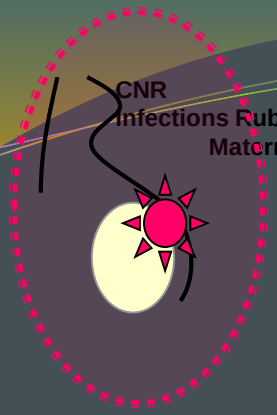


Quelle place pour la prévention non vaccinale? Exemple du CMV

Journées Périnatales de Mayotte
Novembre 2016

Christelle VAULOUP-FELLOUS
Faculté de Médecine Paris Sud
Service de Virologie du GH – Hôpitaux Universitaires Paris-Sud
CNR Infections Rubéoleuses Materno-fœtales

Le Cytomegalovirus (CMV)

- **50 %** de femmes non immunisées
- Infections fœtales suite à la **primo-infection** (post- ou péri-conceptionnelle) ou suite à une **infection secondaire**
- Infection maternelle **peu ou asymptomatique**

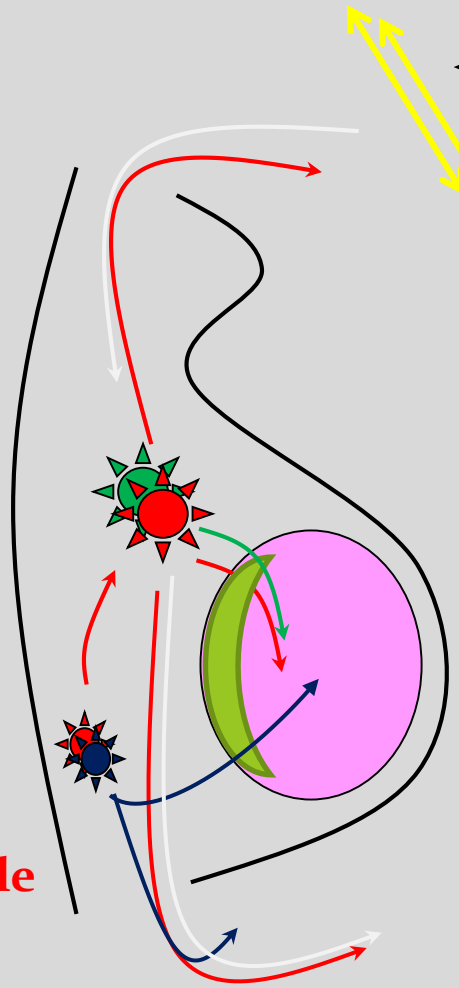
Primo-infection et risque fœtal

Risque de transmission:

- 50% séronégatives => 0.5-2% primo-infection => 30-70% transmission
- délai d'apparition des signes écho => jusqu'à 30 sem après la PI

	préC	périC	T1	T2	T3
Transmission	5%	16%	37%	40%	65%
Risque malformatif	100%	60%	46%	7%	0%

Infections maternelles secondaires



Réinfection

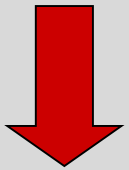
PREVENTION !!!

Réactivation générale

Réactivation locale

Diagnostic de l'infection maternelle secondaire

- Dépistage ? => virurie mensuelle systématique => non
- Contage ? => éventuellement
- Signe cliniques ? => pauvre
- Profession à risque?
- Augmentation du titre des Ac? => peu fiable
- Présence d'IgM spécifiques ? => peu fiable



Diagnostic biologique non fiable

A ne PAS réaliser en pratique

Infection secondaire et risque fœtal

- 50% séropositives => *10-30% excrétrices* => transmission?

