

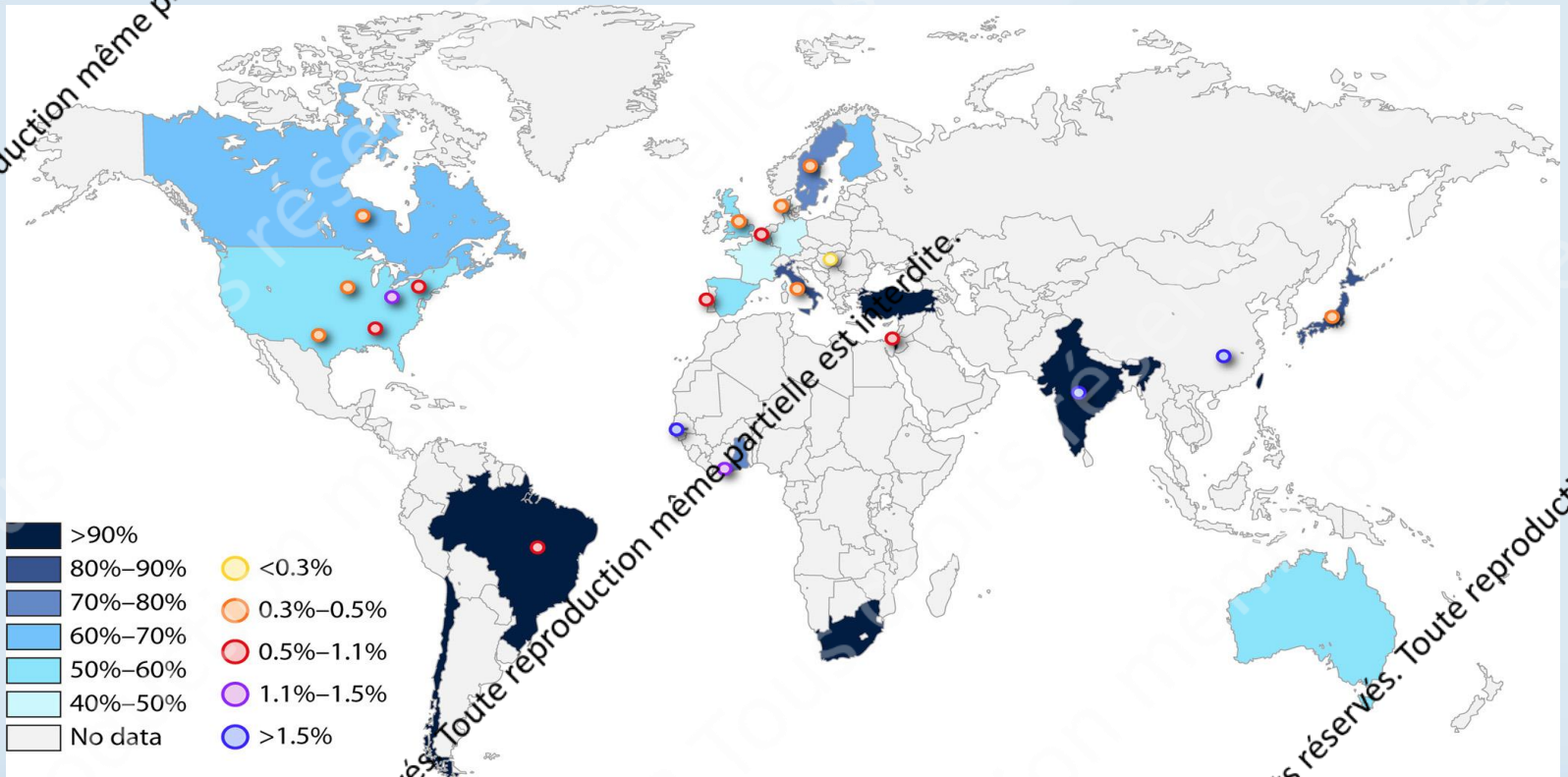


Haut
Conseil de la
Santé
Publique

Infections materno-fœtales : les nouveaux paradigmes: Cytomégalo virus quelles recommandations ?

Sophie Alain, Agathe Billette de Villemeur

38^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse
17 décembre 2018



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



Contexte et questions

- Recommandations de 2002 CHSPF et 2004 ANAES:
 - ne pas dépister le CMV chez les femmes enceintes
 - mais informer sur mesures d'hygiène les femmes enceintes et les professionnelles
- Saisine du HCSP par la Direction générale de la santé (oct. 2016)
 - dépistage du CMV pendant la grossesse ? Et si oui pour:
 - population ciblée (mères de jeunes enfants en mode de garde collectif, population exposées professionnellement)
 - population plus large de femmes enceintes, voire en période préconceptionnelle
 - Dépistage des nouveau-nés ?
- Pas de communication à ce jour,
 - Circulaire dans les crèches en 2003-2004; pas d'Info dans carnet de maternité (jusqu'en 2017)

Problèmes de qualité des données ...

