

# CMV et grossesse : nouvelles recommandations du HCSP : arguments pour le dépistage

Sophie Alain  
CNR des Herpesvirus

# Liens d'intérêt

- **Sophie Alain** : Expert scientifique ou partenariats de recherche: Altona, BioMérieux, Qiagen, Hologic, Elitech, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, MSD France, Biotest, Shire/Takeda, Pfizer, Astra Zeneca.

# Le paradoxe du CMV congénital

## Un enjeu de santé publique majeur !

- La première infection congénitale virale, avec près de 0,2 à 6,1% des nouveaux-nés infectés dans le monde
- La première cause de surdité congénitale infectieuse
- La deuxième cause de surdité néonatale en France
- Des complications graves 17-20% des infections congénitales dans les premières années de vie
- limitées aux infections du premier trimestre

## Mise en place du dépistage au 1<sup>er</sup> Trimestre en Italie, en Grèce, et recommandations européennes 2024

Des possibilités préventives (hygiène) efficaces et des possibilités thérapeutiques nouvelles en 2025

- Prévention de la transmission au 1<sup>er</sup>T possible par le valaciclovir efficacité et risques mieux connus
- Traitements in utero possible par valaciclovir
- Traitement des enfants symptomatiques
- Vaccins en développement ...

## Dépistage non recommandé en France

- => Un virus et sa prévention méconnu des praticiens

informées des risques de cette infection et des moyens de s'en protéger et des recommandations diagnostique et de prise en charge du CMV

encore limité mais en

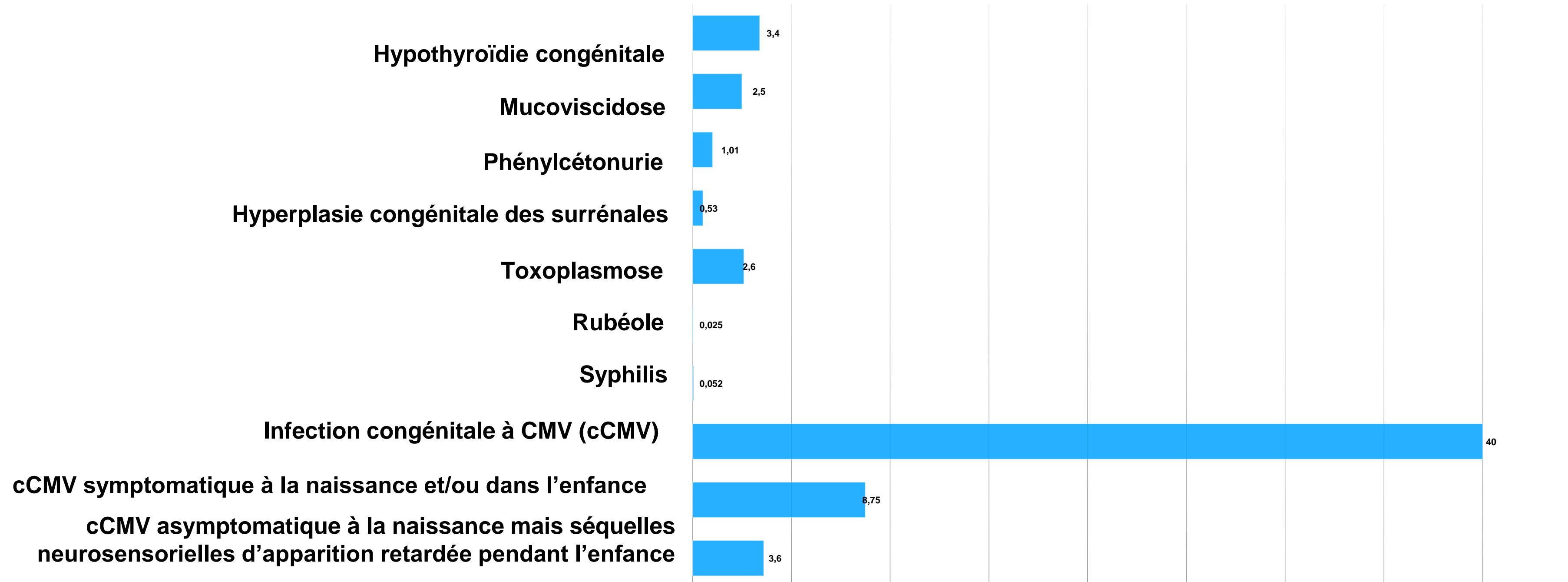
augmentation

=> praticiens peu préparés => source d'ITG

- Absence de dépistage des infections à la naissance hors surdité
- Une prise en charge des infections au cas par cas, encore très hétérogène

# L'infection congénitale à CMV est bien plus fréquente que la plupart des maladies dépistées

Nombre de cas des maladies concernées par un dépistage recommandé pendant la grossesse ou à la naissance, par an pour 10.000 naissances en France  
Comparaison avec le nombre de cas estimé d'infections congénitales à CMV (cCMV)



En France : 0,4% des naissances (0,27% en France métropolitaine, Mayotte 1,6% et Réunion 1,2%: NPI séroprévalence >90% (Leruez-Ville et al., 2023, data du CNR et Dumortier et al., )

2900 enfants infectés *in utero*

700 enfants avec séquelles

# To screen or not to screen?



Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECII)

Marianne Leruez-Ville,<sup>a,b,v,\*</sup> Christos Chatzakis,<sup>c,d,u</sup> Daniele Liller,<sup>e,v</sup> Daniel Blazquez-Gamero,<sup>f,v</sup> Ana Alarcon,<sup>g</sup> Nicolas Bourgon,<sup>c</sup> Ina Foulon,<sup>h</sup> Jacques Fourgeaud,<sup>a,b</sup> Anna Gonci,<sup>i</sup> Christine E. Jones,<sup>j</sup> Paul Klapper,<sup>k</sup> André Krom,<sup>l</sup> Tiziana Lazzarotto,<sup>m,n</sup> Hermione Lyall,<sup>o</sup> Paulo Paixao,<sup>p</sup> Vassiliki Papaevangelou,<sup>q</sup> Elisabeth Puchhammer,<sup>r</sup> George Sourvinos,<sup>s</sup> Pamela Valley,<sup>k</sup> Yves Ville,<sup>s,v,w</sup> and Ann Vossen<sup>r,w</sup>

*The Lancet Regional Health – Europe* 2024;40: 100892

Published Online

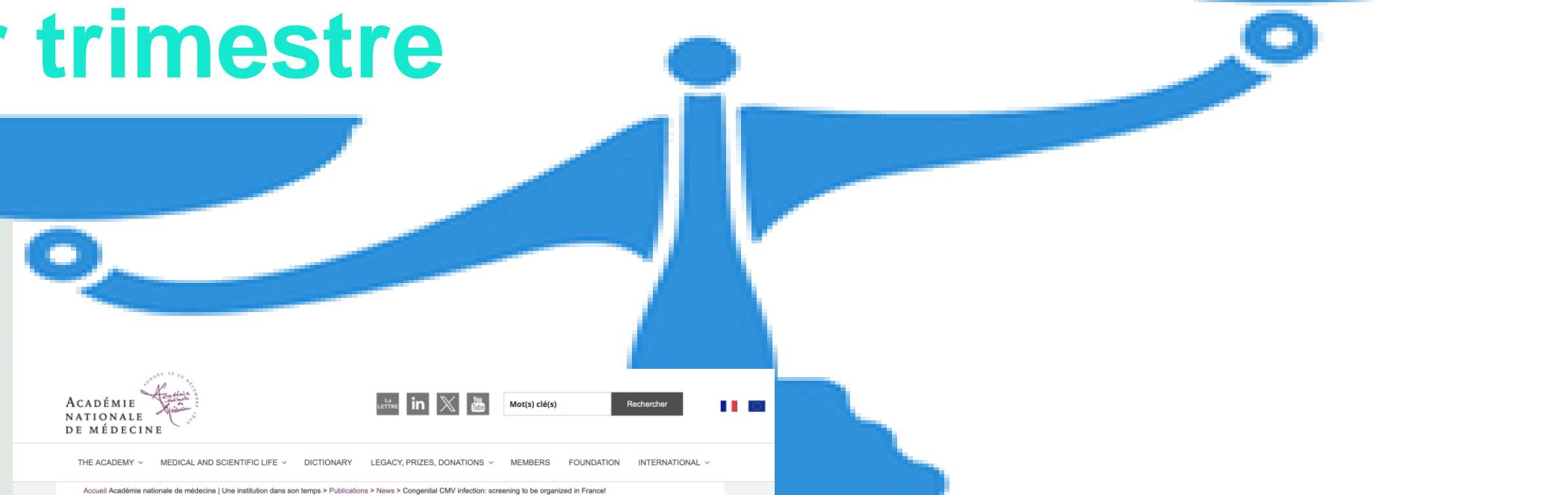
<https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100892>

Prévention possible  
de la transmission  
par valaciclovir  
Au cours des PI du  
premier trimestre

- Maternal CMV serology should be performed in the first trimester of pregnancy, as cCMV sequelae are limited to maternal infection acquired in the first trimester of pregnancy.
- In cases of maternal primary infection in the periconceptional period or in the first trimester, oral valaciclovir at a dose of 8 g/day should be administered as early as possible after the diagnosis and until the amniocentesis.
- A negative CMV PCR in amniotic fluid following timely amniocentesis ensures absence of long-term sequelae.



Pas de  
screening  
universel de  
l'infection  
maternelle



Dépistage systématique de l'infection à cytomegalovirus pendant la grossesse

Le HCSP actualise l'avis de 2018 à la suite de publications sur un traitement visant à prévenir la transmission du cytomegalovirus (CMV) à l'enfant. L'infection à CMV est souvent asymptomatique ou de faible gravité mais potentiellement grave lorsqu'elle est acquise *in utero*; le risque infectieux pour les séquelles chez les nouveau-nés. En cas d'infection fœtale, des complications peuvent survenir dans environ 10 à 18 % des cas (mort *in utero*, anomalies graves ou modérées comme des surdités). En termes de santé publique, l'impact de l'infection congénitale par le CMV peut être grave au niveau individuel mais de conséquences modestes à l'échelle populationnelle en termes de nombre. Le dépistage systématique chez la femme enceinte vise à réduire les conséquences de l'infection fœtale en dépistant les primo-infections maternelles par un ou deux tests sérologiques en début de grossesse. Ce dépistage n'apporte pas de bénéfice aux femmes ayant rencontré le virus avant la grossesse, alors qu'elles peuvent transmettre aussi fréquemment le virus à leur enfant.

Une généralisation du dépistage ne peut être envisagée étant donné les inconnues sur l'efficacité et les risques d'un traitement prolongé à forte dose par valaciclovir sur le devenir du fœtus. Les données disponibles ne permettent pas de conclure à un rapport bénéfice-risque favorable du dépistage du CMV chez la femme enceinte par rapport à la prise en charge courante.

Aucun pays ne recommande le dépistage généralisé chez la femme enceinte pour la prévention des séquelles de l'infection congénitale à CMV.

En conclusion, le HCSP maintient la recommandation formulée dans son avis de 2018 de ne pas mettre en œuvre un dépistage systématique de l'infection à CMV chez les femmes enceintes et recommande notamment d'accompagner la publication de cet avis d'actions de communication, en direction des professionnels et structures prenant en charge des femmes en âge de procréer.

Difficultés d'organisation

Anxiété ?

Augmentation possible des ITG  
Manque de validation du  
valaciclovir par de larges  
études randomisées

Viewpoint

Current evidence gaps to support systematic cytomegalovirus screening in pregnancy

Agathe Billiet de Villeneuve,<sup>a,b,v,\*</sup> Bruno Hoss,<sup>a,b</sup> Eric Bléard,<sup>a</sup> Philippe Deville,<sup>a</sup> Karine Gouvelia,<sup>a</sup> Virginie Hallyn des Fontaines,<sup>a</sup> Philippe Minodier,<sup>a</sup> Bertrand Pannier,<sup>a</sup> Bruno Pouliquen,<sup>a</sup> Anne-Lise Rachet-Salvi,<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, France  
<sup>b</sup>École de santé publique, UMR 1310 INPPIBRE, Université de Lorraine, Nancy, France  
<sup>c</sup>Service de Maladies Infectieuses, CHU de Nantes, Nantes, France  
<sup>d</sup>Service de Maladies Infectieuses, CHU de Nantes, Nantes, France  
<sup>e</sup>Service de Maladies Infectieuses, CHU de Nantes, Nantes, France  
<sup>f</sup>Department of Clinical Research and Innovation (DRCI), Clinical Research Unit Methodological Support Network (USMR), University Hospitals of Paris, Paris, France  
<sup>g</sup>Urgences Enfants, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>h</sup>Service de Maladies Infectieuses, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>i</sup>Service des Maladies Infectieuses et d'Hygiène, Hôpital Saint-Louis, Paris, France  
<sup>j</sup>Service des Maladies Infectieuses et d'Hygiène, Centre INRSIM U1215, Bordeaux Population Health, Bordeaux 33000, France  
<sup>k</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>l</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>m</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>n</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>o</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>p</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>q</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>r</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>s</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>t</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>u</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>v</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France  
<sup>w</sup>UFR de Médecine, CHU Nord, Champs des Bureaux, Marseille 13055, France

**Summary**  
The benefit of screening for cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy remains to be determined. To date, no study has been able to compare the impact of screening versus routine management on the prevention of severe sequelae in the newborn. Furthermore, it is unclear what actions can be taken in the case of a positive screening given that the evidence of effectiveness is limited. Some studies have shown significant reduction in the frequency of congenital cytomegalovirus infections and, as addressed above, the evidence of effectiveness regarding maternal infection is narrow, estimated to be as short as five weeks. Universal screening of all pregnant women could

© European Medicine

Published online

2024

Volume 10 Number 1

10054.e10054, 2024

# Contexte en France : pas de dépistage quoique...quoique...

- **Recommandations de 2002 CHSPF et 2004 ANAES :**
  - ne pas dépister le CMV chez la femmes enceintes
  - mais informer sur mesures hygiène les femmes enceintes et les professionnelles
  - Circulaire dans les crèches en 2003-2004; pas d'Info dans carnet de maternité (jusqu'en 2017)
- **Avis du HCSP par la Direction générale de la santé (Dec 2018 et 2024)**
  - « En l'absence de proposition thérapeutique validée par des études randomisées » puis « en l'absence d'information sur le devenir des fœtus traités par valaciclovir et la toxicité potentielle du traitement »
    - Pas de dépistage systématique du CMV pendant la grossesse. Dépistage ciblé
    - Amélioration du diagnostic et prévention par conseils d'hygiène généralisés
    - Dépistage des nouveau-nés ? Non mais dépister en cas de surdité **uni** ou bilatérale
- **Avis du CNGOF :**
  - Un dépistage des patientes séronégatives en début de grossesse, suivi de mesures d'hygiène diminue le nombre d'enfants atteints à la naissance de 50 à 84% (2).
- **Avis du sénat 2023 :**
  - en faveur d'un dépistage sérologique de l'infection à CMV et d'une conservation des sérums pendant un an
- **Saisine de la HAS : Pointe les enjeux diagnostiques et organisationnels (afflux de femmes en périnatalité) économiques (réduction du coût des séquelles), éthiques (droit de la femme à connaître son statut, renforcer sa participation active aux mesures de prévention) Rapport final prévu en mai 2025**
- **Inscription du dépistage dans le projet de loi de la sécurité sociale**