France: 50% CMV + => 0,5-2% n-né CMV +

Brésil: 95% CMV + => 1-3.2% n-né CMV +

Prévention
Conseils d'hygiène

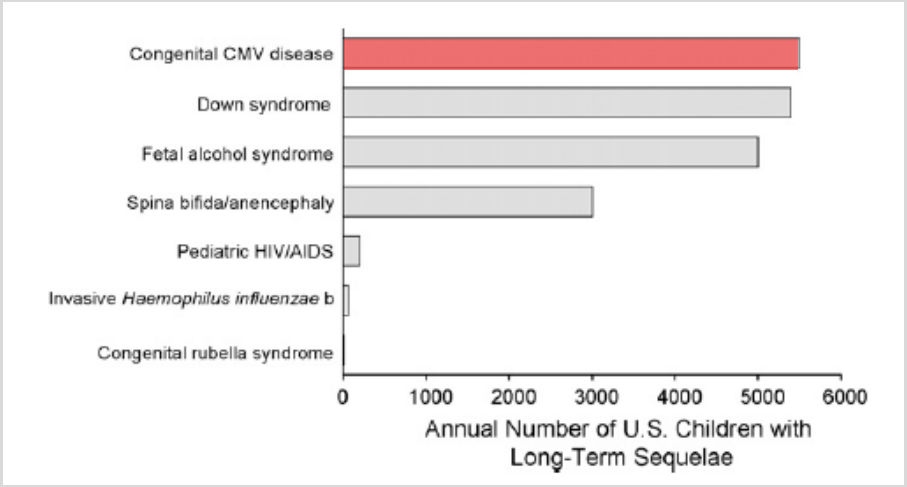
Le Cytomegalovirus (CMV)

- Pas de vaccin disponible
- Pas de traitement prénatal validé

Le Cytomegalovirus (CMV)

- Perte de la virulance dans la salive desséchée
- Perte de la virulence sur une surface inerte < 5 min
- Perte de la virulence sur les mains < 15 min
- Perte totale et immediate de la virulence après lavage au savon

Des conseils d'hygiène? Est-ce bien utile?



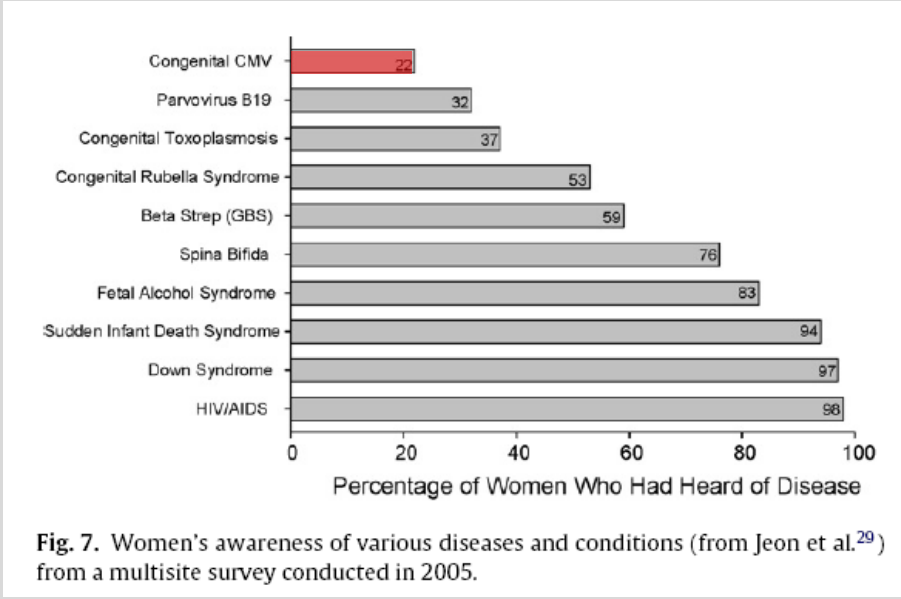


Fig. 7. Women's awareness of various diseases and conditions (from Jeon et al.[29]) from a multisite survey conducted in 2005.

USA, Cannon et al, J Clin Virol 2009

Des conseils d'hygiène? Lesquels?

How can you prevent catching CMV during pregnancy?