(absence groupe contrôle, définition de cas, pratiques France vs international ...)



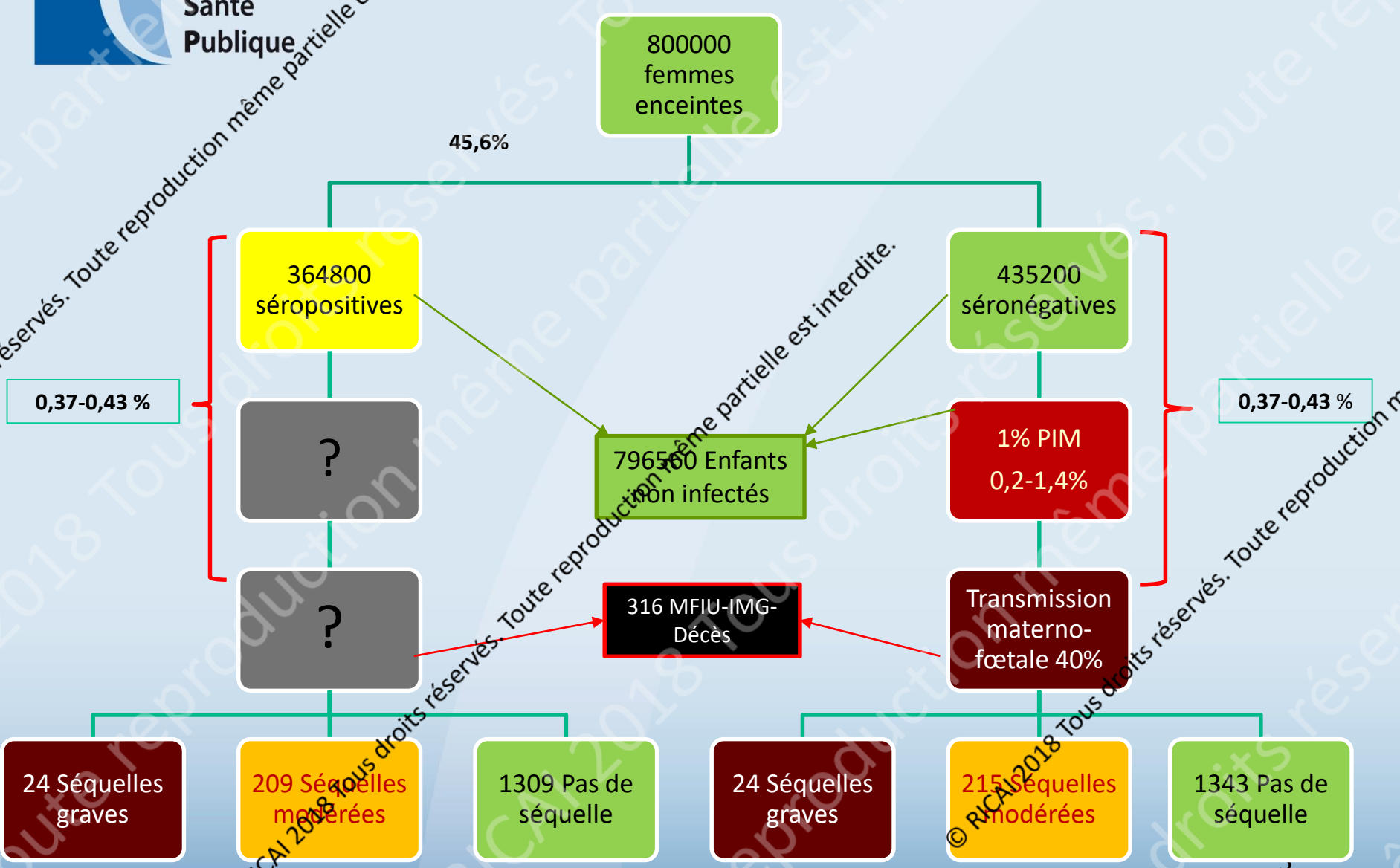
Critères d'un dépistage organisé adapté au CMV

OMS; Jünger et al.; Salmi et al.

- 1) Fréquence et gravité de l'infection congénitale à CMV= **un problème de santé publique.** ?
- 2) **Phase latente**, entre transmission CMV et conséquences graves, = longue ?
 - test de détection, et résultats, puis diagnostic,
 - intervention et si traitement, temps d'agir.
- 3) **Tests de détection et de confirmation diagnostique**
 - fiables (exactitude, correspondant à l'anomalie recherchée) ?
 - reproductibles ?
 - valides (en termes de sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives et négatives) ?
- 4) **Traitement ou une autre intervention ?**
- 5) Programme de dépistage : **rapport avantages/inconvénients favorable ?**
- 6) **Acceptabilité du programme par toutes les femmes de la population cible ?**
- 7) **Acceptabilité par les professionnels concernés et le système de santé:** modalités et ressources. **La faisabilité du dépistage.** Le rapport coûts/bénéfices doit être favorable.



