

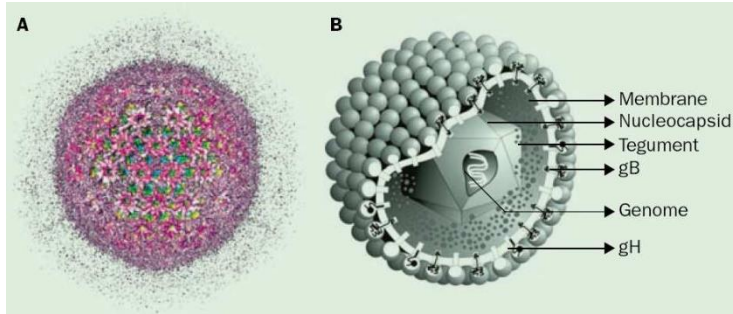


Épidémiologie et information aux parents

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

24èmes Journées Scientifiques
du Réseau Sécurité Naissance - Naître Ensemble
La Baule 19 Novembre 2021

L'Infection congénitale à cytomégalovirus (CMV)



Famille des *Herpesviridae*
Sous famille des *Herpesvirinae*

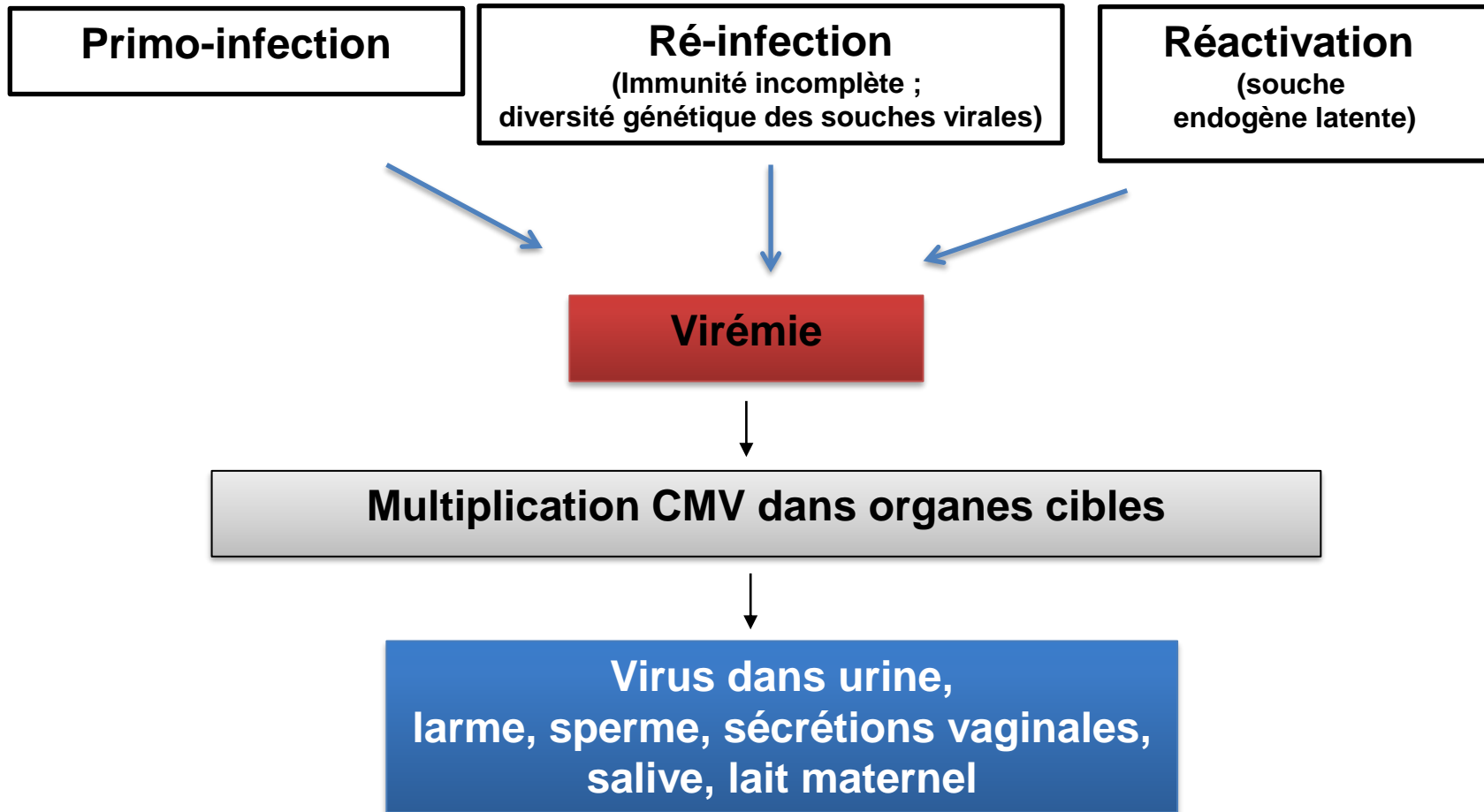
Patients immunocompétents:
Infection bénigne