No actions can eliminate all risks of catching CMV, but there are measures that can reduce the spread of CMV:

- Wash hands often with soap and water, especially after contact with saliva or diapers of young children. Wash well for 15 to 20 seconds.
- Do not kiss young children under the age of 6 on the mouth or cheek. Instead, kiss them on the head or give them a big hug.
- Do not share food, drinks, or utensils (spoons or forks) with young children.

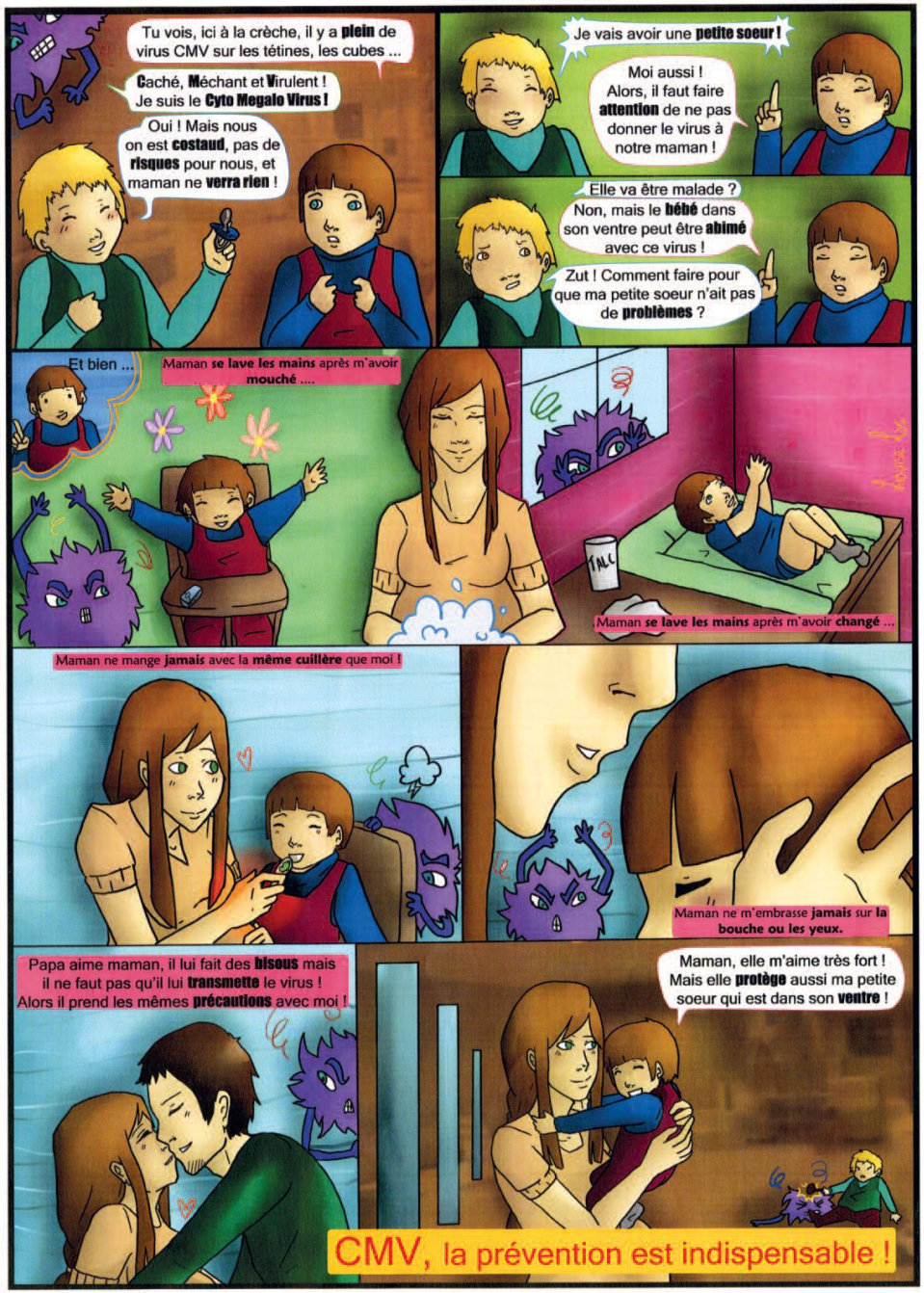
If you are pregnant and work in a day care center, reduce your risk of getting CMV by working with children who are older than 2½ years of age, especially if you have never been infected with CMV or are unsure if you have been exposed.