Infections materno-fœtales à CMV: France (estimation)



Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Estimation

- En France: 800 000 grossesses / an
 - 4300 primo-infections maternelles (PIM)
 - 3500 infections congénitales par CMV (CMVc)
 - 40-50 séquelles graves d'infections congénitales à CMV
 - 400-450 séquelles modérées

} Dont 50 % issues
d'infections
secondaires
(réinfection ou
réactivation)

Et autres pathologies graves:

- Listériose (grave avec décès ou avortements; SPF) = 40 (BEH 2008: 14-15)
- Toxoplasmose congénitale (diagnostiquées selon Anses) = 240
- Trisomie 21 (diagnostiquées selon ABM) = 700



1. risque identique chez femmes séropositives ou séronégatives, en début de grossesse et si transmission, séquelles identiques chez l'enfant

Cf. Ross 2006, Leruez-Ville 2017, Townsend 2013, Rahav 2007

Même si risque encore mal évalué chez femmes séropositives en début de grossesse



Si dépistage pendant la grossesse ?



Quel que soit le résultat de la sérologie,

La conduite à tenir est la même:

Même risque et même information

Et risque possible que les femmes séropositives soient rassurées à tort (si confusion avec toxoplasmose, rubéole etc.) (étude en attente de résultat)



1.: Conséquences: Séquelles

- 90 % des infections congénitales sont asymptomatiques
- Même si nouveau-né asymptomatique, les séquelles sont possibles:
 - Séquelles chez nouveau-nés symptomatiques (30 - 40%)
 - > à
 - Séquelles chez asymptomatiques (8 - 13%)
- Séquelles neurodéveloppementales
 - Dont surdité immédiate (47-53%) ou tardives

Le dépistage de la surdité chez les nouveau-nés a été mis en place à partir de 2014

- Chez les « asymptomatiques », les surdités immédiates peuvent être repérées
- **Recommandation dans la prise en charge classique de chercher le CMV chez tous les enfants avec test douteux même si unilatéral**



3. QUALITÉ DES TESTS: SI DÉPISTAGE ?

Il n'est pas possible de repérer une infection secondaire (sauf recherches)



Valeurs prédictives positive et négative (IgM CMV):

Sensibilité de 79 à 91% et
spécificité de 96 à 100%;
spécificité IgM pour identifier une
PIM récente = de 7 à 41%....

$P = \text{PIM à CMV} = 1\%$

	présente	absente	
TEST +	VP = 3452	FP >15000	total tests + = >18452
TEST -	FN ≈ 900	VN	total tests -
	total malades $NP = 4352$	total non malades $N(1-P) = 430848$	N = 435200

VPP ↘ si
prévalence
faible

$$\text{VPP} = \frac{VP}{VP + FP} \approx 19\%$$

$$\text{VPN} = \frac{VN}{VN + FN} = 99,7\%$$

VPN ↗ si
prévalence
faible

P : Prévalence de la maladie dans la population étudiée



Conséquences qualité tests femmes enceintes

estimation si un dépistage en début de grossesse et un renouvellement à 20 SA

- 463 à 1267 femmes PIM sont méconnues (faux négatifs).
 - Et 1088 PIM du 3^{ème} trim. ne sont pas cherchées.
- 3276 à 7351 femmes inquiètes (dont faux positifs ; jusqu'à 4500),
 - dont 2801 « PIM réelles » (sur 3264 cherchées)

Attention: les algorithmes d'interprétation des tests varient selon le terme ou si la femme présente des signes cliniques ou si des signes à l'échographie fœtale sont apparus
L'interprétation est délicate, à réserver aux CNR (adresser au CPDPN)



Si dépistage pendant la grossesse

?

On rate des Primo Infections Maternelles (faux négatifs).

On ne repère pas les infections 2nd réinfections ou réactivations.

Il reste 40-42 séquelles graves même si dépistage

On a des faux positifs

Donc ? IVG voire IMG ?



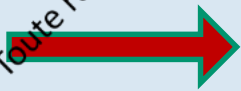
Diagnostic prénatal chez le fœtus / pronostic

- L'échographie de la grossesse repère « la plupart » des fœtus avec image pathologique grave liée au CMV.
 - Si PIM connue,
 - Si écho de dépistage pathologique
- Les IRM repèrent les anomalies graves dont gyration
 - Mais faux + importants, donc pas systématique, uniquement après échographie pathologique
 - L'image ne fait pas la fonction (image normale, séquelle possible; image pathologique, possible développement normal)

} échographie de diagnostic
par spécialiste



Si dépistage pendant la grossesse ?