Maladie à CMV:
2 contextes cliniques

Patients immunodéprimés
Transplantés
VIH
Immunodéficiences congénitales

Infection congénitale:
Transmission in utero
Embryopathie

Cycle du CMV dans l'organisme



Le sujet séropositif est le réservoir du virus et peut infecter un autre individu (par primo-infection ou ré-infection)

via des contacts rapprochés ou le partage d'objets souillés

Séroprévalence du CMV dans les pays Européens

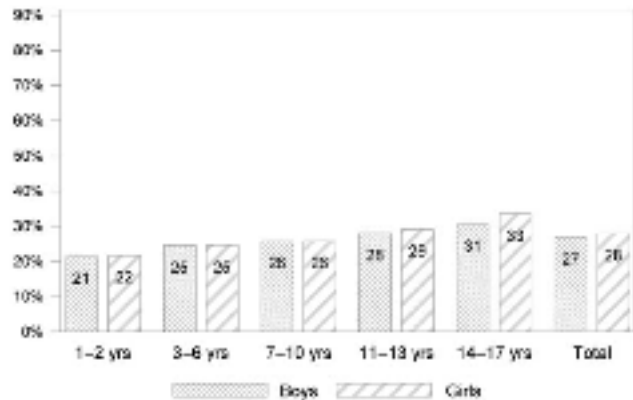


Figure 1. CMV seroprevalence (in percent) in children and adolescents in Germany, by age group and sex (boys left, girls right). In addition, total seroprevalence is shown.

Voigt S et al, OPID, 2015

Acquisition précoce chez le nourrisson
 Accouchement
 Allaitement
 Autres nourrissons (famille, crèche)
 (25 à 30% de séroprévalence à 2 ans)

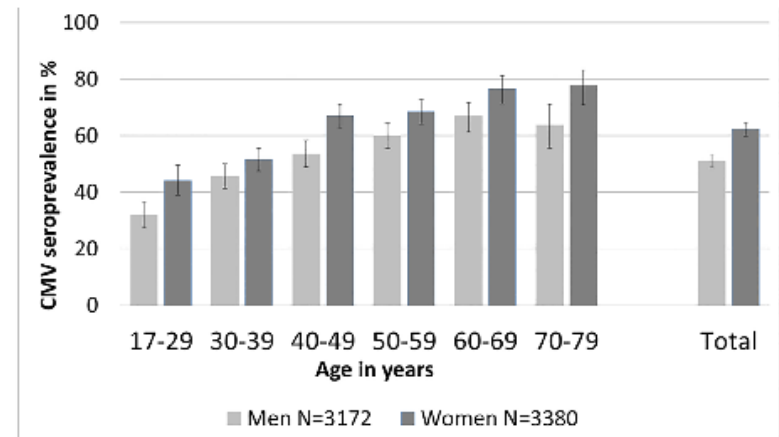


Fig 1. Estimated CMV seroprevalence (in percent) and 95% CI in adults in Germany, by age group and sex. In addition, overall seroprevalence and 95% CI by sex (men = light grey, women = dark grey) are shown on the right. Germany, n = 6552, sera collected 1998–1999.

Lachman et al, 2018 Plos One

Augmentation séroprévalence
 Adolescence (rapport sexuel)
 Adulte jeune (contact nourrissons)

Séroprévalence chez femmes enceintes entre 45 et 70% en Europe:
 ≈ 55% en France

Infection foetale : 3 types d'infection maternelle

≈1 à 2% de séroconversion pendant la grossesse
1,4% dans une étude française ¹

Infections non-primaires:
42% des femmes enceintes séropositives répliquent le virus sur un site au moins 1 fois
(33% dans PV, 14% urine, 10% salive, 3% sang) ²

Primo-infection

Ré-infection

Réactivation

Virémie maternelle

Infection placentaire

Transmission au fœtus
30-40% en cas de primo-infection
Peu de données en cas d'infection non-primaire ≈4-5%?

Infection congénitale la plus fréquente



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

¹Kennison et al, 2007; ² Dollard et al, 2007

³Andersen et al, 1979, ⁴ Barbi et al, 1998, ⁵ Griffiths P et al, 1991, ⁶Townsend et al, 2013; ⁷ Foulon et al, 2007; ⁸ Leruez-Ville et al, 2017

Dans les pays Européens où la séroprévalence \approx 50 à 70% chez les femmes enceintes,
les infections fœtales sont dues
à des primo-infections dans \approx 50% des cas
à des infections non-primaires dans \approx 50% des autres cas

