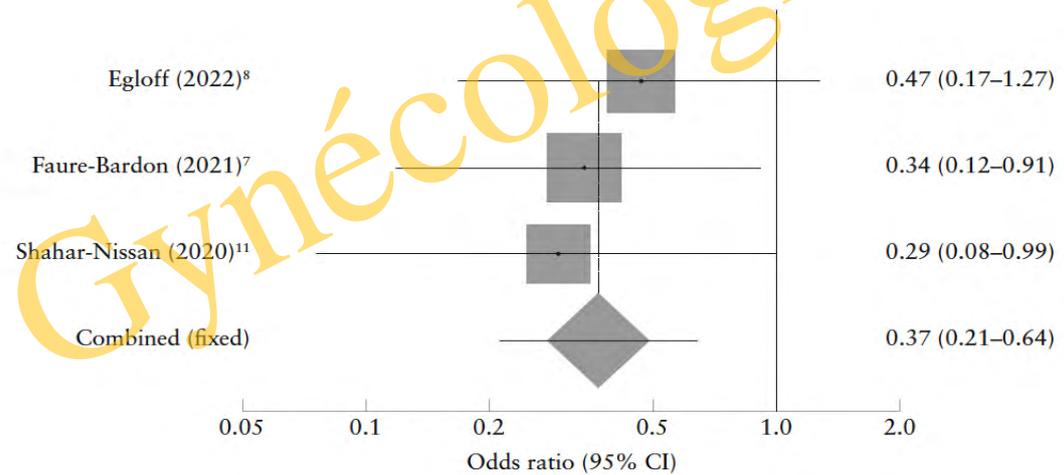


Figure 2 Pooled odds ratio of risk of congenital cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

Valaciclovir: revue systématique

Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 436–444
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.26136

Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis

F. D'ANTONIO¹, D. MARINCEU², S. PRASAD³ and A. KHALIL^{3,4,5}

Table 5 Pooled odds ratios (OR) of perinatal outcomes following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir (VCV) therapy

Outcome	Studies (n) ^{ref}	Fetuses affected:		Pooled OR (95% CI)	I ² (%)	P
		VCV vs no VCV (n/N)				
Symptomatic infection	2 ^{6,11}	11/65 vs 20/67		0.46 (0.18–1.14)	0	0.092
Asymptomatic infection	2 ^{6,11}	54/65 vs 47/67		2.98 (1.18–7.55)	0	0.021
Perinatal death	2 ^{6,11}	1/66 vs 1/71		1.15 (0.07–19.60)	0	0.923
Termination of pregnancy	2 ^{6,11}	8/66 vs 18/71		0.40 (0.14–1.15)	0	0.089
Fetal anomaly at follow-up or at birth	3 ^{6,8,11}	11/73 vs 16/91		1.04 (0.42–2.58)	0	0.934
Severe symptoms	2 ^{6,11}	0/58 vs 0/57		0.91 (0.02–46.91)	—	0.965
Mild-to-moderate symptoms	2 ^{6,11}	4/58 vs 0/57		4.62 (0.50–42.97)	0	0.179
Neurological symptoms	2 ^{6,11}	2/58 vs 0/53		2.72 (0.27–27.41)	0	0.395
Hearing symptoms	2 ^{6,11}	4/58 vs 5/53		0.93 (0.02–35.14)	0	0.970
Visual symptoms	2 ^{6,11}	0/58 vs 0/53		0.91 (0.02–46.91)	—	0.965
Other symptoms	2 ^{6,11}	2/58 vs 1/53		1.64 (0.13–21.10)	0	0.706

Ref, reference.