Les PIM repérées (2800 environ)
Permettent de proposer un meilleur suivi
Et une aide à la décision

Mais :

- insuffisance de facteurs pronostiques fiables
- L'incertitude est responsable d'un grand nombre d'IMG:

(rappel: 90% des nouveau-nés infectés n'auront pas de séquelle)



Tests nouveau-nés: Si dépistage néonatal ?

- Nouveau-nés symptomatiques: repérés
- Pour les asymptomatiques:
 - PCR salive ; Confirmation diagnostique par PCR urinaire:
 - Pour 800 000 bb, prévalence 0,43 %, on aura 286 faux négatifs et 545 faux positifs (avec 2 tests).
- Il est difficile d'avoir un pronostic de séquelles après diagnostic à la naissance
 - 90 % des nouveau-nés repérés alors qu'ils étaient asymptomatiques ne développeront pas de séquelle
- Pas d'étude sur l'anxiété sur CMV:
 - Associations et études sur d'autres sujets
 - Inquiétude des parents car absence de pronostic
 - Inquiétude persistante même lorsque diagnostic est infirmé



4. Traitement (femmes enceintes)

- Pas de traitement d'efficacité démontrée chez la femme enceinte en cas de primo-infection CMV. (études en cours)



Si dépistage pendant la grossesse ?

On ne peut pas proposer de traitement antiviral si Primo Infection Maternelle (actuellement).



Traitement (nouveau-né)

- Traitement des nouveau-nés infectés symptomatiques par antiviraux :
 - supériorité d'un traitement par valganciclovir (16 mg/kg x 2/j), de 6 mois versus 6 semaines sur l'audition à l'âge de 2 ans. (Kimberlin)
 - Pas d'effet prouvé sur formes symptomatiques sans atteinte du SNC
- Mais pas d'AMM
- Et il manque des études sur les effets indésirables à long terme (myélotoxique, carcinogénèse, spermatogénèse ??)
- Aucune donnée sur l'efficacité du traitement antiviral en cas d'infection congénitale asymptomatique, ou peu symptomatique
- **Si dépistage néonatal ?**
 - Pas de traitement antiviral à proposer aux enfants asymptomatiques / paucisymptomatiques
 - Prise en charge par repérage plus précoce des surdités d'apparition tardive.
 - Selon Cannon 2014
 - Très intéressant chez 1% des CMVc (soit $5 \cdot 10^{-5}$ bb) qui auront surdité avant 9 mois
 - Moyennement intéressant si surdité entre 9-24 mois (1% des CMVc soit $5 \cdot 10^{-5}$ bb)
 - Pas d'intérêt pour les surdités très tardives



6. prévention

- Les mesures d'hygiène pour prévenir l'infection maternelle ont montré leur efficacité: Sur une étude française, les PIM ont été diminuées de moitié (PIM: 0,42 % vs 0,19 %)
 - ne pas sucer la cuillère ou la tétine, et ne pas finir le repas des enfants de moins de 3ans
 - ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) avec des enfants de moins de 3ans
 - ne pas embrasser sur la bouche ou les larmes des enfants de moins de 3 ans. Et limiter le contact buccal avec les larmes et/ou la salive
 - se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après chaque change ou contact avec les urines (couche, pot, pyjama...) des enfants de moins de 3 ans
- À noter: transmission sexuelle. Donc le conjoint est aussi concerné

Bénéfice possible pour les femmes séropositives comme pour les femmes séronégatives

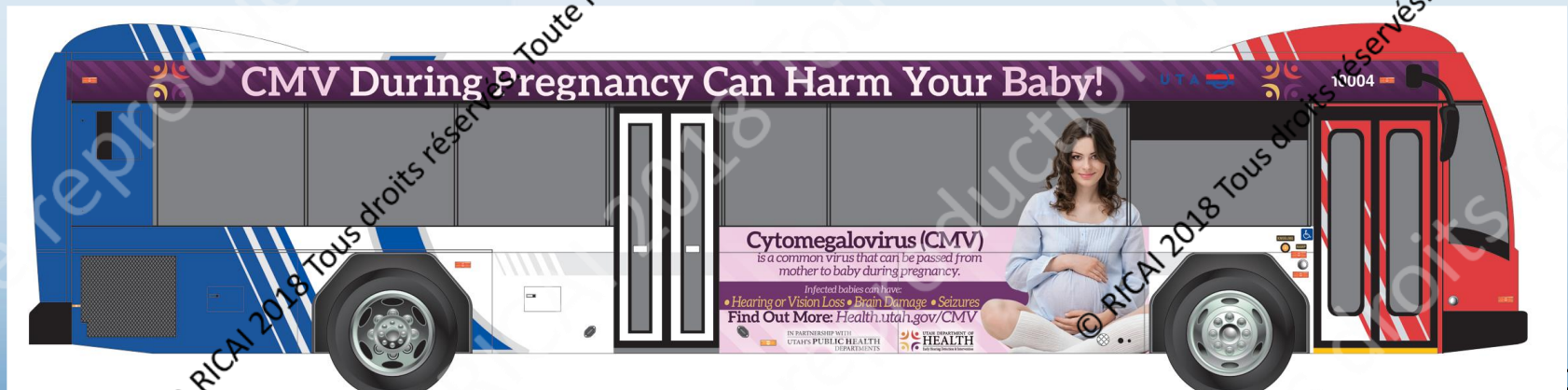


6: comment mieux informer sur les mesures d'hygiène ?