11715 NNx dépistés en France

Prévalence CMV naissance = **0,37%**

19868 NNx dépistés en Finlande

Prévalence CMV naissance = **0,2%**

52% des NNx infectés
après primo-infection
maternelle

48% des NNx infectés
après infection
maternelle
non -primaire

47% des NNx infectés
après primo-infection
maternelle

53% des NNx infectés
après infection
maternelle
non-primaire

Leruez-Ville et al, CID, 2017

Puhukka et al, J Paediatric Infect Dis, 2018

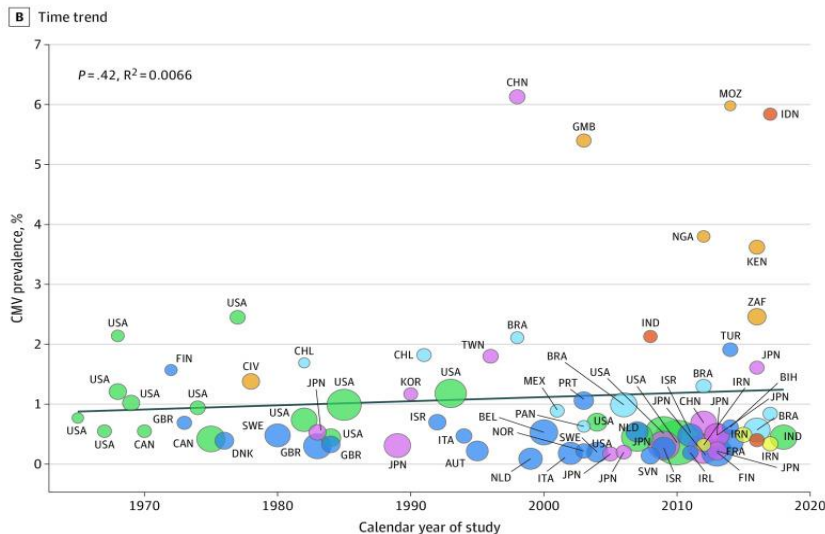
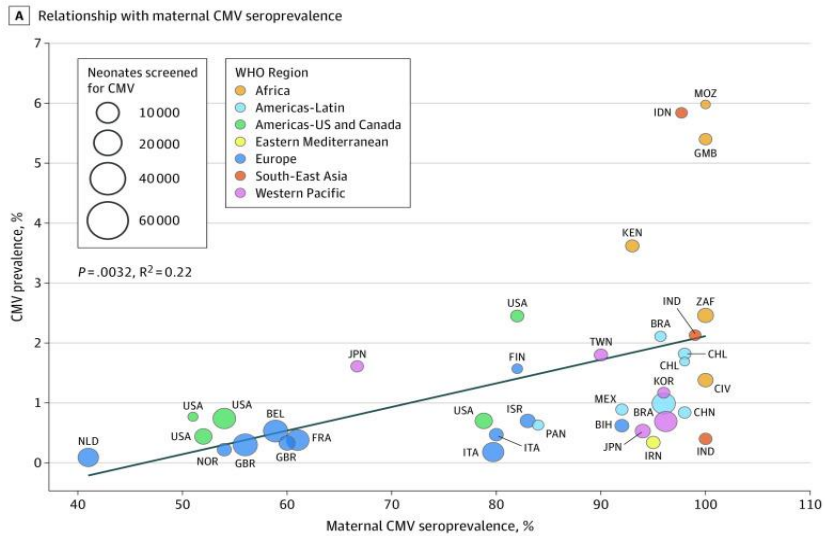
Dans les pays à séroprévalence élevée chez les femmes enceintes (>90%) les infections non-primaires expliquent > 80% des cas

1721 dépistés au Brésil
Séroprévalence mère =98%
Prévalence naissance CMV: 0,50%

10% après infection
maternelle primaire

89% après infection
maternelle non primaire

Prévalence de cCMV dans le monde



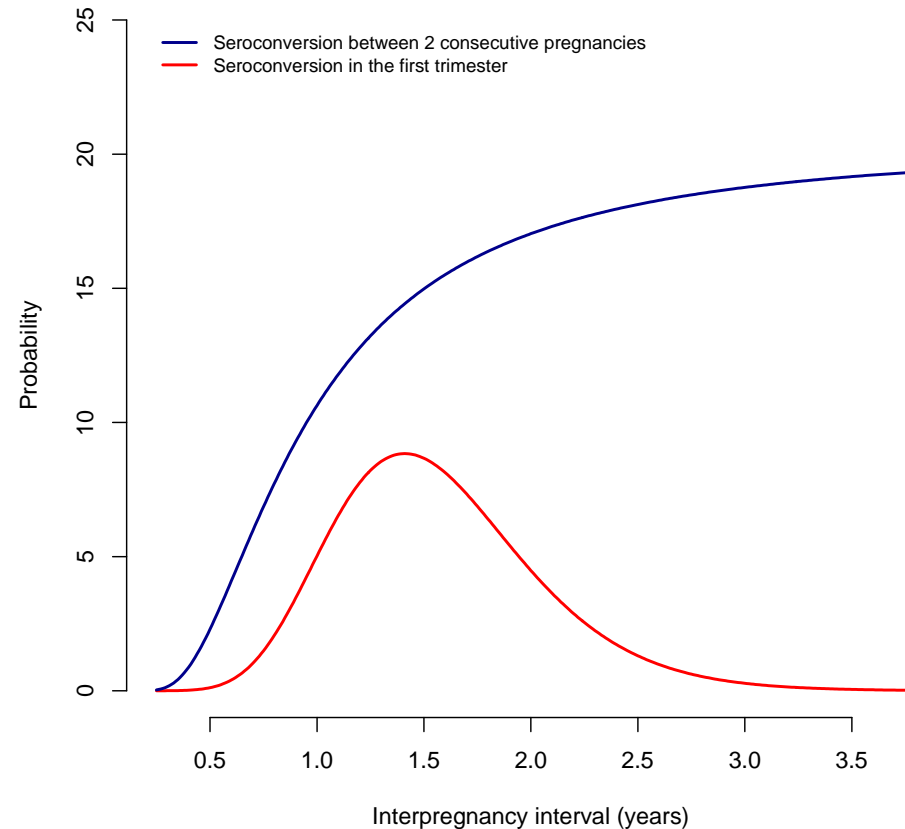
Méta-analyse de littérature:

A La prévalence augmente avec la séroprévalence maternelle

B La prévalence est restée stable dans les 60 dernières années

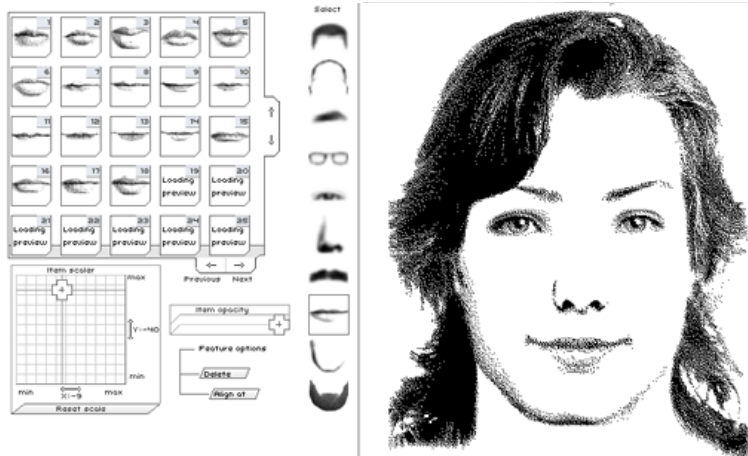
Facteurs de risque d'infection fœtale après primo-infection

- Milieu socioéconomique élevé ¹
- Parité ¹
- Intervalle entre 2 grossesses entre 1 et 2 ans ²
- 10% de séroconversion au 1^{er} trimestre
- Risque de cCMV X 24
- Risque de cCMV avec séquelles X 6



Portrait robot des femmes enceintes risquant une primo-infection CMV

Cibles du dépistage prénatal



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

Facteurs de risque d'infection fœtale après infection non-primaire

– Etude française¹

- Age < 25 ans
- Niveau socioéconomique bas
- La parité n'est pas un facteur de risque

– Etude Italienne²

- Le contact avec les enfants et la parité ne sont pas des facteurs de risque
- Certaines comorbidités: notamment le diabète, les dysfonctionnements thyroïdiens sont des facteurs de risque

Risque individuel d'infection foétale en fonction du statut sérologique maternel avant la grossesse

Femmes séronégatives avant leur grossesse ont >2 fois plus de risque d'accoucher d'un nouveau-né infecté que les femmes séropositives avant leur grossesse¹

Les femmes séronégatives avant leur grossesse et ayant un intervalle entre de 2 grossesses de moins de 2 ans ont 24 fois plus de risque d'accoucher d'un nouveau-né infecté que toutes les autres femmes enceintes²

Les séquelles à long terme de l'infection congénitale à CMV

100 nouveau-nés infectés quel que soit le terme

15%

85%

Symptomatique

Asymptomatique

5-10%

Décès

60% de séquelles

Survivants

85%

Pas de symptômes

15%

Déficit auditif

~3% avec surdité

50%

Déficit auditif

~33% avec surdité

55%

QI < 70

52%

Microcéphalie,
épilepsie,
paralysie

≈20% de risque de survenu d'au moins une séquelle

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

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.

