

BIO MED



LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

MERCREDI 14
& JEUDI 15 MAI
2025

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

Sophie Alain
CNR des Herpesvirus



- **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% dans les premières années de vie
- Limitées aux infections du premier trimestre

Mise en place du dépistage au 1^{er} 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^{er}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, les femmes ne s'en protègent pas et ne demandent pas de diagnostic et de prise en charge du fœtus.

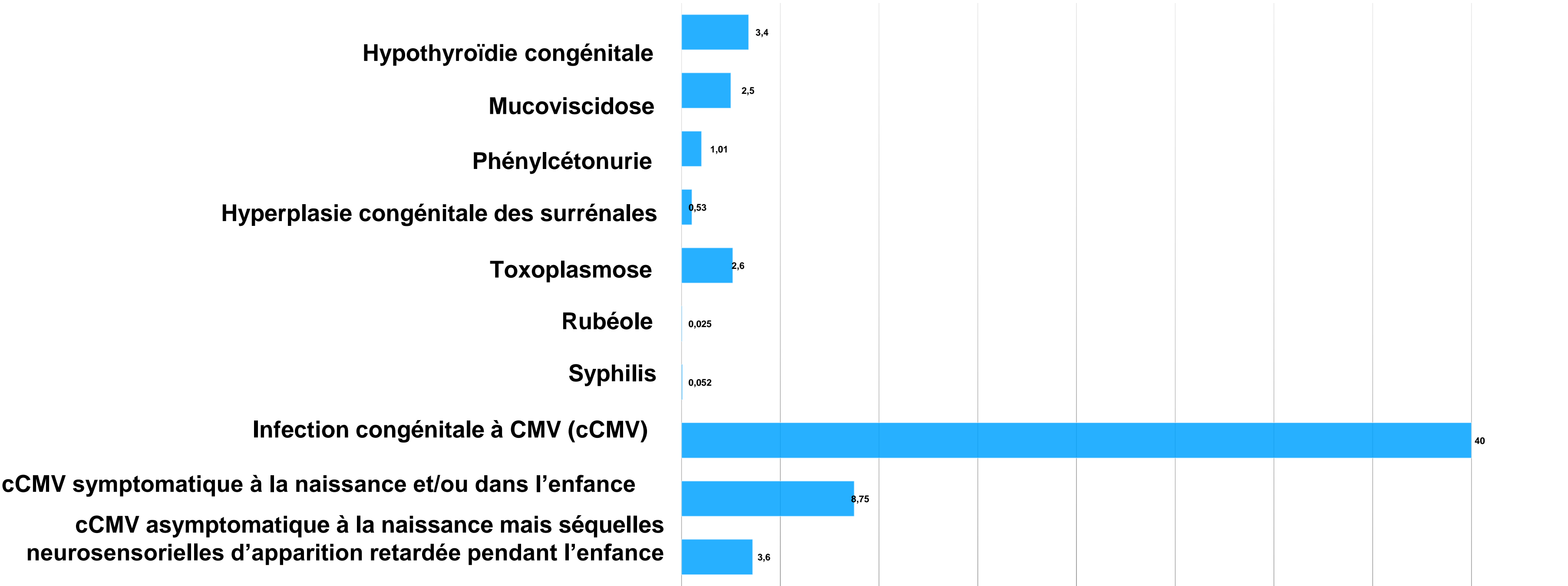
Le dépistage est encore limité mais en augmentation

=> 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 (ECCI)

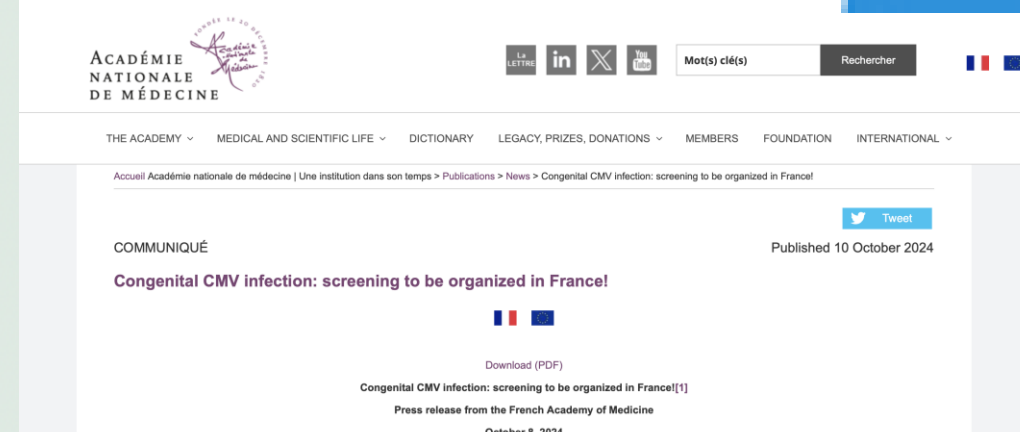
Marianne Lervuez-Ville,^{a,b,u,*} Christos Chatzakis,^{c,d,j} Daniele Lillen,^{e,w} Daniel Blazquez-Gamero,^{f,w} Ana Alarcon,^g Nicolas Bourgon,^c Ina Foulon,^h Jacques Fourgeaud,^{a,b} Anna Gonce,ⁱ Christine E. Jones,^j Paul Klapper,^k André Krom,^l Tiziana Lazzarotto,^{m,n} Hermione Lyall,^o Paulo Paikao,^p Vassiliki Papaevangelou,^q Elisabeth Puchhammer,^r George Sourvinos,^s Pamela Vallely,^k Yves Ville,^{a,c,w} and Ann Vossen^{t,w}

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) fœtal.

L'infection à CMV est souvent asymptomatique ou sans gravité mais peut entraîner une infection grave lorsqu'elle est acquise *in utero*; le fœtus infecté peut avoir des séquelles graves de l'infection. Cette situation est rare et concerne, en France, 1 à 2 pour 10 000 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

Current evidence gaps to support systematic cytomegalovirus screening in pregnancy

Agence Billette de Villeneuve,¹ Anne Lison,^{2,3} Eric Billard,⁴ Philippe Darville,⁵ Karine Goussard,⁶ Virginie Hadley des Fossantes,⁷ Philippe Mouton,⁸ Bertrand Pons,⁹ Bruno Ponselle,¹⁰ Matthieu Roux,¹¹ and Louis Rachid Sabat¹²

¹Haut Conseil de Santé Publique, Paris F-75005, France
²Unité de santé publique-CMIS 1039 INSERM, Université de Lorraine, Nancy, France
³Service de Maladies Infectieuses, CHU de Nancy, Nancy 54000, France
⁴Service de Gynécologie-obstétrique, CHU de Montpellier, Montpellier 34000, France
⁵Department of Clinical Research and Innovation (DRICI), Clinical Research Unit Methodological Support Network (COSAR), University Hospital, Dijon, France
⁶Urgences Enfants, CHU Nord, Chemin des Bourrelly, Marseille 13005, France
⁷INSERM (Unité des Nouvelles Études en Santé Publique), Rennes 35000, France
⁸Service des agents infectieux et d'hygiène - Hôpital Nord - Centre hospitalier universitaire (CHU) de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France
⁹Service des Maladies Infectieuses et Hépatites Médicales, CHU Rennes, Rennes Cedex 35033, France
¹⁰Unité Bordeaux, INSERM, CHU, Centre INSERM 12125, Bordeaux Population Health, Bordeaux F-33000, France
¹¹Unité Rennes, INSERM, CHU, Centre INSERM 12125, Bordeaux Population Health, Bordeaux F-33000, France
¹²Groupement des universités et agents pathogènes (GUAAP) - Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI) - Université Claude-Bernard-Lyon 1 - Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U1113 - Unité mixte de Recherche 1308 - Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) - École Normale Supérieure de Lyon - Université Jean-Monnet de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France
¹³INSERM, INSERM, Centre INSERM 12125, Bordeaux Population Health, Bordeaux F-33000, France

Summary
The benefits of screening for cytomegalovirus (CMV) infection during pregnancy remains a topic of debate. To date, no randomized trial has compared the impact of screening versus routine management on the prevention of severe sequelae in newborns. Furthermore, it is unclear what actions can be taken in case of a positive screening given that there is limited evidence of effective interventions as no treatment showed significant effect on the frequency of congenital cytomegalovirus infections and, as an additional challenge, the window for effective treatment initiation after maternal infection is narrow, estimated to be as short as five weeks. Universal screening of all pregnant women could

Viewpoint



medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2024.10.08.24264100>; this version posted October 8, 2024. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted medRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under a CC-BY 4.0 International license.

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 role des professionnels de santé et du dépistage ressort clairement

