

INFECTIONS ET GROSSESSE

3 ARTICLES PHARES

C. VAN LINTHOUT

XVII ème Journées Liégeoises de Gynécologie-Obstétrique
14 et 15 avril 2023



THE LANCET

Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Keren Shahar-Nissan, Joseph Pardo*, Orit Peled, Irit Krause, Efraim Bilavsky, Arnon Wiznitzer, Eran Hadari†, Jacob Amiri†*

Septembre 2020

THE LANCET

Septembre 2020

Introduction

- Infection congénitale à CMV touche 0.7 à 1 % des naissances
- Taux de transmission materno-foetale est de 30 à 40 % au 1er trimestre
- Les séquelles auditives et neurologiques sont liées à des infections survenant avant 14 SA

Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy

Valentine Faure-Bardon,^{1,2} Jean-François Magny,^{1,3} Marine Parodi,⁴ Sophie Couderc,⁵ Patricia Garcia,⁶ Anne-Marie Maillotte,⁷ Melinda Benard,⁸ Didier Pinquier,⁹ Dominique Astruc,¹⁰ Hugues Patural,¹¹ Patrick Pladys,¹² Sophie Parat,¹³ Bernard Guillois,^{14,15} Armelle Garenne,¹⁶ Laurence Bussièrès,^{1,17} Tiffany Guillemot,^{1,18} Julien Stirnemann,^{1,2} Idir Ghout,^{19,20} Yves Ville,^{1,2} and Marianne Leruez-Ville^{1,18}

CID 2019:69 (1 November)

- L'administration de hautes doses de Valaciclovir (8 gr / jour) permet de retrouver un taux thérapeutique de Valaciclovir dans le LA et le sang de cordon avec une excellente tolérance maternelle et foetale

Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science

Marianne Leruez-Ville, MD, PhD; Ina Foulon, MD, PhD; Robert Pass, MD, PhD; Yves Ville, MD