Meta-analysis de la littérature incluant 17 études

Histoire naturelle * des enfants infectés après infection maternelle du T1

Séquelles >1/2

≈24%

Déficit auditif

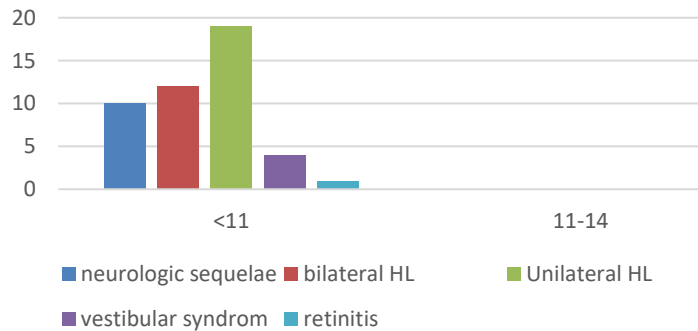
≈32%

Séquelles neurologiques

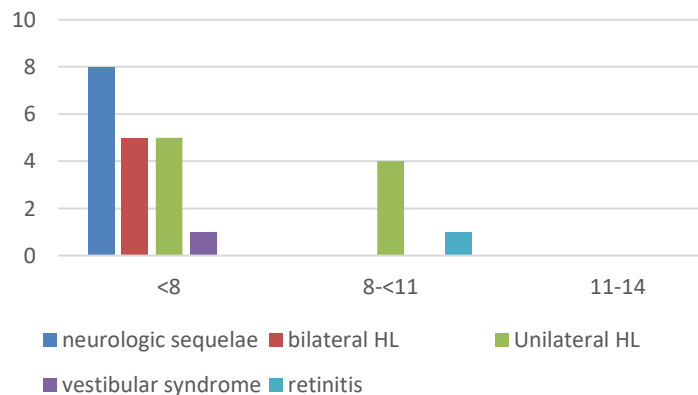
* *Pas d'IMG*

Les séquelles sont associées à des infections maternelles précoces survenues avant 11 SA

Sequelae according to time of maternal primary infection



Sequelae according to time of maternal primary infection



Série de 38 enfants :

-au moins une séquelle

-et datation précise de l'infection maternelle du 1er trimestre

Dans tout les cas l'infection maternelle est survenue avant 11 SA

Dans les cas avec surdité bilatérale ou séquelles neurologiques, l'infection maternelle est survenue avant 8 SA

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)]

Maltezon PG et al, JCV, 2020

Le diagnostic de la primo-infection maternelle repose sur
une combinaison de marqueurs sérologiques
IgG, IgM, IgG avidité

stratégie classique

IgG + IgM



Avidité des IgG si les IgM and IgG positive

Les tests de dernière génération dosant les IgM (utilisés sur les plateformes automatisées)

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

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

L'interprétation des tests d'avidité des IgG CMV reste difficile

- Une avidité élevée permet d'exclure une PI dans les 3 dernières 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 basse permet d'affirmer une PI dans les 3 derniers mois:

ATTENTION

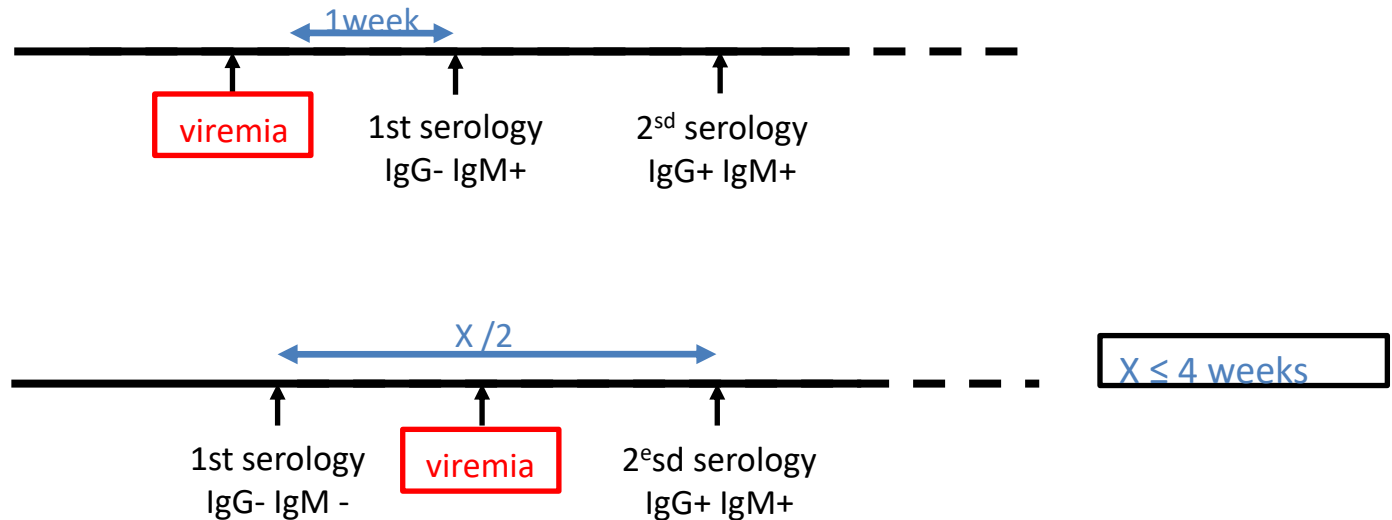
La spécificité d'une avidité basse n'est que de 85%

Comment dater une PI avec la sérologie?

