

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Université
de Paris



CMV et grossesse une nouvelle prise en charge thérapeutique

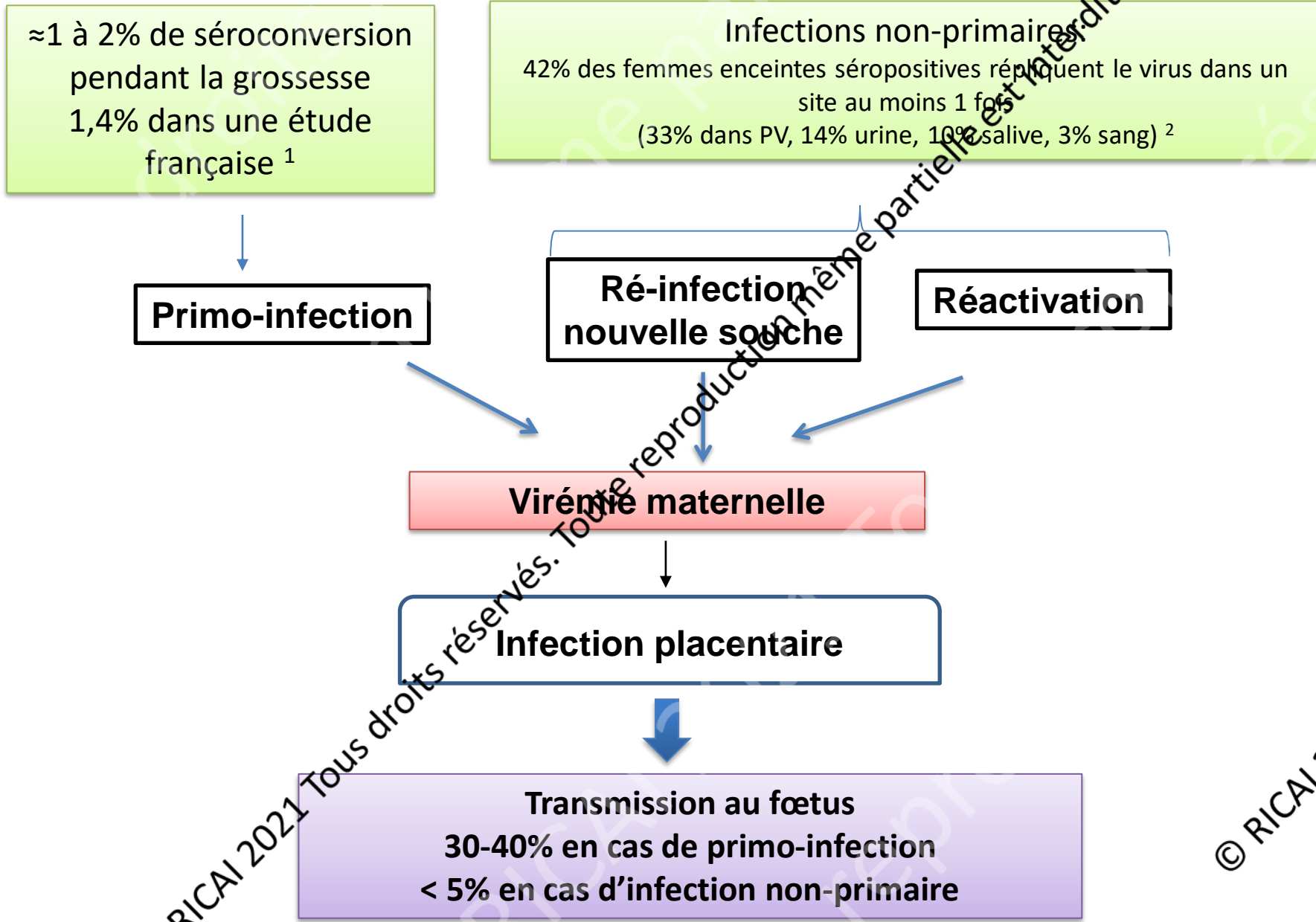
Marianne Lereux-Ville
Laboratoire de Virologie
Hôpital Necker-Enfants-malades
Centre de Référence des Herpes virus- Laboratoire associé
EA 7328 – Université de Paris – Institut Imagine

RICAI 2021 Paris 13-14 décembre 2021

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

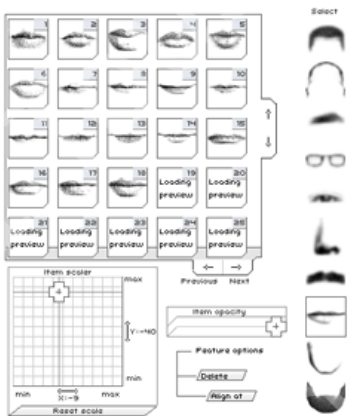
Infection foetale à CMV peut être en lien avec 3 types d'infection maternelle



¹Gouarin S et al, JCV, 2001, ² Zelini P, CMI, 2021

Tous droits réservés. Toute reproduction est interdite.

Facteurs de risque de primo-infection à CMV pendant la grossesse sont bien connus



Portrait robot des femmes enceintes risquant une primo-infection CMV

- **Moins de 35 ans**
- **Niveau socio-économique élevé**
- **Travaillant**
- **Séro-négative à la grossesse précédente**
- **1^{er} enfant en crèche**
- **Intervalle entre les grossesses de moins de 2 ans=**

10% de séroconversion au 1^{er} trimestre
 Risque de cCMV X 24
 Risque de cCMV avec séquelles X 6

Cibles du dépistage prénatal et du traitement préventif de la transmission materno-fœtale

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Les femmes enceintes pré-immunes à risque d'infection fœtale ne présentent pas les mêmes facteurs de risque

- Age < 25 ans ¹
- Niveau socioéconomique bas ¹
- Comorbidités: diabète, dysfonctionnements thyroïdiens ²

Le contact avec les enfants et la parité ne sont pas des
facteurs de risque ^{1,2}