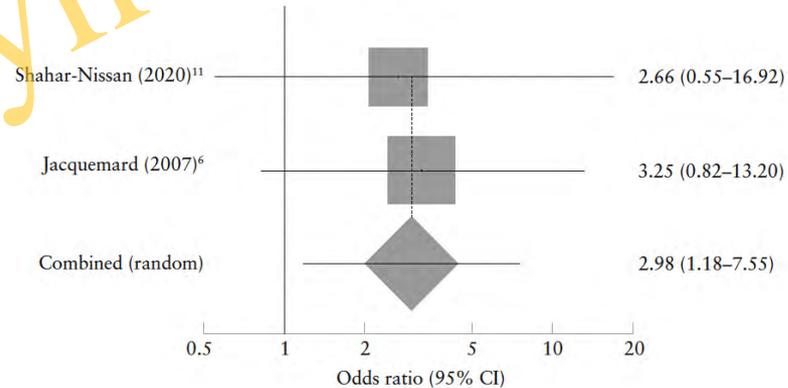


Figure 3 Pooled odds ratio of risk of asymptomatic fetal cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

Valaciclovir: revue systématique

Ultrasound Obstet Gynecol 2023; 61: 436–444
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.26136



Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis

F. D'ANTONIO¹, D. MARINCEU², S. PRASAD³ and A. KHALIL^{3,4,5}

Table 6 Pooled proportions of incidence of significant maternal adverse events secondary to intake of valacyclovir in pregnancy

Event	Studies (n) ^{ref}	Women affected (n/N)	Pooled proportion (% (95% CI))	I ² (%)
All severe adverse events	6 ^{4–8,11}	5/210	3.17 (1.24–5.93)	0
Acute renal failure	6 ^{4–8,11}	2/210	1.71 (0.41–3.39)	0
Acute hepatic failure	6 ^{4–8,11}	0/210	0 (0–2.11)	0
Other effects	6 ^{4–8,11}	3/210	1.91 (0.51–4.17)	0

Ref, reference.

Valaciclovir: revue systématique

Systematic Reviews

ajog.org

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

Check for updates

Christos Chatzakis, MD, MSc, PhD; Karen Shahar-Nissan, PhD; Valentine Faure-Bardon, PhD; Olivier Picone, PhD; Eran Hadar, PhD; Jacob Amir, PhD; Charles Egloff, PhD; Alexandre Vivanti, PhD; Alexandros Sotiriadis, PhD; Marianne Lerneux-Ville, PhD; Yves Ville, MD

Data regarding the result of amniocentesis were available for 515 women. Of the 298 women in the placebo or no intervention group, 76 (25.5%) had a positive CMV amniocentesis. Of the 217 women who received valaciclovir, 24 (11.1%) had a positive CMV amniocentesis (odds ratio [OR], 0.36; 95% confidence interval [CI], 0.22 - 0.59; $P < .001$; number needed to treat (NNT), 6.9).

TABLE

Characteristics of the included studies

Study	Design	Patients	Timing of the infection and method for determining the infection	Intervention and gestational age at intervention	Timing of amniocentesis	Primary outcome
Shahar-Nissan et al, ⁷ 2020	Randomized controlled trial, 1:1 randomization	90 women with serological evidence of a primary CMV infection	Periconceptional or first trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valaciclovir (4 g twice a day) and 11.5 gw (SD, 2.88)	At least 7 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	Amniocentesis result
Faure-Bardon and Ville, ¹¹ 2022	Cohort study applying 1:2 propensity score matching	327 women with CMV seroconversion before 14 wk of gestation	Periconceptional or first trimester of pregnancy; IgG and IgM measurements, followed by IgG avidity tests in cases with positive IgM and positive IgG	8 g/d of oral valaciclovir (4 g twice a day [n=81] and 2 g 4 times a day [n=42]) and 12 gw (SD, 2.9)	At least 8 wk after the estimated time of maternal infection at 17–22 wk of gestation	Amniocentesis result
Egloff et al, ⁹ 2023	Cohort study applying 1:1 propensity score matching	143 women with primary CMV infection periconceptionally or during pregnancy	Periconceptional or first, second, or third trimester of pregnancy; seroconversion of IgG from negative to positive during pregnancy or an IgG with low avidity in the presence of a specific IgM and a subsequent, substantial rise in IgG titer	8 g/d of oral valaciclovir (2 g 4 times a day) and 13.6 gw (IQR, 11.0–17.0)	At least 6 wk after the estimated time of maternal infection and after 21 wk of gestation	CMV infection at birth

CMV, cytomegalovirus; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Chatzakis. Valaciclovir prevents the vertical transmission of cytomegalovirus. *Am J Obstet Gynecol* 2024.