2 situations "faciles"

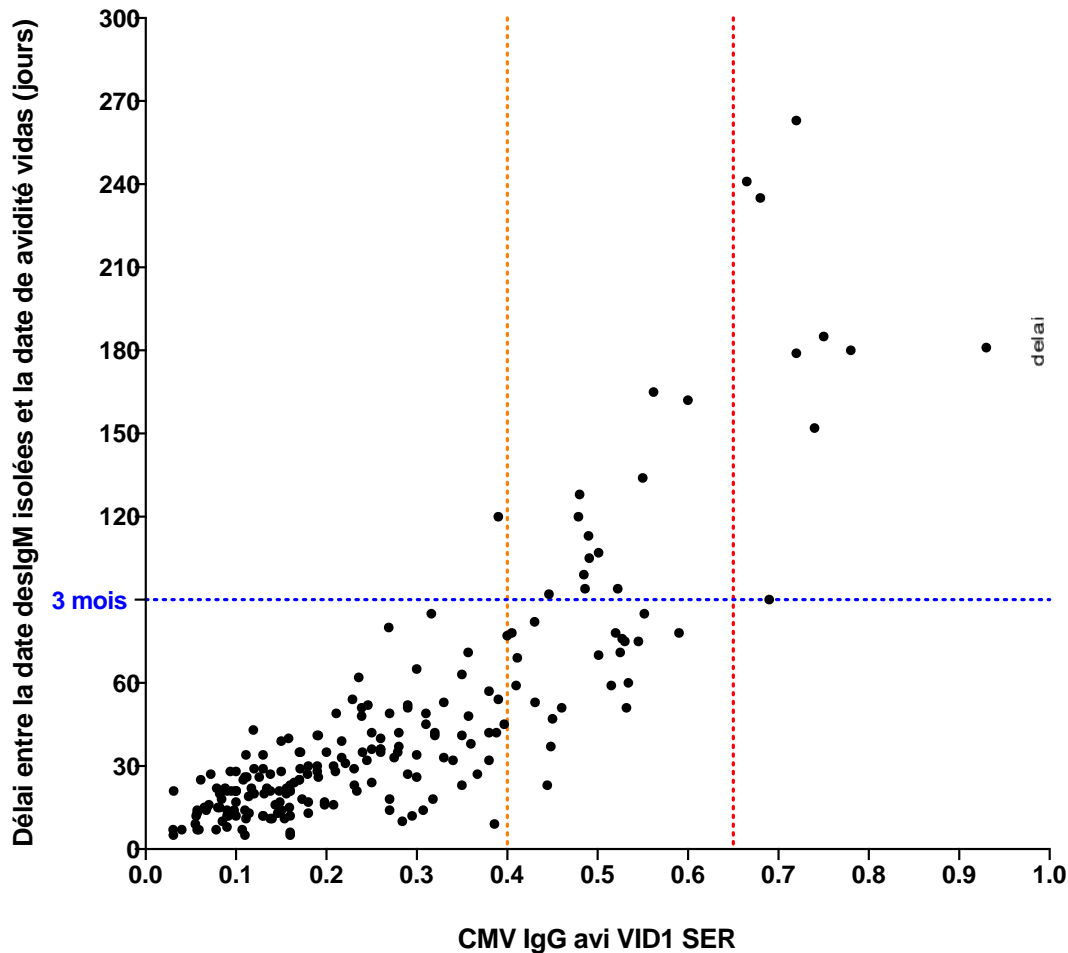
1er serum:
IgM + sans IgG
2ème serum:
IgG+ et IgM+

Séroconversion
entre 2 serums
rapprochés < 4
semaines

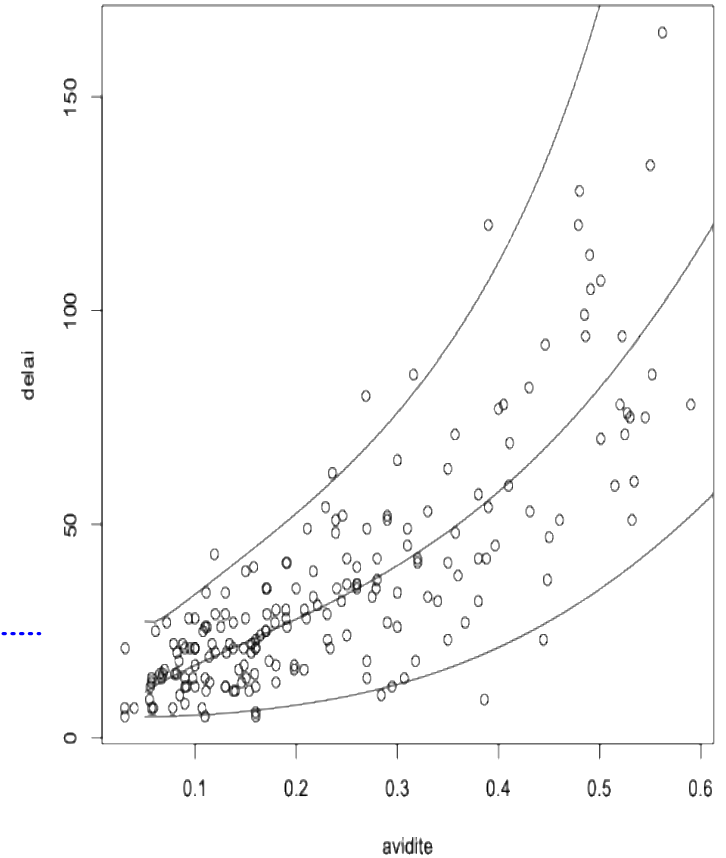


Dans les autres cas peut-on se fier au résultat de l'avidité des IgG pour dater l'infection?