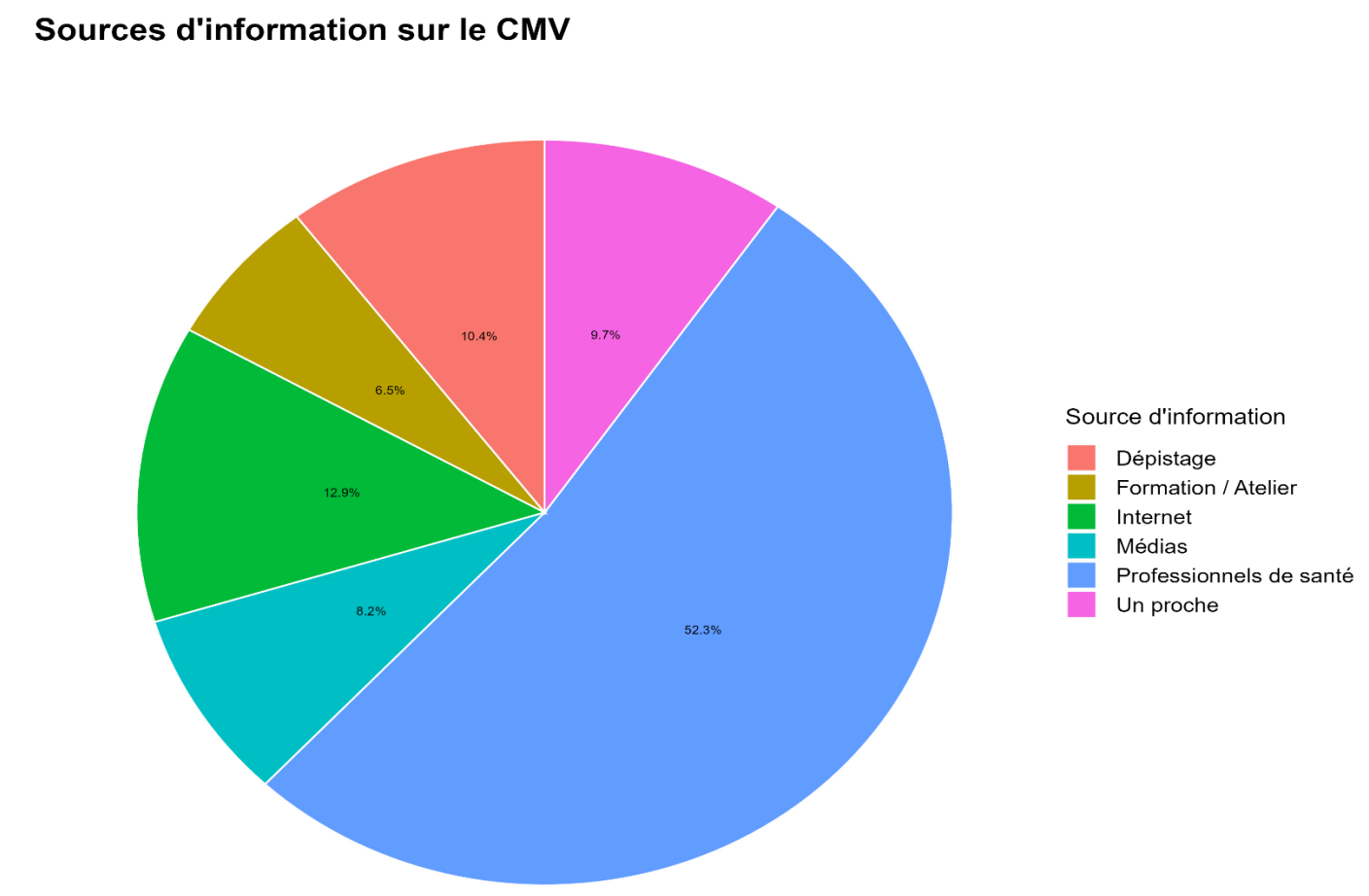
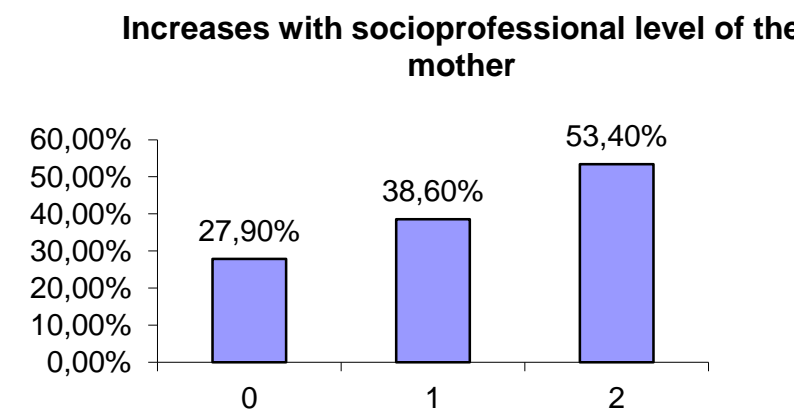
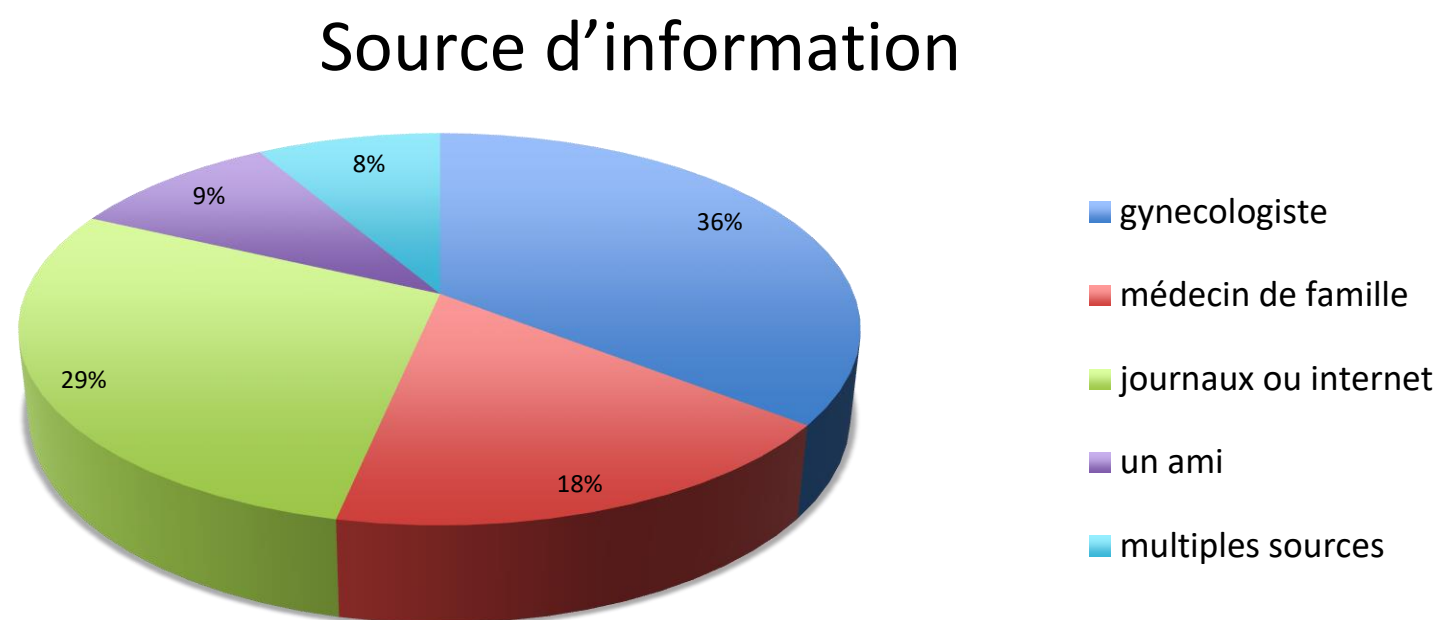
- en 2018
91% des professionnels de santé connaissaient mal les modes de transmission du CMV
Les conseils de prévention augmentent avec la connaissance
(Cordier et al., J clin Virol 2019)

- 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

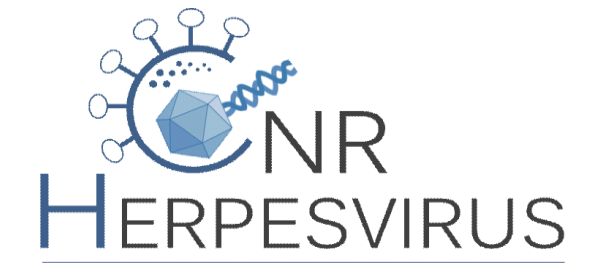
la plupart en ont entendu parler par le biais des professionnels de santé
La connaissance globale sur le CMV augmente avec le dépistage
(p-value = 0.01251(p>0,05).



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



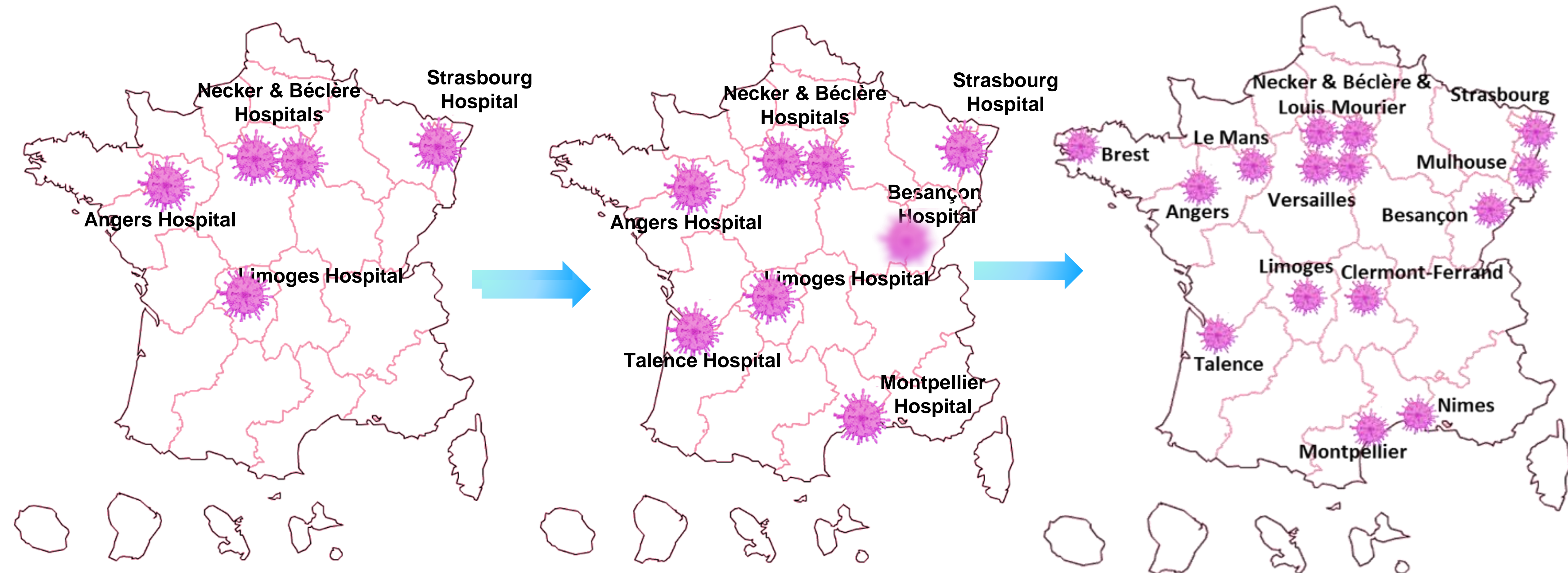
Accompagné par la mise en place de RCP (GRIG et Necker) et de conseils par le CNR