1= Leruez-Ville et al, CID 2017, Lilleri D, CMV 2021, Roma, October 2021

L'infection à CMV est l'infection congénitale la plus fréquente

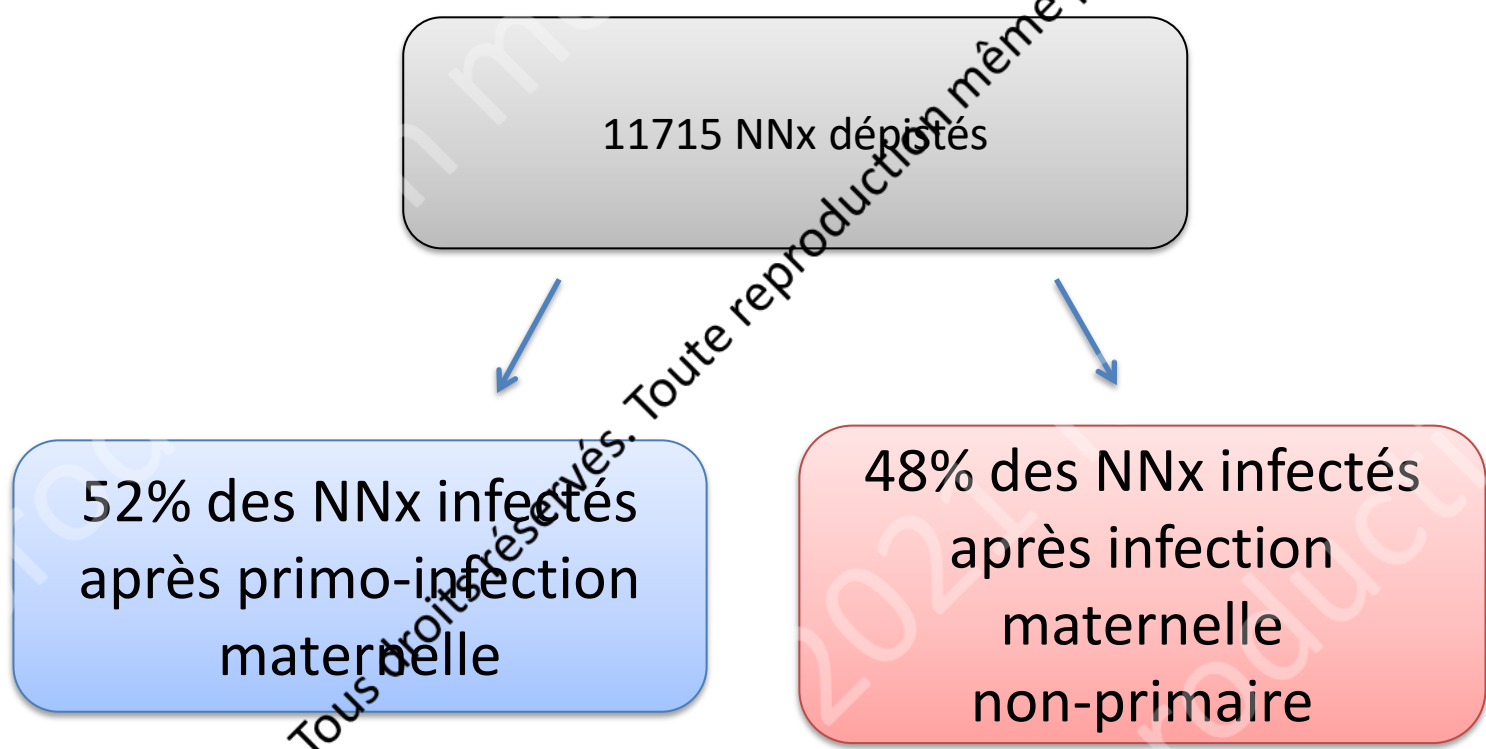


- Prévalence mondiale ⁽¹⁻²⁾: 7/1000 naissances
- Prévalence en Europe: ⁽³⁻⁸⁾ 4/1000 naissances



0,38% à 0,40% en Ile de France
Dépistage de 12000 NNx, 2 maternités⁸
Dépistage de 15000 NNx, 1 maternité⁹

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



Leruez-Ville et al, CID, 2017

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction est interdite.

Seules les infections maternelles survenues au 1^{er} trimestre sont à risque d'infection fœtale sévère et de handicap

Table 2. Sequelae at Follow-up, According to Gestational Age at Maternal Cytomegalovirus Primary Infection

	First Trimester (<14 Weeks) (n = 119)	Second Trimester (≥14 and <28 Weeks) (n = 64)	Third Trimester (≥28 Weeks) (n = 32)	P(1)	P(2)
Neurologic sequelae ^a	15 (12.6%) 95% CI (7.23–19.64)	0 95% CI (0–5.6)	0 95% CI (0–10.89)	.007	.041
SNHL ^b	30/108 (27.7%) 95% CI (19.59–37.22)	0/55 (0%) 95% CI (0–6.49)	0/29 (0%) 95% CI (0–11.94)	<.0001	.003
Any sequelae ^b	35/108 (32.4%) 95% CI (23.72–42.09)	0/55 (0%) 95% CI (0–6.49)	0/29 (0%) 95% CI (0–11.95)	<.0001	.001

Faure-Bardon V et al, CID, 2019

TABLE 5

Risk of CMV congenital infection (transmission) and SNHL or neurodevelopmental impairment, according to gestational age at maternal primary infection

	Transmission rate	SNHL or neurodevelopmental impairment if fetus is infected	SNHL or neurodevelopmental impairment if transmission is unknown
First trimester	36.8% (95% CI, 31.9–41.6)	22.8% (95% CI, 15.4–30.2)	8.4%
Second trimester	40.3% (95% CI, 35.5–45.1)	0.1% (95% CI, 0–0.8)	0%
Third trimester	66.2% (95% CI, 58.2–74.1)	0% (95% CI, 0–2.1)	0%

CMV, cytomegalovirus; SNHL, sensorineural hearing loss.