Prévention du CMV Quelles précautions à prendre?

Lavage fréquent des mains +++

En particulier si vous êtes en contact avec un jeune enfant et surtout si il fréquente une collectivité (crèche, garderie):
-n’ utilisez pas pour vous-même ses ustensiles de repas; abstenez-vous de « gouter » ses aliments avec la même cuillère et de sucer sa tétine;
-Évitez les bisous sur la bouche des enfants;
-N’ utilisez pas ses affaires de toilettes (gant, serviette, brosse à dent);
-Lavez-vous soigneusement les mains après avoir mouché, changé un enfant.

Ces précautions s’appliquent aussi à votre conjoint, et sont à respecter jusqu’à l’accouchement



Des conseils d'hygiène? Quelle efficacité?

Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?
Results of a 3-year prospective study in a French hospital

Christelle Vauloup-Fellous[a,b,*,1], Olivier Picone[c,d,1], Anne-Gaëlle Cordier[c], Isabelle Parent-du-Châtelet[e], Marie-Victoire Senat[c,f], René Frydman[c,d], Liliane Grangeot-Keros[a,b]

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv

A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital

O Picone,[*,a,b,c] C Vauloup-Fellous,[*,d,e] A-G Cordier,[a] I Parent Du Châtelet,[f] M-V Senat,[a,g] R Frydman,[a,b,c] L Grangeot-Keros[d,e]

© 2009 The Authors Journal compilation © RCOG 2009 BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

Prévention par les conseils d'hygiène

=> nb d'infection maternelle/4

Interprétation de la sérologie en cas de signes cliniques

Sérologie IgG / IgM

IgM - IgG -	IgM + IgG +	IgM - IgG +	IgM + IgG -
Prélèvement trop précoce ou Pas d'infection	Primo-infection possible	Primo-infection peu probable	Primo-infection probable
	À confirmer par la mesure de l'avidité des IgG*		À confirmer par l'apparition des IgG sur un nouveau plvt dans 5-10 jours

Interprétation des sérologies en cas d'observation d 'anomalies échographiques évocatrices d 'une infection virale

Diagnostic anté-natal

Circonstances:

- Anomalies échographiques +++
- Primo-infection maternelle en particulier si infection maternelle post-conceptionnelle avant 20 SA

Conditions :

- si la mère est IgG+
- ponction de LA au moins 6 sem après primo-infection maternelle et à partir de la 21ème SA
- ou dès la constatation des anomalies échographiques

Résultats:

- Sensibilité > 95%
- Spécificité > 95%

Facteurs pronostiques de la gravité de l'infection fœtale

- Le terme de la grossesse au moment de la primo-infection
- La charge virale dans le LA (le SF)
- La présence d'IgM
- La numération plaquettaire et marqueurs de cytolyse dans SF
- La b2-microglobuline
- La présence / la nature des anomalies échographiques

Revello et al, J Inf Dis 1999
Zavatonni et al., J Med Virol 2014
Fabbri et al, BJOG 2011
Ramsay et al, Arch Dis Child 1991
Boppana et al, Pediatrics 1997
Benoist et al, 2009

Intérêt de l'IRM cérébrale fœtale

- **Rassure +++ en cas d'IRM et d'écho normale**
- Facilite l'examen cérébral en cas de difficultés techniques
- Favorise l'exploration du développement cortical cérébral
- Inquiétudes et incertitudes devant les anomalies de signal de la SB (valeur pronostique??)

