

Infection Congénitale à Cytomégalovirus

Zahra Marrakchi

Néonatalogie

Hôpital Charles Nicolle

Tunis

STPI, 24 avril 2009

IMF à CMV

- Infection virale materno-fœtale la plus fréquente
 - 1% des NN naissent viruriques (en Tunisie: 1700 NN /an)

Kenneson et al. Rev Med Virol 2007

- Transmission materno-fœtale
 - après **primo-infection** (30 à 40%)
 - Possible après réinfection ou réactivation (<3%)
- Conséquences post-natales
 - Séquelles neuro-sensorielles (F. symptomatiques ~10% des fœtus infectés)
 - 1^{ère} cause de déficit auditif d'origine non génétique
- Sévérité de l'infection :
 - Difficile à prévoir en prénatal (++++)

Séroprévalence

- Très variable selon les régions et le niveau SE
- Gradient Nord-Sud : 30-90% de la population,
 - France: 45%
 - USA : 52
 - Turquie : 99%
- En Tunisie: CRTS de Sfax
 - Prévalence chez les donneurs de sang: 97.14 % (272 / 280 sérums)
 - Prévalence + élevée chez les femmes: 98.57 vs 95.71 %

J. Gargouri et al: Tun Med 2000, 78 (8-9) : 512-7

Etude multicentrique 1992-1999, France

Suivi près de 20 000 femmes enceintes

| | Caen | SVPaul | Clamart | Limoges | Total |
|--------------------------|-------|--------|---------|---------|--------|
| N | 2517 | 7725 | 2512 | 4707 | 19 456 |
| Séronégatives | 63.6% | 54.1% | 56.1% | 52.1% | 55.4% |
| PI chez séronégatives | 1.7% | 1.9% | 0.78% | 0.85% | 1.4% |

J Clin Virol 2001; 21: 47-55

Femmes les plus exposées

- Femmes séronégatives : 55% en France , < 5% en Tunisie ?
- Bas niveau SE (PI: 3.5 vs 1.5 %)
- Proximité d'enfants d'âge préscolaire (< 3 ans)
 - Professions exposées:
 - Travaillant en milieu hospitalier : Services de pédiatrie et de néonatalogie
 - Crèches + Jardins d'enfants
 - Mais surtout mères de famille ++
- Transmission intra-conjugale
 - Corrélation entre sérologie du conjoint et risque de séroconversion

Gouarin, 2001

Kenneson, 2007

Physiopathogénie de l'infection MF

Virémie maternelle (primoinfection +++)



Infection du placenta, multiplication +++

(cell endothéliales, macrophages, cell tissu conjonctif, cell trophoblastiques)



Contamination du fœtus

(entre 6 et 8 semaines après virémie maternelle)



Dissémination chez fœtus

Multiplication +++ dans rein

Risque foetal

■ L'infection précoce

- Microcéphalie
- Troubles de la gyration
- Calcifications cérébrales

■ L'infection tardive

- Pétéchies
- HS mégalie
- Anémie
- Thrombocytopénie
- chorioretinite

Etude multicentrique 1992-1999, France

Suivi près de 20 000 femmes enceintes

Séronégatives (-)

50 à 65 %



Primo-infection: 0.5 à 2%



Transmission: 30-60%



Atteinte symptomatique: 10%



Séquelles majeures: 80-90%

Séropositives (+)

35 à 50 %



Réactivations/réinfections: 4%?