Valaciclovir: revue systématique

Systematic Reviews

ajog.org

The effect of valacyclovir 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

Check for updates

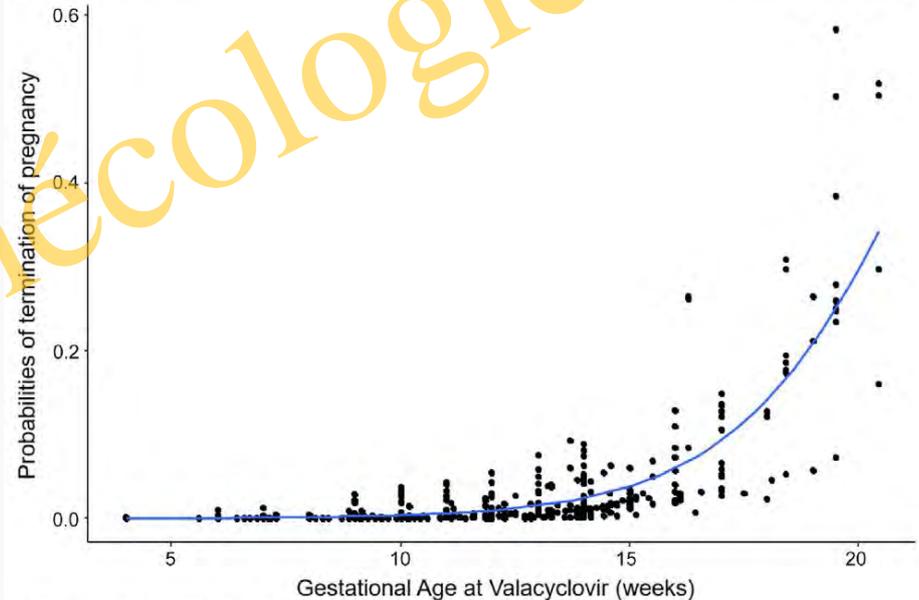
Christos Chatzakis, MD, MSc, PhD; Karen Shahar-Nissan, PhD; Valentine Faure-Bardon, PhD; Olivier Picone, PhD; Eran Hadar, PhD; Jacob Amir, PhD; Charles Eglhoff, PhD; Alexandre Vivanti, PhD; Alexandros Sotiriadis, PhD; Marianne Lereux-Ville, PhD; Yves Ville, MD

Of the 309 women in the placebo or no intervention group, 14 (4.5%) terminated their pregnancies. Of the 218 women who received valacyclovir, 2 (0.9%) terminated their pregnancies (OR, 0.19; 95% CI, 0.04 - 0.86; P .017; NNT, 27.8).

Side effects of Valaciclovir : 29 (20.8%) reported nausea, 29 (20.8%) reported headache, 2 (1.4%) had low platelets count, and 3 women (2.1%) developed acute kidney injury, which resolved after cessation of treatment.

FIGURE 4

Probabilities of termination of pregnancy and gestational age at treatment



CMV, cytomegalovirus; CNS, central nervous system.

Chatzakis. Valacyclovir prevents the vertical transmission of cytomegalovirus. *Am J Obstet Gynecol* 2024.