2021

2022

2023



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

Mesures d'hygiène

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

Dépistage au 1^{er} trimestre de grossesse Et suivi des femmes séronégatives

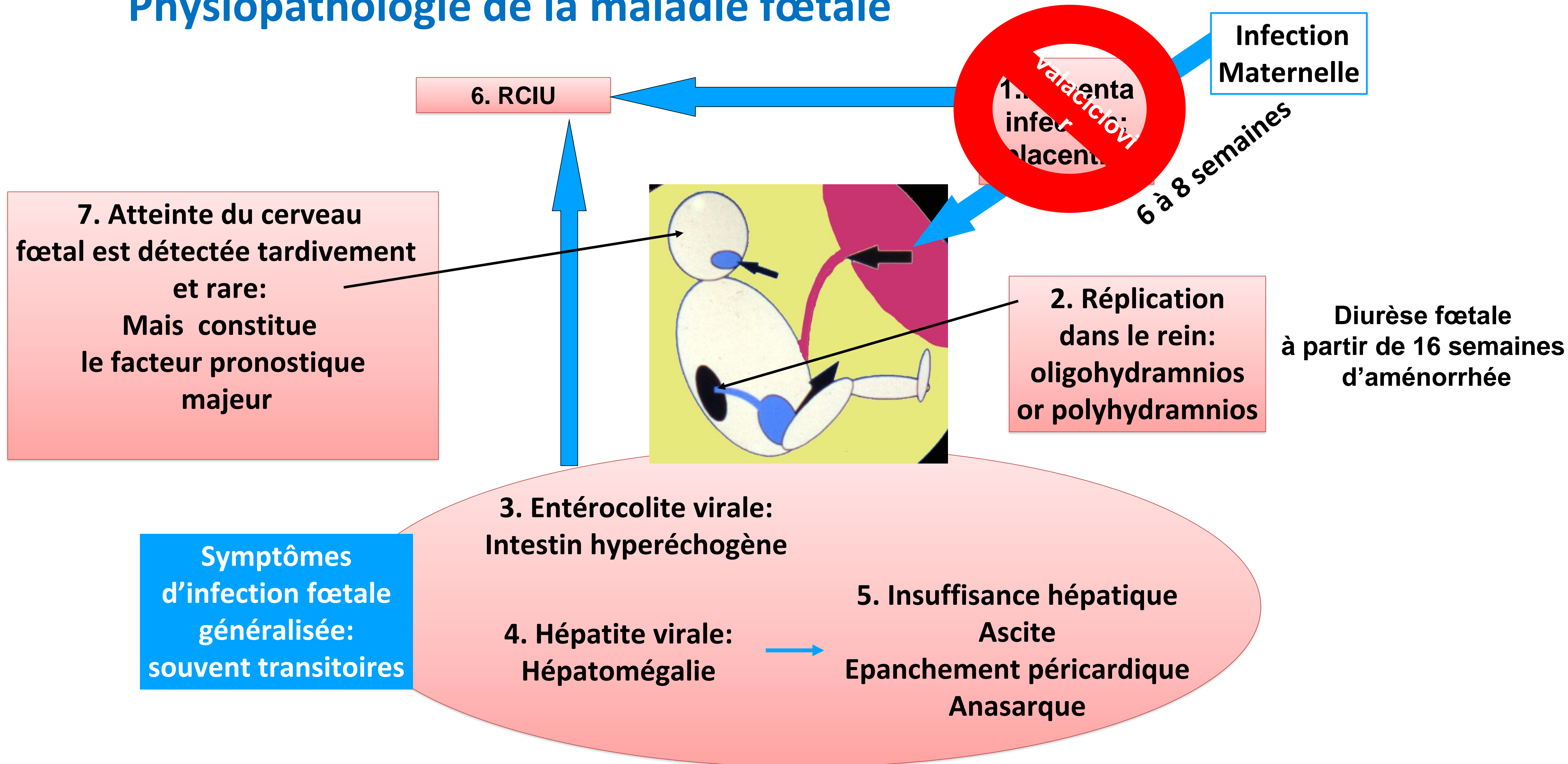
- We recommend that women with equivocal CMV IgG results should be considered as seronegative. Grade D
- We recommend to perform CMV serology in the first trimester of pregnancy as early as possible followed in seronegative women by a retest every 4 weeks until 14-16 weeks. CMV serology is not recommended 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 se 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 ^a

0,19% (18/9661) en Italie ^b

0,29 (3/1006) en France ^c

^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

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 ^[a]	11% (19/176)	10% (13/124)
Foulon I, et al. 2008 ^[b]	15% (4/26)	7% (1/14)
Puhkka L, et al. 2022 ^[c]	13% (2/16)*	20% (3/15)
Fourgeaud et al , et al., 2024 ^[d]	12% (2/16)	18% (3/16)
TOTAL	12% (27/234)	12% (20/169)

^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

1247 femmes séropositives

21 femmes
**PCR CMV
positive
sang total
T1**

NNx testés 1006

3 NNx infectés

68 femmes
**PCR CMV
positive
urine
T1**

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

Leruez-Ville, Cymeimmune, données personnelles

250 femmes séropositives
avec infection non primaire

7 NNx infectés

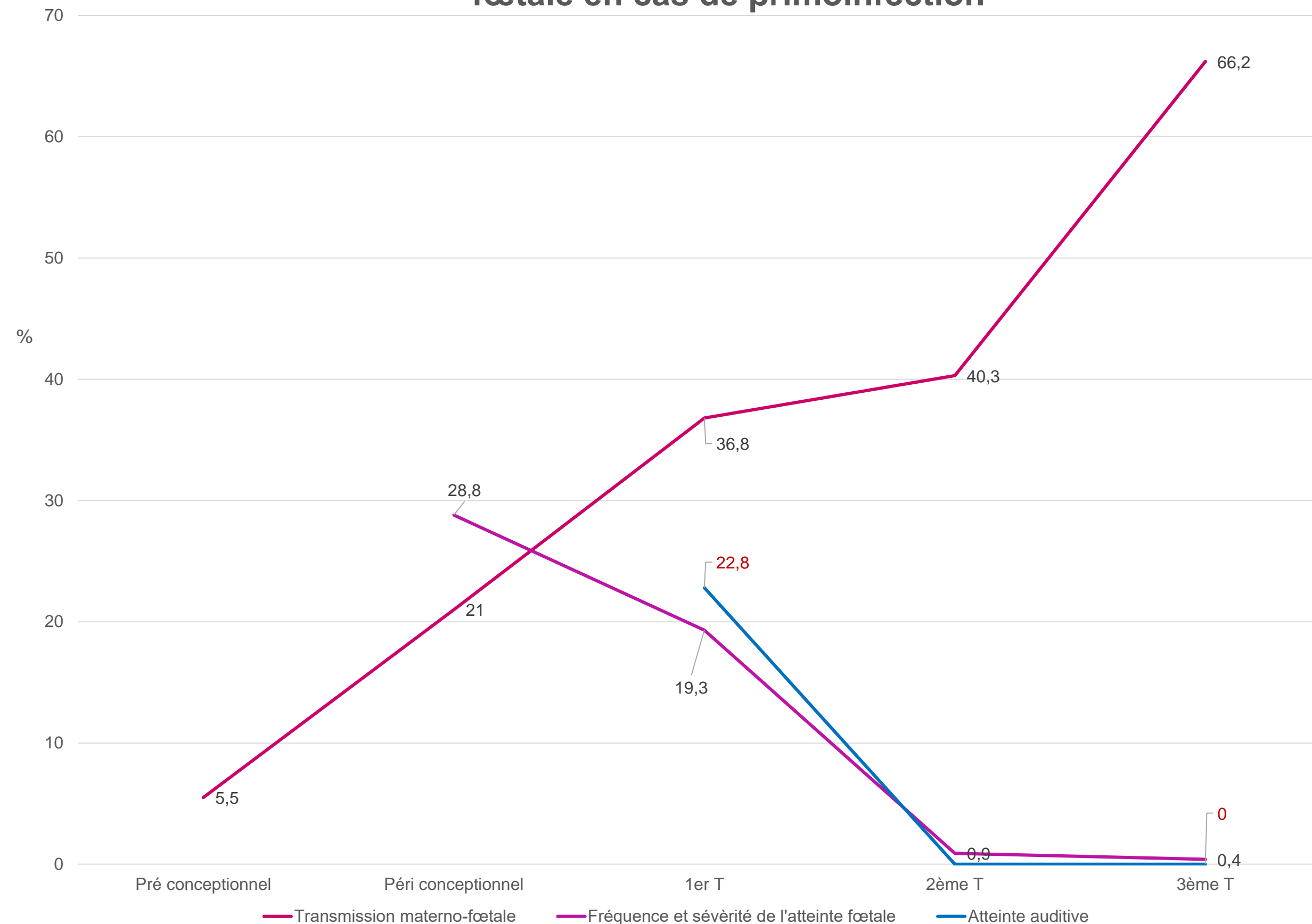
Femmes IgM positives+ avidité
élevée
ET
**PCR CMV positive
sang total ou salive ou urine**

Taux transmission
3,4%

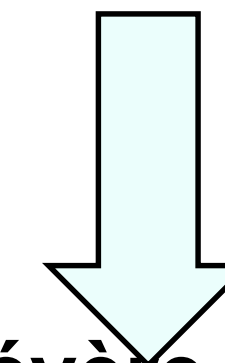
Simonazzi G, Fetal Diagn Ther, 2018

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

Transmission maternofoetale, fréquence et sévérité de l'atteinte foétale en cas de primo-infection



Aucune séquelle chez 260 enfants nés de mère ayant fait une primo-infection pendant la grossesse après le 1^{er} trimestre.



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

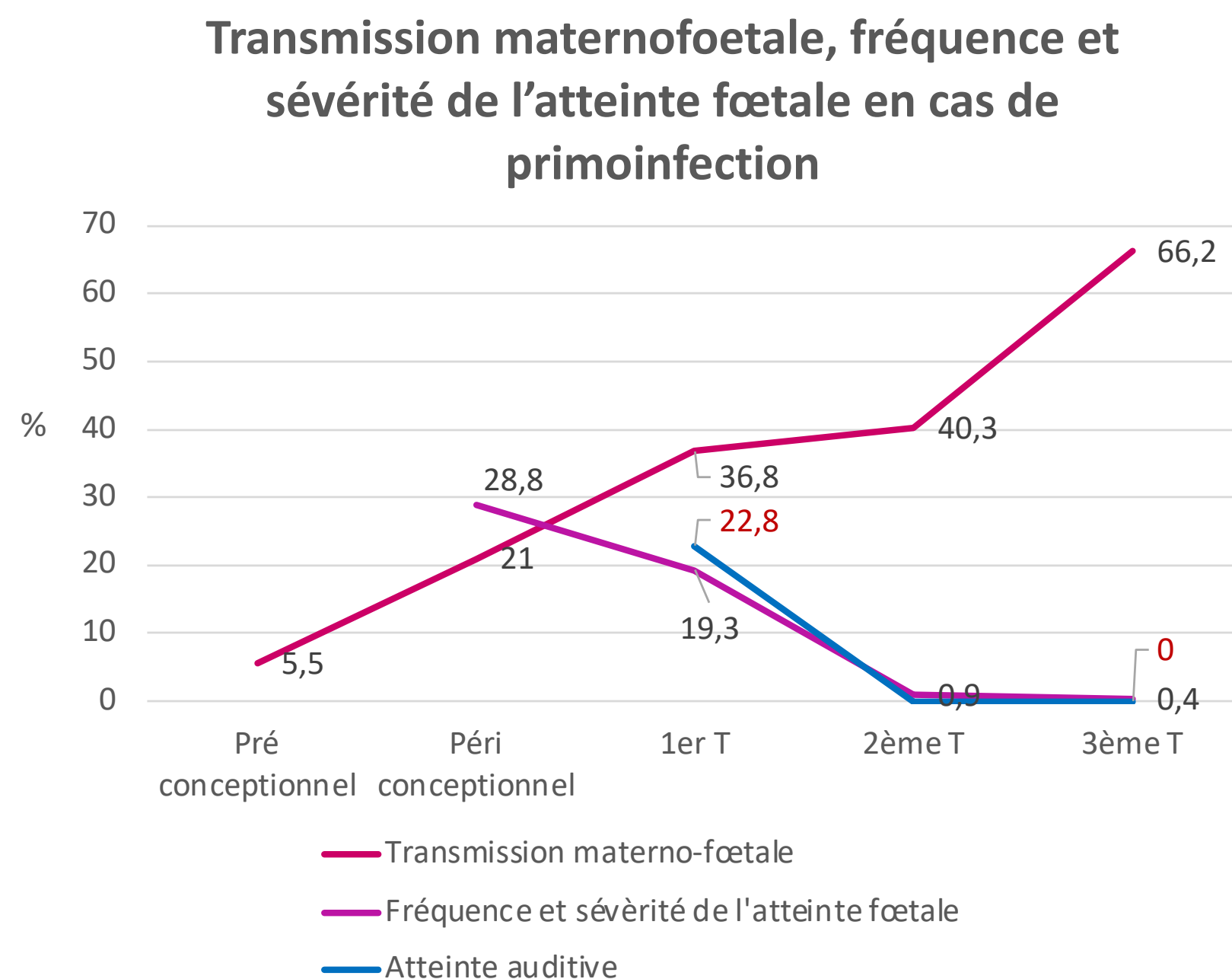
Les transmissions retardées au 2eme trimestre (amniocentèse négatives et diagnostic néonatal positif) ne sont pas associées à des séquelles graves

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



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.