MONTH 2020 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*

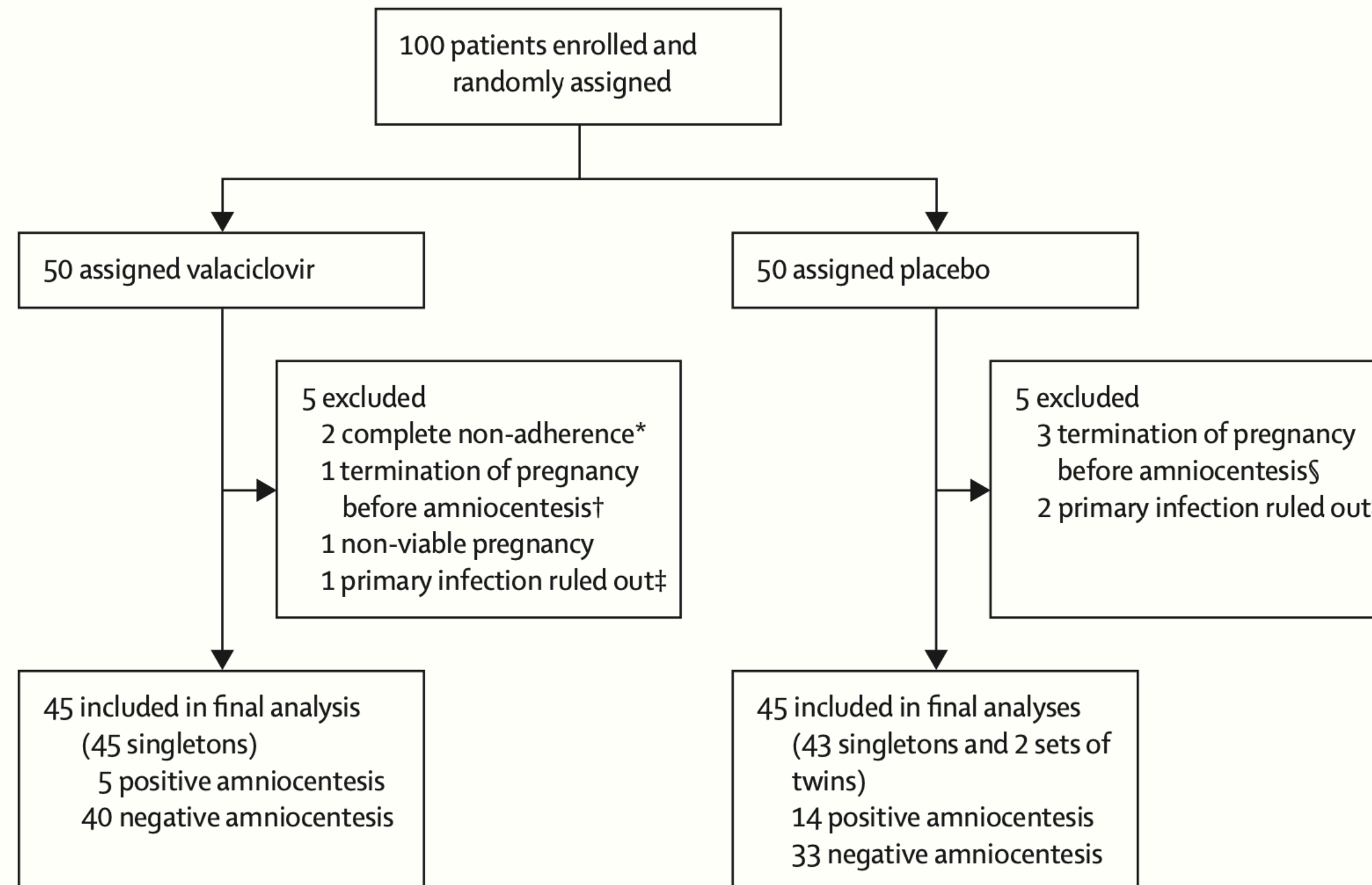
THE LANCET

Septembre 2020

Méthode

Primoinfection du 1^{er} trimestre
et périconceptionnelle (6 semaines avant
et 3 semaines après la conception)