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

Tous droits réservés. Toute reproduction est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Devenir des nouveau-nés infectés quelque soit le trimestre d'infection maternelle

Histoire naturelle * des nouveau-nés infectés après infection maternelle du T1

Séquelles ≈ 18%

≈ 13%
Déficit auditif
(uni ou bilatéral léger à profond)

≈ 6%
Séquelles neurologiques
(IMC, épilepsie, déficit moteur et intellectuel)

Séquelles > 50%

≈ 24%
Déficit auditif

≈ 32%
Séquelles neurologiques

Dollard et al, Rev med Virol, 2008

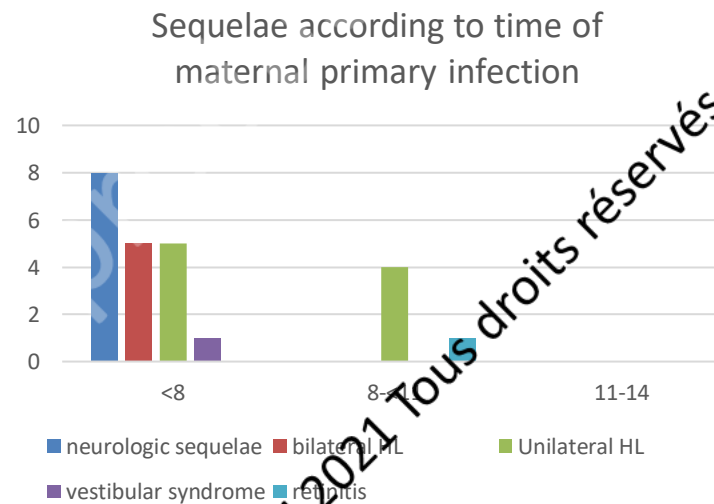
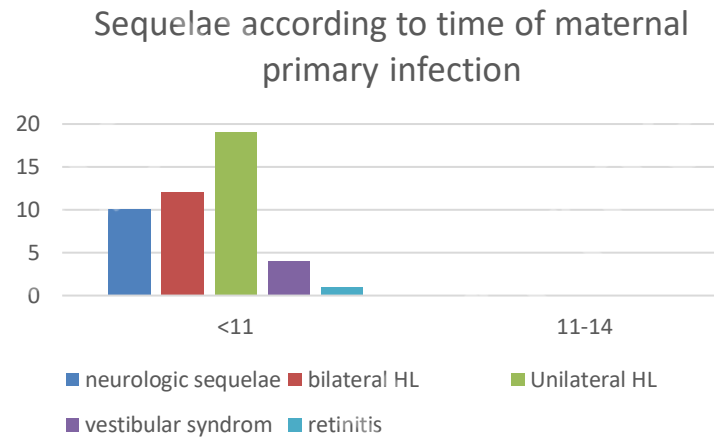
* Pas d'IMG, pas de traitement

Pass R et al, JCV, 2008

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction partielle est interdite.



Série de 38 enfants :
-au moins une séquelle
-et datation précise de l'infection maternelle
L'infection maternelle est toujours survenue avant 11 SA
Dans les cas avec surdité bilatérale ou séquelles neurologiques, l'infection maternelle est survenue avant 8 SA

© RICAV 2021 Tous droits réservés.

Les séquelles de l'infection congénitale à CMV semblent aussi fréquentes après une infection maternelle non primaire qu'après une primo-infection maternelle

Long term sequelae after maternal	Primary Infection	Non Primary Infection
Studies including screened neonates irrespective of symptoms, n = 5 [19,20,22,26,27]		
Symptomatic newborns	32/281[0.11 (95 % CI [0.07, 0.15], p = 0.001)]	22/187[0.12 (95 % CI [0.08, 0.17], p = 0.001)]
SNHL	29/307[0.08 (95 % CI [0.05, 0.12], p = 0.001)]	39/251[0.11 (95 % CI [0.07, 0.16], p = 0.001)]
Bilateral SNHL	13/307[0.04 (95 % CI [0.02, 0.06], p = 0.001)]	11/187[0.07 (95 % CI [0.00, 0.14], p = 0.050)]
Neurodevelopmental disorders	11/105[0.07 (95 % CI [0.02, 0.12], p = 0.001)]	11/49[0.22 (95 % CI [0.10, 0.33], p = 0.001)]

Malhezon PG et al, JCV, 2020

Comment identifier les femmes à risque d'accoucher d'un NNX avec des séquelles de cCMV?

La sérologie maternelle au 1^{er} trimestre peut identifier les femmes ayant fait une PI (T1 ou péri-conceptionnelle) à haut risque de transmission foetale et de séquelles

La sérologie maternelle ne permet pas d'identifier, parmi les femmes pré-immunes, celles à risque de transmettre le virus à leur fœtus

La stratégie de prévention de la transmission materno-fœtale ne peut s'appliquer qu'aux cas de primo-infections

Diagnostic de PI maternelle est basé sur la combinaison
de 3 marqueurs
IgG, IgM et avidité des IgG

IgG + IgM



Avidité des IgG si IgM and IgG positives

Le dosage des IgM CMV (techniques plateformes automatisées)

- Bonne sensibilité pour diagnostiquer une PI récente:
 - > 98% si la PI < 2 mois
 - ≈ 85 à 95% pour les PI entre 2 et 3 mois

ATTENTION: une sérologie faite en fin de 1er trimestre peut passer à côté d'une PI en début de grossesse
- Mauvaise valeur prédictive positive (50%):
 - IgM persistantes, réactions non spécifiques

ATTENTION: faire un test d'avidité en cas d'IgG et d'IgM positives

- Une avidité des IgG élevée permet d'exclure une PI dans les 3 derniers mois

ATTENTION

La sensibilité n'est pas parfaite: des avidités élevées ont été rapportés chez 4 à 7% de femme ayant eu une PI de moins de 3 mois (Vidas et Liaison XL)

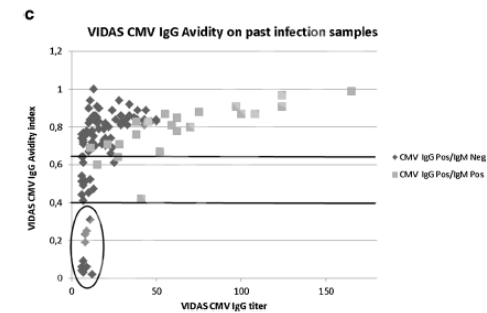
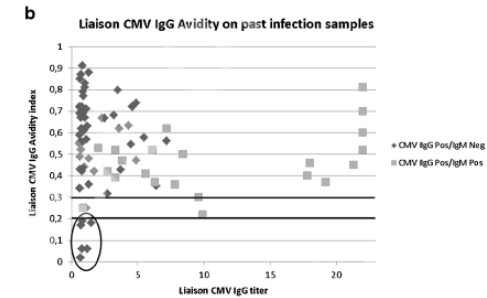
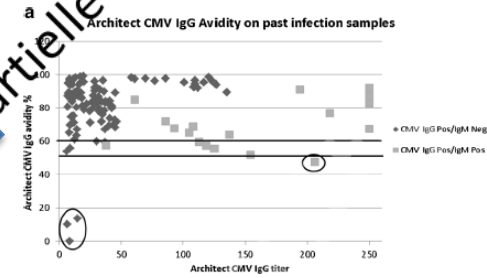
- Une avidité des IgG basse permet d'affirmer une PI dans les 3 derniers mois:

ATTENTION : La spécificité d'une avidité basse n'est que de 85%

L'interprétation des tests d'avidité en cas d'IgG à taux bas est difficile

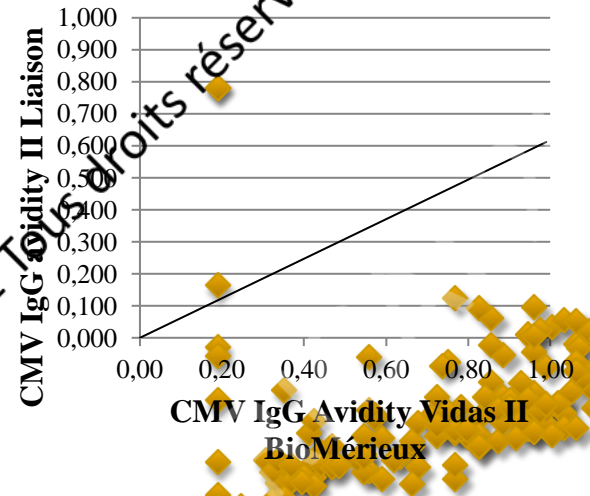
- Infection ancienne : l'avidité peut être faussement basse
- Infection récente : l'avidité peut être faussement haute (Liaison II)

Fig. 1 CMV IgG avidity on past infection samples with the Architect assay (a), Liaison assay (b), and VIDAS assay (c)



Berth et al, Eur J Clin Microbiol infect 2015

Sellier et al, J Clin Virol 2015



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Exemple de problème d'interprétation d'avidité IgG taux bas

- 12 SA
 - IgG=37 (seuil 11); IgM=7,25 (ratio, seuil=1)
 - Avidité Liaison élevée (0,270)
- 15 SA
 - IgG=116 (seuil 11); IgM=3,44 (ratio, seuil=1)
 - Avidité Liaison élevée (0,274)
- 16+5 SA:
 - IgG=66 (seuil 12); IgM=37 (seuil 22)
 - Avidité : basse =0,39 (Vidas), intermédiaire= 0,274 (Liaison)
- 17+5 SA:
 - PCR CMV positive dans le LA = 696500 copies/ml

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Dépistage sérologique pendant la grossesse à Necker (2011-2016)



11, 728 femmes

6353 (54%)
IgG+/IgM-

381 (3,2%)
IgG+ /IgM+

22 (0,2%)
IgG-/IgM+

4972 (42%)
IgG-/IgM-

73% (279/381)
avidité des IgG élevée
Primo-infection exclue

27% (101/381)
avidité des IgG basse ou intermédiaire
suggérant PI du T1 ou périconceptionnelle
0,9% population totale

0.9% de femmes potentiellement éligibles à la prévention secondaire par valaciclovir

27% (27/101)
infections fœtales
0,23% de la population totale

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite. © RICAI 2021 Tous droits réservés.

En cas de primo-infection maternelle du
1^{er} trimestre :
deux options pour une prophylaxie de la
transmission materno-fœtale

- Le valaciclovir à dosage élevé (8g/jour)
- Les immunoglobulines hyperimmunes

Pourquoi le valaciclovir?

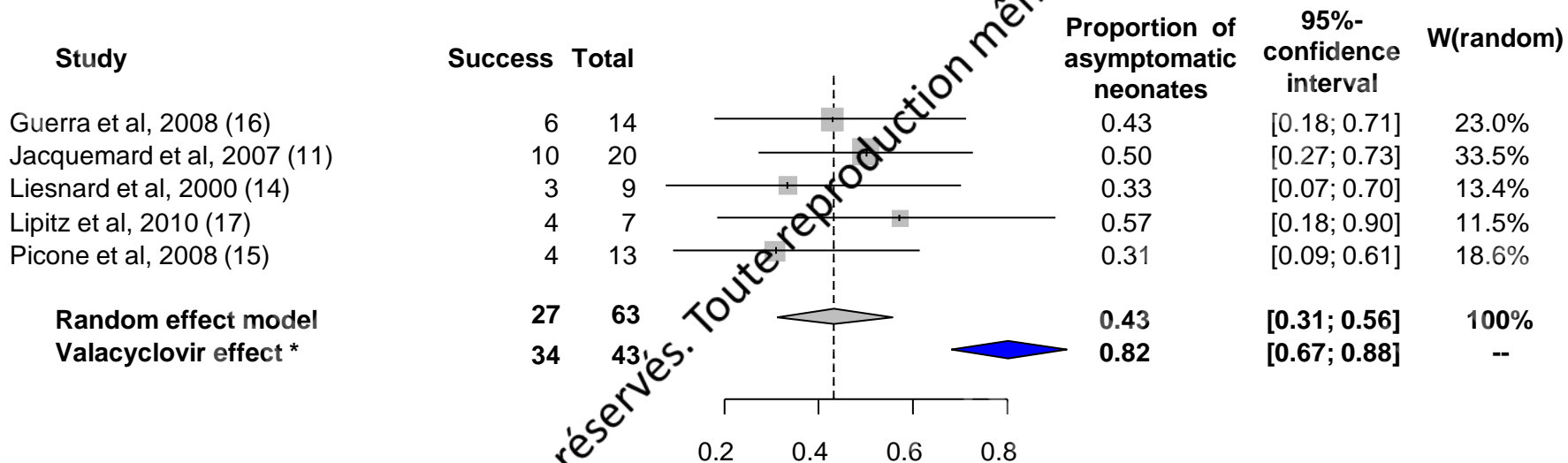
- Efficacité du valaciclovir à 8g/j en prophylaxie de la maladie à CMV chez les greffés de rein¹
- Absence de tératogénicité dans les données de pharmacovigilance^{3,4}
- Bonne tolérance, peu d'effets secondaires²

1= Lowance et al, NEJM,1999; 2=Leruez-Ville M et al, AJOG, 2016,

3= Stone K et al, A Clin Mol Teratol; 2004; 4= Pasternak B, JAMA, 2010

Etude non randomisée: traitement par valaciclovir 8g/j de 45 femmes enceintes d'un foetus infecté et symptomatique