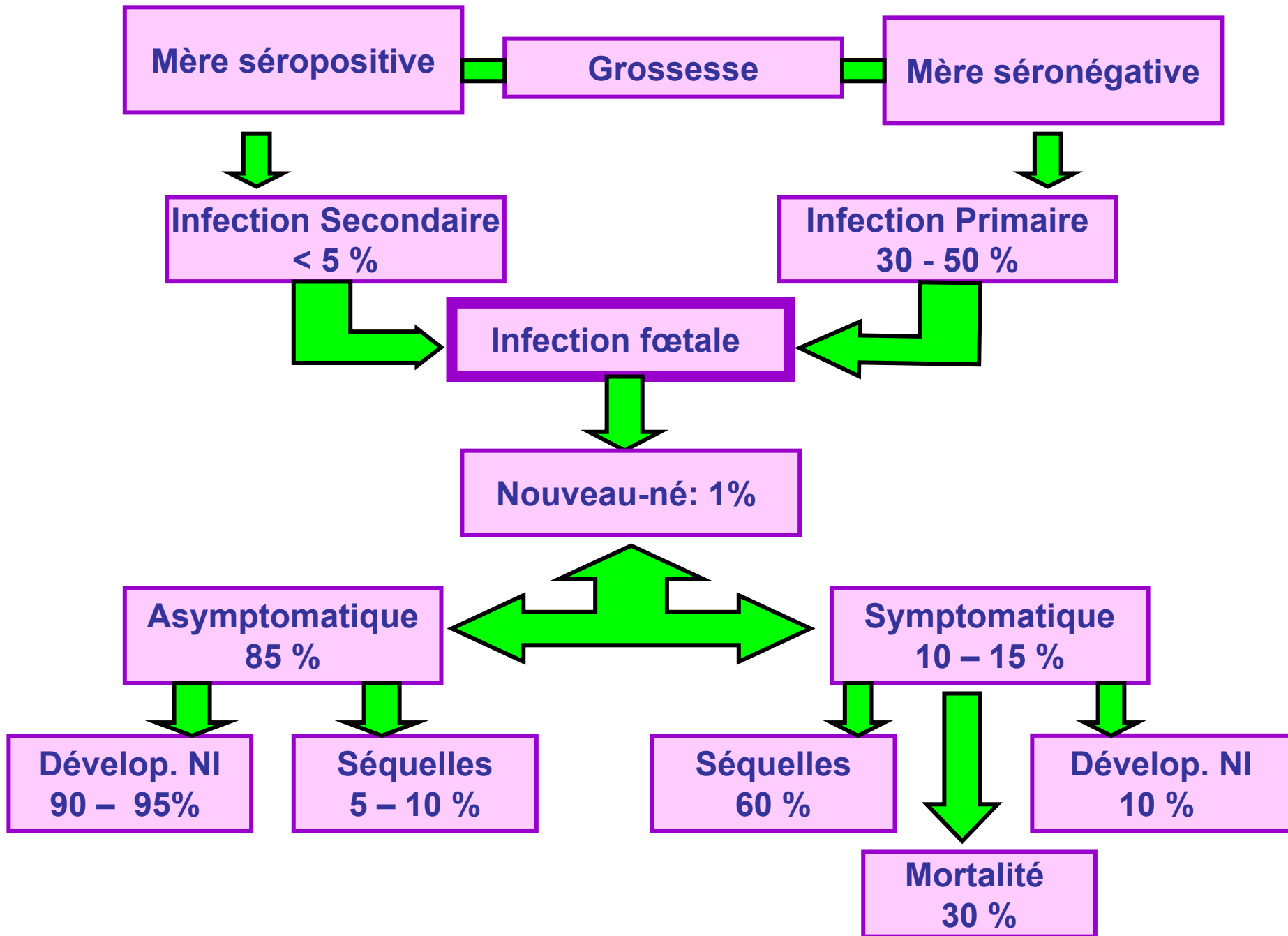
Transmission 0.1-3%



Atteinte symptomatique: 0%



Séquelles: 5-10%
(apparition tardive)



Pronostic des nouveau-nés infectés

| Nouveau-nés infectés | Mortalité | Séquelles | Retard PM | Surdité | Atrophie optique ou chorioretinite |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|---------|------------------------------------|
| symptomatiques 10% | 10   30% | 90% | 70% | 50% | 20% |
| asymptomatiques 90% | 0.3% | 10   15% | 1.8% | 7.4% | 2.5% |

Boppana et al, Pediatr Infect Dis 1992

Circonstances du diagnostic

En anténatal

- Anomalies échographiques évocatrices de foetopathie à CMV
- Découverte d'IgM anti-CMV chez une femme enceinte à l'occasion d'un dépistage systématique

Circonstances du diagnostic

En anténatal

■ Anomalies
échographiques
évocatrices de
foetopathie à CMV

■ Découverte d'IgM anti-
CMV chez une femme
enceinte à l'occasion d'un
dépistage systématique



Prouver la PI maternelle

Signes échographiques évocateurs d'une foetopathie virale

- RCIU
 - Hyperéchogénités digestives, hépatiques, intra cérébrales
 - Ascite
 - Placenta épais
 - Hydramnios
 - Dilatation ventriculaire
 - Calcifications intra cérébrales
 - Microcrânie
- Anasarque FP