# Pas ou peu d'évolution des connaissances en l'absence de dépistage malgré les recommandations du HCSP et des collèges et sociétés savantes, le rôle des professionnels de santé et du dépistage ressort clairement

- en 2018  
91% des professionnels de santé connaissaient mal les modes de transmission du CMV  
Les conseils de prévention augmentent avec la connaissance  
(Cordier et al., J clin Virol 2019)

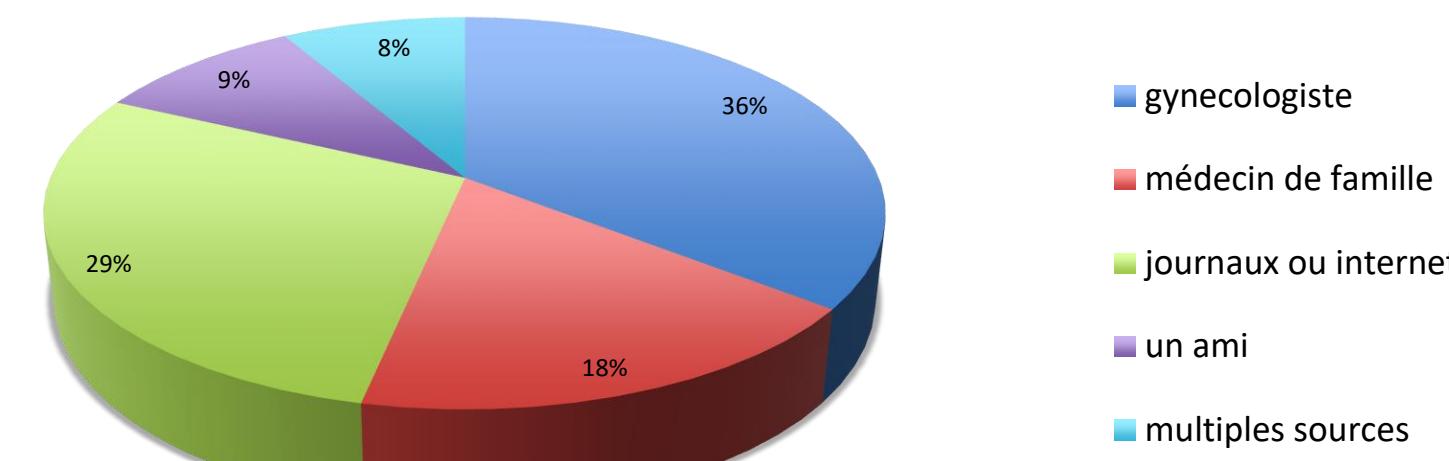
- En 2010 enquête nationale CrechMV :  
41% des parents avaient entendu parler du CMV  
les connaissances augmentaient avec la parité 61,3% vs 38,7% ( $p<0.0008$ ).  
et le niveau socioéconomique (Alain et al., JPIDJ 2020)

- En 2025 : 251 familles interrogées dans 11 crèches de Limoges :  
évaluation des connaissances

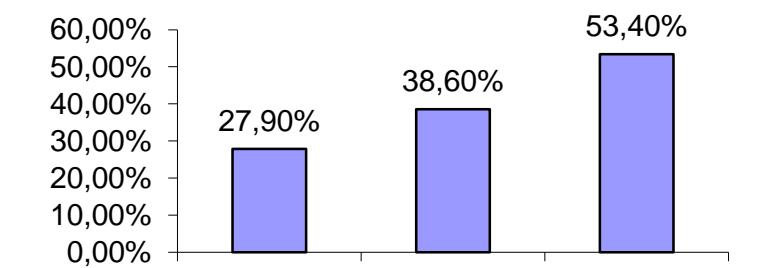
58,4% des parents ont entendu parler du CMV mais seuls 13% ont une bonne connaissance des moyens de prévention et de la transmission du virus

la plupart en ont entendu parler par le biais des professionnels de santé  
La connaissance globale sur le CMV augmente avec le dépistage  
( $p$ -value = 0.01251( $p>0,05$ )).

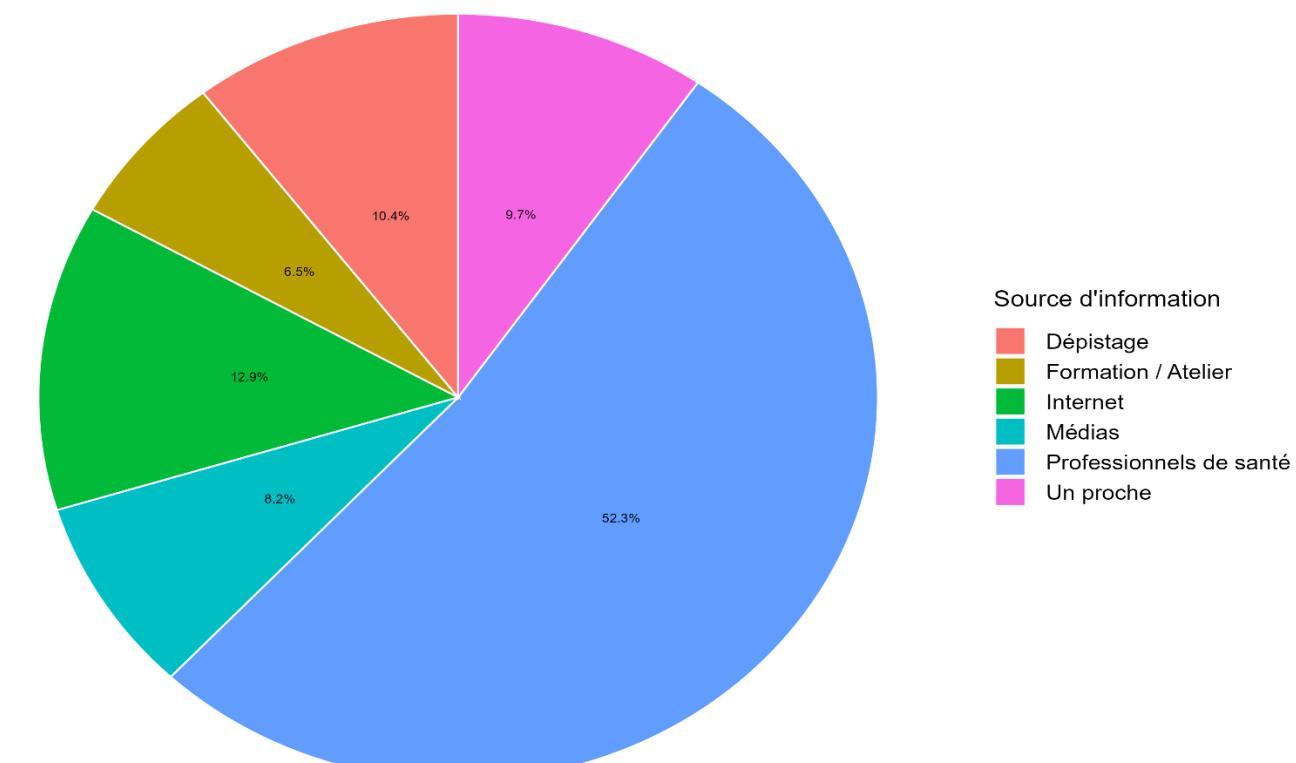
Source d'information



Increases with socioprofessional level of the mother



Sources d'information sur le CMV



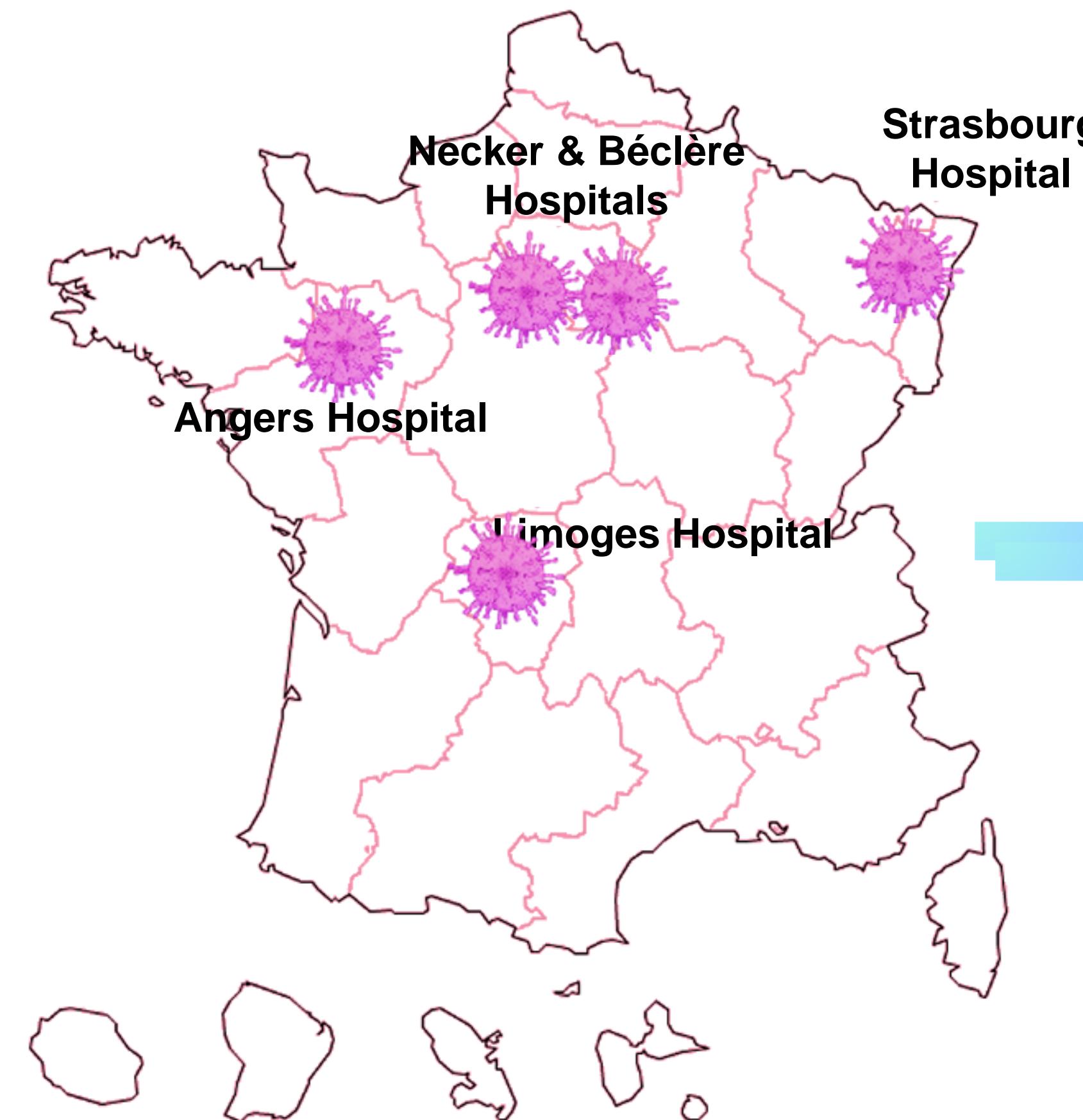
# En France, le dépistage se met en place progressivement pour améliorer la prévention



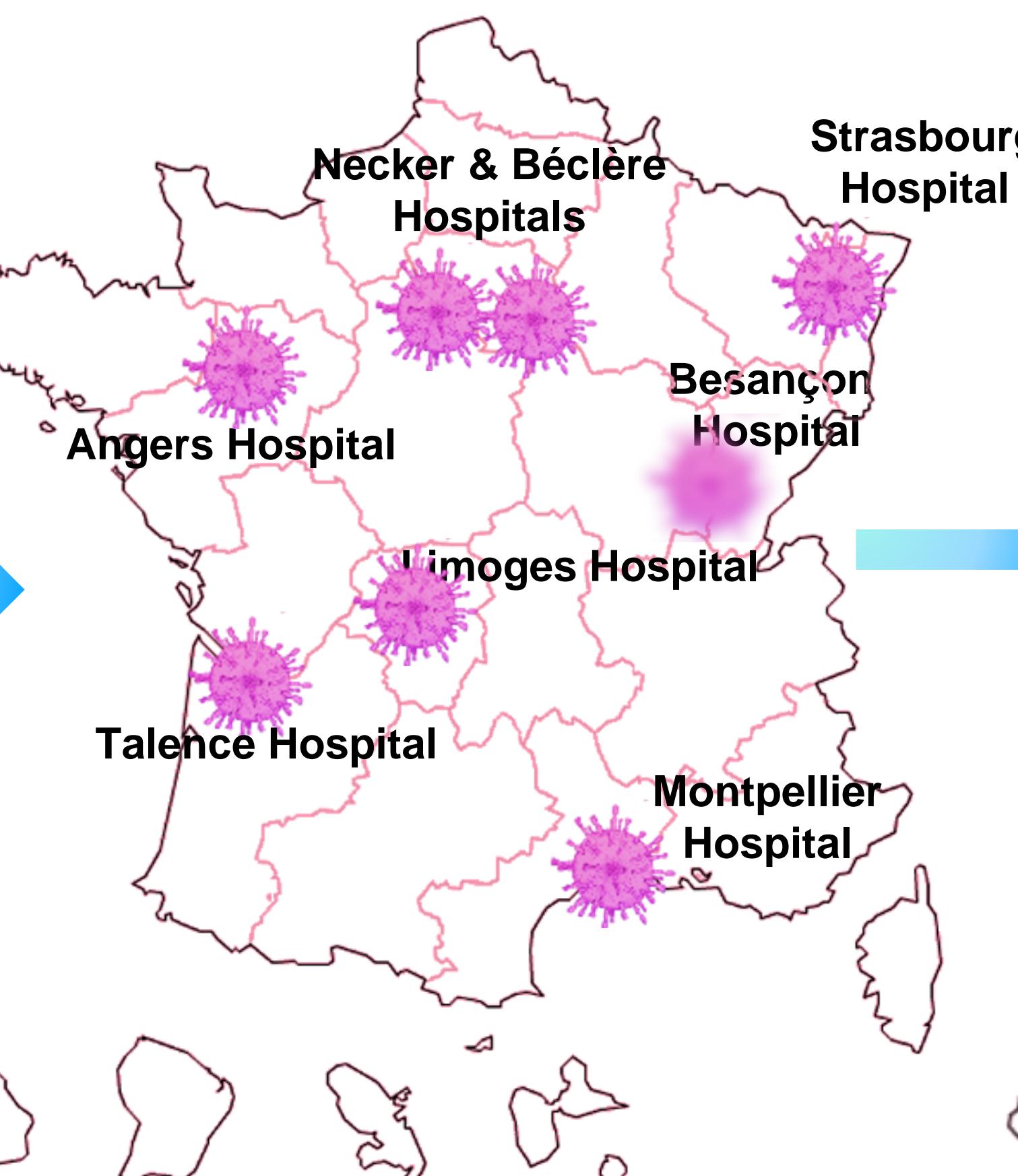
Accompagné par la mise en place de RCP (GRIG et Necker) et de conseils par le CNR