Indications du diagnostic néo-natal

- Infection maternelle péri- ou post-conceptionnelle quel que soit le terme même si DPN réalisé et quel que soit le résultat

- Signes échographiques ou cliniques à la naissance (y compris RCIU isolé modéré)

- Dépistage systématique ? (selon critère OMS: oui)

Diagnostic viral néo-natal

Sang (IgM) : NON : sens < 50 %

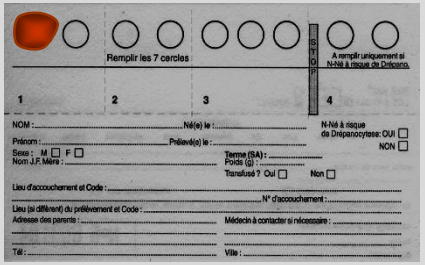
Urines (PCR) : sensibilité/spécificité ≈ 100% si prélèvement effectué dans les 15 jours qui suivent la naissance

Salive (PCR) : sensibilité ≈ 100%
spécificité < 100% (allaitement) => si positif à confirmer impérativement par PCR sur les urines

Indication du diagnostic viral post-natal

Déficit auditif ou neurologique diagnostiqué dans les premières années de vie

Diagnostic viral post-natal



Guthrie (PCR) : sensibilité + /spécificité+++ possible plusieurs mois/années après la naissance

Evaluation prospective dans population à haut risque (vs PCR urines)

- sensibilité > 95%
- spécificité ≈ 99%

Evaluation rétrospective chez enfants avec un déficit auditif:

9,3% PCR CMV +

Leruez-Ville, Clin Infect Dis, 2011
Avettant-Fenoël, J Pediatr, 2013

Pronostic post-natal

	Symptomatique	Asymptomatique
Surdité	85%	4,4%
Surdité bilatérale	37%	2,7%
Trouble du langage	27%	1,7%
Choriorétinite	20,4%	2,5%
QI<70	55%	3,7%
Microcéphalie/ Convulsions	51,9%	2,7%