Watt-Morse et al: *Prenat Diagn* 1995

Drose et al: *Radiology* 1991

Circonstances du diagnostic

En anténatal

- Anomalies échographiques évocatrices de fœtopathie à CMV
 - Prouver l'infection fœtale à CMV

- Découverte d'IgM anti-CMV chez une femme enceinte à l'occasion d'un dépistage systématique



Prouver la PI maternelle

Diagnostic de l'infection chez la mère

- **Sérologies :**
 - La présence d'IgG et d'IgM est en faveur d'une infection primaire
 - Attention
 - IgM: peuvent persister pendant plusieurs mois
 - IgM: présence dans 10 % des infections secondaires
 - Intérêt de l'indice d'avidité des IgG:
 - < 30% si infection < 3 mois
 - > 70% si infection > 3 mois

- **Virémie: la seule preuve d'une infection active**

Circonstances du diagnostic

En anténatal

■ Anomalies
échographiques
évocatrices de
foetopathie à CMV

■ Découverte d'IgM anti-
CMV chez une femme
enceinte ayant une
infection active à CMV



Prouver l'infection fœtale à CMV

Diagnostic chez le fœtus (1)

■ Liquide amniotique ++

- La présence du virus dans LA prouve l'infection du fœtus++
- Prélever:
 - au moins 6 semaines après séroconversion,
 - après 22 SA (diurèse fœtale insuffisante)
 - et en l'absence d'une virémie maternelle (PCR++) pour éviter une contamination iatrogène
- Mise en évidence du virus par les trois techniques disponibles (culture, antigènes, PCR +++)

Diagnostic chez le fœtus (2)

- La ponction de sang fœtal par cordocentèse :
 - Sang fœtal
 - IgM anti CMV (50 à 80%)
 - PCR
 - Culture (virémie)
 - Neutropénie, thrombopénie
 - Perturbation du bilan hépatique (AST, ALT)
 - Non appropriée pour le Dg prénatal
 - Techniquement plus difficile
 - Invasive: risque de perte fœtale de 1 à 5%
 - Sa sensibilité pour détecter l'infection est inférieure à celle du liquide amniotique
 - Peut avoir une utilité pronostique

Problématique :
infection foetale prouvée



Que faire ??

Prise en charge anté natale (1)

- Difficile & Non consensuelle
- Car, en cas de Dg positif :
 - Pas de critères pronostiques valides
 - Pas de Traitement *in utero* efficace
 - Anxiété parentale +++
 - Dérives vers les IMG non justifiées

Prise en charge anté natale (2)

- Conduite + simple devant des anomalies échographiques (foetus symptomatique)
- La vraie difficulté : foetus **infecté** mais **asymptomatique** sur le plan échographique
 - Pronostic ?
 - Suivi échographique seul ? Ou associé à :
 - Ponction de sang foetal ?
 - IRM foetale ?

Devenir des foetus infectés asymptomatiques ?

| Auteur Année | Pays | Nombre d'enfants | Age de suivi | Devenir neurosensoriel |
|------------------|----------------|---------------------|------------------|---------------------------|
| Boll 2000 | Royaume Uni | 109 | 30 à 156 mois | N |
| Ivarsson 1997 | Suède | 35 | 7 ans | N |
| Azam 2001 | Suisse | 16 | 5 à 76 mois | N |
| Dubois 2000 | France | 24 | 1 à 7 ans | N |

Devenir des fœtus infectés ?

- 51 infections fœtales confirmées/amnio
 - 44 issues d'un dépistage systématique
- 33 (66%) interruptions de grossesse
- 18 enfants nés
 - 4 porteurs de séquelles neurosensorielles dont 3 sans anomalie écho AN (19%)

Lipitz et al. , Obstet Gynecol 2002

Pronostic d'atteinte fœtale?

- La présence d'anomalies échographiques a une valeur pronostique forte
 - Anomalies cérébrales +++
 - Mais écho normale ≠ pronostic favorable

Lipitz et al, Obstet Gynecol 2002

- L'âge de la grossesse au moment de l'infection maternelle
 - A prendre en compte: avant 20 SA
 - La corrélation avec le pronostic n'est pas régulière

Liesnard et al, Obstet Gynecol 2000

- Le type d'infection IP ou IS
 - Classiquement , le pronostic fœtal est + sévère en cas d'IP

- La charge virale maternelle : n'est pas corrélée au pronostic des fœtus infectés
 - Pronostic différent chez 2 jumeaux infectés par le CMV

Revello et al, J Infect Dis 1998

Yinon et al, BJOG 2006

Pronostic d'atteinte fœtale?