Traitement *in utero* : sécurité/Valaciclovir

Le CRAT
Hôpital Armand Trousseau PARIS

Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

Tableau 1 : Caractéristiques du valaciclovir en lien avec son utilisation durant la grossesse et chez les nouveau-nés

Antiviraux	Indications	AMM	Utilisation femmes enceintes	Posologie femme Enceinte*	Essai clinique grossesse
Valaciclovir	Infections à Virus Herpès simplex (HSV) Infections à Cytomégalo-virus (CMV)	AMM classique hors : Femmes enceintes Nouveau-nés	Niveau de sécurité : Précaution Les données de registres de grossesse et post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né	4 g * 2 / J à 8 g / j (essai randomisé (14))	Oui (16)

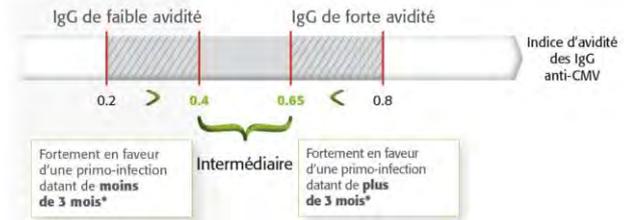
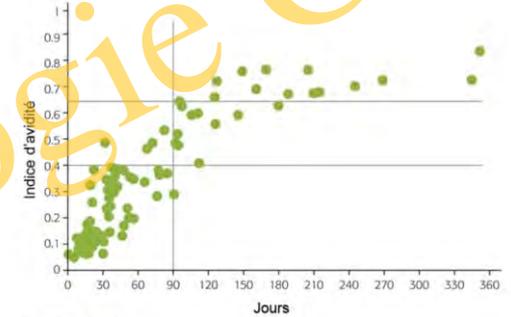
*Essai en cours

✓ Pour le CRAT :

- ✓ les données publiées chez les femmes enceintes exposées au valaciclovir au 1er trimestre de la grossesse sont très nombreuses et aucun effet malformatif attribuable au traitement n'est retenu à ce jour, quelle que soit la posologie et la voie d'administration
- ✓ En cas de posologies élevées (CMV), de veiller à un apport hydrique adéquat et à la surveillance de la fonction rénale maternelle.

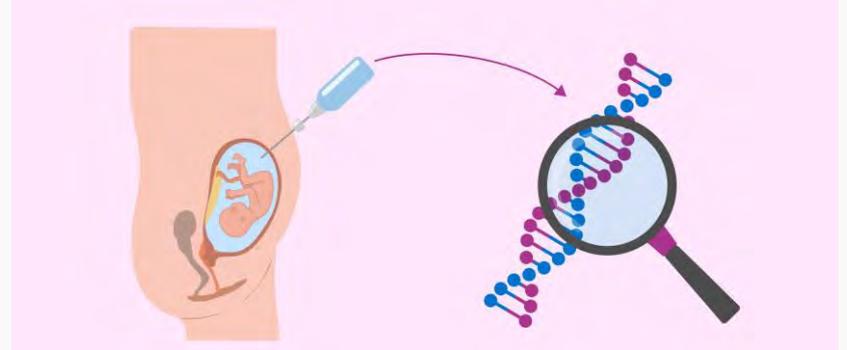
Prévention : dépister l'infection primaire