Augmentation significative de la proportion de nouveau-nés asymptomatiques (de 46% sans traitement à 82% avec traitement) en comparant avec une population historique de cas similaires



Cette étude suggérerait une efficacité du valaciclovir à 8g/j dans ce contexte et avait montré la très bonne tolérance de cette posologie chez la femme et le fœtus

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

Keren Shahar-Nissan*, Joseph Pardo*, Orit Peled, Irit Krause, Efraim Bilavsky, Arnon Wiznitzer, Eran Hadari†, Jacob Anonim†

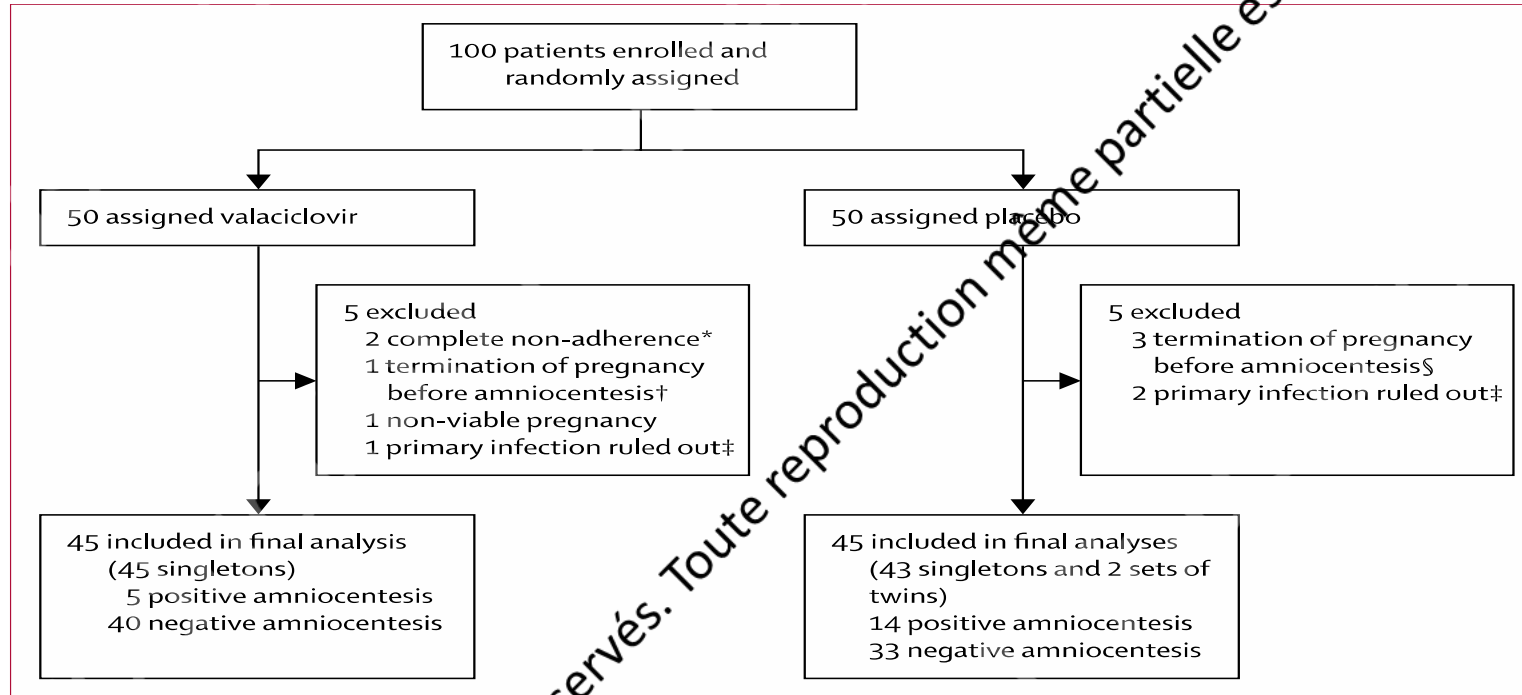


Figure 1: Trial profile

*Refusal to swallow the study drug. †Because of fetal anomalies suggesting a genetic disease (pathological report confirmed trisomy 18). ‡Falsely interpreted cytomegalovirus serology. §Without findings consistent with fetal cytomegalovirus infection.

Inclusion de 2015 à 2018, 100 patientes avec PI 1^{er} trimestre ou périconceptionnelle
 Valaciclovir 8g/j du diagnostic de la PI à l'amniocentèse
 Critère de jugement principal: résultat PCR CMV dans le LA
 6 cas (2 bras traitement, 4 bras placebo : refus de l'amnio: résultat de la PCR CMV naissance
 Analyse per protocole

Données à l'inclusion

	Valaciclovir (n=45)	Placebo (n=45)
Fetuses	45	47
Maternal age, years	32.7 (4.1)	31.1 (4.0)
Gestational age at infection, weeks		
-3 to conception	11 (24%)	14 (31%)
1-4	20 (44%)	15 (33%)
5-8	11 (24%)	15 (33%)
9-12	3 (7%)	3 (7%)
Parity		
0	5 (11%)	6 (13%)
1	22 (49%)	23 (51%)
2	9 (20%)	10 (22%)
3	7 (16%)	7 (15%)
≥4	2 (4%)	2 (4%)
Gestational age at treatment initiation, days	80.76 (20.19)	78.21 (16.48)
Twins*	0	4 (9%)
Amniocentesis done*	43 (96%)	42 (90%)
Time from infection to therapy initiation, days	53.51 (19.06)	54.06 (20.16)

Data are n, mean (SD), or n (%). * Denominator is the number of fetuses.