Séroconversion
Présence Ig M et Ig G avec avidité faible des IgG



THE LANCET

Septembre 2020

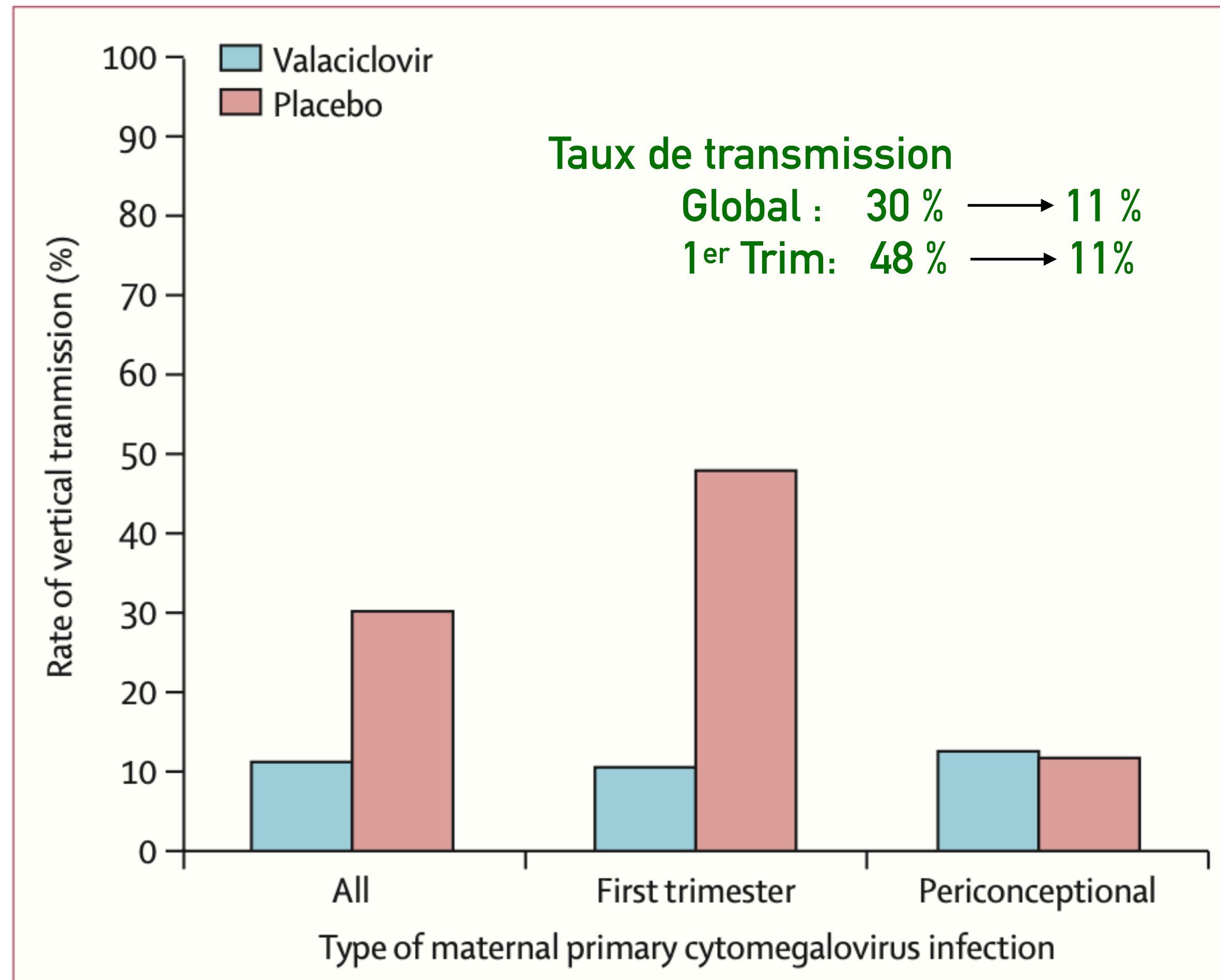
Méthode

- Valaciclovir 8 gr / jour ou placebo
- PLA minimum 7 semaines après la date présumée de la primo-infection et après 21 SA
- Visite de follow up / 4 semaines (biologie, effets secondaires maternels, compliance)
- En cas de PLA + : US et IRM entre 32 et 34 SA
- Recherche CMV sur urines fœtales chez tous les NN
- Follow up de tous les enfants infectés

THE LANCET

Septembre 2020

Résultats



Valaciclovir :

- 5 PLA positives
- 40 PLA négatives

Placebo

- 14 PLA positives
- 33 PLA négatives

Figure 2: Rate of vertical transmission among study participants

THE LANCET

Septembre 2020

Résultats

Patients with a primary cytomegalovirus infection acquired during the first trimester began treatment significantly earlier (and closer to the maternal infection) compared with patients with a periconceptual infection

	Placebo			Valaciclovir			Total		
	First trimester (n=23)	Periconceptual (n=24)	p value	First trimester (n=19)	Periconceptual (n=26)	p value	First trimester (n=42)	Periconceptual (n=50)	p value
Time, days	41.09 (12.89)	66.50 (18.00)	<0.0001	43.84 (14.16)	60.58 (19.29)	0.0026	42.33 (13.38)	63.42 (18.73)	<0.0001

Data are mean (SD), unless otherwise indicated.

Table 2: Time from maternal infection to treatment initiation, by timing of maternal infection

THE LANCET

Septembre 2020

Résultats

Mothers presenting with a cytomegalovirus- positive amniocentesis in the valaciclovir group began treatment significantly later compared with mothers presenting with a cytomegalovirus-negative amniocentesis

	Placebo				Valaciclovir			
	Negative (n=33)	Positive (n=14)	Total (n=47)	p value	Negative (n=40)	Positive (n=5)	Total (n=45)	p value
Time, days	58.76 (21.36)	43 (11.27)	54.06 (20.16)	0.013	50.75 (17.63)	75.60 (16.71)	53.51 (19.06)	0.0047

Data are mean (SD), unless otherwise indicated.