Traitement post-natal

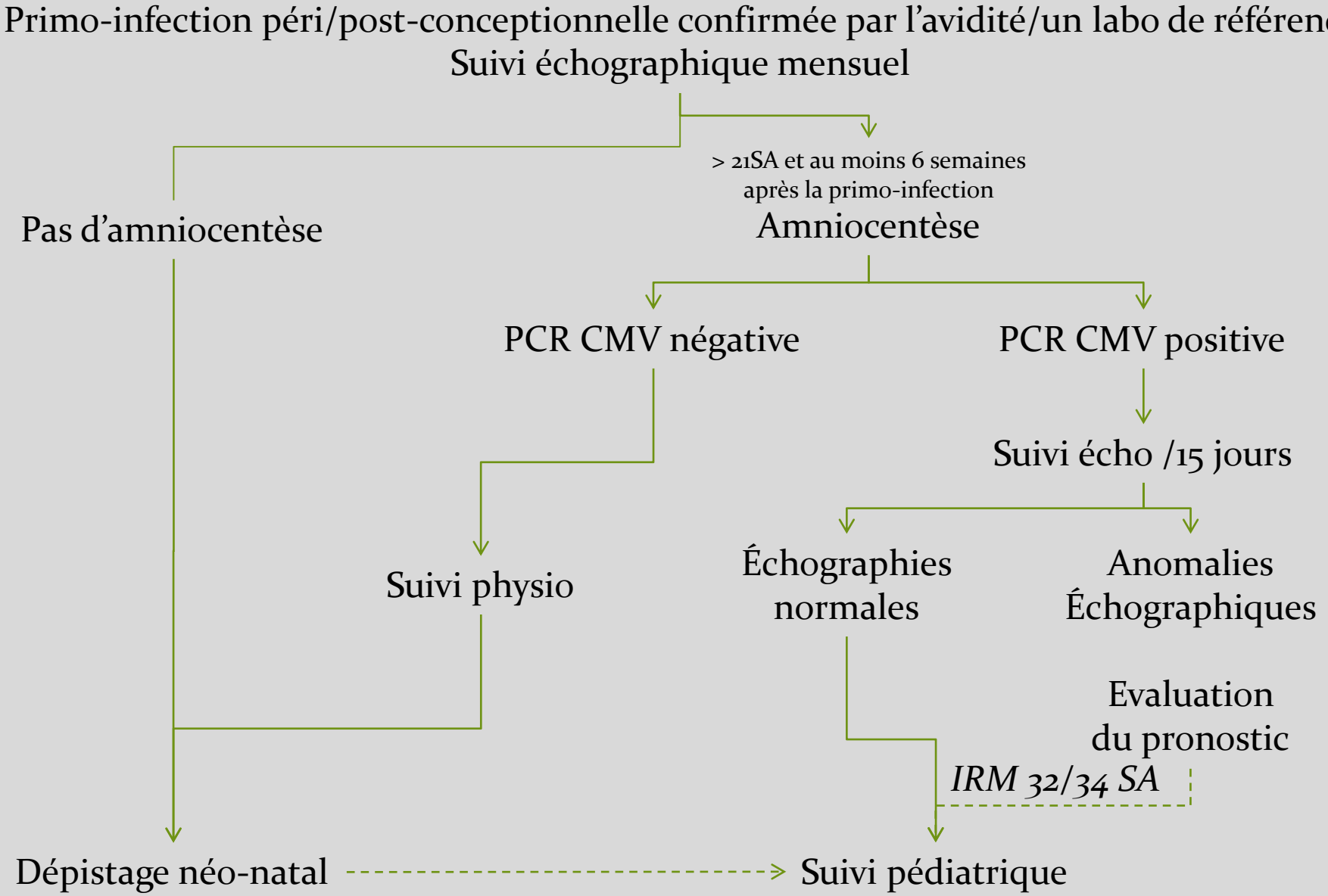
- Absence de consensus

- Indications:
  - certaine : **atteinte neurologique, rétinite , hépatite** (surtout dans sa forme cholestatique), **pneumopathie** à CMV
  - possible : **thrombopénie**
  - à discuter avec les parents : formes asymptomatiques si **CV dans sang total > 1000 copies/ml**