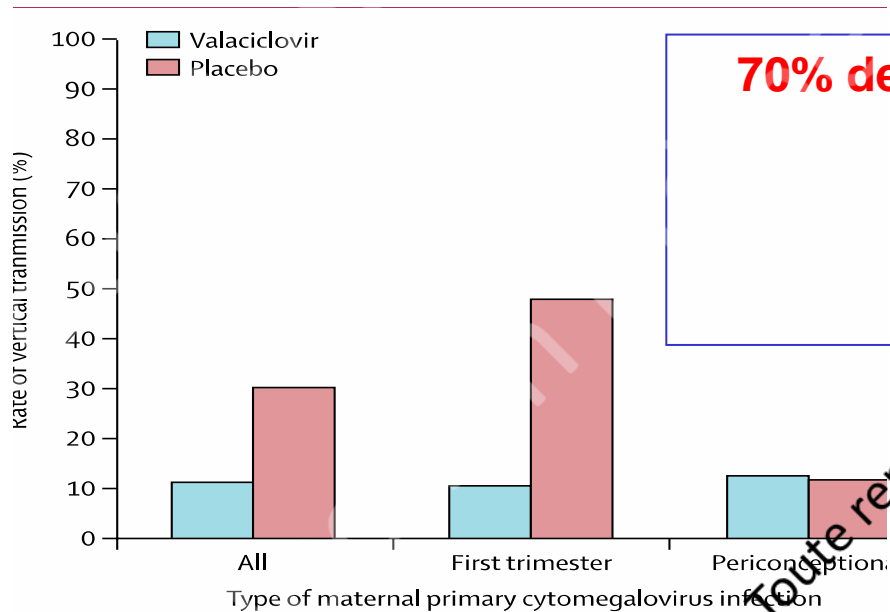
Table 1: Baseline demographic and clinical data of study participants

Pas de différences entre les 2 bras en termes

- âge maternel
- AG à la survenue à la PI
- AG à l'initiation du traitement (moyen: 11+3 SA)
- Délai entre date présumée de la PI et initiation du traitement

Shahar-Nissan, Lancet, 2020

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



70% de diminution du risque de transmission
29% sans traitement
11% avec traitement
P=0,027
OD = 0,29, 95% IC (0,09-0,90)

Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

Analyse post-hoc: en retirant les 6 cas sans résultat d'amniocentèse différence reste significative (p=0,038)

Effet du valaciclovir
-uniquement de cas de PI datée au 1^{er} trimestre (p=0,020)
-Pas d'effet si PI datée en période périconceptionnelle (p=0,91)

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Plus l'initiation du traitement est faite rapidement après la PI plus le traitement est efficace

	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

Au sein du bras valaciclovir
le délai entre la date présumée de la PI et la date de l'initiation du traitement
était significativement plus long pour les femmes ayant transmis le virus (75 jours)
que pour celles ne l'ayant pas transmis (50 jours) (p=0,005)

Etude de confirmation monocentrique (Necker)

A partir de septembre 2019: toutes les patientes présentant une PI périconceptionnelle ou T1 : traitement valaciclovir 8g/j du diagnostic de la PI (<14 SA) jusqu'à l'amniocentèse

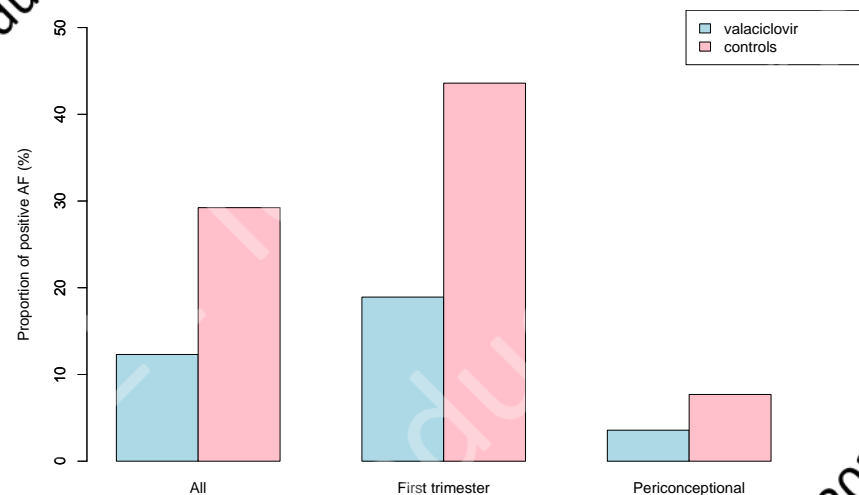
Etude cas contrôles (appariés sur date de la PI et AG à l'amniocentèse) sur score de propension pour minimiser les biais de sélection

Characteristic	Matched controls, N = 65 ¹	Cases N = 65 ¹	p-value ³
Periconceptional infection	26 (40%)	28 (43%)	0.85
Gestational age at amniocentesis	18.30 (17.60, 19.30)	17.60 (17.10, 18.10)	<0.001
Duration of VCV therapy in days		35 (26, 54)	
Gestational age at initiation of VCV therapy in weeks		12.71 (10.00, 13.86)	
¹ Median (IQR); n (%)			
² Matched controls versus Cases; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test			

Cette étude reproduit les résultats de l'étude israélienne

Variable	Odds Ratio	95% confidence interval	P value
Treatment by VCV	0.318	[0.12-0.841]	0.021
Periconceptional infection	0.122	[0.0338-0.439]	0.001
Gestational age at amniocentesis, weeks	0.994	[0.699-1.41]	0.972

Analyse multivariée
traitement par VCV et une datation de la PI
en période périconceptionnelle
étaient indépendamment associés
à une réduction de la transmission verticale



Faure-Bardon V et al, UOG, 2021

Transmission 8/65 (12%) vs 19/65 (29%), $p=0.029$;
PI du 1er trimestre: 7/37 (19%) vs 17/39 (44%), $p=0.027$;
PI périconceptionnelle: 1/28 (4%) vs 2/26 (8%), $p=0.60$

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Innocuité de la prise de VACV 8 cp x 2 / j vs 4 cp x 4/ j ?

Variable	Secondary prevention (n = 81)		Tertiary prevention (n = 141)	
	Four doses of 2 g (n = 42)	Two doses of 4 g (n = 39)	Four doses of 2 g (n = 130)	Two doses of 4 g (n = 11)
GA at treatment initiation (weeks)	12.3	12.3	23	20
Duration of valacyclovir treatment (days)	49	33	112	97
Periconceptional infection	14 (33)	17 (44)	—	—
Vertical transmission	7 (16)	2/33† (6)	—	—
Acyclovir level (mg/L)* in:				
Maternal plasma	4.49	8.85	—	—
Amniotic fluid	6.02	7.06	—	—
Acute renal failure	2 (5)	1 (3)	0 (0)	1 (9)
Duration of valacyclovir treatment (days)	—	4	—	18
Clinical symptoms	—	Anuria, lumbar pain	—	Anuria, lumbar pain
Maximum serum creatinine level (µmol/L)	—	120	—	300

Insuffisance rénale aiguë chez 2/50 (4%) femmes sous VACV 8 cp x 2/ j vs 0/172 4 cp x 4/ j (P = 0.009)

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Pourquoi les immunoglobulines hyper-immunes?