Corrélation entre le délai depuis la PI
et la valeur de l'avidité
dans 209 sérum de femmes
dont la date de PI est connue

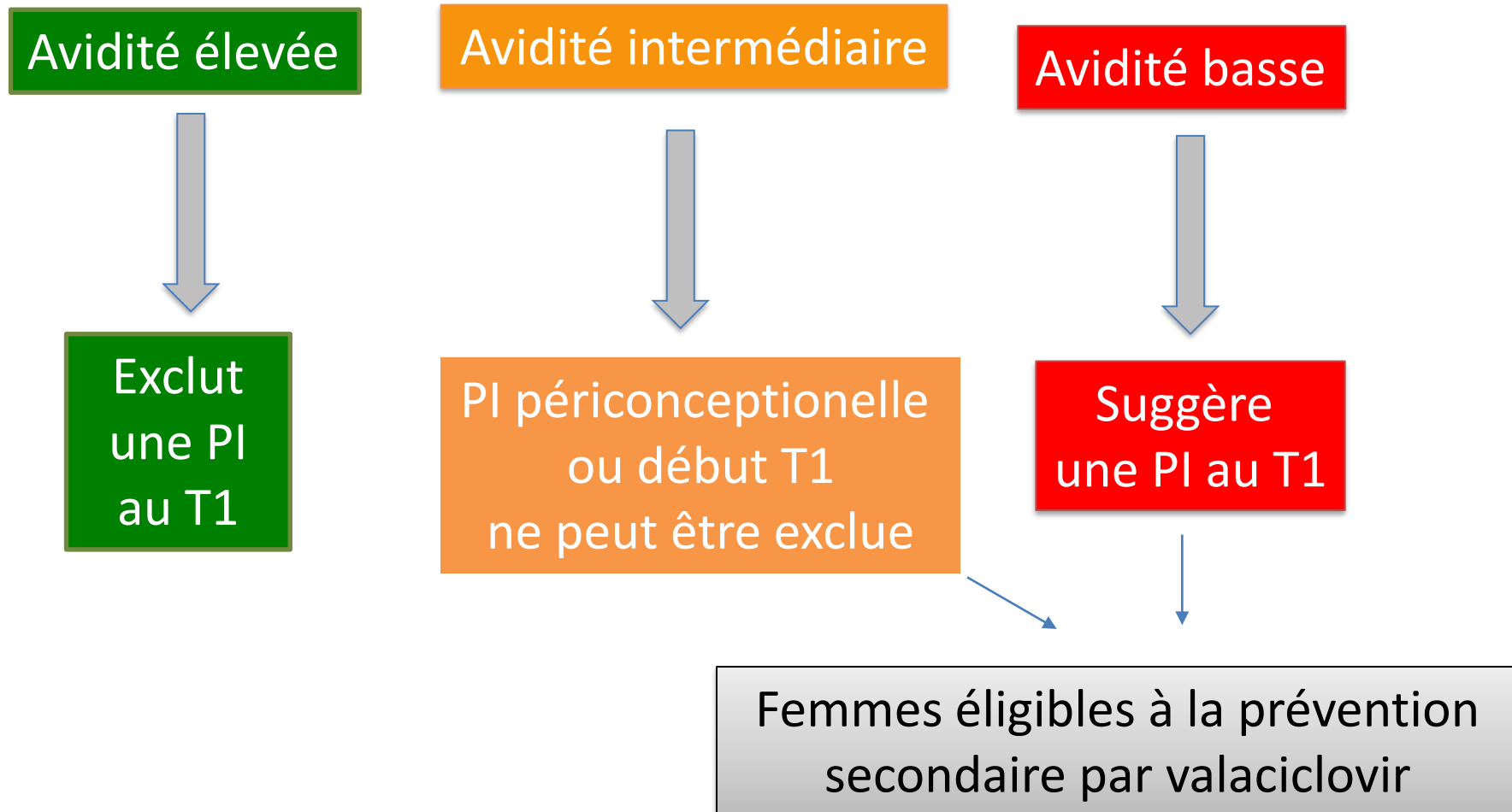


Le degré d'incertitude
augmente
avec valeurs fortes d'avidité



Personal data M Leruez-Ville
and C Vauloup-Fellous

Comme la datation précise de la PI est difficile dans la plupart des cas nous proposons un algorithme pragmatique pour l'interprétation des sérologies avec IgG et IgM positives au 1er trimestre de la grossesse



La sérologie CMV ne permet pas d'identifier
parmi les femmes séropositives avant leur grossesse
celles à risque d'accoucher d'un nouveau-né infecté

- 90% de ces femmes ne présentent pas d'IgM
- Le titre des IgG reste stable
- L'avidité des IgG reste élevée et stable