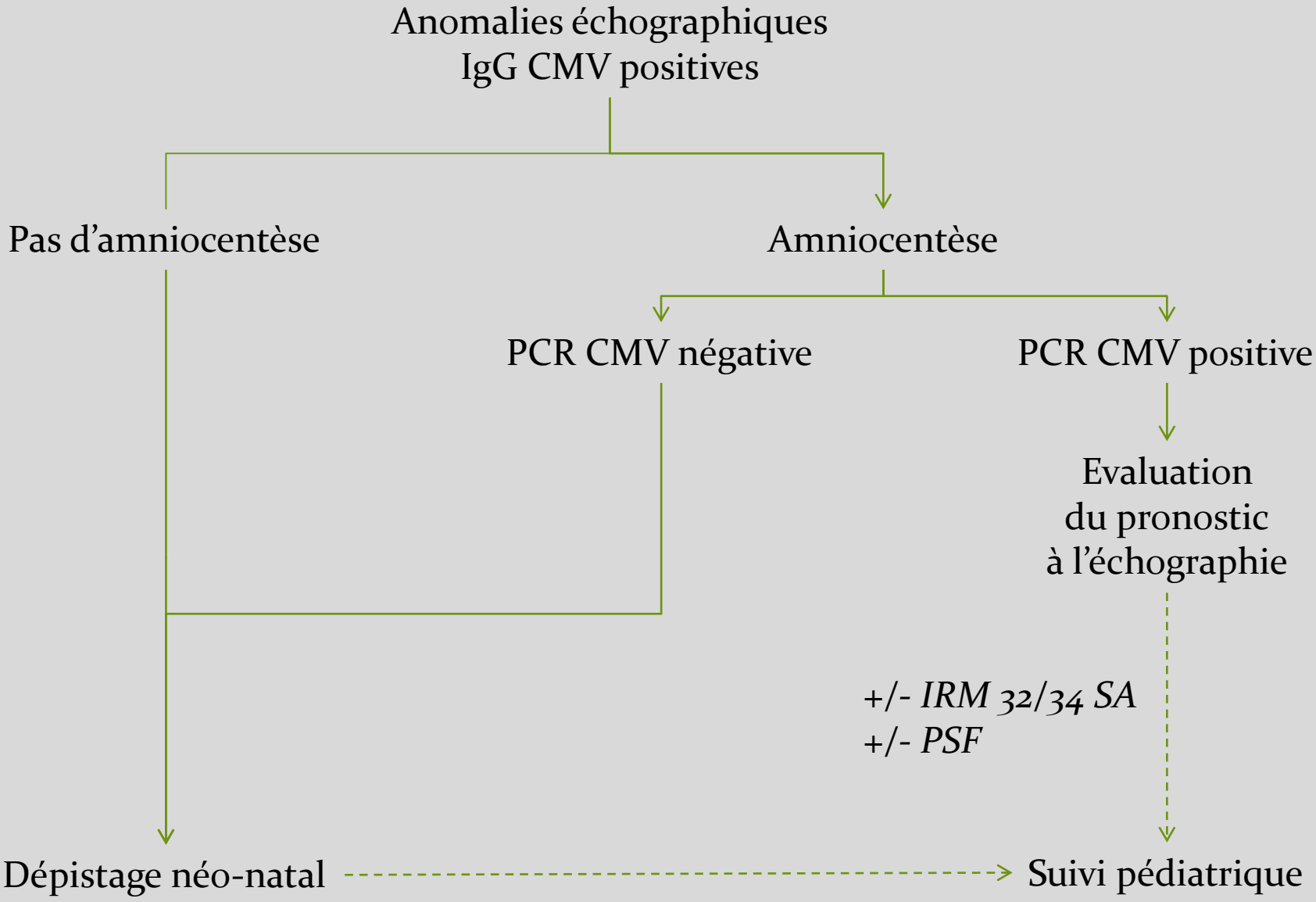
Traitement post-natal

- **Ganciclovir** (Cymévan®)
  - 10-15 jours puis relais per os par VGCV
  - Durée optimale ?
- **Valganciclovir** (Rovalcyte®): hors AMM
  - 6 semaines (sauf si mauvaise évolution virale)
  - Efficacité d'un traitement plus prolongé (12 mois)? Etudes en cours
  - toxicité à moyen/long terme : étude sur 12 ans en cours
- Toxicité hématologique

Prise en charge maternelle



Prise en charge maternelle



Prise en charge néo-natale

Primo-infection péri/post-conceptionnelle maternelle
RCIU/microcéphalie… Signes de fœtopathie à CMV

↓

PCR CMV salive/urines positive

↓

FO, OEA, PEA, ETF, NFS, BH

90%

Pas d'atteinte
Tous les examens N

Surdité 8%
Choriorétinite 6%
QI<70: 13%

10%

Atteinte systémique

Thrombopénie, hépatosplénomagalie, ictère

Surdité 50-60%
Choriorétinite 14%
QI<70: 70%

Traitement discutable/discuté

Atteinte SNC

Microcéphalie, kystes et calcifications, OEA et/ou FO patho

Surdité > 70%
Choriorétinite ?
QI<70: > 70%

Traitement

Suivi jusqu'à 6 ans: ORL, ophtalmo et développement

Conclusion

Principale cause de retard mental et de déficit auditif

L'information sur les mesures d'hygiène doit être donnée à toutes les femmes enceintes

Diagnostic biologique fiable et peu couteux (labo de référence) - Diagnostic pré- et postnatal très fiables