- La charge virale dans le liquide amniotique n'a pas de valeur pronostique
- IRM cérébrale fœtale
 - Permet de confirmer l'absence ou la présence d'anomalies cérébrales
 - Excellente valeur prédictive quand l'écho et l'IRM sont concordantes
 - Devient de + en + systématique en cas d'infection fœtale avérée
- La ponction de sang fœtal n'est pas encore bien codifiée, elle pourrait avoir une valeur pronostique
 - thrombopénie,
 - charge virale ?
 - beta 2 microglobuline,

Salomon et al, Obstet Gynecol 2007

Circonstances du diagnostic

En postnatal

- A la naissance, devant un tableau de foetopathie virale:
 - Diagnostic chez le nouveau-né d'infection congénitale à CMV
- A distance de la naissance, devant une surdité inexpliquée:
 - Diagnostic a posteriori chez l'enfant d'infection congénitale à CMV

Circonstances du diagnostic

En postnatal

- A la naissance :
suspicion de fœtopathie virale
 - Diagnostic chez le nouveau-né d'infection congénitale à CMV

- A distance de la naissance devant une surdité inexplicquée
 - Diagnostic a posteriori chez l'enfant d'infection congénitale à CMV

Signes cliniques des infections congénitales à CMV symptomatiques à la naissance

Prématurité 34 %

RCIU 47 - 50 %

Pétéchies 54 - 76 %

Microcéphalie 36 - 53 %

Léthargie/hypotonie 27 %

Convulsions 7 - 11 %

Ictère pathologique 38 - 67 %

↗ Foie, rate 40 - 60 %

Pneumopathie 8 %

Calcifications IC 37 - 55 %

Anomalies neuro 68 %

Choriorétinite 10 - 11 %

Signes clinique chez 10 NN infectés par le CMV

Service de Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle

| | 1 | 2 | 3 | 4* | 5 | 6 | 7 (J1) | 8 (J2) | 9 | 10 | Total |
|--------------------------------|---|---|---|----|---|---|-----------|-----------|---|----|----------|
| Hypotrophie | + | + | | + | | | + | | + | + | 6 |
| Prématurité | | + | | | | | | | + | + | 3 |
| Microcéphalie | | | + | | | | | | + | + | 3 |
| Anomalies neurologiques | | | + | | + | | + | | + | | 4 |
| Anomalies oculaires | + | | + | | | | | | | | 2 |
| Ascite | | | | | + | | | | | + | 2 |
| Hépatomégalie | | | | | + | | + | | | + | 3 |
| Splénomégalie | | | | | | | + | | + | | 2 |
| Ictère cholestatique | | | + | | | | + | | + | + | 4 |
| Détresse respiratoire | | | | | + | | | | + | + | 3 |
| Autres | | | | | | + | | | | | 1 |

Anomalies biologiques des infections congénitales à CMV symptomatiques à la naissance

- Thrombopénie : $< 100\ 000/\text{mm}^3$: 77 %
- ALAT ($> 80\ \text{U/l}$) : 83 %
- Hyperbilirubinémie directe : $> 40\ \text{mg/l}$: 69 %
- Hémolyse: 11 à 51 %

Signes biologiques chez 10 NN infectés par le CMV

Service de Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle

| | 1 | 2 | 3 | 4* | 5 | 6 | 7 (J1) | 8 (J2) | 9 | 10 | Total |
|---------------------------------|---|---|---|----|---|---|-----------|-----------|---|----|----------|
| Thrombopénie | | + | + | | + | | + | | + | + | 6 |
| Leucopénie | | | | | | | + | | + | | 2 |
| Anémie hémolytique | + | | | | | | | | | + | 2 |
| Cholestase | | | + | | | | + | | + | + | 4 |
| Cytolyse | | | + | | + | | + | | + | | 4 |
| Hyper proteïnorachie | | | | | | | + | | + | | 2 |

Diagnostic chez le nouveau né

- Prouver contamination *in utero* : technique de référence
 - Détection du virus ou de son génome (culture, PCR) dans les urines des nouveau-nés durant les 15 premiers jours de vie
- Autres prélèvements
 - Salive,
 - Sang
 - Autres prélèvements fonction de la symptomatologie
- Détection IgM spécifiques: forte valeur diagnostique mais présence inconstante (70% des cas) → faux négatifs ++