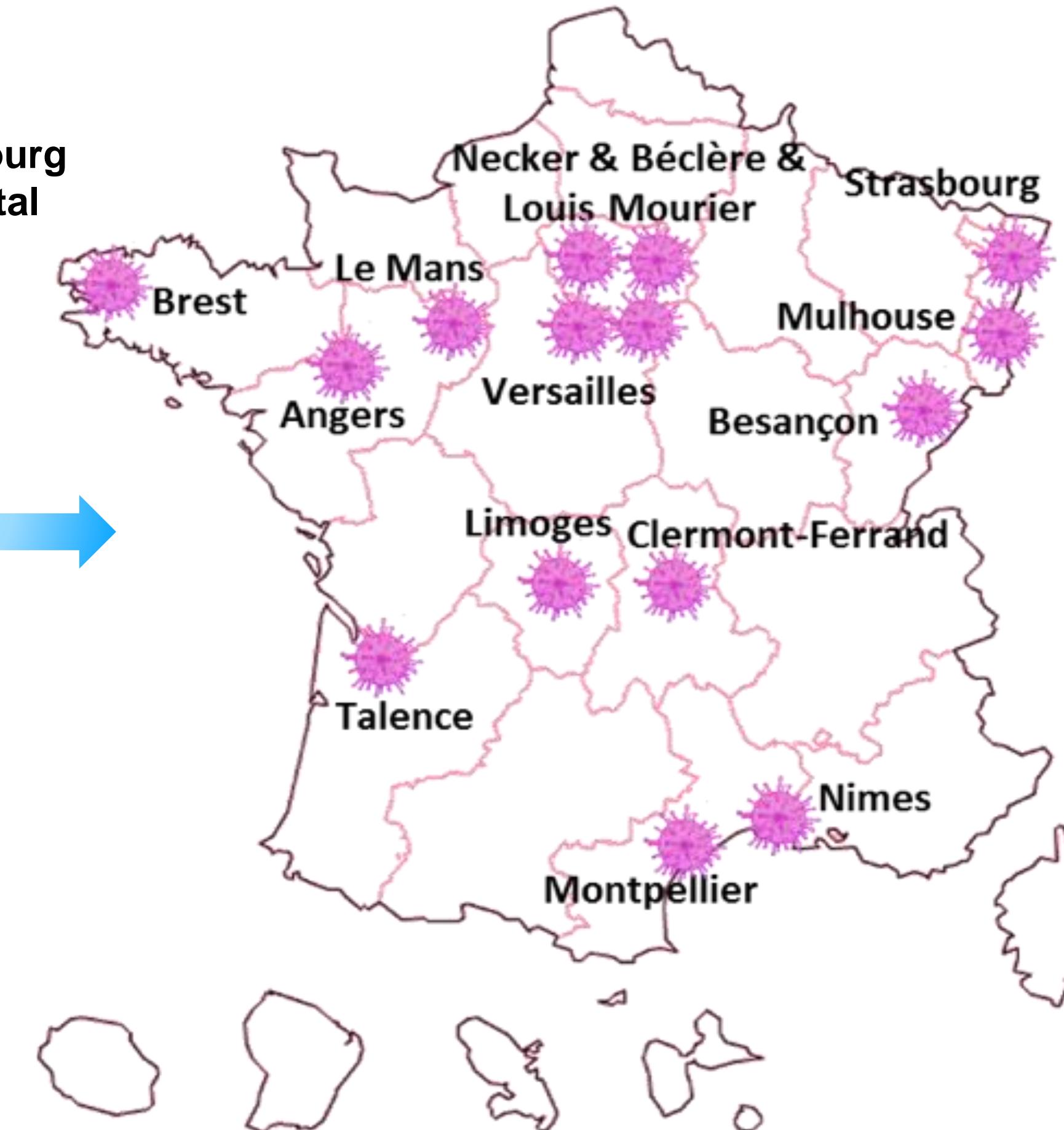
2021



2022



2023



## Mesures d'hygiène

## Dépistage au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse Et suivi des femmes séronégatives

### Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative

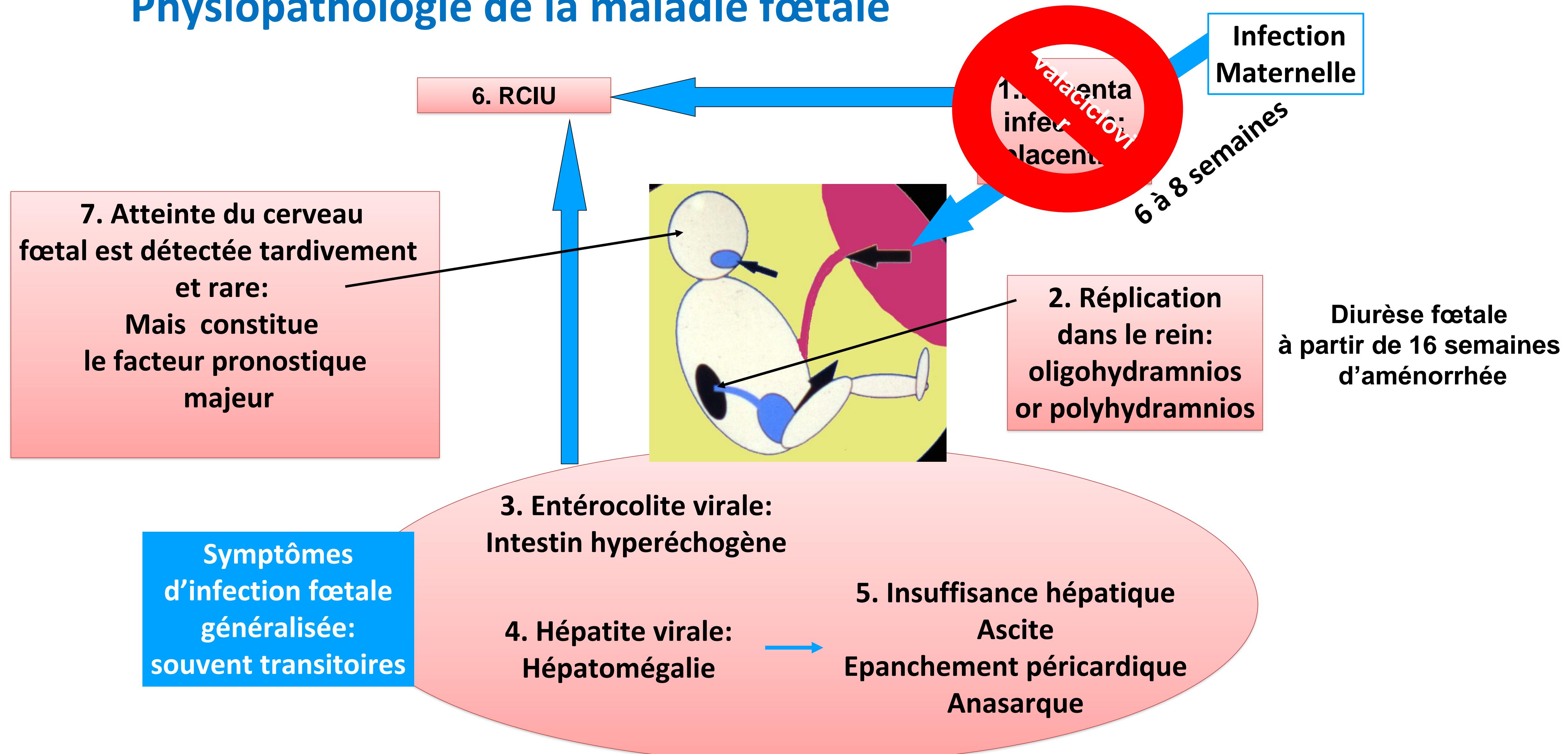


*The Lancet Regional Health - Europe*  
2024;40: 100892

Recommendation
We recommend advising women on hygienic measures prior to pregnancy (or as soon as possible once pregnant) especially those known CMV seronegative. Grade B
We recommend implementing strategies to improve the education of women of childbearing age. Grade C
We recommend improving knowledge among healthcare professionals caring for pregnant women/childbearing age women. Grade B
Recommendation
We recommend advising women on hygienic measures prior to pregnancy (or as soon as possible once pregnant) especially those known CMV seronegative. Grade B
We recommend implementing strategies to improve the education of women of childbearing age. Grade C
We recommend that women with equivocal CMV IgG results should be considered as seronegative. Grade D
We recommend to perform CMV serology in the first trimester of pregnancy as early as possible followed in seronegative women by a retest every 4 weeks until 14–16 weeks. CMV serology is not recommended in pregnant women beyond 16 weeks except in cases with ultrasound CMV compatible symptoms Grade A
Consideration depending on local CMV epidemiology should be given to CMV serology universal screening in the first trimester in women with unknown CMV serostatus or known as seronegative. Grade D
seronegative. Grade D
We recommend to use IgG and IgM testing to diagnose a maternal primary infection. Grade B
We recommend using IgG avidity testing to exclude a recent (less than 90 days) maternal primary infection in cases with positive IgM and positive IgG. Grade B
We recommend using a second avidity test for sera with positive IgM, positive IgG and intermediate IgG avidity value. Grade D
We do not recommend testing for CMV PCR in blood or in urine since it is not helpful for dating maternal primary infection in women with positive IgG and IgM. Grade B
In cases with an isolated positive IgM, a CMV PCR test in whole blood may exclude if negative or confirm if positive an ongoing primary infection. Grade D
We do not recommend testing CMV serology or CMV PCR in blood or urine in women known to be seropositive before pregnancy. Grade B

Table 1: Recommendations on primary prevention, awareness and diagnosis of maternal infection.

# Pour dépister il faut pouvoir agir dans les délais : Physiopathologie de la maladie fœtale



Le dépistage ne doit concerner que le premier trimestre de la grossesse et la surveillance uniquement les femmes séronégatives lors du dépistage

# Les femmes les plus à risque de transmission sont bien identifiées

- Séroprévalence du CMV chez les femmes enceintes françaises: 50%, 80% pour les femmes d'origine non métropolitaine.

## Femmes les plus à risque : femmes séronégatives ayant un enfant en bas âge de moins de deux ans

- Intervalle rapproché entre 2 grossesses (1-2ans)
- Enfant en crèche ou exposition aux jeunes enfants en collectivité
- Taux de séroconversion en cours de grossesse 0,6 à 1,7%, jusqu'à 12 % si enfants en bas âge à la maison ou travaillant en collectivité d'enfant (Adler S. 2007 Seminars in perinatology)

## Transmission maternofoetale :

- 30%-50% en cas de primo-infection
- 0,2-12% en cas d'infection secondaire (réactivation /réinfection)

(Lilleri et al. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2022)  
Mussi-Pinhata et al. J Infect Dis. 2020.)

# Poids des infections congénitales à CMV chez les femmes séropositives dans les pays industrialisés

## Fréquence des infections congénitales à CMV chez les femmes enceintes préimmunes

0,20% (1/1454) en France <sup>a</sup>

0,19% (18/9661) en Italie <sup>b</sup>

0,29 (3/1006) en France <sup>c</sup>

## Taux de séquelles après primo-infections maternelles/ infections maternelles non primaires

4 études combinant sérologie maternelle, dépistage néonatal et suivi à long terme

Taux de déficit auditif similaire après MPI ou MNPI

	% de déficit auditif après MPI	% de déficit auditif après MNIP
Ross S, et al. 2006 <sup>[a]</sup>	11% (19/176)	10% (13/124)
Foulon I, et al. 2008 <sup>[b]</sup>	15% (4/26)	7% (1/14)
Puhkka L, et al. 2022 <sup>[c]</sup>	13% (2/16)*	20% (3/15)
Fourgeaud et al , et al., 2024 <sup>[d]</sup>	12% (2/16)	18% (3/16)
<b>TOTAL</b>	<b>12% (27/234)</b>	<b>12% (20/169)</b>

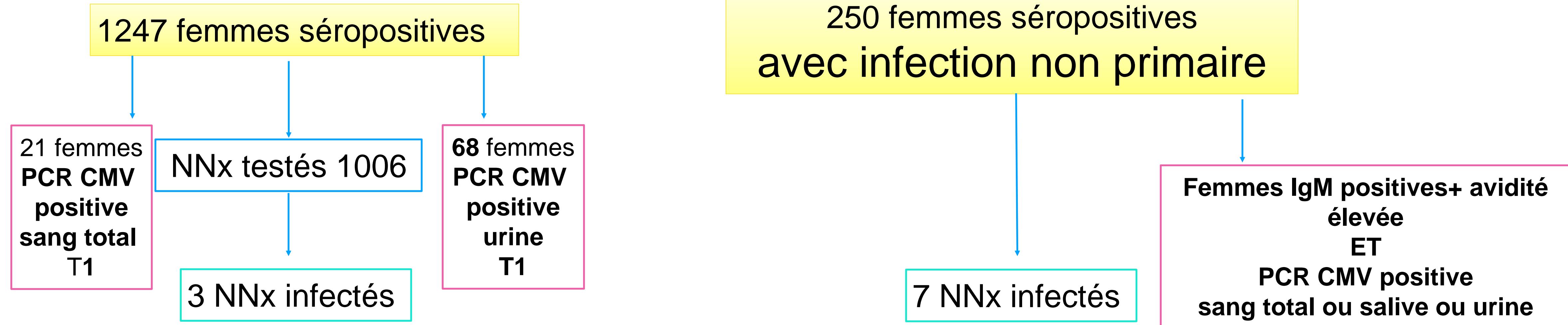
a Leruez-Ville et al, Clin Infect Dis, 2017;

b Lilleri D et al, Clin Infect Dis, 2023

c Leruez-Ville M, Cymelimmune personal data

a Ross SA, et al. J Pediatr. 2006; b Foulon I, et al. J Pediatr. 2008;  
c Puhakka L, et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022; d Fourgeaud J et al.,  
Pediatrics, 2024.