- Des études in vitro (explants placentaires) et dans des modèles animaux (cochon d'Inde et singe rhésus) ont montré que l'injection d'HIG réduisait la transmission transplacentaire du virus
- Une étude non randomisée, observationnelle avait suggéré l'efficacité des HIG chez la femme enceinte ayant fait une primo-infection¹

1 = Nigro et al, NEJM, 2005

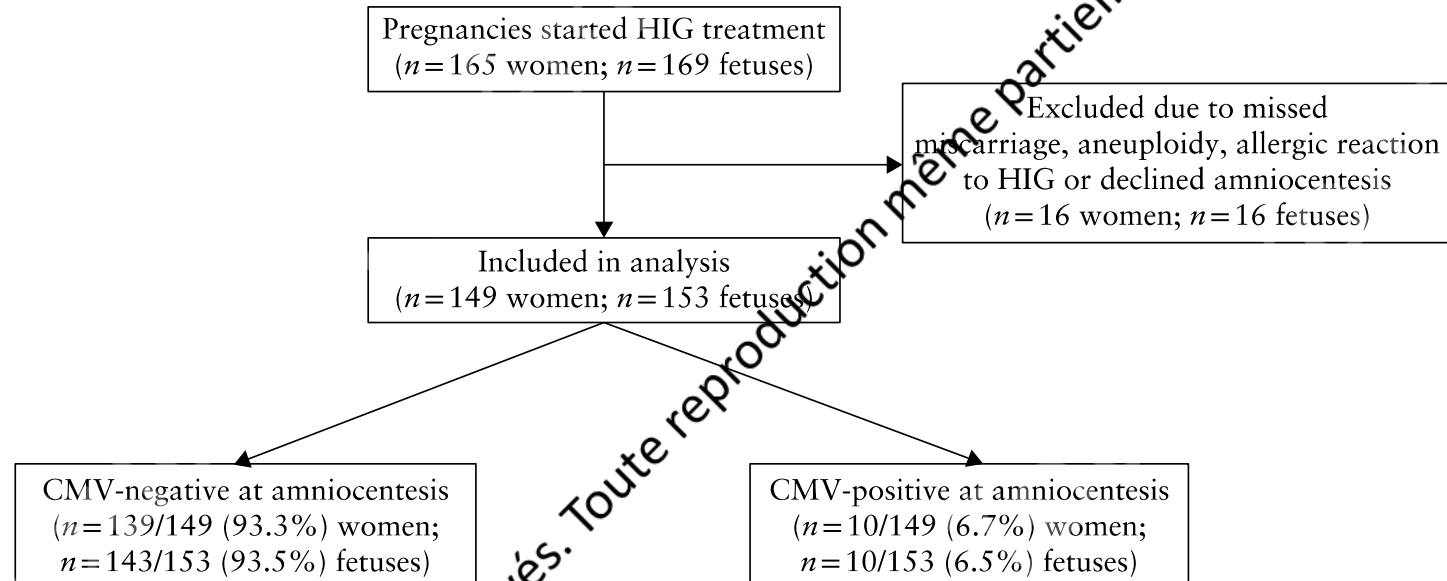
2 études randomisées n'ont pas pu démontrer l'efficacité des HIG sur la transmission materno-foetale du CMV

- Etude italienne¹
 - taux de transmission 30% dans le groupe traité/ 44% dans le groupe placebo
- Etude USA:
 - taux de transmission 22,7% groupe traité / 19,4% dans le groupe placebo

1: Revello et al, 2015, NEJM

2: Hughes et al, NEJM, 2021

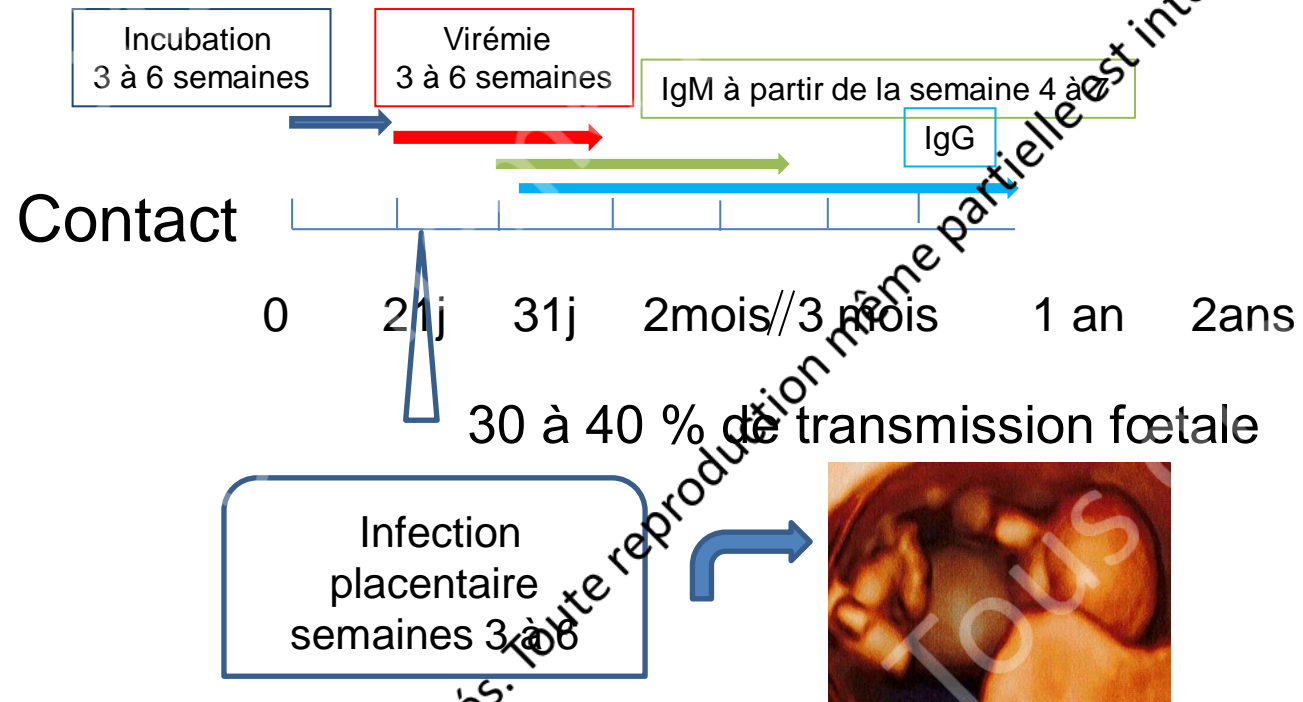
Et pourtant une large étude observationnelle suggère l'efficacité des HIG



Différences avec les études précédentes :

- Dosage plus élevé d'HIG (200 IU par kg /100 IU)
- Injections plus fréquente pour respecter la demi-vie (2 fois par mois /1 fois par mois)
- Un délai entre la date de la PI et la mise sous traitement beaucoup plus court

La rapidité de la mise sous traitement semble essentielle



La fenêtre thérapeutique est probablement courte : le placenta pourrait s'infecter très tôt alors qu'il existe une fenêtre sérologique d'environ 8 jours entre virémie et apparition des anticorps

Vers dépistage systématique par sérologie maternelle ?