Table 3: Time from maternal infection to treatment initiation, by amniocentesis result

THE LANCET

Septembre 2020

Résultats

Effets secondaires (thrombopénie, nausées, maux de tête, rash cutané, douleur abdominale) / compliance
Pas de différence significative
Pas d'adaptation ou d'arrêt du traitement

Devenir des grossesses

Valaciclovir (45 foetus)
43 foetus à terme
1 IMG pour anomalies CMV
1 IMG (génétique)

Placebo (47 foetus)
41 foetus à terme
2 IMG (CMV)
3 IMG (maternal request)
1 IMG (VUP)

Taux de lésions pré et postales (enfant outcomes)

Valaciclovir
7 %

Placebo
16 %

THE LANCET

Septembre 2020

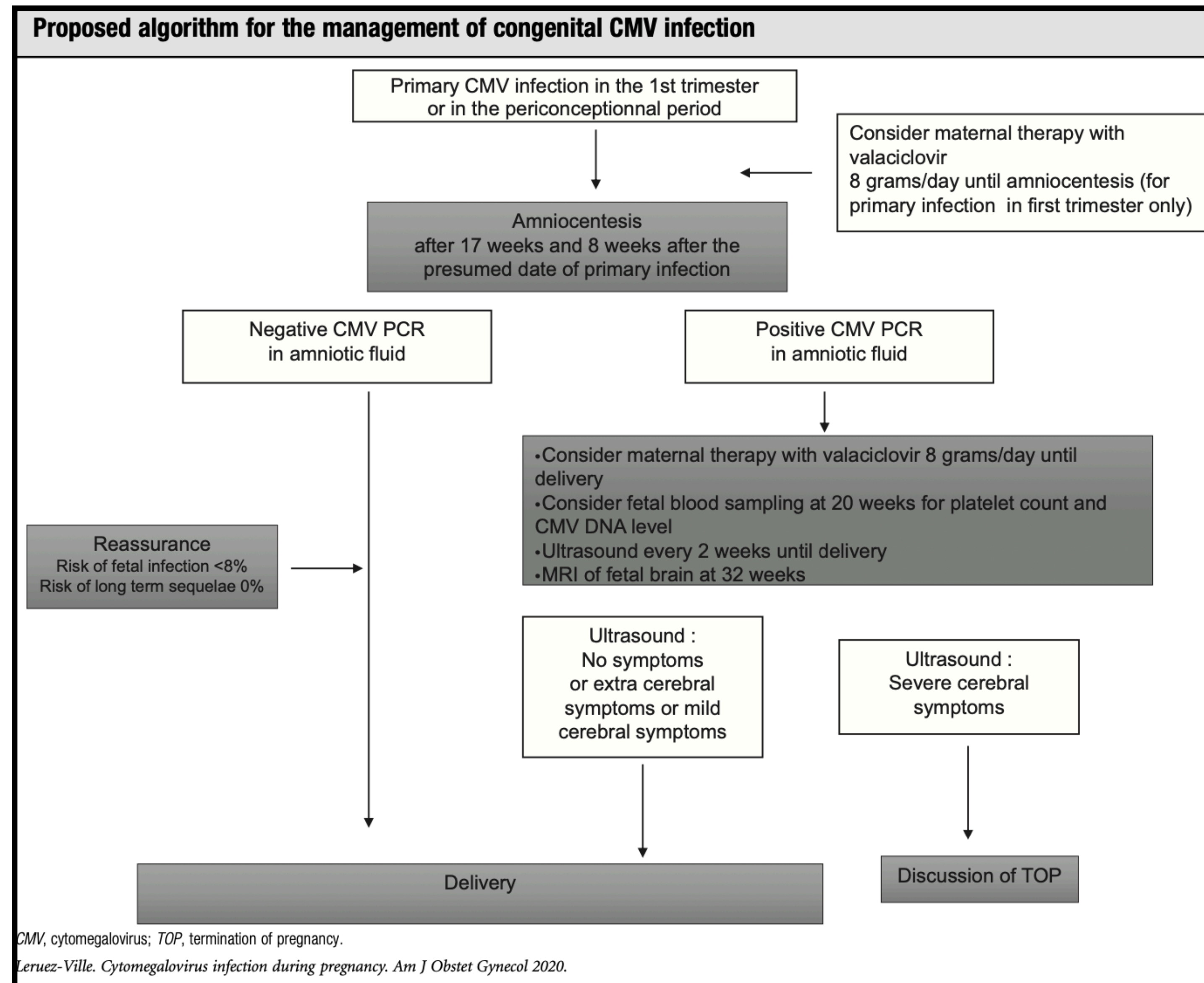
Conclusion

- Valaciclovir à haute dose permet de réduire la transmission M-F en cas de primo-infection du 1er trimestre
- Efficacité optimale si traitement démarré le plus tôt possible après l'infection maternelle
- Intérêt d'un dépistage précoce
- Valaciclovir est « safe » et « effective »
- Manque d'effectifs pour être significatif sur les outcomes néonataux
- Possibilité d'un passage tardif ... quid de l'arrêt du Valaciclovir en cas de PLA négative

CYTOMEGALOVIRUS

MONTH 2020 American Journal of Obstetrics & Gynecology

Septembre 2020





[Recevoir les infos du KCE](#) | [Contact](#) | [Jobs](#) | [Plan du site](#) | [Traitement des données](#)

RECHERCHER

[Publications](#)

[Programmes de recherche](#)

[KCE Trials](#)

[Task Force Therapeutics](#)

[A propos de nous](#)

[Accueil](#) / [Études en cours et planifiées](#) / [Études planifiées](#)

/ [Etude 2023-08 \(GCP\) Guide de pratique clinique pour le dépistage et la prise en charge des primo-infections CMV survenant au 1er trimestre de la grossesse.](#)

Etude 2023-08 (GCP) Guide de pratique clinique pour le dépistage et la prise en charge des primo-infections CMV survenant au 1er trimestre de la grossesse.

Gynécologie Obstétrique Fertilité &
Sénologie

Point de vue d'expert

Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique

Toxoplasmosis in pregnancy: Practical Management

L. Mandelbrot^{a,b,c,d,*}, F. Kieffer^{d,e}, M. Wallon^{f,g}, N. Winer^h, J. Massardier^{g,i}, O. Picone^{a,b,c,d},
F. Fuchs^{j,k,l}, G. Benoist^m, P. Garcia-Mericⁿ, C. L'Ollivier^o, L. Paris^p, R. Piarroux^{p,q},
I. Villena^{r,s}, F. Peyron^{f,g}