# Taux transmission verticale /infection maternelle non primaire



## Taux transmission

- 5,8% (1/17) si PCR positive dans le sang en T1
- 3,5% (2/57) si PCR positive dans les urines en T1
- 25% (1/4) si PCR positive dans urine et sang en T1

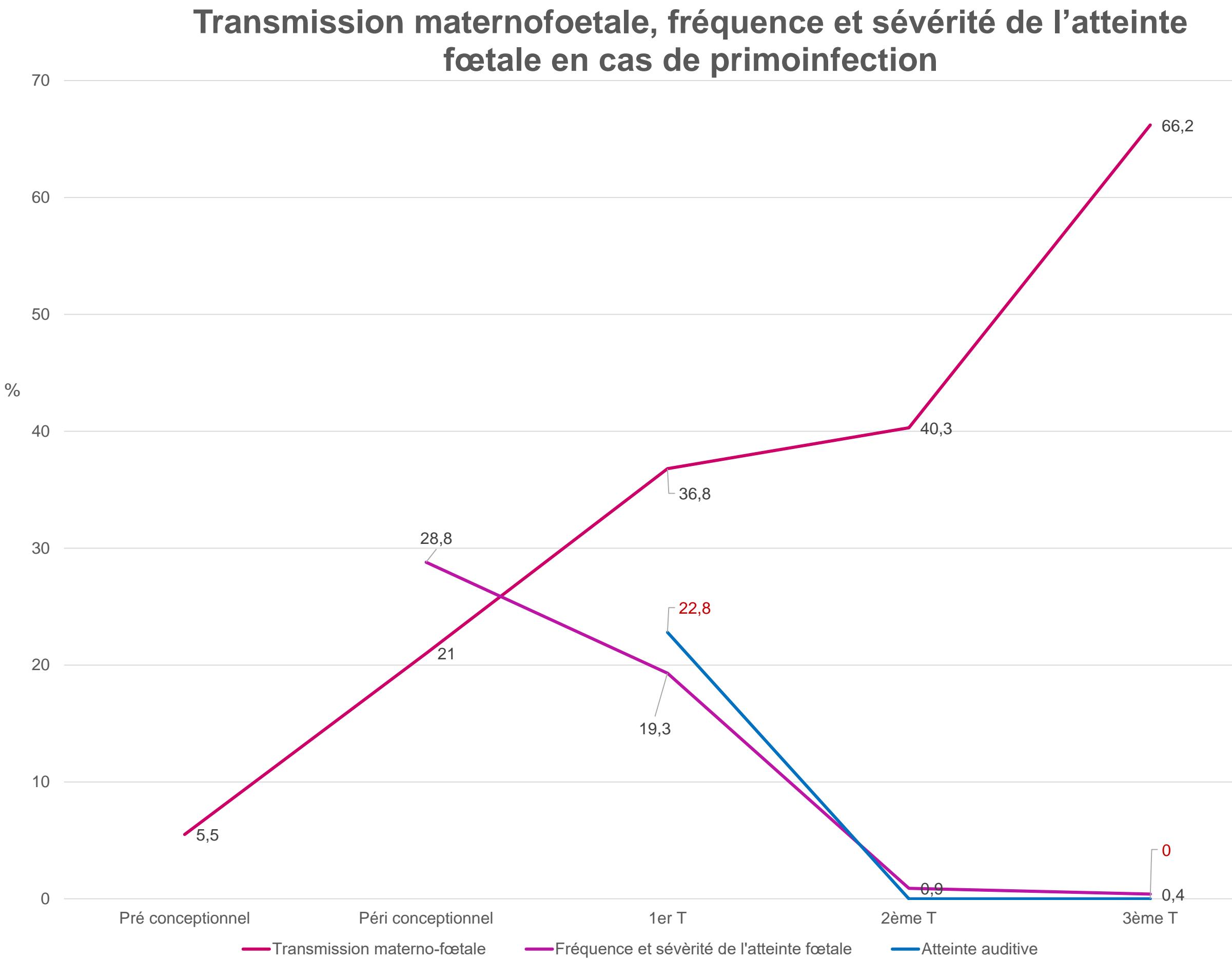
## Taux transmission

**3,4%**

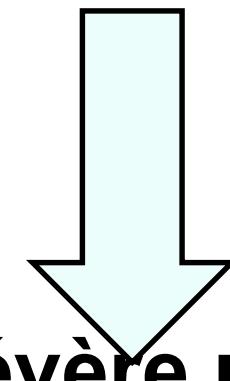
Leruez-Ville, Cymeimmune, données personnelles

Simonazzi G, Fetal Diagn Ther, 2018

# Le risque de séquelles est essentiellement associé aux infections du premier trimestre



**Aucune séquelle chez 260 enfants nés de mère ayant fait une primo-infection pendant la grossesse après le 1<sup>er</sup> trimestre.**



**Atteinte fœtale sévère uniquement lorsque l'infection survient durant la période embryonnaire ou très précocement durant la période fœtale**

**Les transmissions retardées au 2<sup>eme</sup> trimestre (amniocentèse négatives et diagnostic néonatal positif) ne sont pas associées à des séquelles graves**

# Dépister pour traiter : Que sait-on de la prévention secondaire par valaciclovir en 2025?

Que penser de l'efficacité et de la tolérance du valaciclovir en 2025?

# Le dépistage et la prophylaxie secondaire concernent uniquement les primo-infections maternelles du premier trimestre

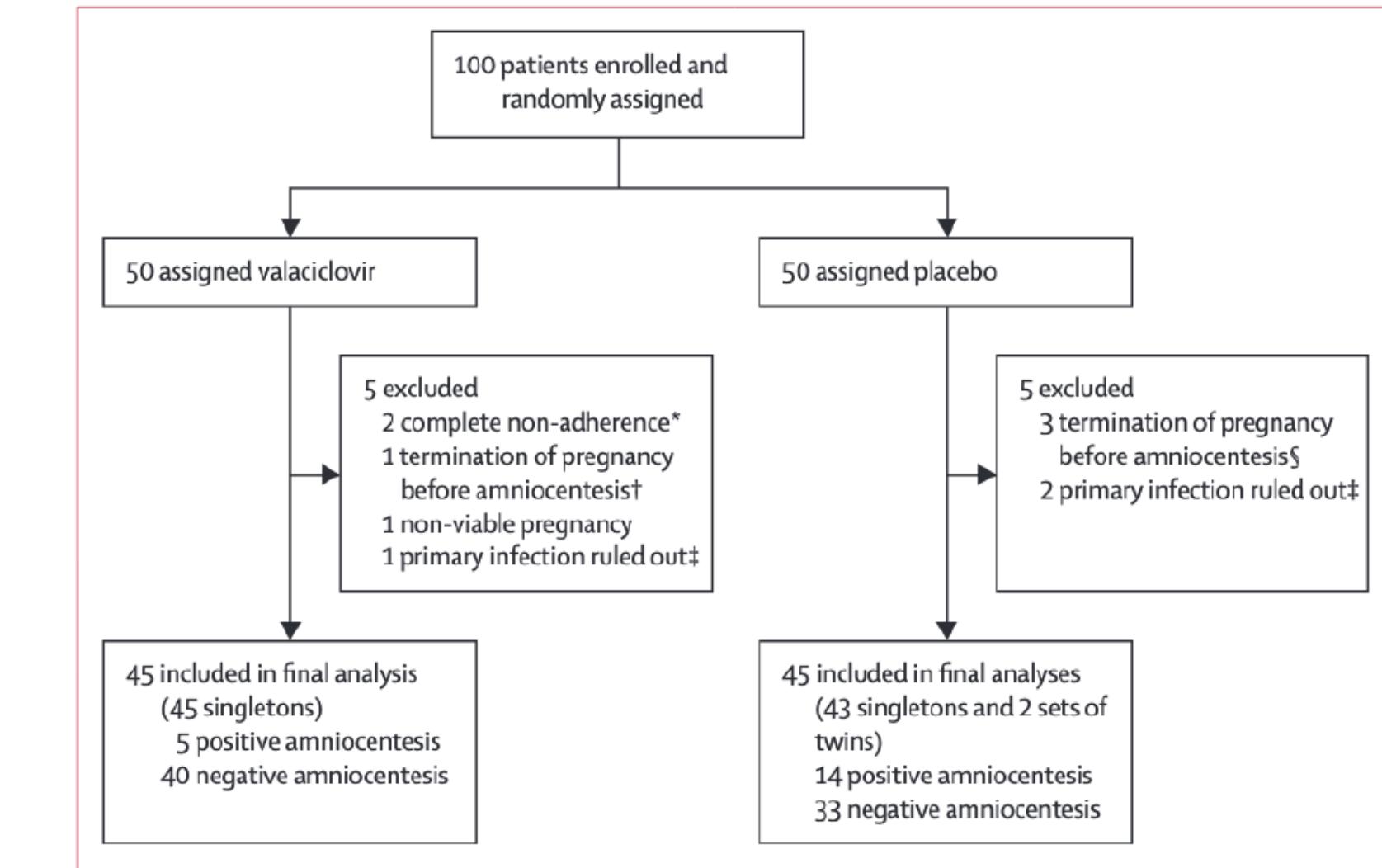
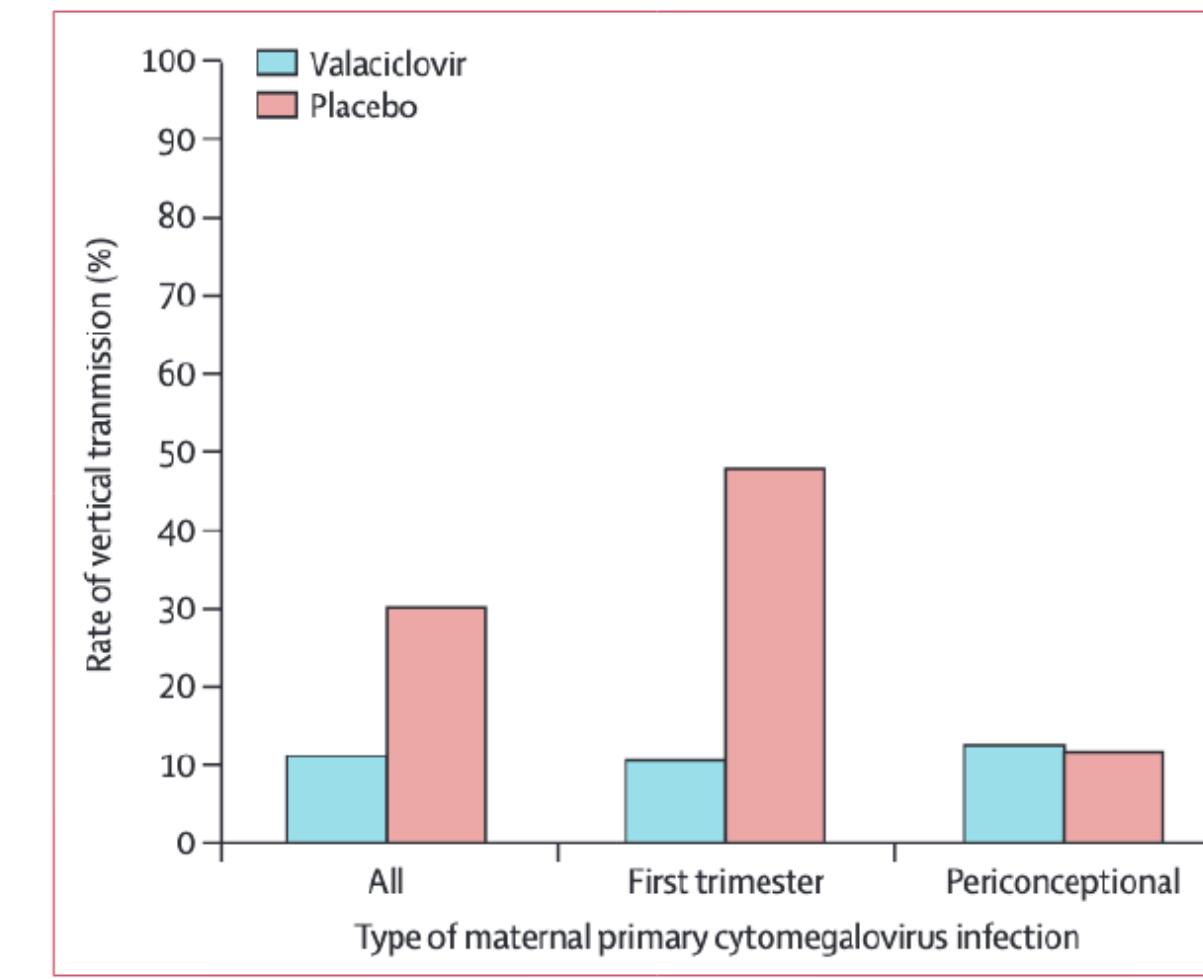
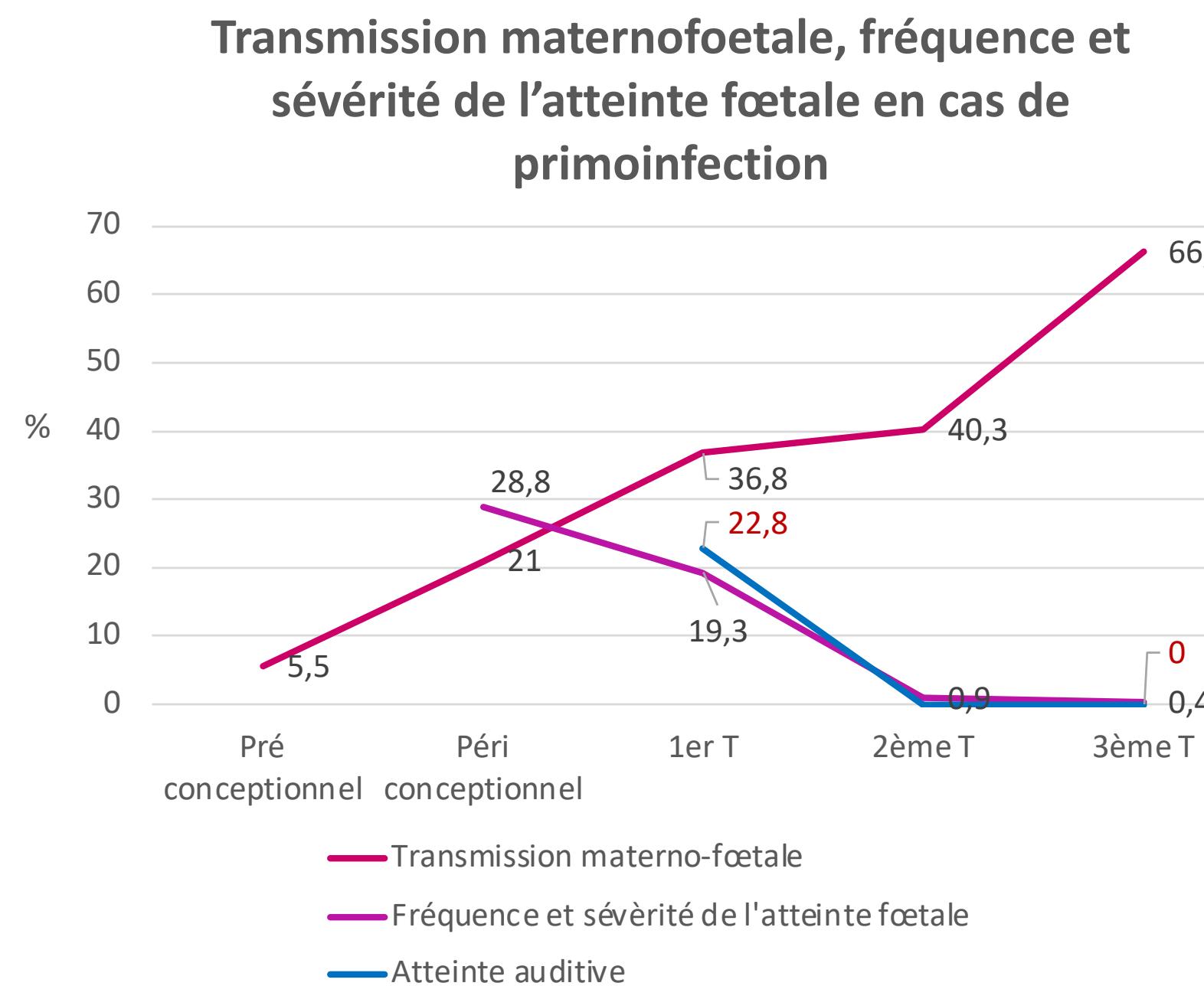