- Connaissances insuffisantes des femmes et des professionnels
 - alors que la listériose (avec mesure d'hygiène),
 - la toxoplasmose (même dans les pays sans dépistage)sont très bien connues.

Dans les autres pays :

- Aucune recommandation de dépistage
- Prévention primaire via les conseils d'hygiène:
- USA certains états:
 - Obligation d'informer sur le CMV
 - Grosse campagne d'information





Critères d'un dépistage

- la fréquence et la gravité de l'infection congénitale à CMV= **un problème de santé publique. ? Comparable à d'autres problèmes**
- **Phase latente**, entre transmission CMV et les conséquences graves, = longue ?
Oui si dépistage < 20 SA
 - test de détection, et résultats, puis diagnostic,
 - intervention et si traitement, temps d'agir. **Mais pas de traitement**
- **Tests de détection et de confirmation diagnostique**
 - fiables (exactitude, correspondant à l'anomalie recherchée) ? **Oui/non**
 - reproductibles ? **Oui/non**
 - valides (sensibilités, spécificités et valeurs prédictives positives et négatives) ? **Oui/non**
- **Traitement ou une autre intervention ? non**
- Programme de dépistage : **rapport avantages/inconvénients favorable ? non**
- **Acceptabilité du programme par toutes les femmes de la population cible ? non**
- Acceptabilité **par les professionnels concernés et le système de santé**: modalités et ressources. **La faisabilité du dépistage.** Le rapport coûts/bénéfices doit être favorable.



Conclusion

- Critères non remplis pour le dépistage :
 - Ni pour les femmes
 - Ni pour les nouveau-nés
- Formation des professionnels
- Hygiène +++
 - Pour toutes les femmes enceintes
 - Pour leur entourage
- Études de qualité, randomisées ++
 - Sans oublier les décès (in utero, IMG etc) **à signaler au CNR**
 - Traitement et effets indésirables
 - Femmes séropositives
- Recommandations de prise en charge:
 - Nouveau-né
 - dépistage bilatéral de surdité; si pathologique, même si unilatérale, recherche de CMV
 - si signes maternels (même si séropositive) ou à l'écho: PCR CMV
 - Si signes cliniques, y compris hypotrophie: recherche de CMV



Vous allez dans le désert. Là, vous passez tout le désert au tamis. Quand le sable est passé, il reste les lions. (Alphonse Allais)

Trouver une aiguille dans une botte de foin est facile quand vous êtes pyromane. (Anonyme)



Haut
Conseil de la
Santé
Publique

Ont contribué à ce travail:

Groupe de travail: Sophie Alain, Denise Antona, Yannick Aujard, Annick Bégué, Tiphaine Barjat, Eric Billaud, Agathe Billette de Villemeur, Sébastien Colson, Véronique Dufour, Jean-François Gehanno, Virginie Halley des Fontaines, Dominique Jean, Sophie Matheron, Laurent Mandelbrot, Philippe Minodier, Michel Roussey, Dominique Royère, Rachid Salmi, Olivier Scemama, Pierre Tattevin, Frédérique Teurnier, Julie Tort, Cynthia Trastour, Christelle Vauloup-Fellous,

De: CH, Bichat, Bordeaux, Colombes, Diaconesse, Robert Debré, St Etienne, Grenoble, Limoges, Marseille, Nice, Rennes, Rouen, et Agence biomédecine, HCSP, HAS, Santé publique France,

Secrétariat général du HCSP: Marie France d'Acremont.

Auditions: Marianne LERUEZ-VILLE, Yves VILLE, Jean-François MAGNY, Romain FAVRE, Thierry VAN DEN ABEELE, Benoît MONGOURDIN, Olivier PICONE, Thierry BILLETTE DE VILLEMEUR, Marc ALTHUSER, Catherine ADAMSBAUM, Catherine GAREL, Isabelle VILLE, France ARTZNER, Anne EVRARD

Contributions: ANSM (Direction des dispositifs médicaux de diagnostic et des plateaux techniques, Direction des vaccins, des médicaments anti-infectieux, en hépato-gastroentérologie, en dermatologie, de thérapie génique et des maladies métaboliques rares (INFHEP); - Santé Publique France (Direction prévention promotion de la santé, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes);

Associations : Anne-Helene Labissy, Présidente de l'association CMV (Chanter Marcher Vivre), Christina Plettener, Association Les rêves de Coline, Bénédicte Denoix, l'ADIMCP, association départementale des IMC et polyhandicapé.