Octobre 2021

Diagnostic sérologique

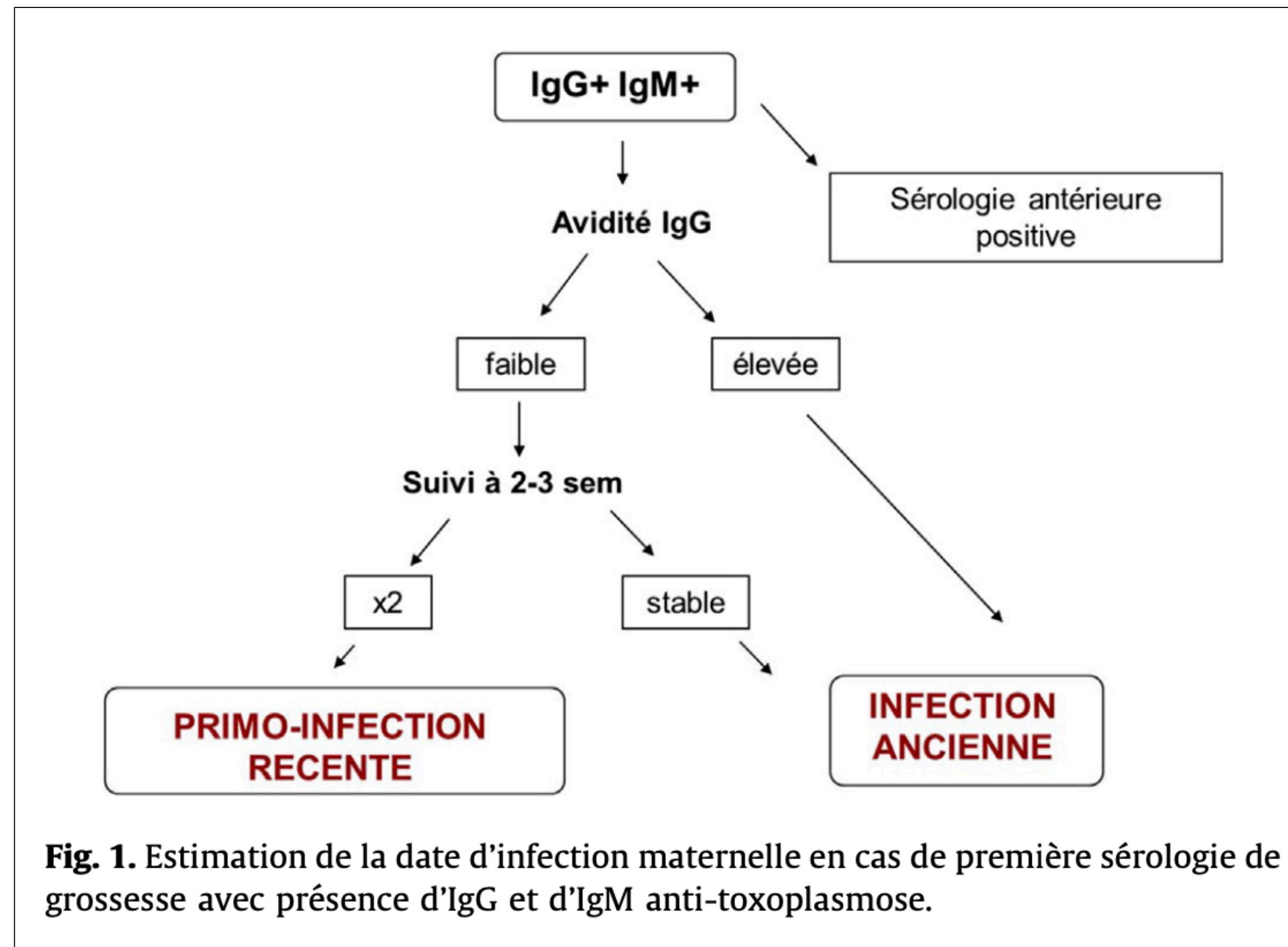


Fig. 1. Estimation de la date d'infection maternelle en cas de première sérologie de grossesse avec présence d'IgG et d'IgM anti-toxoplasme.

- La présence d'IgM et d'IgG ne veut pas forcément dire infection récente
- Une avidité basse ne signe pas forcément une infection débutante ; il faut re-contrôler l'évolution de IgG pour conclure (même labo , même technique)
- Si avidité élevée : infection > de 3 à 5 mois
- L'apparition d'IgM positive sans IgG ne signe pas la séroconversion ; il faut l'apparition d'IgG pour conclure