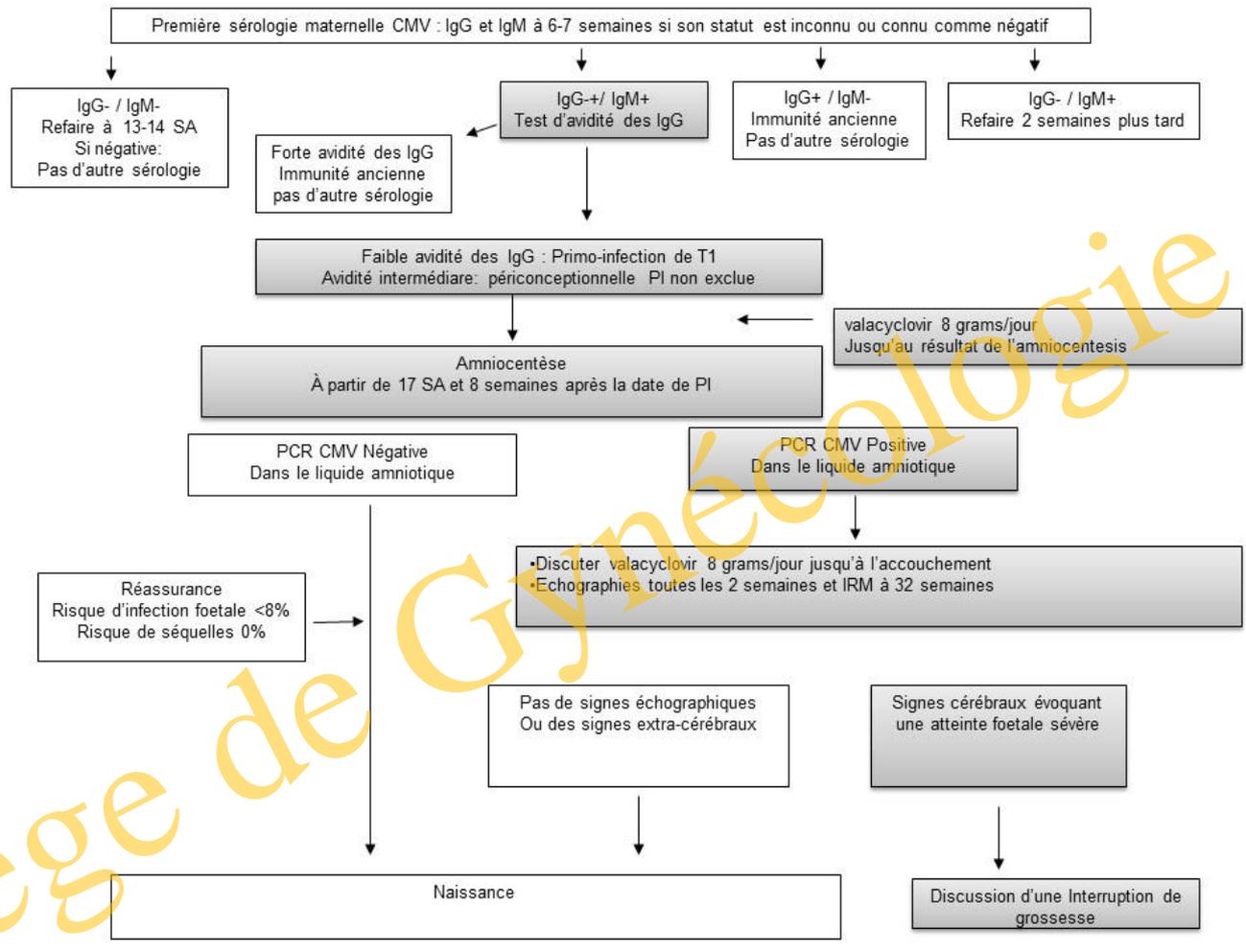
- ✓ L'objectif est de dépister les infections primaires du T1/péri-conceptionnelles et de les traiter
- ✓ Sérologie CMV (IgM + IgG +/- avidité) le plus tôt possible au diagnostic de grossesse, puis à 12-14 SA
- ✓ Si IgM positives:
 - ✓ une avidité forte des IgG exclut une infection primaire récente (3mois) dans 60% à 76% des cas
 - ✓ une avidité faible ou intermédiaire des IgG identifie une infection primaire au premier trimestre ou dans la période péri-conceptionnelle dans 32 % des cas
- ✓ La sensibilité moyenne du diagnostic d'une infection primaire dans le premier trimestre de la grossesse était de 93,5%