Diagnostic chez le nouveau né

En évaluation: charge virale dans le sang

- La charge virale dans le sang par PCR a une valeur pronostique pour :
 - « dépister » les enfants avec risque majeur de séquelles (enfants symptomatiques ou non)
 - suivre l'efficacité du traitement antiviral

Circonstances du diagnostic

En postnatal

- A la naissance :
suspicion de fœtopathie virale
 - Diagnostic chez l'enfant d'infection congénitale à CMV

- A distance de la naissance devant une surdité inexpliquée
 - Diagnostic a posteriori chez l'enfant d'infection congénitale à CMV

Diagnostic à distance de la naissance

- La virurie est prolongée pendant des années chez les enfants infectés
- Elle signe l'infection, pas son caractère congénital
- Seule la détection du virus par PCR sur carte de Guthrie permet le diagnostic rétrospectif
 - Evaluation en cours sur cartes de Guthrie
 - Sous réserve du consentement parental

Evolution chez 10 NN infectés par le CMV

Service de Néonatalogie, Hôpital Charles Nicolle

| | 1 | 2 | 3 | 4* | 5 | 6 | 7 (J1) | 8 (J2) | 9 | 10 | Total |
|---------------------|---|---|---|----|---|---|-----------|-----------|---|----|-------|
| Retard psychomoteur | + | | + | | | | + | | + | | 4 |
| Surdité | + | | + | | | | + | | + | | 4 |
| Choriorétinité | | | | | | | | | + | | 1 |
| Décès | | | | | + | | | | | + | 2 |
| Normale | | | | + | | + | | + | | | 3 |
| Perdu de vue | | + | | | | | | | | | 1 |

CMV congénital

Aspects thérapeutiques

- Acyclovir, inefficace
- Ganciclovir (CYMEVAN®), Seul utilisé en Néonatalogie
 - 6 mg/Kg/12H
 - durée: 2 à 6 semaines
 - Indication: Formes symptomatiques
 - Toxicité hématologique: neutropénies +++
 - Efficacité / surdité, F. paucisymptomatiques

Influence du GCV sur l'évolution

| Forme congénitale | Non traitée | Traitée |
|---------------------------|---------------------|----------------------|
| | Sympto N = 106 | Sympto N = 37 |
| Anomalies neuro initiales | 73/106 68% | 19/37 51% |
| Anomalies neuro à 1 an | - 70% | 10/29 34% |
| Perdus de vue Décès | - 6 | 6/35 2 |
| Type d'études | prospective | observations |
| <i>Auteurs</i> | <i>Stagno, 1995</i> | <i>Serreau, 2005</i> |

Traitement *in utero* de l'infection congénitale à CMV

- Ganciclovir:
 - Effet tératogène chez le rat
 - Quelques cas de traitement en cours de grossesse sans atteinte du fœtus
- Les seules molécules anti-CMV utilisées durant la grossesse:
 - Aciclovir: inefficace
 - **Valaciclovir** (CYMEVAL®) : essais en cours

Traitement *in utero* de l'infection congénitale à CMV par valaciclovir

- Etude pilote : TTT oral (8g/j) chez les femmes ayant une PI à CMV
 - ↓ charge virale dans le sang fœtal
 - Pronostic fœtal défavorable : 38% (gpe traité) vs 58.3% (gpe non traité)
- Dans le cadre d'un PHRC: essai prospectif multicentrique, randomisé en double insu contre placebo: en cours
 - Objectif: évaluer l'efficacité du valaciclovir chez fœtus infectés

Jacquemard & al : BJOG, 2007

Autres thérapeutiques préventives et curatives

- Administration de **gamma-globulines** IV aux femmes enceintes
 - Essai clinique non randomisé
 - **Therapy group**: amniocentèse + (foetus infectés)
 - **Prevention group**: primo-infection + mais refus de l'amniocentèse
 - Objectifs:
 - Evaluer l'efficacité des Ig IV chez des foetus infectés ; critère de jugement = le taux de NN symptomatiques
 - Evaluer l'effet de ce Ttt sur la réduction de la transmission verticale; critère de jugement = Nbre de NN infectés
 - Résultats prometteurs

Nigro et al , N Eng J Med 2005

La Prévention

■ Primaire

- Eviter l'infection des femmes enceintes
 - Vaccin non disponible
 - Mesures d'hygiène +++