Figure 1: Trial profile

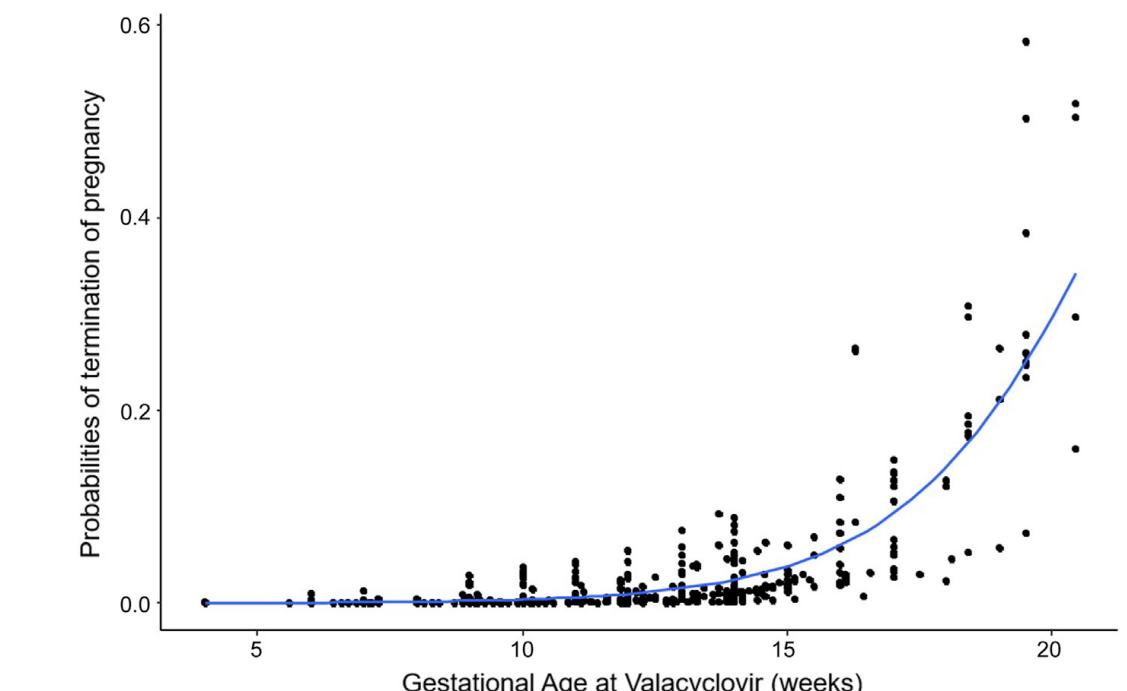
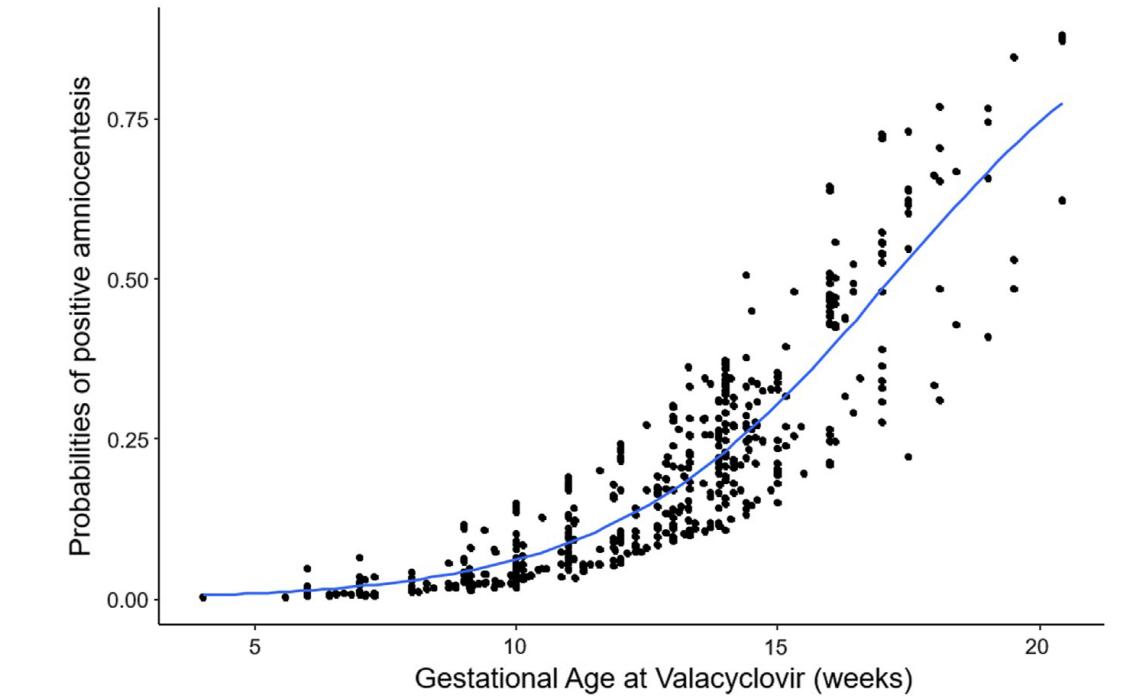
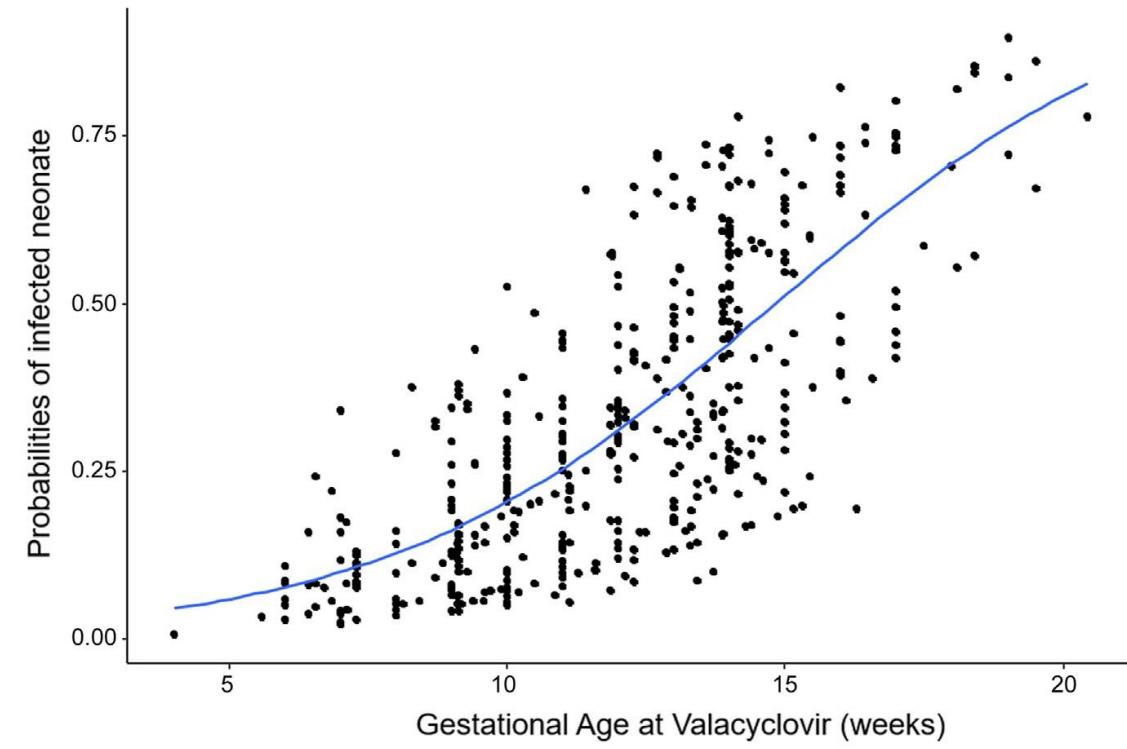
\*Refusal to swallow the study drug. †Because of fetal anomalies suggesting a genetic disease (pathological report confirmed trisomy 18). ‡False interpretation of cytomegalovirus serology. §Without findings consistent with fetal cytomegalovirus infection.

*Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. Am J Obstet Gynecol. 2020;223:870–883.e11.*

*Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. Lancet. 2020;396:779–785.*

- **Objectifs :** étudier l'efficacité et la tolérance du valaciclovir 8g/J pour prévenir les infections à CMV
- Méthode : méta-analyse cas-témoin des données individuelles des études administrant valacyclovir 8g/J lors de PI du premier Trimestre randomisées ou quasi randomisées ayant eu une amniocentese dans les délais requis (6-7 sem post PI et 17-22 SA) (MEDLINE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials, US registry of clinical trials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), et littérature jusqu'en mars 2023)
- 3 études 527 femmes

	Résultats sur l'amniocentese <i>adjusted odds ratio; 95% CI</i>	Taux de transmission hors valaciclovir vs valaciclovir chez nnés
Diminution du taux de transmission	0.34; 0.18-0.61.	N=396 41% vs 19,2%
Primo-infections Périconceptionnelles	0.34; 0.12-0.96	Xxxxxxx
Primo-infections du premier trimestre	0.39; 0.16-0.76	Xxxxxxx
Complications graves attribuables au traitement	2,1%	Xxxxxxx



# Efficacité et tolérance du valaciclovir 2gx4 chez la femme enceinte et chez les enfants traités in utero

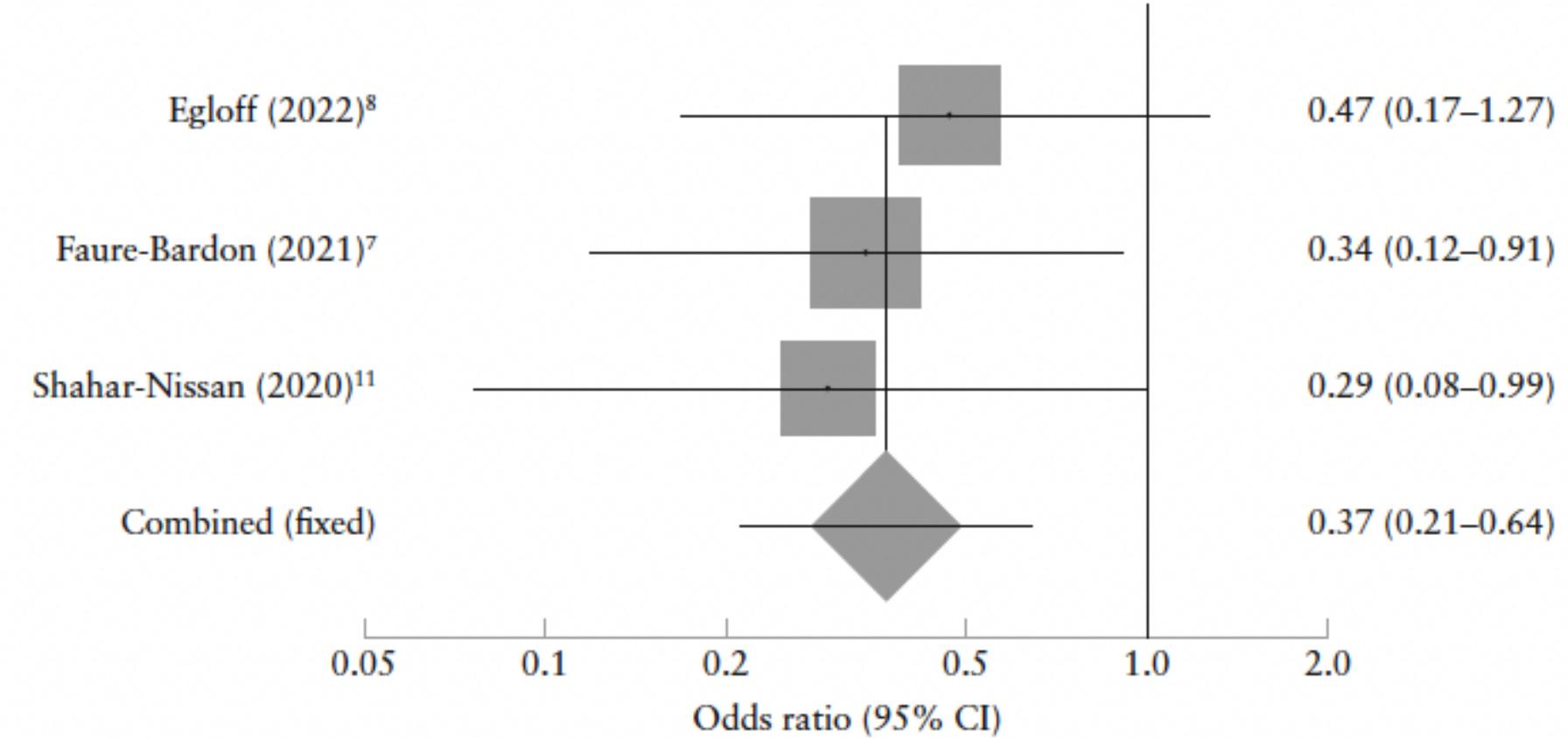


Figure 2 Pooled odds ratio of risk of congenital cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

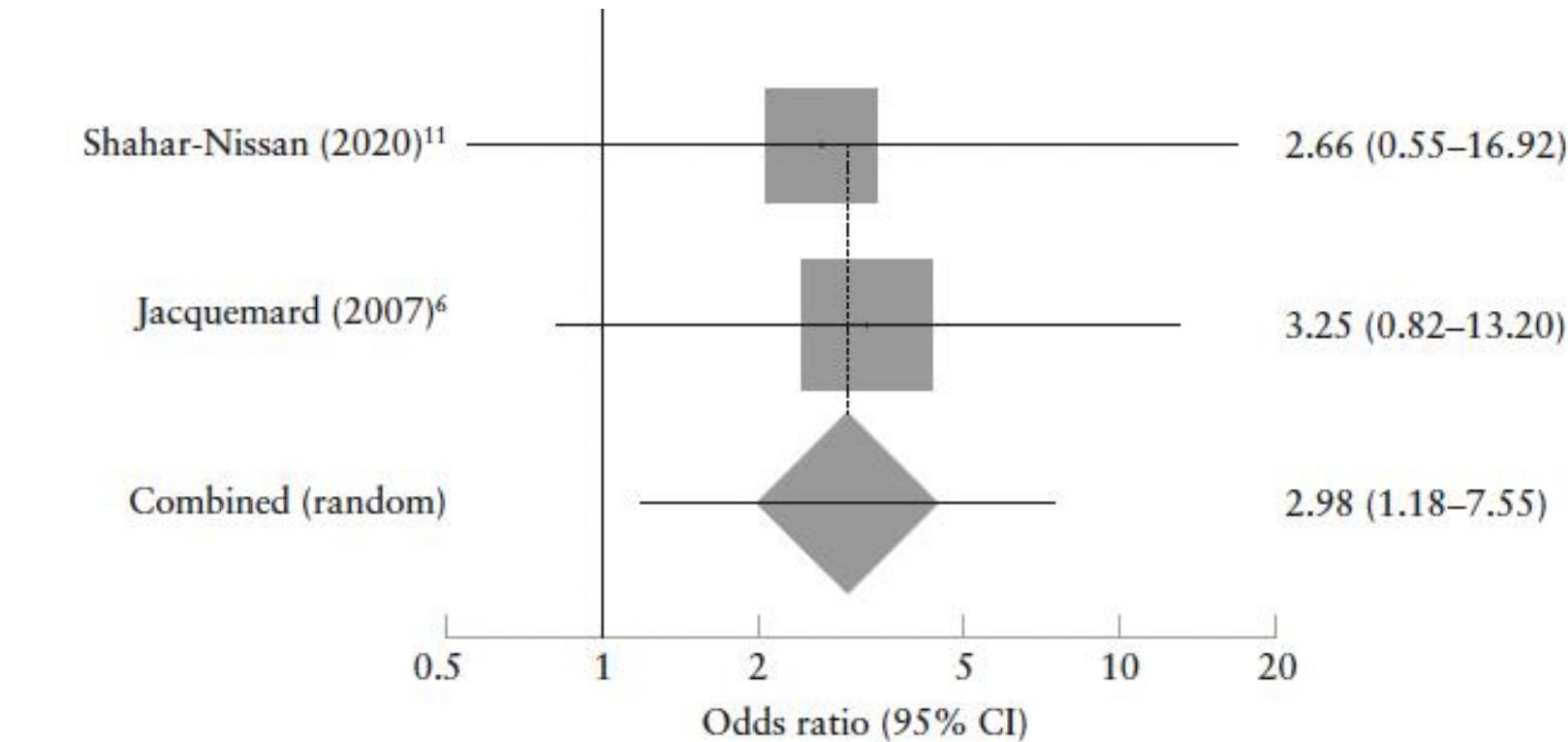


Figure 3 Pooled odds ratio of risk of asymptomatic fetal cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

Table 6 Pooled proportions of incidence of significant maternal adverse events secondary to intake of valacyclovir in pregnancy

Event	Studies (n) <sup>ref</sup>	Women affected (n/N)	Pooled proportion (% (95% CI))	I <sup>2</sup> (%)
All severe adverse events	6 <sup>4-8,11</sup>	5/210	3.17 (1.24-5.93)	0
Acute renal failure	6 <sup>4-8,11</sup>	2/210	1.71 (0.41-3.39)	0
Acute hepatic failure	6 <sup>4-8,11</sup>	0/210	0 (0-2.11)	0
Other effects	6 <sup>4-8,11</sup>	3/210	1.91 (0.51-4.17)	0

Ref, reference.