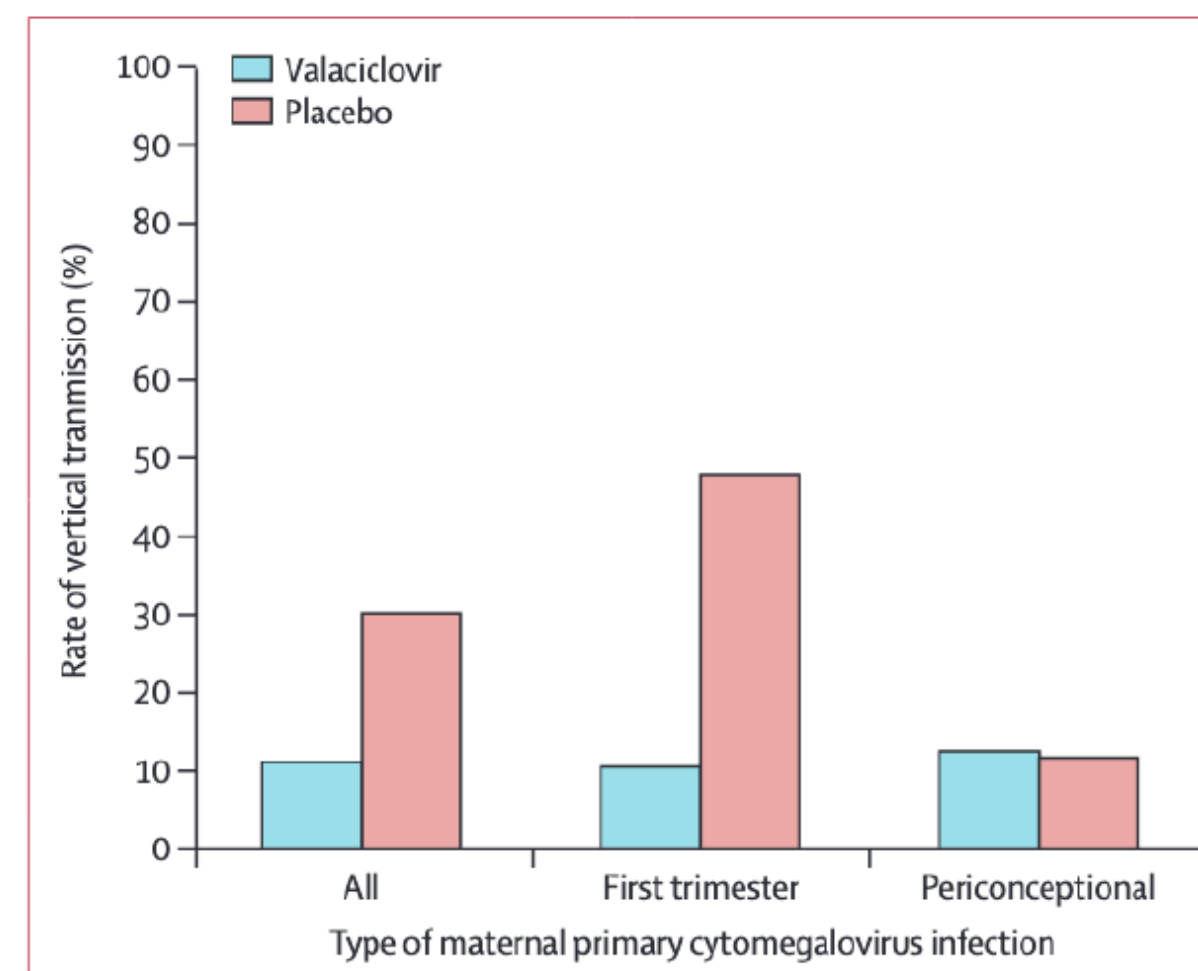


Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

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.

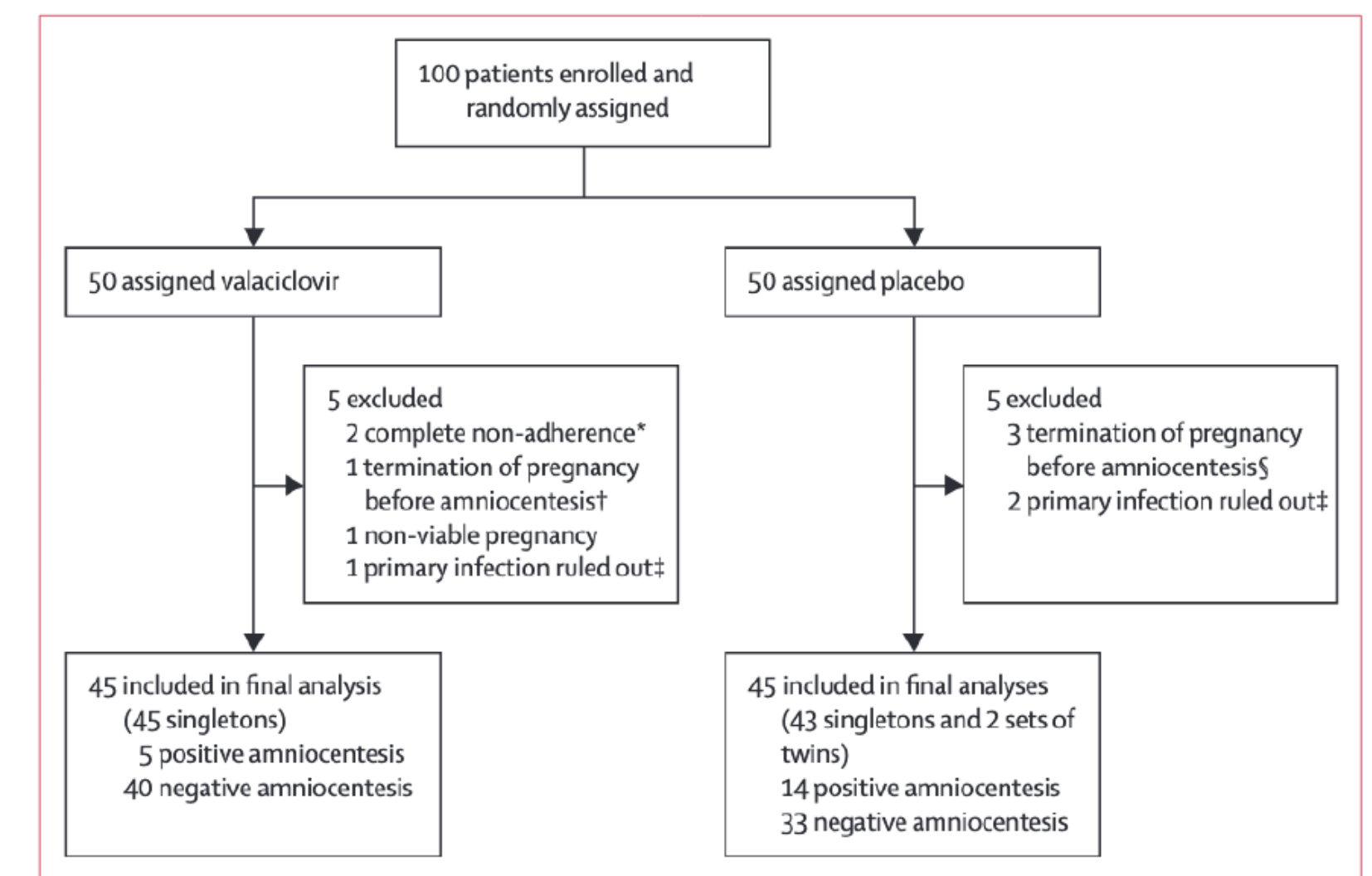
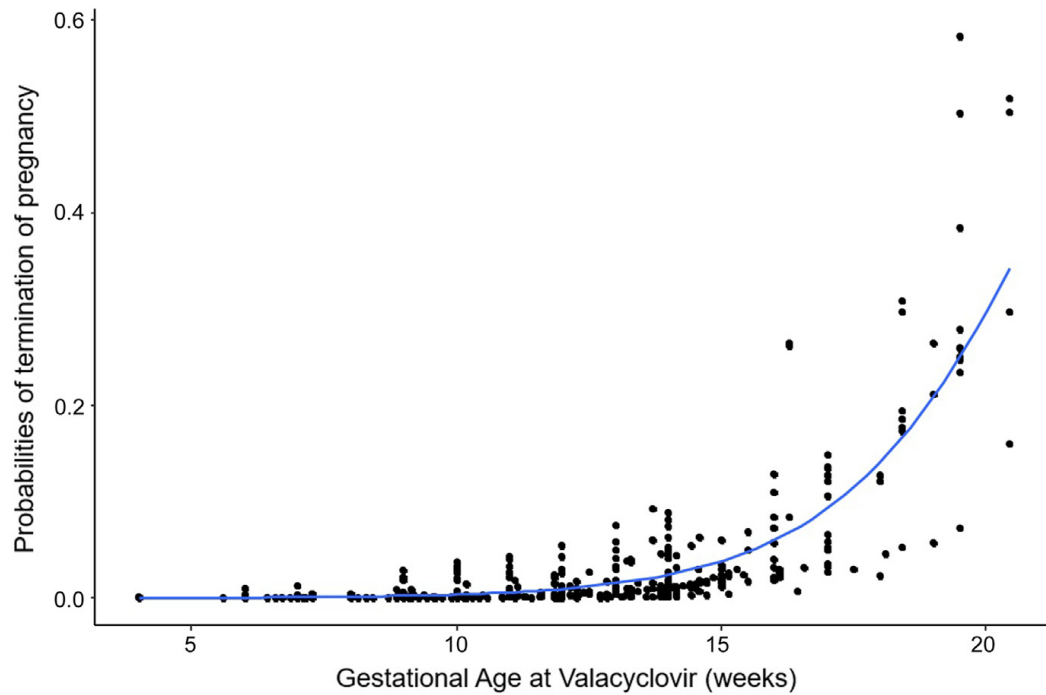
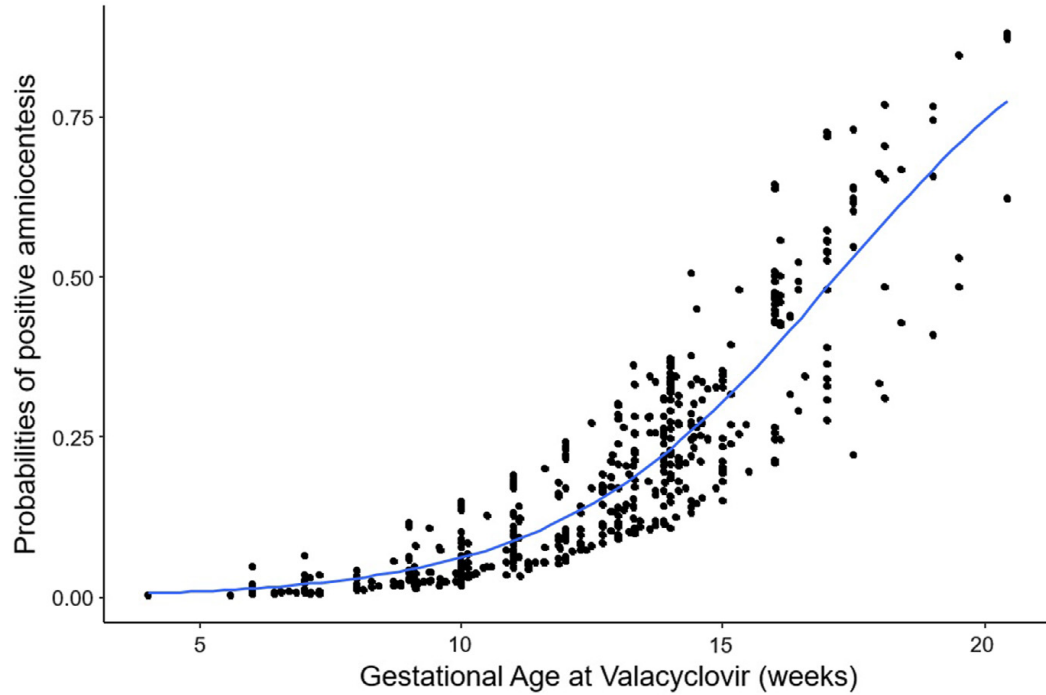
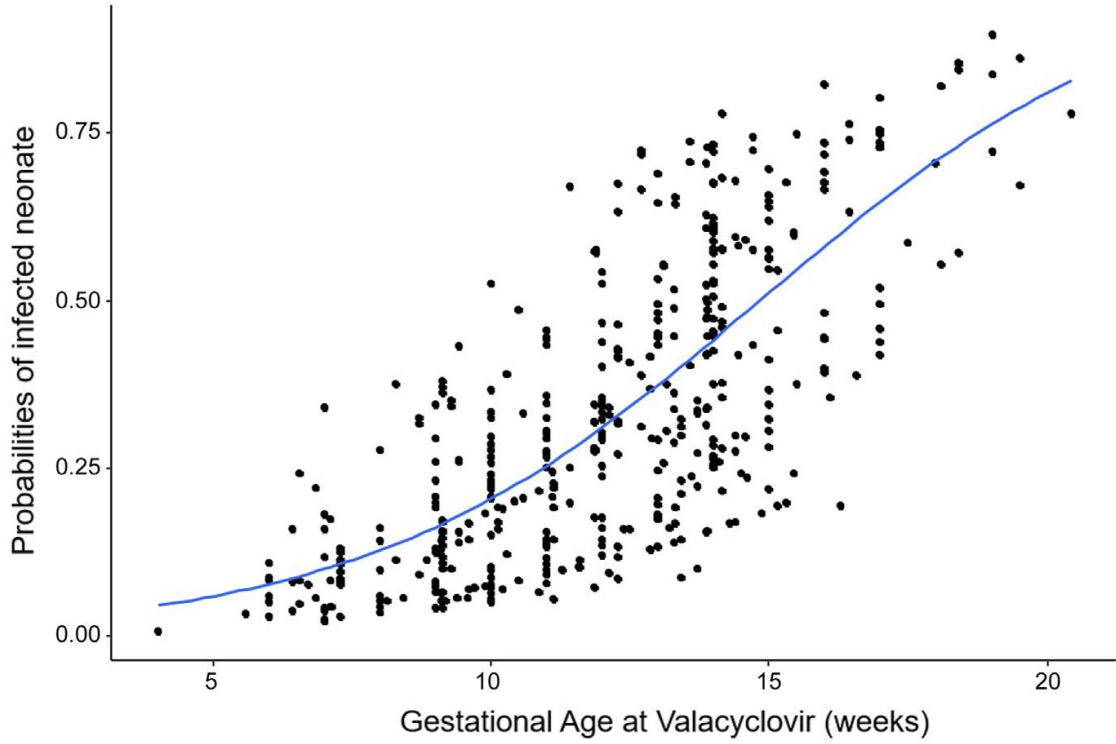