TOXOPLASMOSE

Gynécologie Obstétrique Fertilité &
Sénologie
Octobre 2021

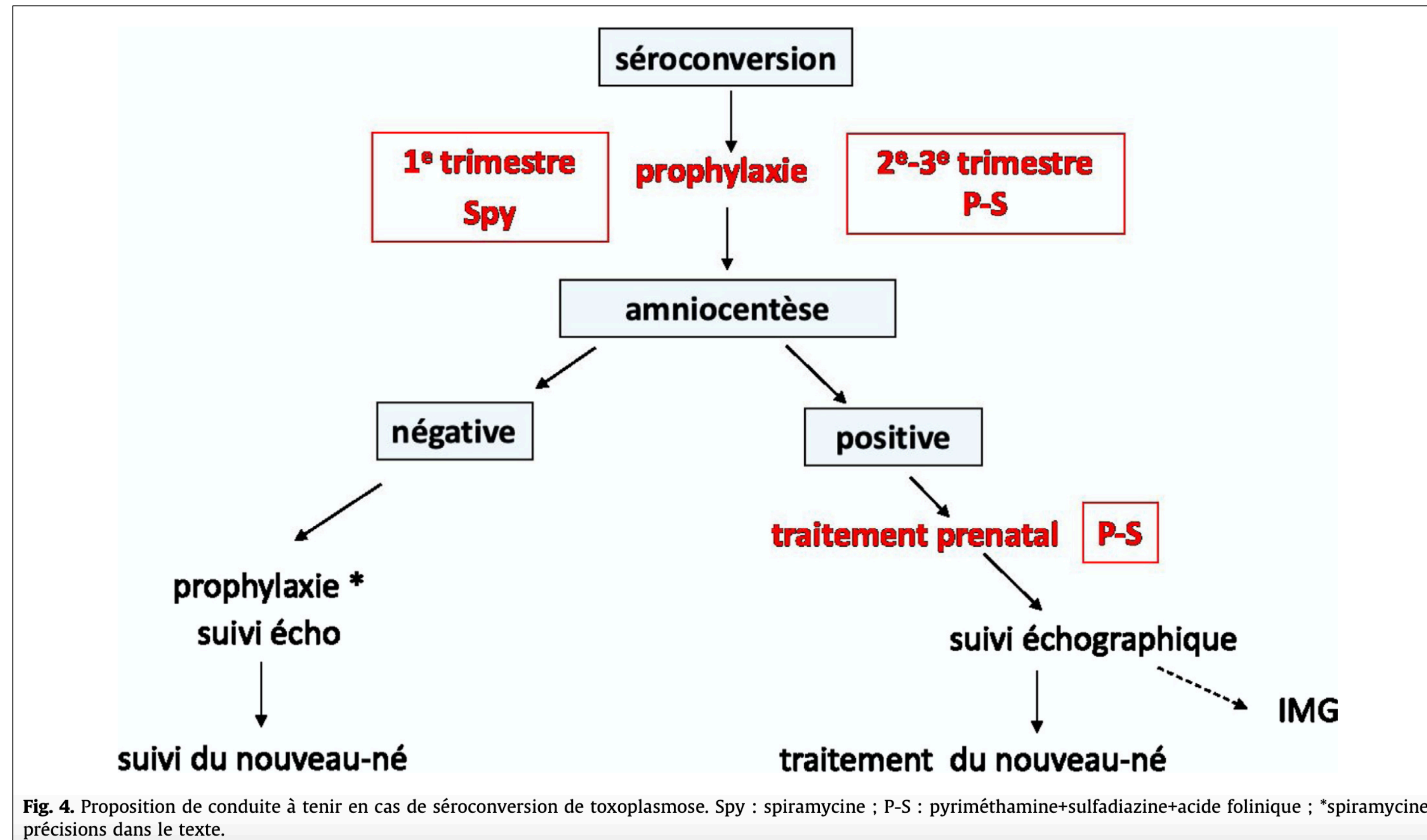
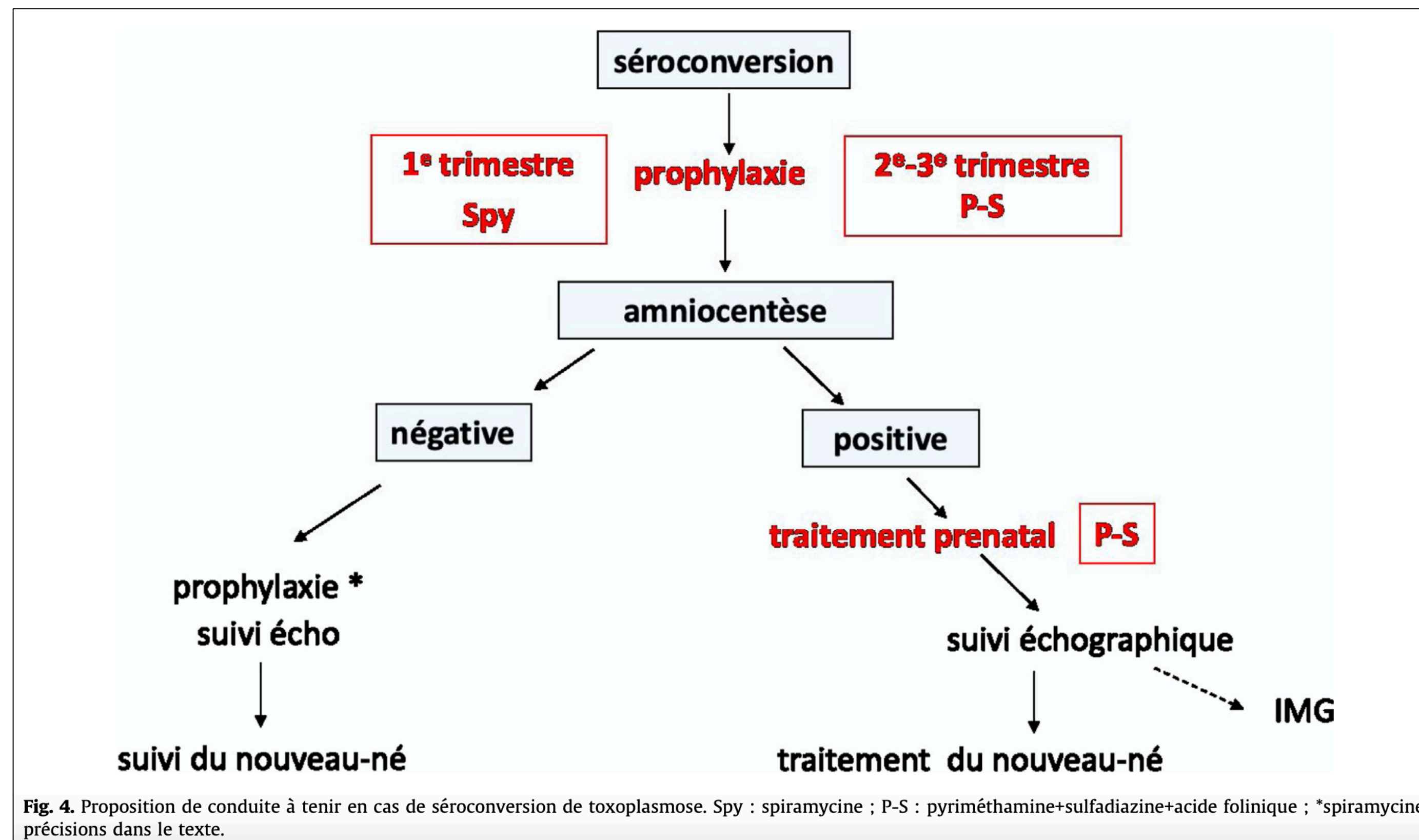