Diagnostic de l'infection fœtale

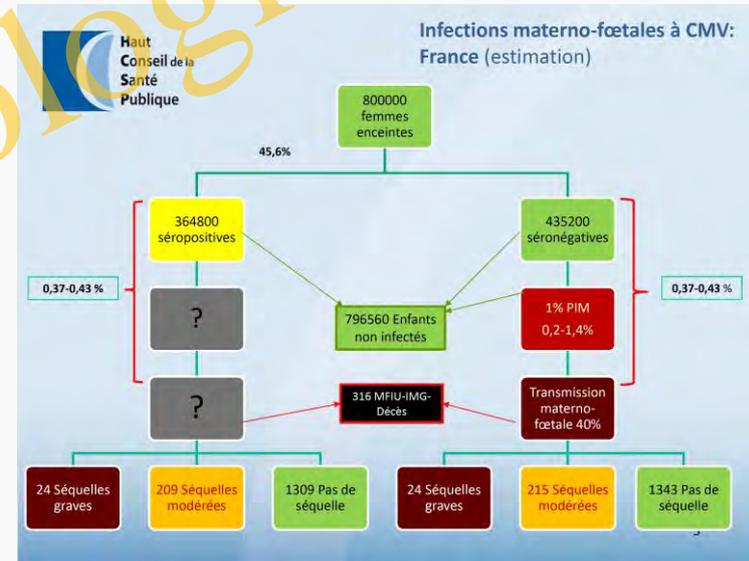
- ✓ **Amniocentèse :**
 - ✓ **La détection de l'ADN viral est le « gold-standard » du diagnostic de fœtopathie infectieuse à CMV**
 - ✓ **Au moins 8 semaines après l'infection maternelle et après 17 SA**
 - ✓ **Sensibilité 95% liée à quelques passages transplacentaires tardifs du virus**
 - ✓ **Aucun des enfants ayant présenté une excrétion virale à la naissance et avec une amniocentèse positive n'ont développé de séquelles graves**





Prévention : dépister l'infection secondaire

- ✓ Près de la moitié des fœtopathies à CMV sont liées à des infections secondaires (réinfections ou réactivations)
- ✓ Proportionnellement moins nombreuses dans les pays à haut niveau socio-économique
- ✓ Profil sérologique variable :
 - ✓ élévation des IgG avec ou sans IgM
 - ✓ Avidité des IgG élevées
- ✓ Aide possible de la PCR sur sang maternel (périconceptionnel ou T1), si + infection secondaire



Diagnostic de l'infection foetale

FIGURE 4

Extracerebral findings in a 22 week infected fetus with CMV



A Hepatomegaly, right hepatic lobe measured in a right parasagittal plane



B Splenomegaly, long axis of the spleen shown in an axial plane. The stomach bubble is small and displaced to the center



C Hyperechogenic bowel, persistence of the echogenicity of the small bowel similar to that of the spine while turning down the gain



D Placentomegaly

CMV, cytomegalovirus.

Leruez-Ville. Cytomegalovirus infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

Diagnostic de l'infection foetale

FIGURE 5

Cerebral features of fetal CMV infection



A Isolated mild ventriculomegaly < 15 mm



B Parenchymal calcifications in a parasagittal plane



C Bilateral subependymal cysts in a mid-coronal view of the lateral ventricles



D Calcifications of the lenticulostriate vessels in a mid-coronal view of the thalami



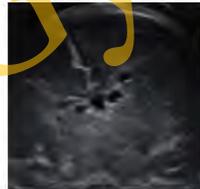
E Isolated intraventricular septation of the posterior horn



F Hyperechogenic thickened rims of the lateral ventricles and of the sylvian fissure in an axial plane



G And in a posterior coronal plane



H Periventricular cysts in a mid-coronal plane and in I. in a parasagittal plane



K& L Enlarged pericerebral spaces and cortical mantle showing lissencephaly and polymicrogyria in addition to all the above mentioned

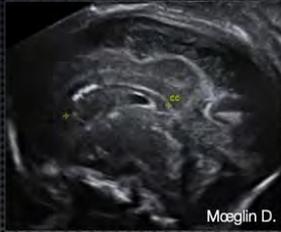
CMV, cytomegalovirus.