■ Secondaire

- Eviter l'infection du fœtus en cas de PI maternelle ??
 - Essais thérapeutiques en cours

■ Tertiaire

- Eviter la naissance d'enfants infectés **et** porteurs de handicap lié au CMV
 - Mise en place de critères pronostiques valides & fiables
 - IMG: dérives possibles ++

La prévention primaire

les mesures d'hygiène +++

Les règles d'hygiène: CDC + ACOG

2^{ème} Conf Internat sur l'inf cong à CMV, Atlanta, Novembre 2008

- Lavage fréquent des mains avec l'eau + savon pendant 15-20 secondes, spécialement après
 - chaque change
 - chaque contact avec les urines (couche, pot, pyjama,..)
 - ou contact avec la salive ou les sécrétions nasales ou les larmes d'un jeune enfant
- Ne pas finir les repas et les boissons d'un jeune enfant et de ne pas sucer la cuillère ou la tétine
- Ne pas partager les affaires de toilette (gant de toilette) d'un jeune enfant
- Ne pas embrasser un jeune enfant sur les lèvres
- Limiter les contacts avec les jeunes enfants < 3 ans spécialement si le statut sérologique est négatif ou inconnu

A qui s'adresse la prévention primaire ?

- A toutes les femmes enceintes ??
- Aux seules F. enceintes séronégatives ??



Dépistage universel ?

A toutes les femmes enceintes

Option « zéro »

- Conseils d'hygiène à toutes les F. enceintes
- Aucun dépistage systématique
- Diagnostic occasionnel sur signes d'appel échographiques

Option « zéro »

■ Avantages

- Coût nul
- Pas de retentissement psychologique
- Pas de dérive iatrogène

■ Inconvénients

- Mauvaise observance des règles d'hygiène
- Réduction minimale de l'Incidence des infections et des séquelles ?

Aux femmes séronégatives

Option 1: *Dépistage systématique*

- Sérologie systématique en début de grossesse
- Dépistage des F. séronégatives
- Prévention primaire **ciblée** : éviter la séroconversion

Les règles pour la mise en place d'un test de dépistage

- La maladie à dépister est suffisamment fréquente et grave
- La maladie doit pouvoir être traitée efficacement et son traitement à un stade précoce doit en améliorer le pronostic
- L'infection à CMV est fréquente mais à la fois bénigne et grave
- Pas de traitement efficace pour l'infection à CMV, essais en cours

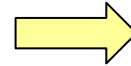
Option 1: *Dépistage systématique*

■ Inconvénients

- Coût ++
- Situations difficiles à gérer: IgM +
 - Primo-infection ?
 - Dg prénatal ?
 - Risques iatrogènes
 - Pronostic du foetus atteint ?
- Retentissement psychologique+++
- ↑ nombre d'IMG

Le risque de dérive

Présence d'IgM
au 1^{er} trimestre



Primo-infection?
Avidité des IgG



Risque d'infection foetale ?
Amniocentèse



Risque de foetopathie ?
**< 10% ! Suivi écho ++
IRM ? Autres marqueurs?**

~~IgM = IMG~~

Interruption de grossesse

Evaluation de l'intérêt du dépistage des mères CMV négatives pendant la grossesse

■ **Actuellement : Non justifié car :**

- Données épidémiologiques incomplètes
- Prise en charge non consensuelle
- Pas de TTT préventif ou curatif de l'infection et de la transmission MF
- Absence de marqueurs fiables pour établir un pronostic en cas de Dg prénatal positif
- Conséquences maternelles négatives du dépistage

■ **Attitude à réviser / des progrès scientifiques, car:**

- MIE fréquente des NN à l'origine d'un déficit neuro-sensoriel grave
- Vaccination & autres thérapeutiques : travaux en cours

Conclusion

L'infection congénitale à CMV

- C'est la principale cause de retard mental et de déficit auditif liés aux infections congénitales.
- Le dépistage systématique de l'infection à CMV en cours de grossesse
 - est encore controversée
 - et n'est pas recommandée
- Cette attitude se justifie principalement par
 - le manque de facteurs pronostiques anténatals
 - et l'absence de traitement utilisable durant la vie foetale
- L'information sur les mesures d'hygiène doit être donnée aux F. enceintes
- Voies de recherche :
 - Les indicateurs du pronostic de l'atteinte foetale
 - Le traitement anténatal
 - En attendant un vaccin....