(D'antonio et al., Ultrasound Obstetrics and gynecology, 2022)

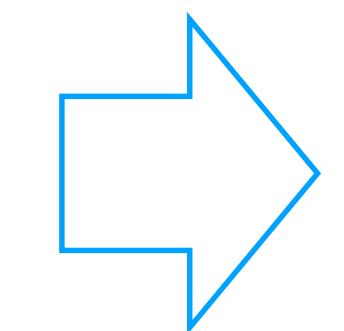
à ce jour 100% des 43 enfants traités in utero à necker ne présentent pas de séquelles ni de complications à un an de suivi post natal

(Leruez-Ville et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2016.

# Conséquences d'une PCR négative dans le liquide amniotique ? Pas de séquelles à long terme

14776 articles => 7 études présentant des séries suffisamment documentées notamment concernant l'évaluation des séquelles à la naissance et à distance de la naissance (<2 ans) => **767 cas d'infection confirmées à la naissance** : Risque de surdité sévère à la naissance ou de déficit neurodéveloppemental à distance de la naissance ou d'interruption de grossesse pour anomalies neurologiques :

Toutes infections maternelles					
	nb études	n nouveau-nés	LA positif	LA negatif	Risque relatif
Formes sévères à la naissance	7	797	22.0% (95% CI, 11.0–38.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–1.0%)	0.03 (95% CI, 0.01–0.10)
Formes sévères sur l'ensemble du suivi des enfants	6	694	14.0% (95% CI, 7.0–25.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–1.0%)	0.04 (95% CI, 0.01–0.14)
Interruptions médicales de grossesse	6	732	0.0% (95% CI, 0.0–2.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–2.0%)	0.03 (95% CI, 0.01–0.08)
Primo infections maternelles					
Formes sévères à la naissance	6 526		19.0% (95% CI, 14.0–26.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–1.0%)	0.07 (95% CI, 0.02–0.24)
Formes sévères sur l'ensemble du suivi des enfants	7 599		16.0% (95% CI, 8.0–29.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–1.0%)	0.05 (95% CI, 0.02–0.16)
Interruptions médicales de grossesse	6 531		16.0% (95% CI, 7.0–32.0%)	0.0% (95% CI, 0.0–2.0%)	0.05 (95% CI, 0.02–0.15)



**Probable passage retardé du virus au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre**

**ECCI : Rassurer les femmes si la PCR est négative (Grade A)**

# Recommendations ECCI 2024

## Recommendation

We recommend advising women on hygienic measures prior to pregnancy (or as soon as possible once pregnant) especially those known CMV seronegative. Grade B

We recommend implementing strategies to improve the education of women of childbearing age. Grade C

We recommend improving knowledge among healthcare professionals caring for pregnant women/childbearing age women. Grade B

We recommend an EU uniform policy for prevention of primary CMV infection in pregnancy. Grade D

We recommend that women with equivocal CMV IgG results should be considered as seronegative. Grade D

We recommend to perform CMV serology in the first trimester of pregnancy as early as possible followed in seronegative women by a retest every 4 weeks until 14-16 weeks. CMV serology is not recommended in pregnant women beyond 16 weeks except in cases with ultrasound CMV compatible symptoms Grade A

Consideration depending on local CMV epidemiology should be given to CMV serology universal screening in the first trimester in women with unknown CMV serostatus or known as seronegative. Grade D

We recommend to use IgG and IgM testing to diagnose a maternal primary infection. Grade B

We recommend using IgG avidity testing to exclude a recent (less than 90 days) maternal primary infection in cases with positive IgM and positive IgG. Grade B

We recommend using a second avidity test for sera with positive IgM, positive IgG and intermediate IgG avidity value. Grade D

We do not recommend testing for CMV PCR in blood or in urine since it is not helpful for dating maternal primary infection in women with positive IgG and IgM. Grade B

In cases with an isolated positive IgM, a CMV PCR test in whole blood may exclude if negative or confirm if positive an ongoing primary infection. Grade D

We do not recommend testing CMV serology or CMV PCR in blood or urine in women known to be seropositive before pregnancy. Grade B

Table 1: Recommendations on primary prevention, awareness and diagnosis of maternal infection.

## Recommendation

We recommend the administration of oral valacyclovir at a dose of 8 g/day in cases with maternal primary infection in the periconceptional period or the first trimester of pregnancy, as early as possible after the diagnosis and until the result of the CMV PCR in amniocentesis. Grade A

We recommend the dose regimen of 2 g 4 times per day to minimize the risk of renal side effects. Grade D

We recommend against the administration of hyperimmune globulin, at doses of 100 IU/kg every 4 weeks, in pregnant women with primary CMV infection. Grade A

Administration of hyperimmune globulin at dose of 200 IU/kg every 2 weeks, in women with very recent primary CMV infection in the first trimester may be considered. Grade C

We recommend performing CMV PCR in amniotic fluid collected from 17 + 0 weeks gestation for the diagnosis of fetal CMV infection, provided that maternal infection occurred at least 8 weeks earlier. Grade B

Fetal ultrasound assessment and MRI assessment in the third trimester is recommended in infected fetuses, as it can provide information regarding the presence of CMV associated findings which will provide prognostic information. Grade A

In women with confirmed fetal infection, fetal treatment with valacyclovir 8 g/day may be considered after discussion with an expert team. Grade C

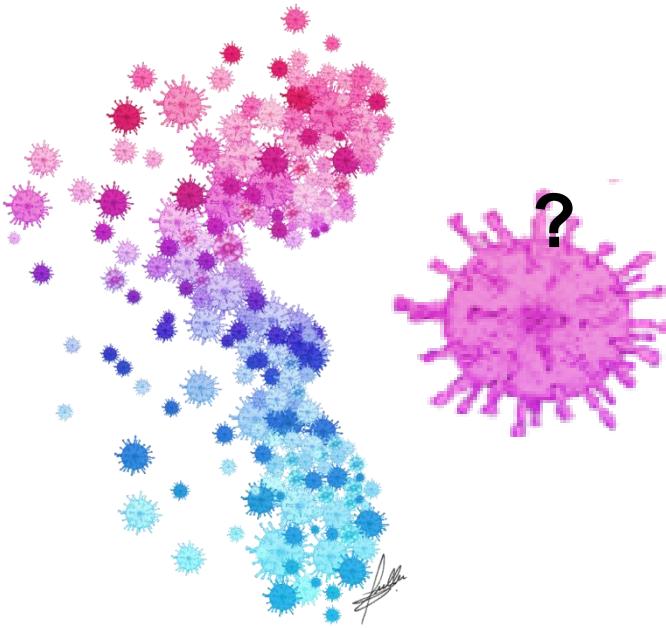
We recommend reassurance in women with negative CMV PCR in amniotic fluid since late fetal infection (after the amniocentesis) is not associated with long term sequelae. Grade A

Table 2: Recommendations on secondary prevention, diagnosis of fetal infection and follow-up of infected fetuses.

# Chasse aux fake news: le dépistage systématique augmente le risque d'interruption thérapeutique de grossesse

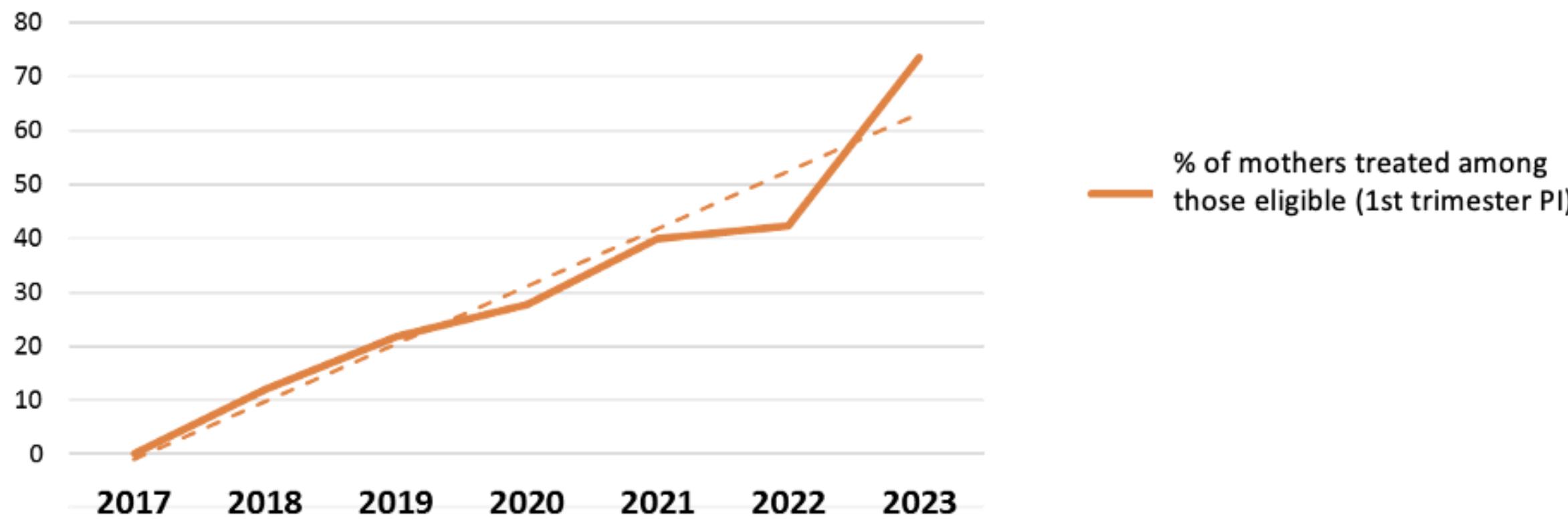
Retour sur les pratiques en France avec les données du CNR et sur la vie réelle en Italie

# Etude en vie réelle sur 794 cas déclarés au CNR HERPESVIRUS depuis 2017

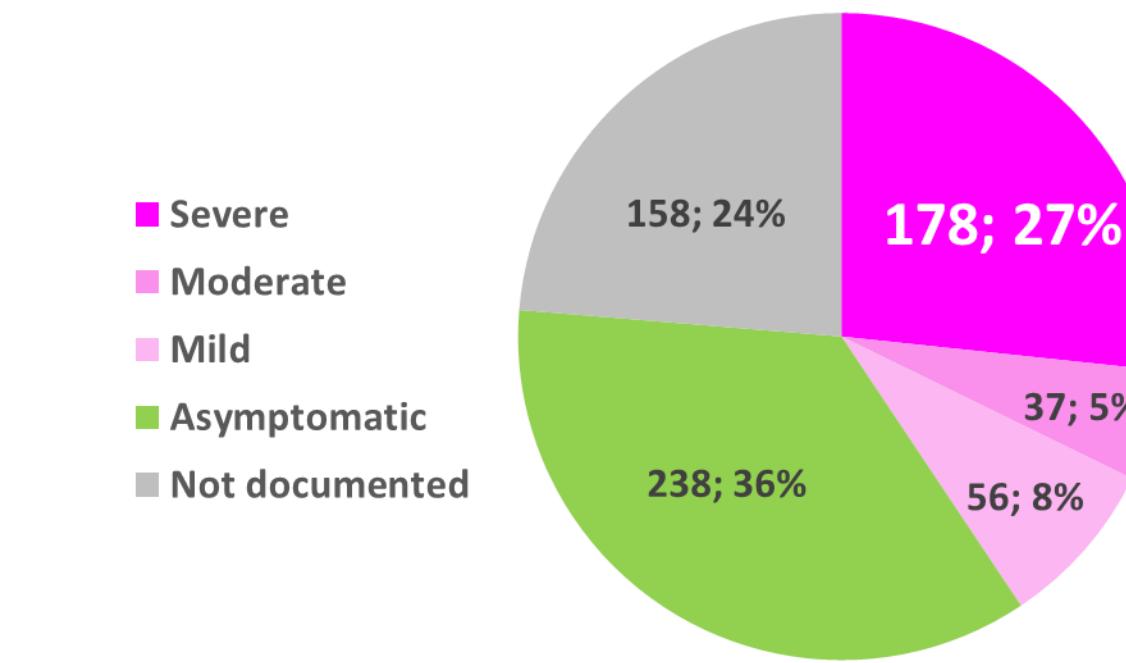


Augmentation significative dépistage systématique avant/après 2020 : 22% vs 40%; p=0,03  
Actuellement 15 centres en France proposent un dépistage et un suivi de l'infection congénitale à la première consultation prénatale

Déclaration préférentielle des cas graves:  
Transmission materno-foetale : 79,3% (180/227) en cas de PI périconceptionnelle ou au 1er T  
Symptomatiques : 64% vs 36% asymptomatiques si PI périconceptionnelle/1er T (p=0,01)



## ○ Symptômes chez les foetus et à la naissance



- Augmentation significative de la proportion des femmes enceintes éligibles au traitement et traitées: 0% en 2017 à 74% en 2023 (p=0,0007)

195 cas sévères à la naissance sur 794 (24.5%)(Rawlinson et al. classification (3)).