Figure 1: Trial profile

*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.

- **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 valaciclovir 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), et littérature jusqu’en mars 2023)
- 3 études 527 femmes

	Résultats sur l'amniocentese adjusted odds ratio; 95% CI	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

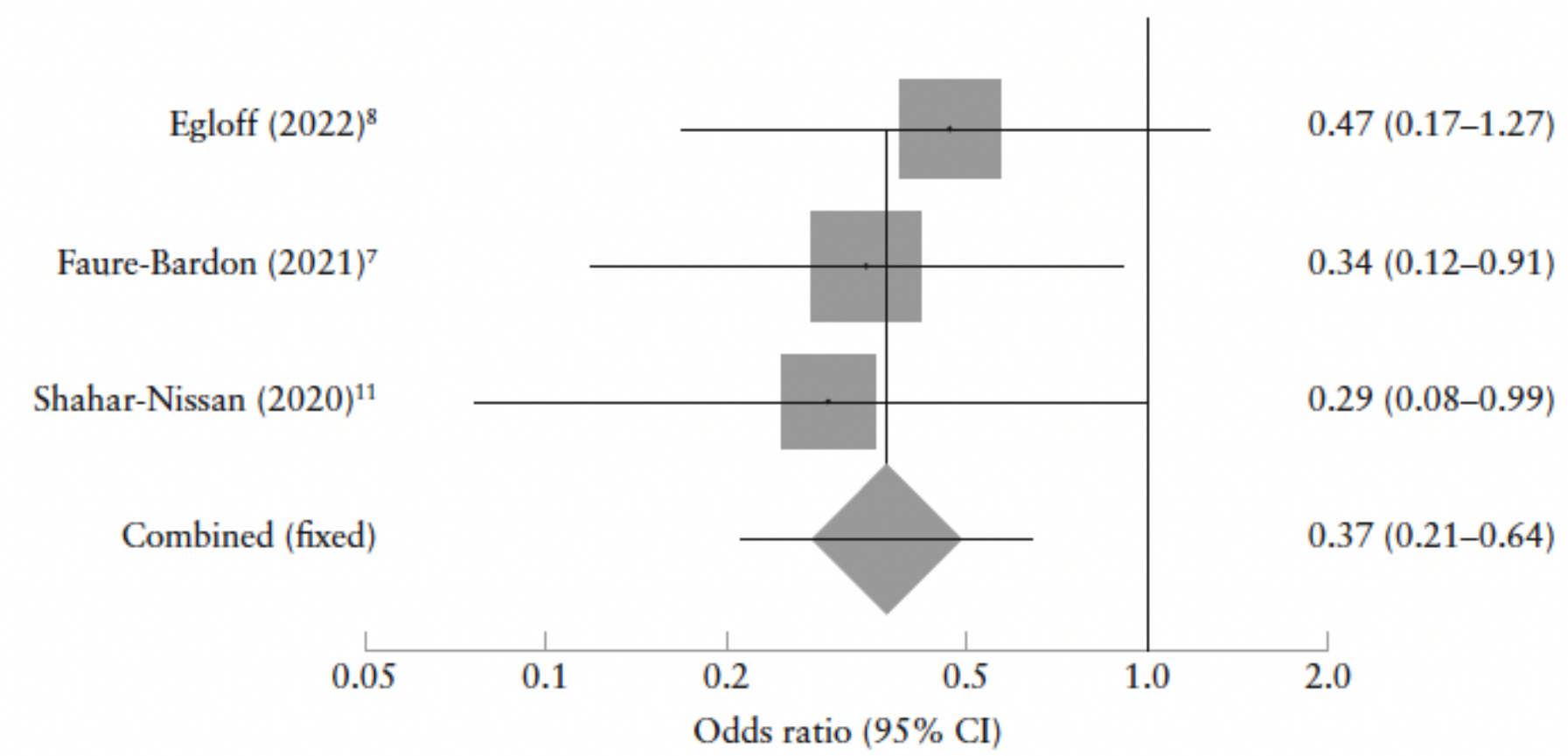


Figure 2 Pooled odds ratio of risk of congenital cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