Information aux parents

Conseils d'hygiène à toutes les femmes enceintes:

unique recommandation des tutelles de santé

HCSP 2018 hcspx20180518_prvedelinfecytochezlafemmence.pd%20(1).pdf



Eviter le contact avec la salive : ne pas partager cuillère, assiette, aliments
ne pas sucer la tétine, ne pas embrasser sur la bouche



Eviter le contact avec les larmes : ne pas embrasser les joues d'un bb qui pleure



Eviter le contact avec l'urine: se laver les mains après avoir changé la couche

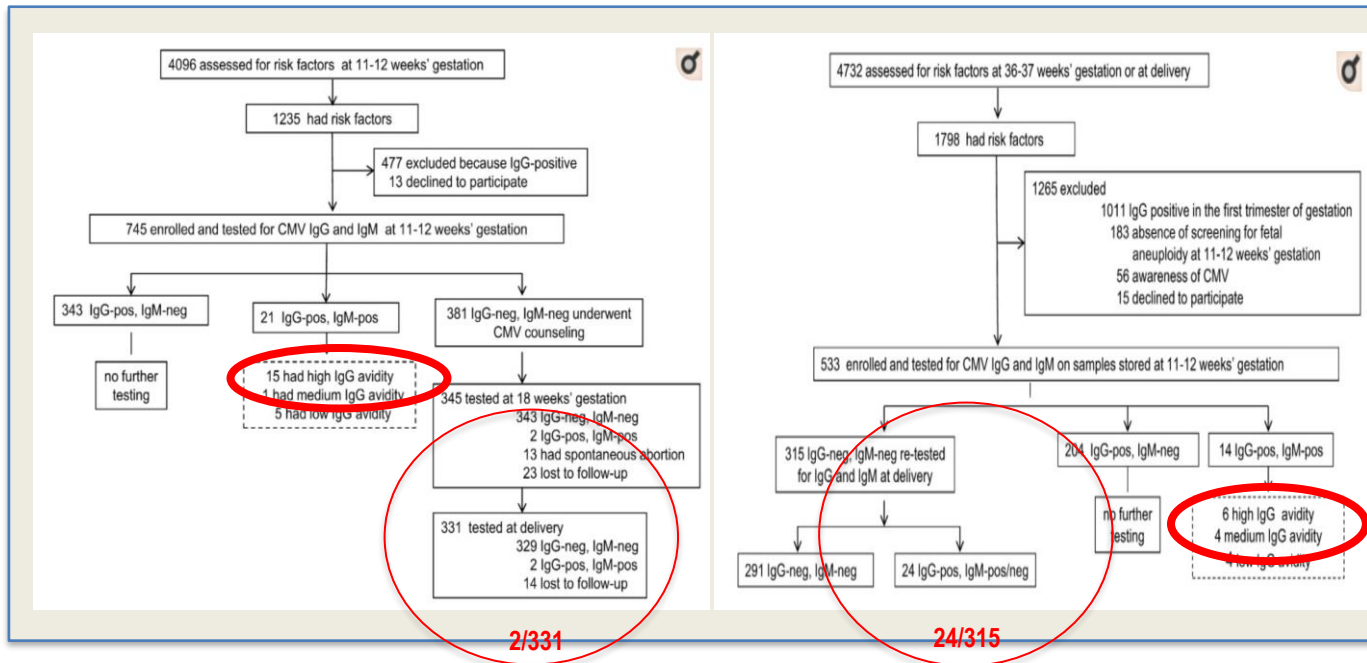


Eviter le contact avec les sécrétions nasales: Aspirer les sécrétions du bébé
avec précautions, ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter.
Se laver les mains tout de suite après



La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs peut être de 6 h
Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets.
Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade.

Règles d'hygiène: efficaces pour diminuer le taux de primo-infection



Washing Hands
by Dante Gabriel Rossetti (1865)

[EBioMedicine](#). 2015

Mais pour diminuer le risque de séquelles/handicap:
-doivent être prodigués en antéconceptionnelle: pour protéger la période à risque (périsconceptionnelle et 1^{er} trimestre)
-aucune preuve de l'efficacité de ces conseils d'hygiène pour éviter les infections maternelles secondaires

Information aux parents: la sérologie maternelle

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

Information aux parents: quand faire la sérologie?

Première:
le plus rapidement
possible
après le diagnostic
de grossesse
(Ne pas faire si femme
connue séropositive)



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



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



Infections
précoces
sont les
+ à risque



Sérologie
précoce
plus facile
à interpréter



Traitement
préventif
plus efficace
si introduit tôt
après une PI

Obstetricians

Y. Ville

J. Stirnemann

L. Salomon

F. Jacquemard

V. Faure-Bardon

N. Bourgon

Methodologists and statisticians

L. Bussières | Ghout

Microbiology

T Guillemint

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 Patural (St Etienne)

P Pladys (Rennes)

S Parat (Parat)

B Guillois (Caen)

A Garenne (Brest)

P Frange (Paris)

Conflict of interests

Expertise for

BioM erieux

DiaSorin

Abbott