Ophthalmologistes : Matthieu P. ROBERT, Pascal Dureau,

CPDPN : CPDPN CHU Estaing, Clermont-Ferrand; CPDPN Hôpital Robert Debré, Paris, CPDPN du CHU de Grenoble, hôpital Couple-enfant, Grenoble, Madame Délia Varrey, sage-femme CHU Grenoble, CPDPN du CHU de Nice, hôpital de l'Archet, Nice

Registres : Rh31 : Le Registre des Handicaps de l'Enfant en Haute-Garonne, Toulouse, Rheop : Registre des Handicaps de l'Enfant et Observatoire Périnatal, Grenoble.

Centre national de référence : CNR centre national de référence Sud . <http://www.innm.fr/cnr-cyto-salivirus/>

International: Pr Paul GRIFFITHS, Dr Chrissie JONES, Pr Suzanne LUCK, Sharon WOOD, Dr Simone Walter – Royaume-Uni ; Pr Horst BUXMANN, Pr Klaus HAMPRÉCHT, Dr Katrin NEUMANN – Allemagne; Dr Stephanie McVICAR, Pr Karen FOWLER – USA. Dr Ian MISKIN – Israël ; Suzanne SMIT – Belgique ; Cristina Barroso Hofer – Brésil



**Haut
Conseil de la
Santé
Publique**

© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAL 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



**Haut
Conseil de la
Santé
Publique**

Si questions

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



- **Primo infection maternelle (PIM)**
 - Incidence : 0,4-1,4 % des séronégatives (0,5-1 % en France)
 - transmission au fœtus = 32 % (30 à 40 %) des femmes infectées
 - Si PIM = 1 %, alors 0,32 % d'infections congénitales à CMV (cCMV (congenital cytomegalovirus))
 - Si infection du nouveau-né, celle-ci est symptomatique dans 10 à 15 % des cas.



Histoire naturelle de la maladie

Buxman-Revello-Enders-Picone- Pass

- Le taux de transmission au fœtus augmente avec le terme lors de la PIM :
 - 8.8% en pré-conceptionnel
 - 5 % pour les infections peri-conceptionnelles ; ou 19%
 - 30 % pour les infections du 1er trimestre ; ou 30.6%
 - 38 % pour les infections du 2ème trimestre ; ou 34.1%
 - 72 % pour les infections plus tardives ; ou 40%
- La gravité de l'atteinte diminue avec le terme
 - 100% atteintes fœtales et interruptions médicales de grossesses (IMG) si PIM pré-conceptionnelles
 - 46% si PIM péri-conceptionnelles (*Picone*)
 - 23% des nouveau-nés sont symptomatiques si PIM au 1^{er} trimestre
 - et 32% (*Pass 2006*) ou 45.5% (*Picone*) garderont des séquelles
 - 11% symptomatiques si PIM au 2nd trimestre
 - et 15% (*Pass*) ou aucun (*Picone*) garderont des séquelles
 - Au 3^{ème} trim séquelles possibles (*Pass 2006*) ; ou non retrouvées (*Picone*)



Facteurs de risque infection congénitale

- Âge jeune +++ pour PIM et pour réinfection-réactivation
- Pays en voie de développement
- Rapport sexuel
- Logement exiguë
- Facteurs de risque PIM:
 - parité mais risque (RR = 1,2-1,4) augmente jusqu'à 2 enfants puis rediminue
 - 30% des PIM chez primipares (PIM = 43% des naissances)
 - Dans qq études (multivarié pas toujours; seuls âge, CSP, pays naissance persistent)
 - CSP basse ou haute / niveau d'études
 - Profession: oui/non si crèche, non si soin
- Mesures d'hygiène dans la vie professionnelle comme dans la vie privée



Test / diagnostic / pronostic femmes enceintes

- IgM éphémère ou persistance 9-18 mois
 - PIM ou réinfection-réactivation
- Impossible de faire le diagnostic de réinfection réactivation
- Si IgM :
 - contrôler un sérum antérieur
 - Ou test avidité des IgG (améliore le diagnostic)
 - sensibilités et spécificité des réactifs d'avidité de 83 à 100% et de 71 à 100%.
 - Permet de dater la PIM à +/- 3 mois,
 - **Avidité < 30% = infection de moins de 3 mois**
 - **Avidité > 60% = infection ancienne**
 - Mais l'interprétation est délicate, à réserver aux CNR