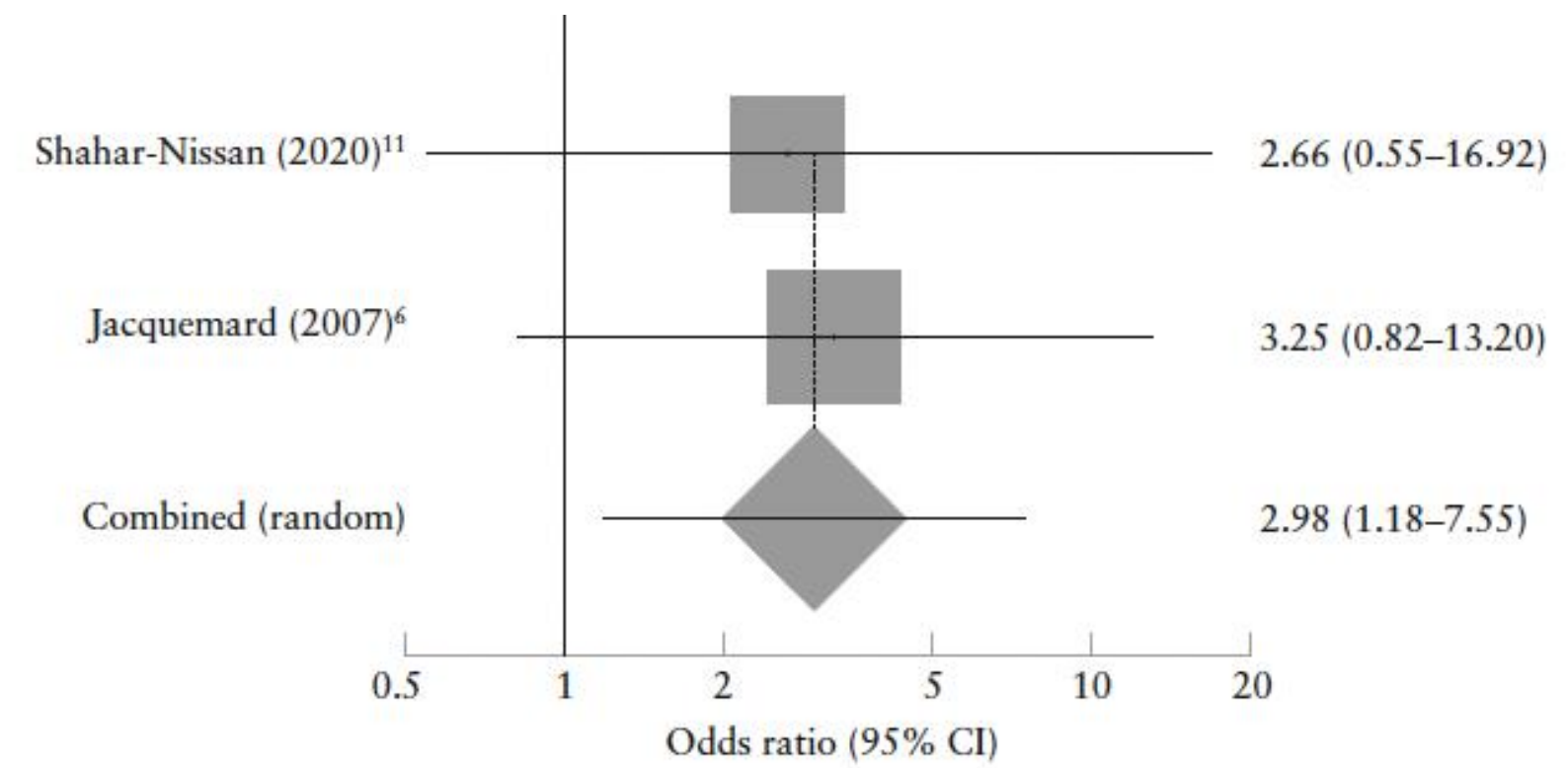


Figure 3 Pooled odds ratio of risk of asymptomatic fetal cytomegalovirus infection following maternal cytomegalovirus infection in pregnancies treated compared to those not treated with prenatal valacyclovir therapy. Only first author of each study is given.

Table 6 Pooled proportions of incidence of significant maternal adverse events secondary to intake of valacyclovir in pregnancy				
Event	Studies (n) ^{ref}	Women affected (n/N)	Pooled proportion (% (95% CI))	I ² (%)
All severe adverse events	6 ^{4–8,11}	5/210	3.17 (1.24–5.93)	0
Acute renal failure	6 ^{4–8,11}	2/210	1.71 (0.41–3.39)	0
Acute hepatic failure	6 ^{4–8,11}	0/210	0 (0–2.11)	0
Other effects	6 ^{4–8,11}	3/210	1.91 (0.51–4.17)	0
Ref, reference.				

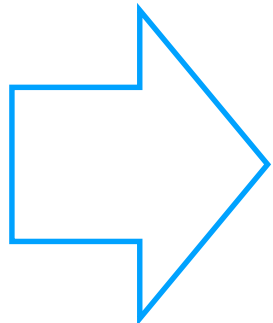
(D’antonio et al., Ultrasound Obstetrics and gynecology, 2022)

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 négatif	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, 7.0–26.0%)	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%)	0.15 (95% CI, 0.02–0.15)



Probable passage retardé du virus au-delà du 1^{er} 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 regiment 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**

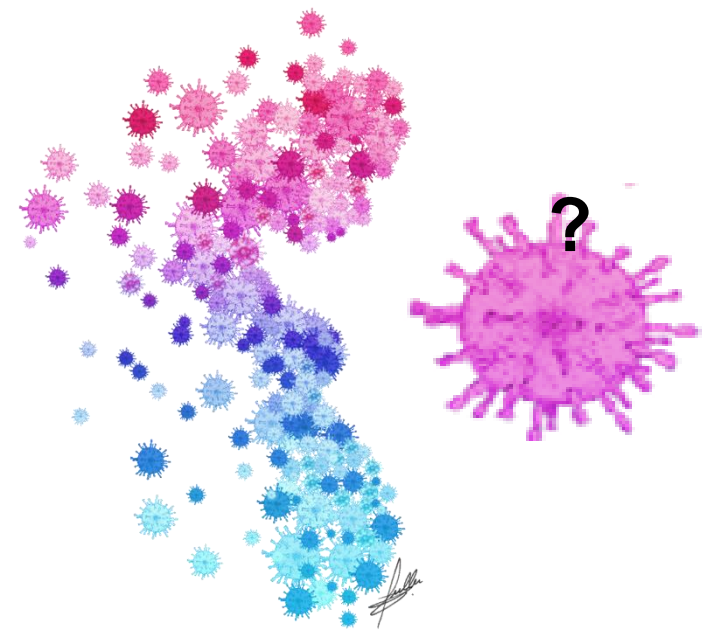
Table 2: Recommendations on secondary prevention, diagnosis of fetal infection and follow-up of infected fetuses.

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



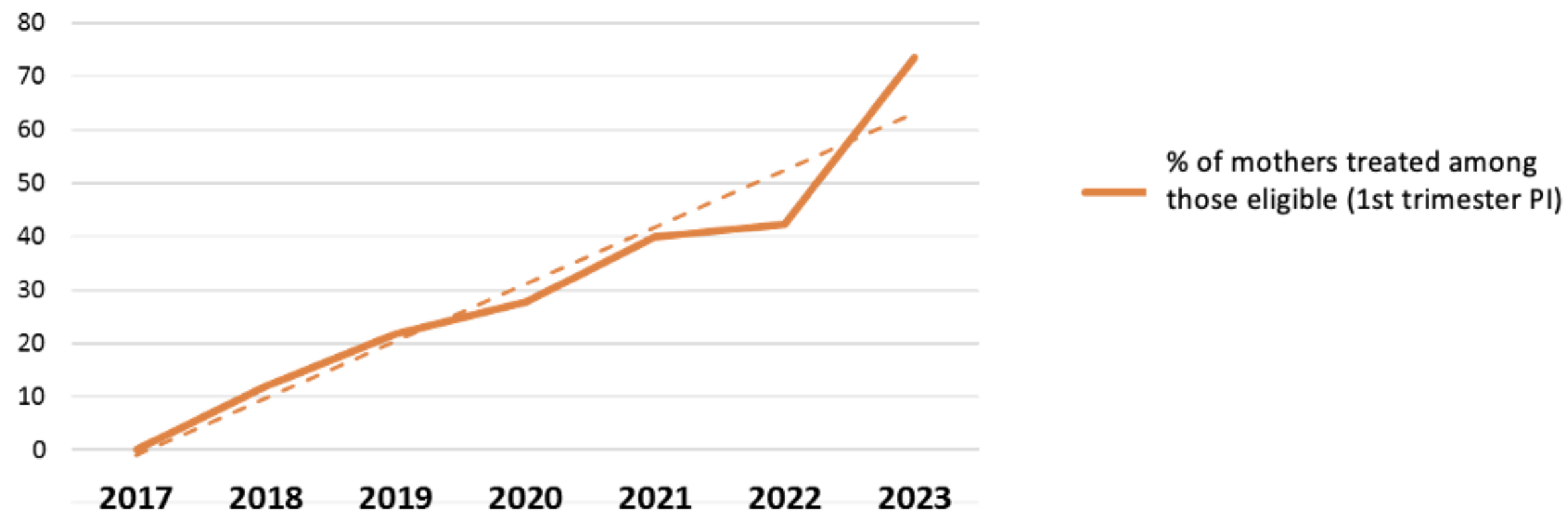
Augmentation significative dépistage systématique avant/après 2020 : 22% vs 40%; $p=0,03$

Actuellement 15 centres en France proposent un dépistage et un suivi de l'infection congénitale à la première consultation prénatale

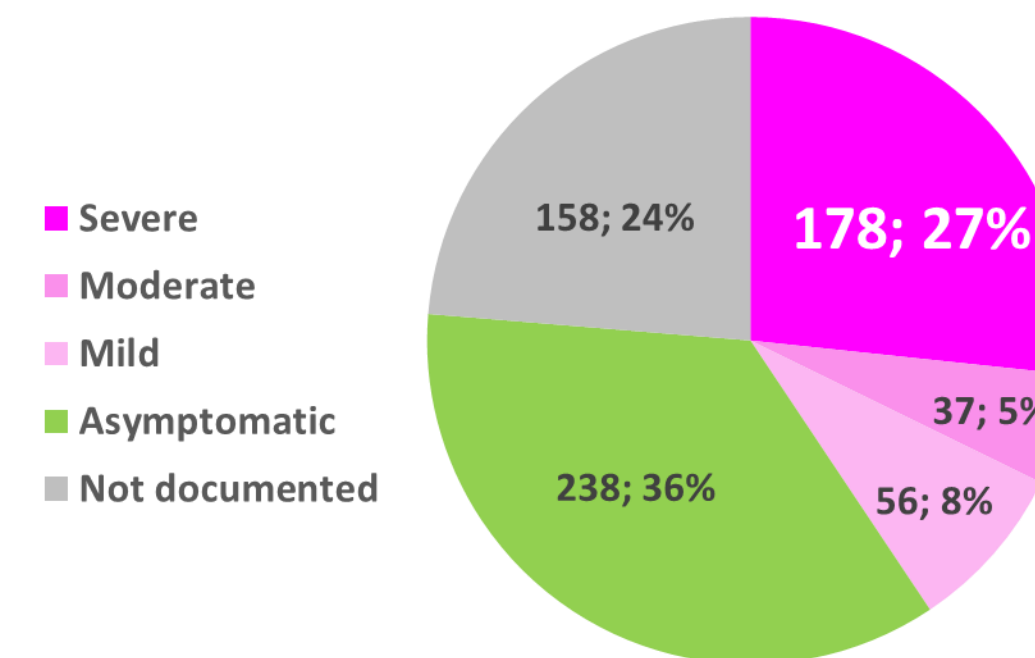
Déclaration préférentielle des cas graves:

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



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

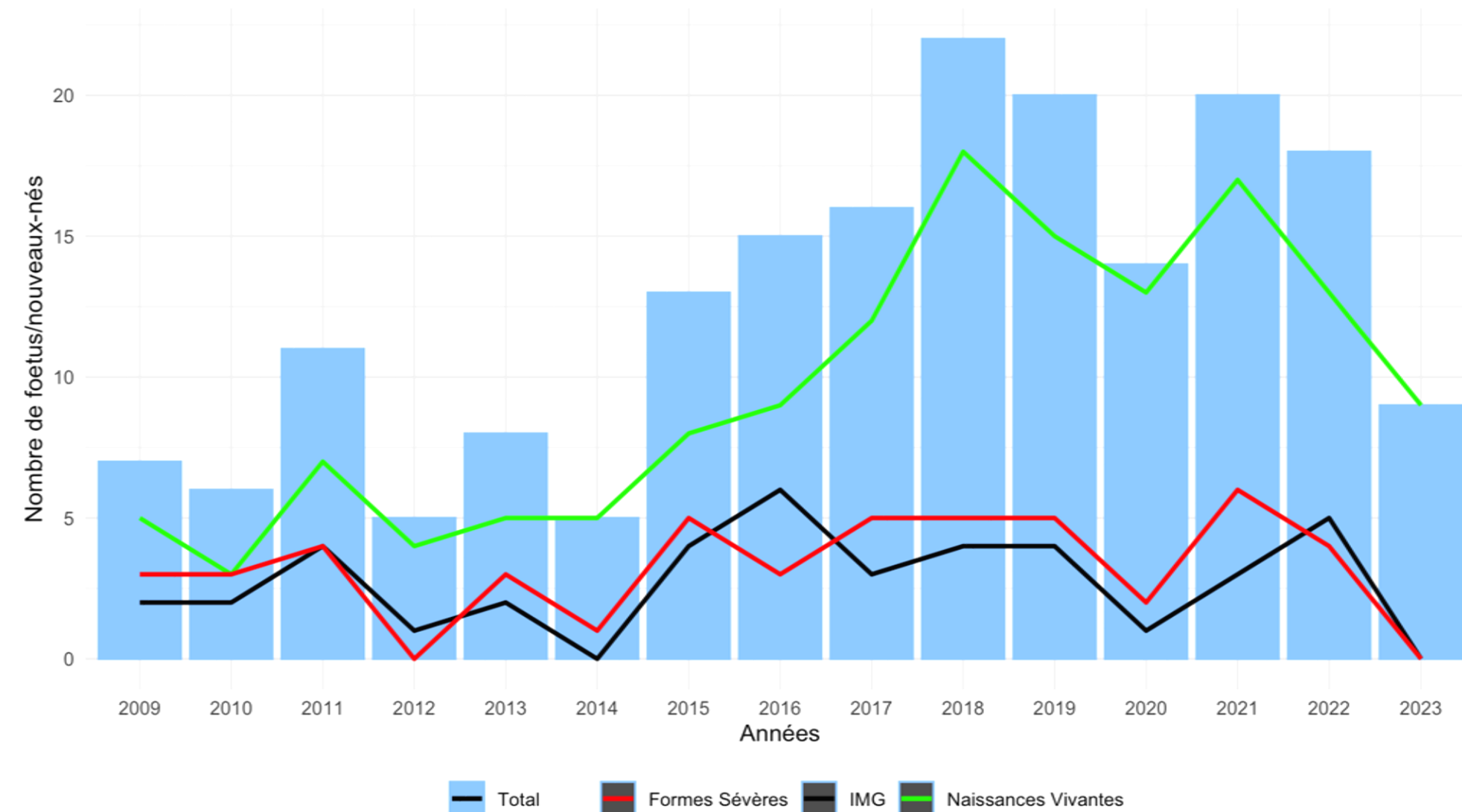
Pourcentage stable depuis 2017

- Augmentation significative de la proportion des femmes enceintes éligibles au traitement et traitées: 0% en 2017 à 74% en 2023 ($p=0.0007$)

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

Dépister au premier trimestre et traiter = IMG ?

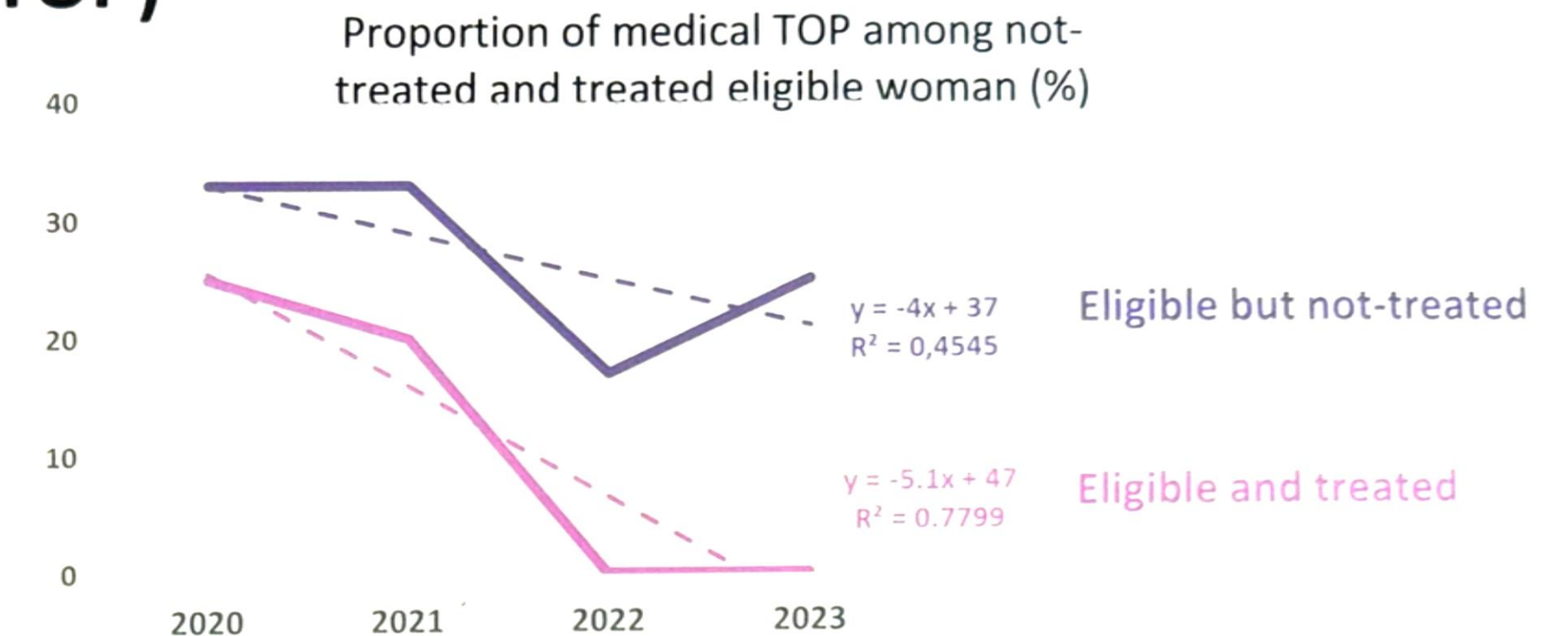
Données Necker



**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), $p=0,05$**

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

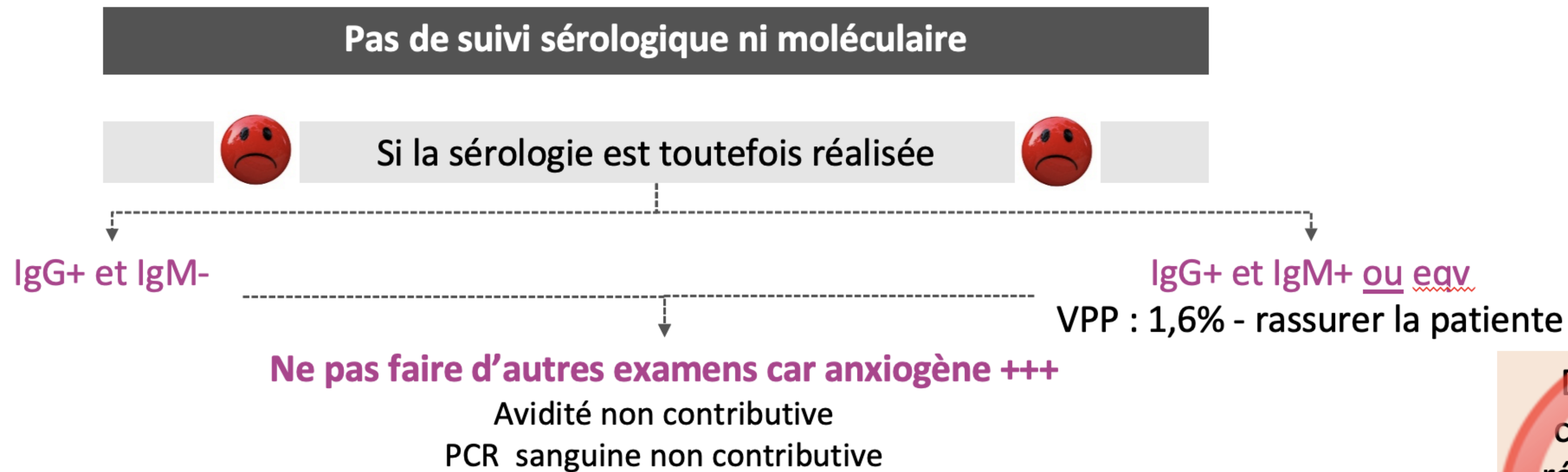


Propositions d'algorithme commun CNR/GRIG pour un dépistage simplifié

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.

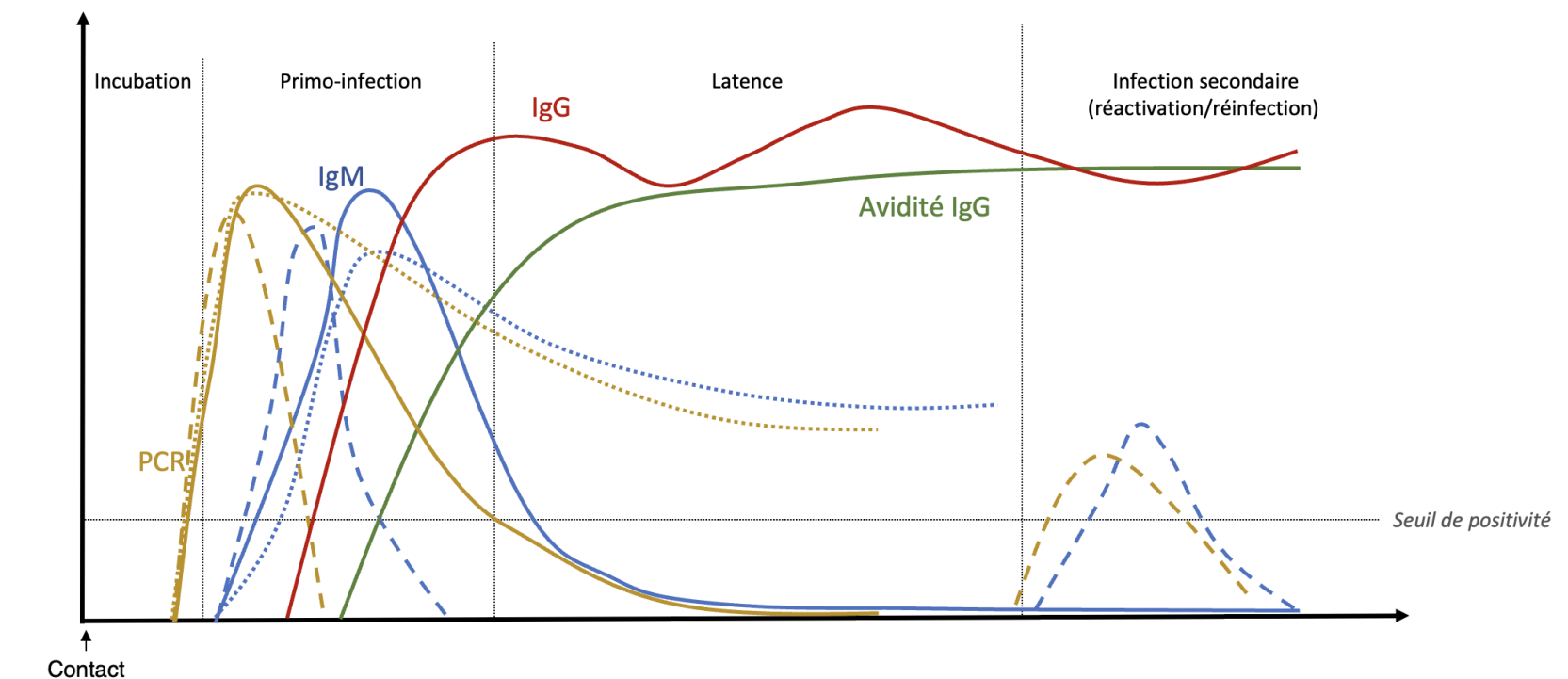
Selon les recommandations de l'ECCL: la PCR dans le sang périphérique ne doit plus être utilisée que pour confirmer une primo infection avant l'apparition des IgG