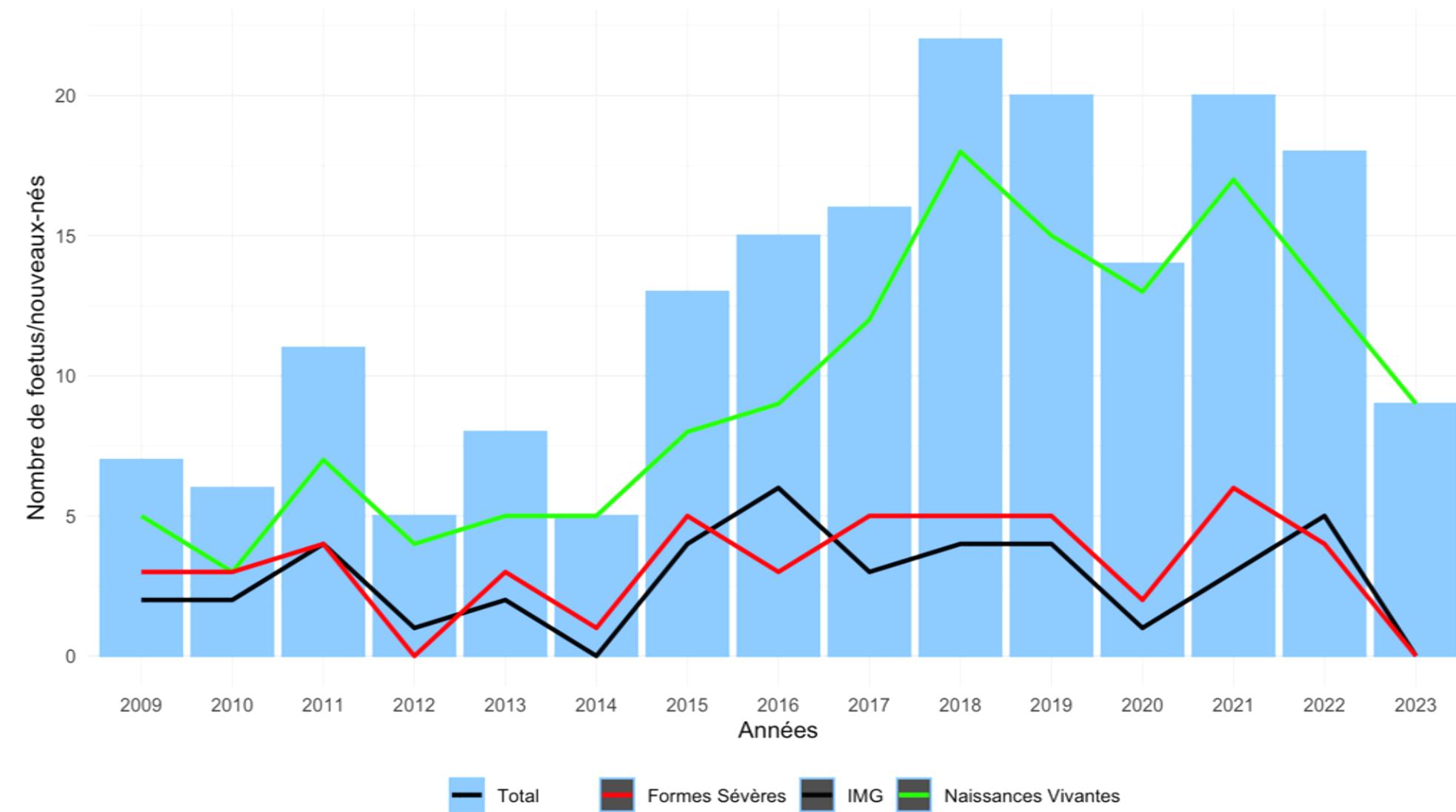
Pourcentage stable depuis 2017

- Prévention par VACV : augmentation significative entre 2017-2020 et 2021-2023 (10,8 % vs 32,3%; p<0,0001)

(Coste-Mazeau et al. data du CNR, en cours de rédaction)

# Dépister au premier trimestre et traiter = IMG ?

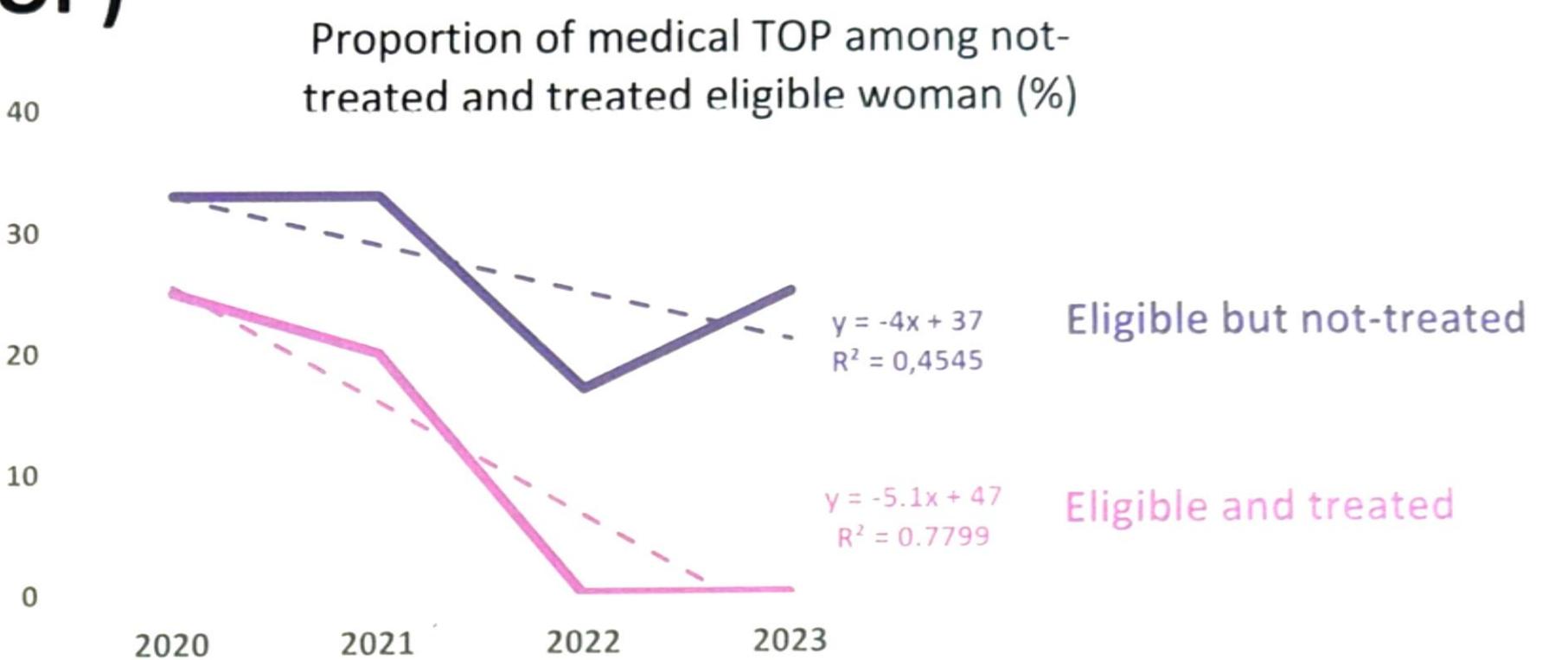
## Données Necker



Dépister diagnostiquer et traiter diminue les IMG et augmente les naissances vivantes

## Données CNR (sans Necker – Paul Brousse)

### Evolution of medical termination of pregnancy (TOP)



+ d'IMG avant 2020 qu'après (25%) vs (10%);  $p=0,03$   
22,1% pas de traitement (21/95) vs 8% avec traitement (6/75),  $p=0,05$

(Coste-Mazeau et al. data du CNR, en cours de rédaction)

## Treatment with valacyclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: real-life data from Italy (*MEGAL-ITALI study*)

10 centers - 447 pregnant women with **primary CMV infection**

acquired within 24w of pregnancy

205 treated with valacyclovir 8g/day (VCV group)

242 untreated (no-VCV group)



**61%** reduction of CMV-DNA positive amniocentesis

in VCV group vs no-VCV group



**83%** reduction of symptomatic congenital CMV infection at birth

in VCV group vs no-VCV group



**64%** reduction of Voluntary Termination of Pregnancy

in VCV group vs no-VCV group

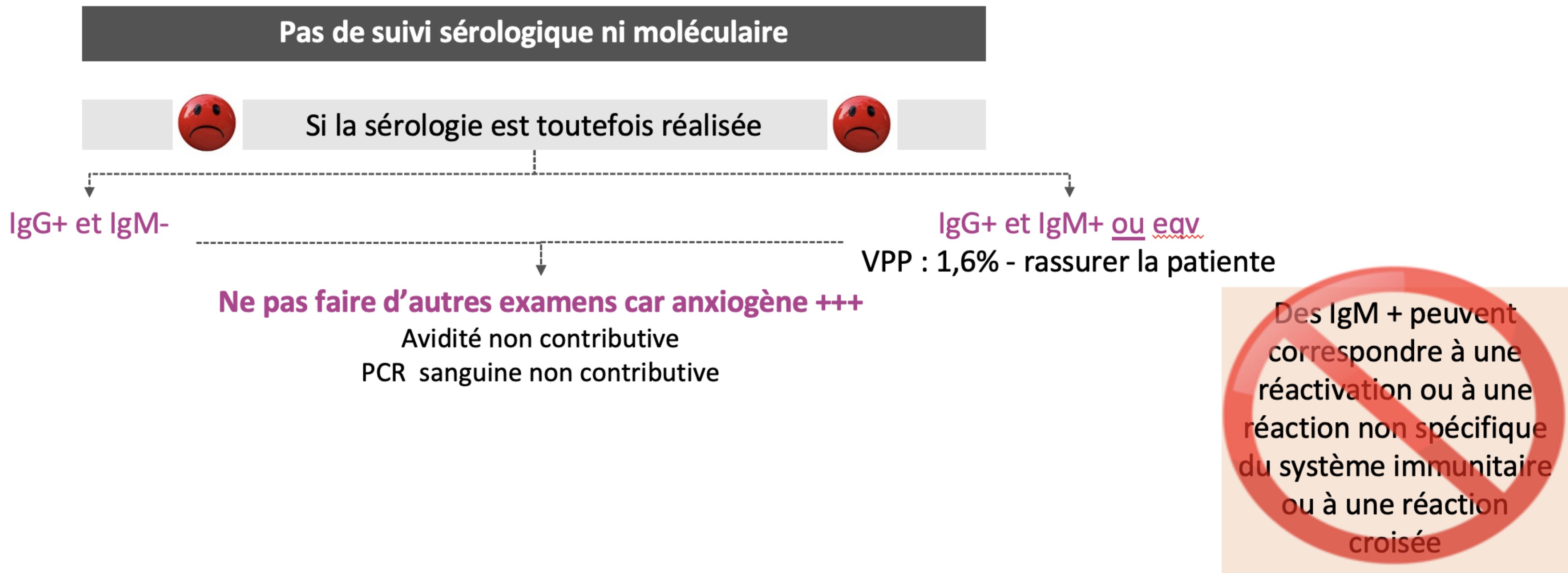


# Propositions d'algorithme commun CNR/GRIG pour un dépistage simplifié

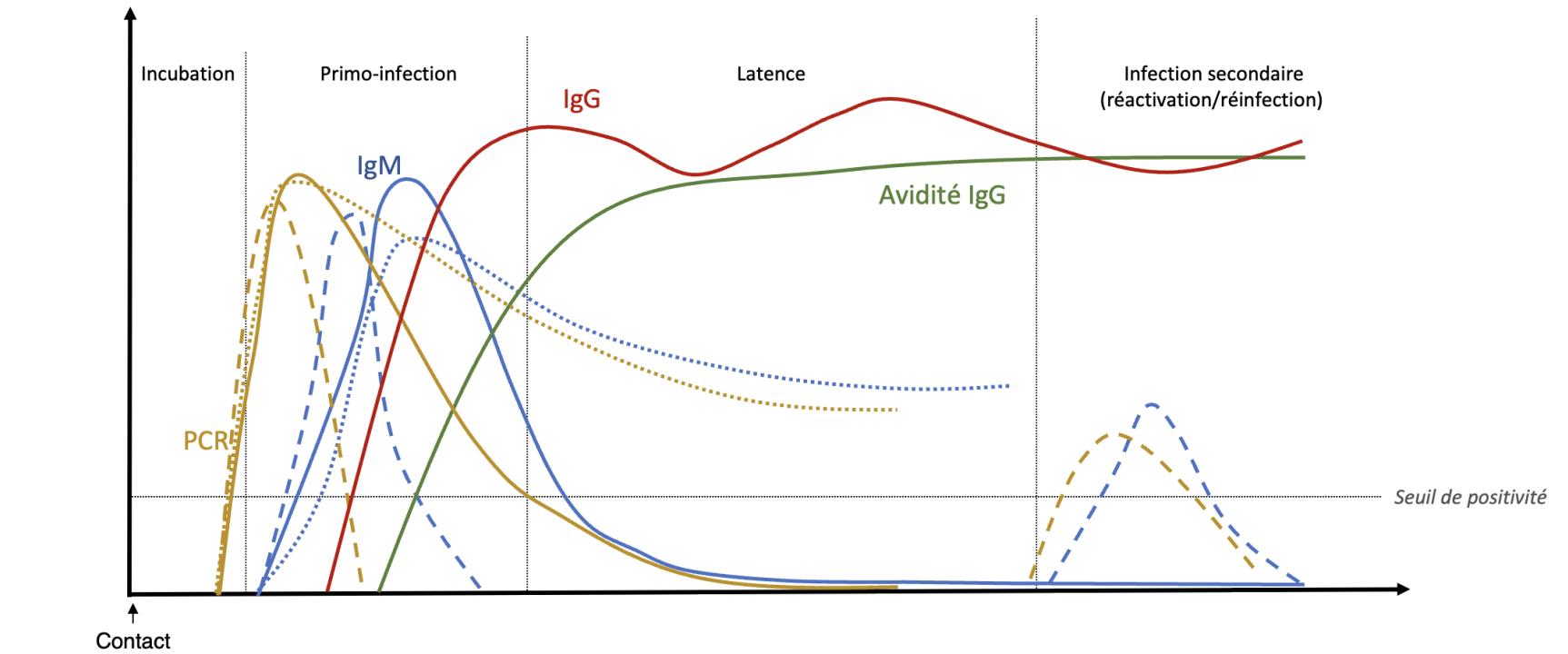
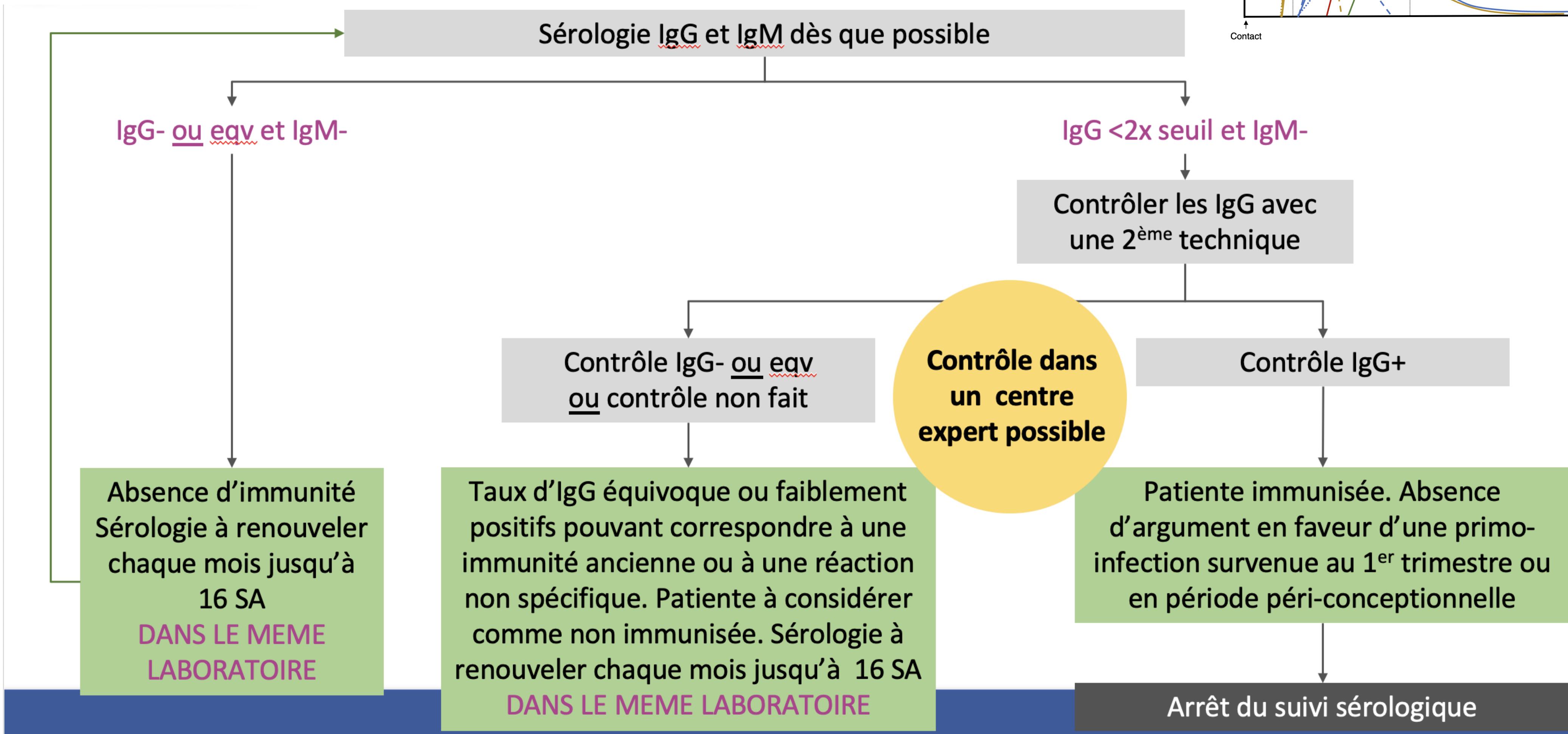
Fiabilité des tests IgG sensibilité et spécificité >99% et IgM CMV? (variations selon les trousse) et de l'avidité des IgG pour porter le diagnostic de primo infection et traiter dans les délais.