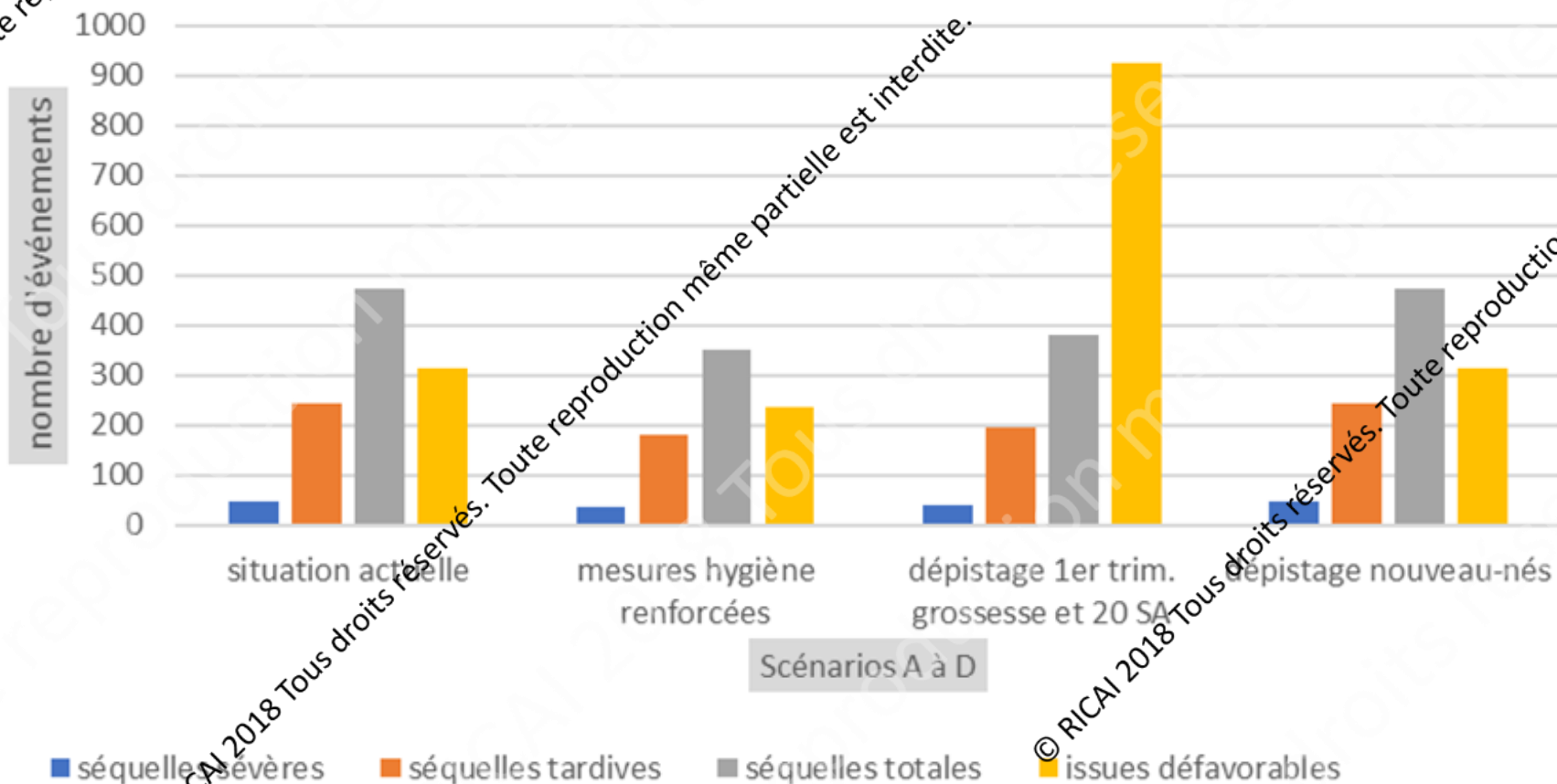
Échographies de dépistage de la grossesse

- Aucune étude sur capacité de l'échographie à repérer toutes les infections à CMV
- Études rétrospectives : 20 à 100 % des CMVc repérés par échographie
- Échographie de dépistage repère les infections graves
- Si dépistage par sérologie:
 - CPDPN; prise en charge rapprochée
 - On peut repérer plus tôt les affections graves
 - On améliore la sensibilité de l'échographie (car 1. on sait ce qu'on cherche et 2. la fréquence de l'infection foetale augmente)
 - On diminue la VPP; on augmente les faux positifs de l'échographie
 - Pas de traitement, donc inquiétude ? IMG ?
- Balance bénéfice/ risque = négative (cf scénarios)



Séquelles et IMG selon les scénarios

Impact des scénarios sur les séquelles du CMV congénital et issues défavorables après infection maternelle à CMV