Leruez-Ville. Cytomegalovirus infection during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

Diagnostic de l'infection fœtale

FŒTOPATHIES A CMV

- Calcifications péri-ventriculaires et noyaux gris



FŒTOPATHIES A CMV

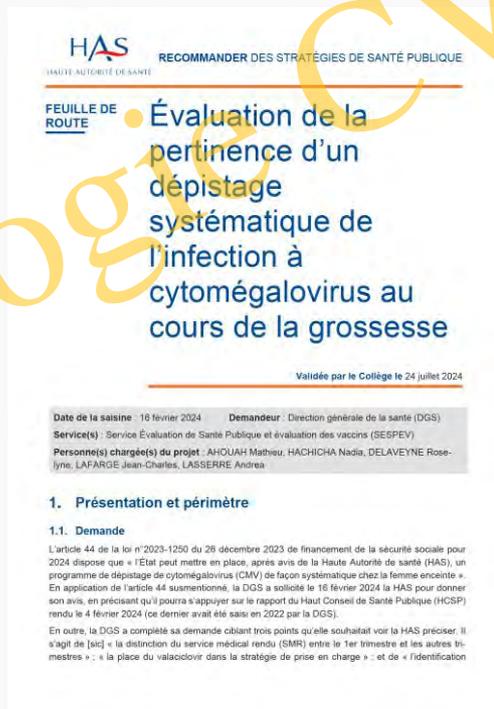
- Kystes péri et "intra" ventriculaires



Quelles stratégies en 2024 ?

Tableau 2 : Recommandations de dépistage systématique à l'international

Pays	Recommandations
Australie (20) Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists	Les cliniciens peuvent envisager un dépistage ciblé lors de la première visite prénatale pour les femmes présentant un risque accru d'infection par le CMV incluant : <ul style="list-style-type: none">- Des antécédents évocateurs d'une maladie à CMV- Des anomalies évocatrices à l'échographie de routine- Une exposition à une personne infectée par le CMV- Des contacts fréquents ou prolongés avec des enfants en garderie
Royaume Uni (21) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists	Le dépistage systématique national n'est pas recommandé en dehors de tout contexte de recherche
Canada (21) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada	Le dépistage ciblé est recommandé au premier trimestre chez les femmes à haut risque (celles qui ont un enfant de moins de 3 ans à la maison) Le dépistage du CMV pendant la grossesse n'est pas recommandé dans les provinces où le test d'avidité des IgG CMV n'est pas disponible
Allemagne (22)	Le dépistage systématique n'est pas recommandé
Italie (23)	En décembre 2023, de nouvelles directives stipulent que le dépistage de l'infection à CMV sera proposé à toutes les femmes enceintes



3. Calendrier prévisionnel des productions

- Présentation de la feuille de route en COI : juillet 2024
- Instruction du dossier : juillet -septembre 2024
- Présentation du sujet en CEESP : septembre 2024
- Auditions en CEESP : octobre, novembre 2024
- Présentation du rapport final et examen des conclusions par la CEESP : décembre 2024
- Présentation du rapport final et des conclusion de la CEESP au collège : décembre 2024 - janvier 2025

Conclusion

- ✓ Une fœtopathie infectieuse grave et fréquente
- ✓ Problème de santé publique pouvant aujourd'hui faire l'objet d'une prise en charge
 - ✓ Sérologie en tout début de grossesse puis si IgG- à 11-13⁺⁶SA
 - ✓ Si IgG+, IgM+ : avidité : si faible ou douteuse : avis du centre de médecine fœtale
 - ✓ Valaciclovir, Amniocentèse, +/- IRM et surveillance échographique N2
- ✓ Recherche virale à la naissance (PCR salive-urines)

Secrétariat de MÉDECINE FŒTALE / DIAGNOSTIC ANTÉNATAL :



02.47.47.69.14