- Recommandation nationale (avis HCSP 2018):
ne pas faire la sérologie
- Recommandation dépassée depuis la
démonstration de l'efficacité de la prévention
secondaire par le valaciclovir

Si dépistage: quand, comment?

Dépistage sérologique:
1ère partie du T1:
dès que la
grossesse est connue
(Ne pas faire si femme
connue séropositive)

Répéter la sérologie
à la fin du 1er trimestre
13-14 SA
chez les femmes
séronégatives

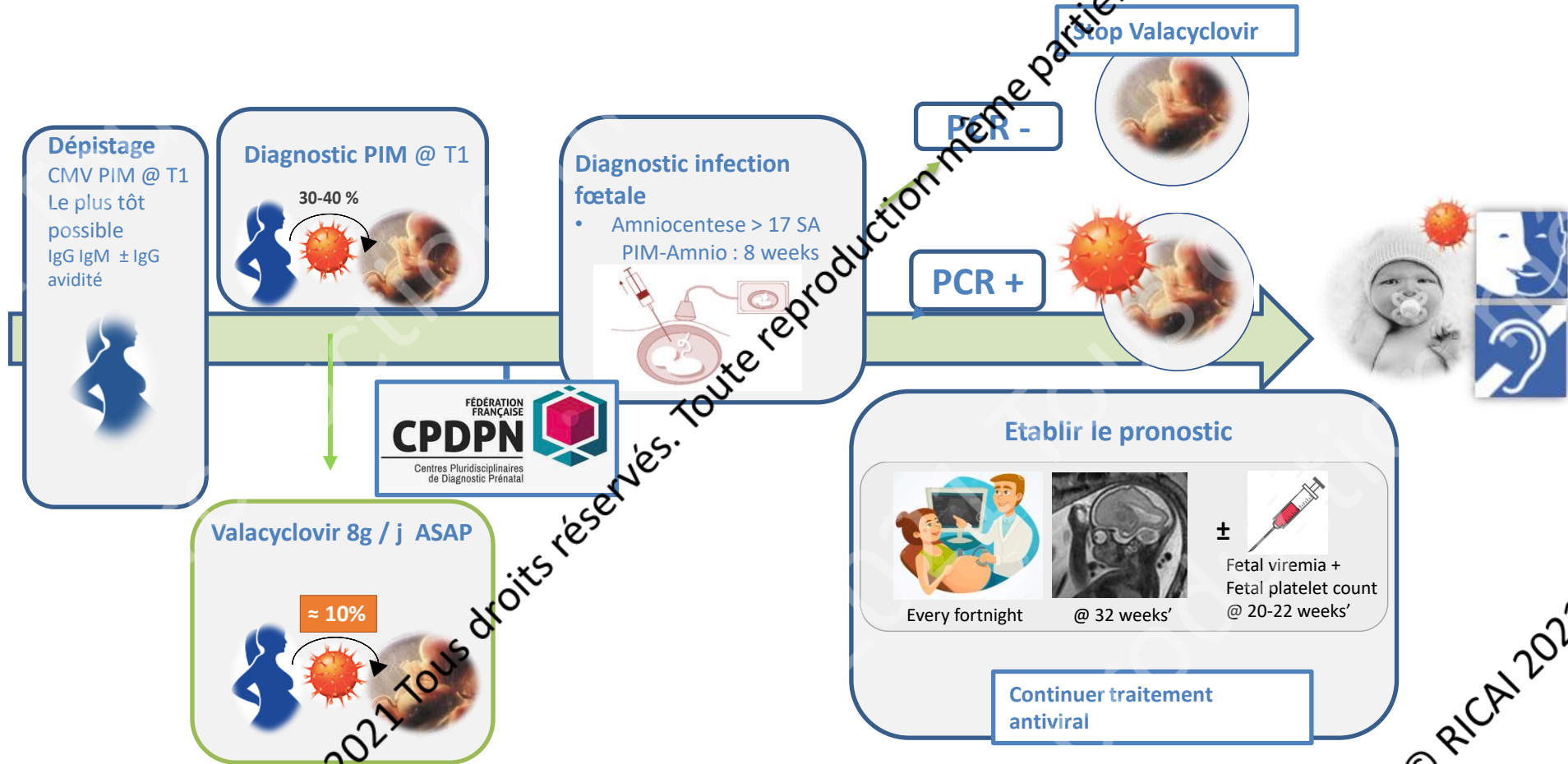
Infections
précoces
sont les
+ à risque

Sérologie
précoce
plus facile
à interpréter

Traitement
préventif
plus efficace
si introduit tôt
après une PI

**Ne pas refaire
la sérologie
après le 1er trimestre**

Tous droits réservés. Toute reproduction...



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Obstetricians

Y. Ville

J. Stirnemann

L. Salomon

F. Jacquemard

V. Faure-Bardon

N. Bourgon

Methodologists and statisticians

L. Bussières | Ghout

Microbiology

T Guillemainot

J. Fourgeaud

M Leruez-Ville

Pediatricians:

Cymepedia group

JF. Magny (Paris)

S. Couderc (Poissy)

A.M. Maillotte (Nice)

P. Garcia (Marseille)

M. Besnard (Toulouse)

D. Piquier (Rouen)

S. Parat (Paris)

D Astruc (Strasbourg)

H Patral (St Etienne)

P Madys (Rennes)

S Parat (Parat)

B Guillois (Caen)

A Garenne (Brest)

P Frange (Paris)

Conflict of interests

Expertise for

BioM erieux

DiaSorin

Abbott