Femme connue séropositive ou >16SA



Des IgM + peuvent correspondre à une réactivation ou à une réaction non spécifique du système immunitaire ou à une réaction croisée

Statut inconnu <16SA



Sérologie IgG et IgM dès que possible

IgG- ou eqv et IgM-

Absence d'immunité
Sérologie à renouveler
chaque mois jusqu'à
16 SA
**DANS LE MEME
LABORATOIRE**

IgG <2x seuil et IgM-

Contrôler les IgG avec
une 2^{ème} technique

Contrôle IgG- ou eqv
ou contrôle non fait

Taux d'IgG équivoque ou faiblement
positifs pouvant correspondre à une
immunité ancienne ou à une réaction
non spécifique. Patiente à considérer
comme non immunisée. Sérologie à
renouveler chaque mois jusqu'à 16 SA
DANS LE MEME LABORATOIRE

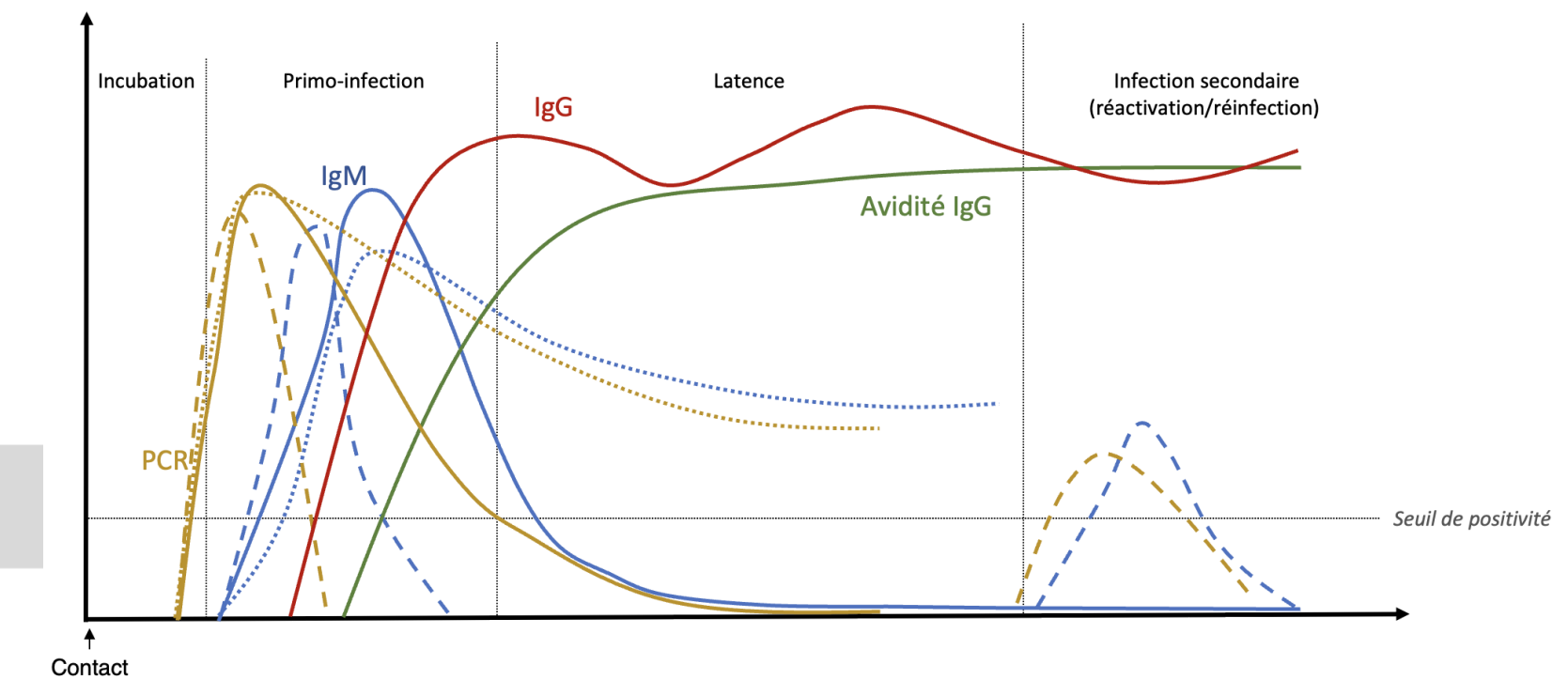
**Contrôle dans
un centre
expert possible**

Contrôle IgG+

Patiente immunisée. Absence
d'argument en faveur d'une primo-
infection survenue au 1^{er} trimestre ou
en période péri-conceptionnelle

Arrêt du suivi sérologique

Statut inconnu et <16SA



Sérologie IgG et IgM dès que possible

IgG- ou eqv ou <2x seuil
et IgM+ ou eqv

Début de primo-infection ou présence d'IgM non spécifiques. A confirmer sur un nouveau prélèvement dans 5 à 10 jours et/ou sur une PCR sanguine dès que possible

PCR- (~ 10% si PCR sur même sérum)
ou non réalisée

PCR+ (~ 90% si PCR sur même sérum ou 100% si PCR sang total)

Sérologie à renouveler 5 à 10 jours plus tard

IgM non spécifiques
Absence d'immunité
Sérologie à renouveler
chaque mois jusqu'à
16 SA

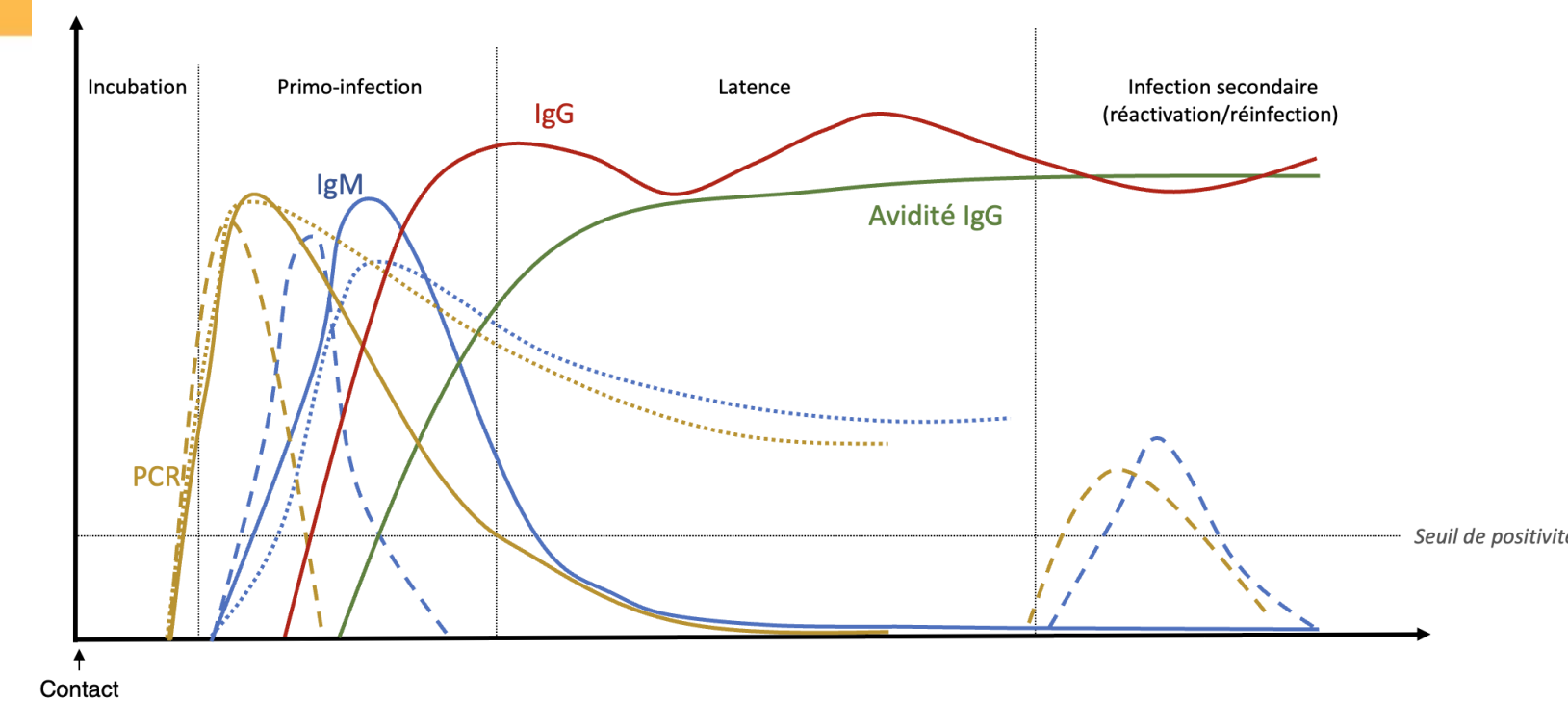
**DANS LE MEME
LABORATOIRE**

IgG- et IgM+

IgG+ et IgM+

Profil sérologique compatible avec
une primo-infection datant de
moins de 1 mois

Statut inconnu et <16SA



Sérologie IgG et IgM dès que possible

IgG+ et > 2x seuil
et IgM-

Patiente 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 > 2x seuil
et IgM+ ou eqv
=> Avidité des IgG

~ 15%

~ 85%

Avidité faible

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

Avidité
intermédiaire

Contrôle dans un
centre expert sans
délai

Avidité élevée

Patiente 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 regiment 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^{er} 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 (Ieruez-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.

- **Enfin 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.**

BIO MED



LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

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