■ séquelles sévères

■ séquelles tardives

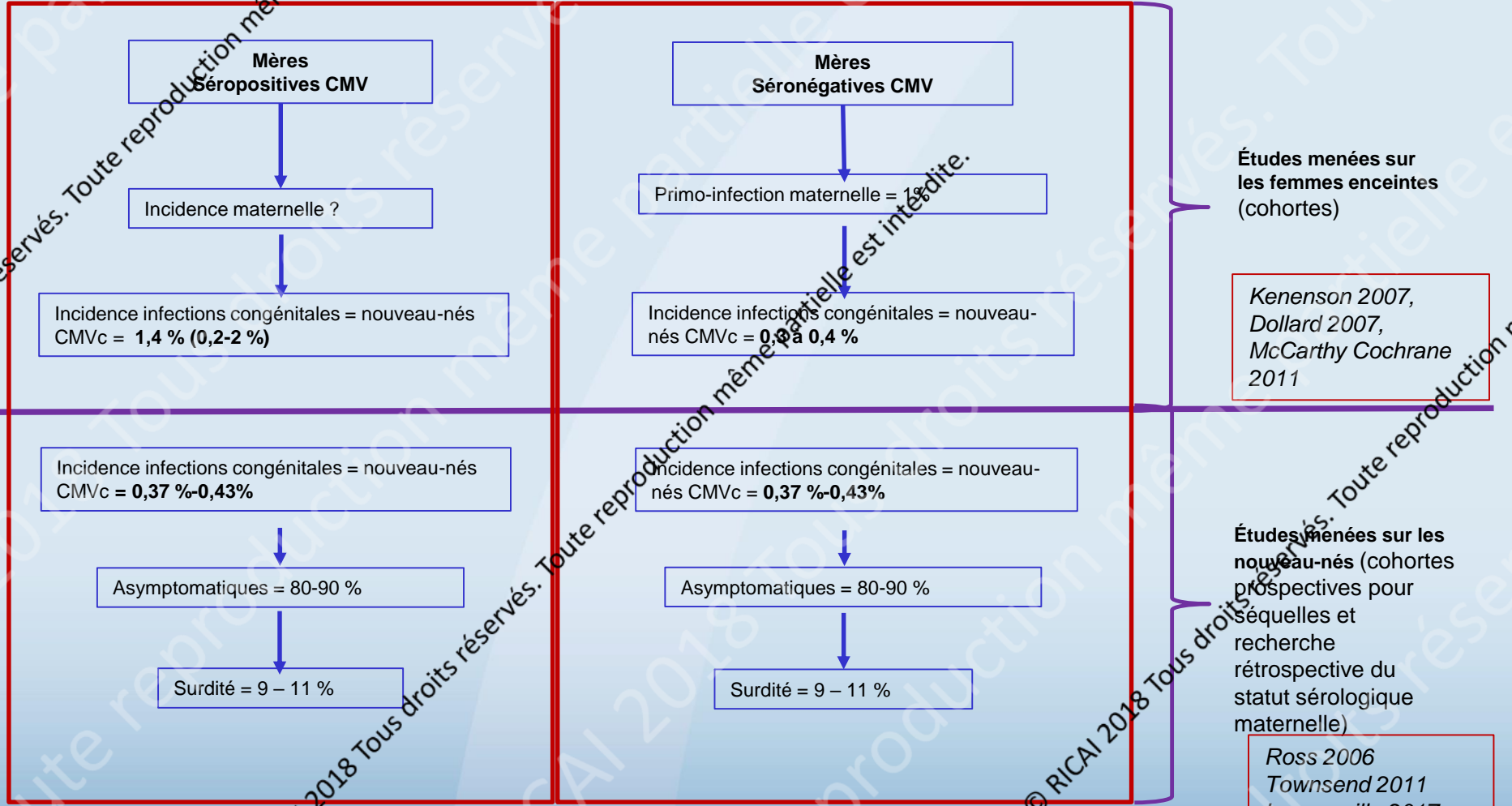
■ séquelles totales

■ issues défavorables



Diagnostic prénatal chez le fœtus / pronostic

- Si connaissance PIM : suivi écho OUI
- **Faut-il compléter par ponction liquide amniotique ?**
 - au-delà de 6 semaines après le diagnostic de PIM
 - Au moins 22 SA
 - Controversé car:
 - Risque de morts fœtales (0,1 %)
 - Si LA +: on fait écho
 - Si LA -: bonne VPN mais ne dispense pas du suivi écho (qq faux négatifs)
 - Charge virale : pas de valeur pronostic
- il est difficile d'avoir un facteur pronostique à partir des résultats pendant la grossesse sur le devenir de l'enfant à la naissance



Études menées sur les femmes enceintes (cohortes)

Kenenson 2007, Dollard 2007, McCarthy Cochrane 2011

Études menées sur les nouveau-nés (cohortes prospectives pour séquelles et recherche rétrospective du statut sérologique maternelle)

*Ross 2006
Townsend 2011
Leruez-ville 2017*

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.