**Selon les recommandations de l'ECCL: la PCR dans le sang périphérique ne doit plus être utilisée que pour confirmer une primo infection avant l'apparition des IgG**

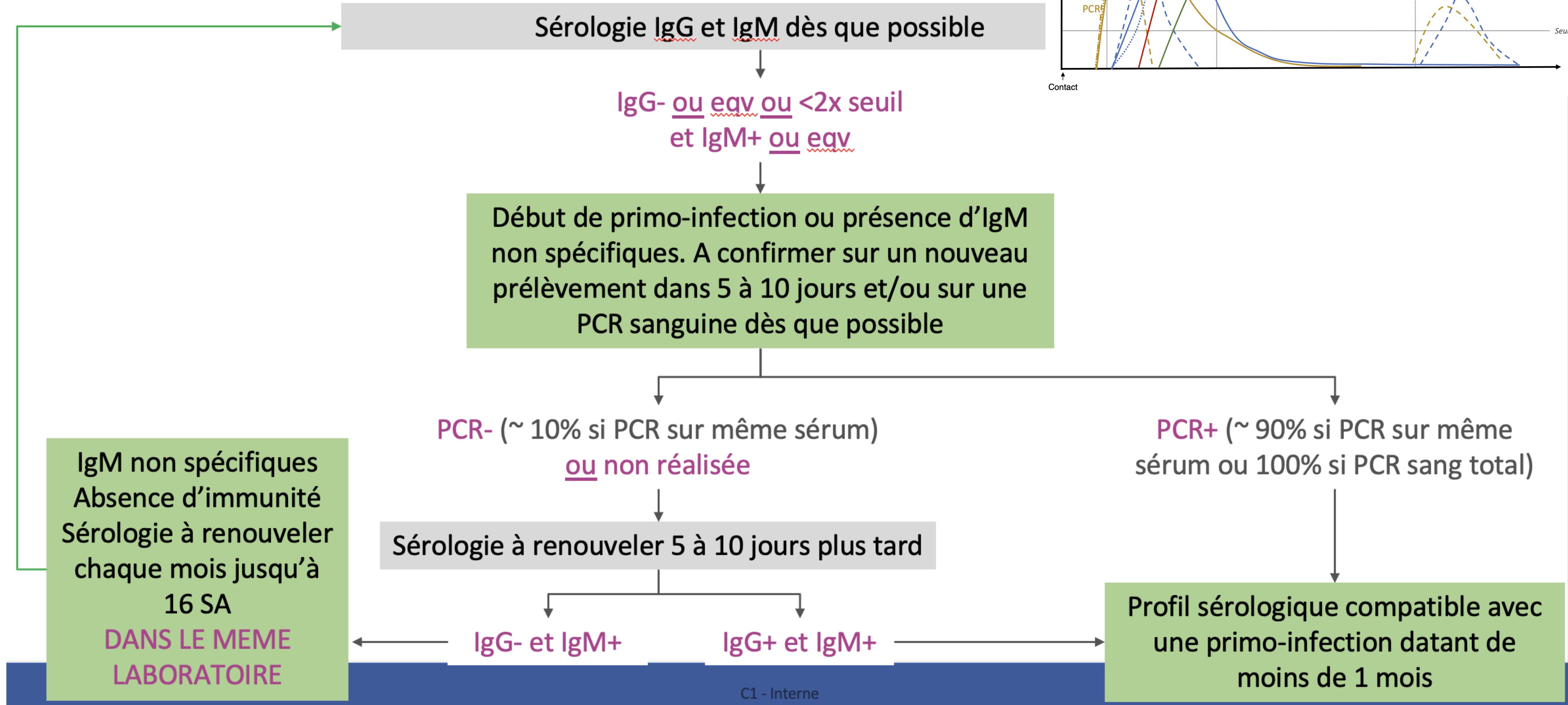
# Femme connue séropositive ou >16SA



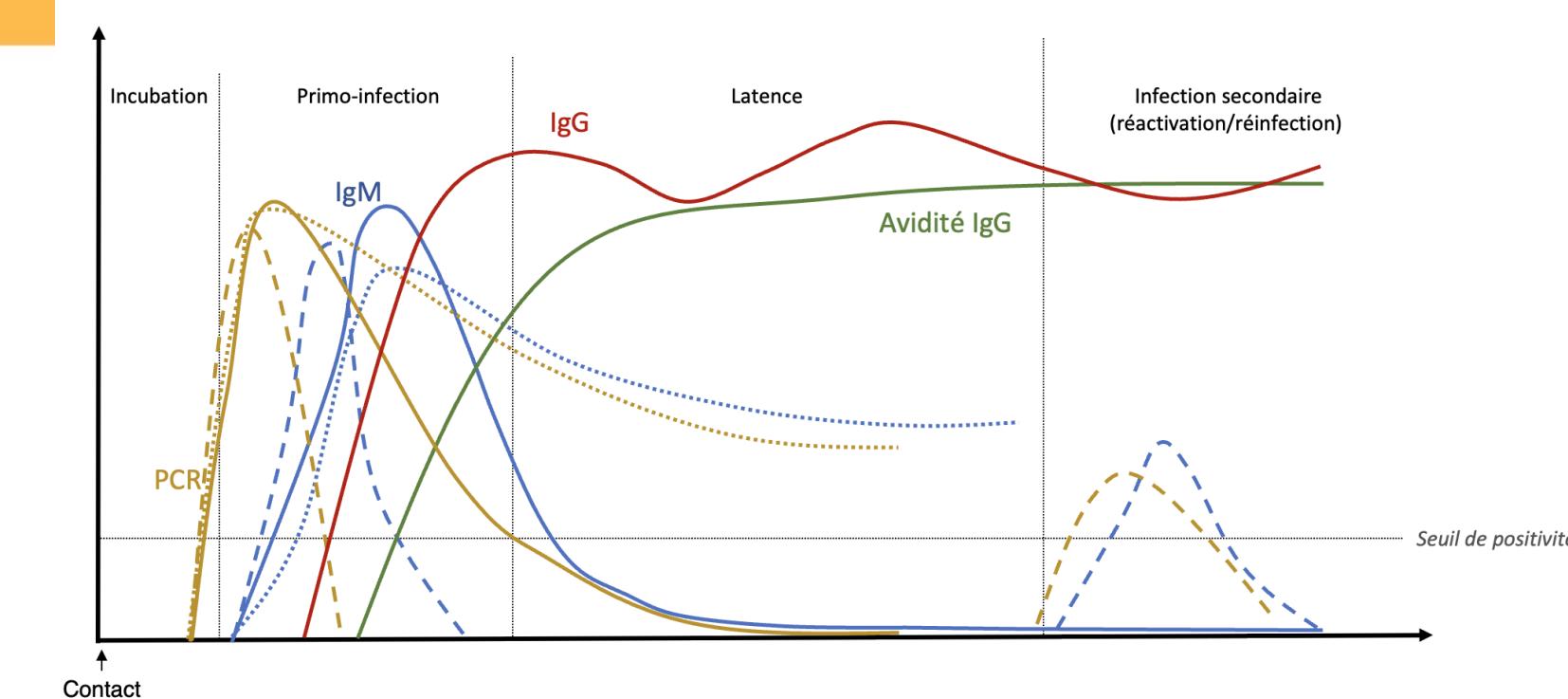
# Statut inconnu <16SA



# Statut inconnu et <16SA



# Statut inconnu et <16SA



## Sérologie IgG et IgM dès que possible

IgG+ et  $> 2 \times$  seuil  
et IgM-

Pati<sup>ente</sup>ne immunisée.  
Absence d'argument en  
faveur d'une primo-  
infection survenue au 1er  
trimestre ou en période  
péri-conceptionnelle

Arrêt du suivi sérologique

IgG+ et  $> 2 \times$  seuil  
et IgM+ ou eav  
=> Avidité des IgG

$\sim 15\%$  —  $\sim 85\%$  —

Avidité élevée

Avidité  
intermédiaire

Contrôle dans un  
centre expert sans  
délai

Avidité faible

Profil sérologique compatible  
avec une primo-infection datant  
de 1 à 3 mois  
(datation possible dans un  
centre expert)

Pati<sup>ente</sup>ne immunisée. Absence  
d'argument en faveur d'une  
primo-infection survenue au  
1er trimestre ou en période  
péri-conceptionnelle

Arrêt du suivi sérologique

# Recommendations ECCI 2024

## Recommendation

We recommend advising women on hygienic measures prior to pregnancy (or as soon as possible once pregnant) especially those known CMV seronegative. Grade B

We recommend implementing strategies to improve the education of women of childbearing age. Grade C

We recommend improving knowledge among healthcare professionals caring for pregnant women/childbearing age women. Grade B

We recommend an EU uniform policy for prevention of primary CMV infection in pregnancy. Grade D

We recommend that women with equivocal CMV IgG results should be considered as seronegative. Grade D

We recommend to perform CMV serology in the first trimester of pregnancy as early as possible followed in seronegative women by a retest every 4 weeks until 14-16 weeks. CMV serology is not recommended in pregnant women beyond 16 weeks except in cases with ultrasound CMV compatible symptoms Grade A

Consideration depending on local CMV epidemiology should be given to CMV serology universal screening in the first trimester in women with unknown CMV serostatus or known as seronegative. Grade D

We recommend to use IgG and IgM testing to diagnose a maternal primary infection. Grade B

We recommend using IgG avidity testing to exclude a recent (less than 90 days) maternal primary infection in cases with positive IgM and positive IgG. Grade B

We recommend using a second avidity test for sera with positive IgM, positive IgG and intermediate IgG avidity value. Grade D

We do not recommend testing for CMV PCR in blood or in urine since it is not helpful for dating maternal primary infection in women with positive IgG and IgM. Grade B

In cases with an isolated positive IgM, a CMV PCR test in whole blood may exclude if negative or confirm if positive an ongoing primary infection. Grade D

We do not recommend testing CMV serology or CMV PCR in blood or urine in women known to be seropositive before pregnancy. Grade B

Table 1: Recommendations on primary prevention, awareness and diagnosis of maternal infection.

We recommend the administration of oral valacyclovir at a dose of 8 g/day in cases with maternal primary infection in the periconceptional period or the first trimester of pregnancy, as early as possible after the diagnosis and until the result of the CMV PCR in amniocentesis. Grade A

We recommend the dose regimen of 2 g 4 times per day to minimize the risk of renal side effects. Grade D

We recommend against the administration of hyperimmune globulin, at doses of 100 IU/kg every 4 weeks, in pregnant women with primary CMV infection. Grade A

Administration of hyperimmune globulin at dose of 200 IU/kg every 2 weeks, in women with very recent primary CMV infection in the first trimester may be considered. Grade C

We recommend performing CMV PCR in amniotic fluid collected from 17 + 0 weeks gestation for the diagnosis of fetal CMV infection, provided that maternal infection occurred at least 8 weeks earlier. Grade B

Fetal ultrasound assessment and MRI assessment in the third trimester is recommended in infected fetuses, as it can provide information regarding the presence of CMV associated findings which will provide prognostic information. Grade A

In women with confirmed fetal infection, fetal treatment with valacyclovir 8 g/day may be considered after discussion with an expert team. Grade C

We recommend reassurance in women with negative CMV PCR in amniotic fluid since late fetal infection (after the amniocentesis) is not associated with long term sequelae. Grade A

Table 2: Recommendations on secondary prevention, diagnosis of fetal infection and follow-up of infected fetuses.

# Conclusion : Mieux vaut prévenir que guérir

- **Echec des recommandations antérieures**

Le nombre d'infections présentées aux CPDPN ne diminue pas (données ABG et DB CNR) Mais depuis 2020 le nombre de centres qui dépistent augmente et le nombre d'IMG diminue alors que le nombre d'enfants avec séquelles tend à diminuer également, en parallèle de l'augmentation des traitements

Encore trop de femmes faisant des PI du 1<sup>er</sup> trimestre qui ne sont pas traitées

Les conseils de prévention et les modes de transmission ne sont pas beaucoup mieux connus qu'en 2019 => Echec des recommandations

En pratique c'est au cours du dépistage que l'information est la mieux diffusée

- **Dépister le plus tôt possible et uniquement au premier trimestre pour prévenir les séquelles**

Un traitement est disponible pour la prévention secondaire.

Son efficacité est prouvée pour les primo infections du premier trimestre uniquement.

Il n'est pas responsable de toxicité chez la femme enceinte et à ce jour les enfants traités in utero ne présentent pas de séquelles ni de complications à un an de suivi post natal (leruez-Ville 2016 et étude CymeVal )

- **Des algorithmes décisionnels simplifiés et clairs sont proposés par le CNR et le GRIG**

pour limiter le coût la charge de travail des équipes et l'anxiété.

- **Finalement le dépistage du CMV ne sera pas plus compliqué que celui de la rubéole, mais avec le bénéfice d'un traitement possible.**

- **Et la prise en charge des infections fœtales ne sera pas modifiée par le dépistage.**

MERCREDI 14  
& JEUDI 15 MAI  
2025

Je remercie mes collègues du CNR Herpesvirus  
Elodie Ribot, Perrine Coste-Mazeau (Limoges)  
Marianne Leruez, Yves Ville (Necker), et du GRIG  
notamment Christelle Vauloup-Fellous pour leur  
aide dans la préparation de ce diaporama