Fig. 4. Proposition de conduite à tenir en cas de séroconversion de toxoplasmose. Spy : spiramycine ; P-S : pyriméthamine+sulfadiazine+acide folinique ; *spiramycine, précisions dans le texte.



Séroconversion

- Antéconceptionnelle (1 mois avant conception)
Risque de transmission quasi nul , pas de traitement
- Postconceptionnelle précoce < 6 SA
Probabilité de transmission faible mais lésions sévères ; CAT idem séroconversion T1
- Tardive (> 33 SA)
Risque de transmission élevé , risque oculaire surtout
P-S jusqu'à l'accouchement

Fig. 4. Proposition de conduite à tenir en cas de séroconversion de toxoplasmose. Spy : spiramycine ; P-S : pyriméthamine+sulfadiazine+acide folinique ; *spiramycine, précisions dans le texte.

Traitement

- Débuter rapidement après la séroconversion
- Prophylaxie par Spiramycine avant 14 SA
- Prophylaxie par P-S à partir de 14 SA
- Supplémentation en acide folinique 50 mg / semaine
- En cas de diagnostic anténatal de toxoplasmose congénitale (PCR positive dans le LA) traiter par P-S jusqu'à l'accouchement

Diagnostic prénatal

- Amniocentèse (pas avant 18 SA ni avant 4 semaines par rapport à la date estimée de l'infection maternelle)
- Proposer pour toute toxoplasmose documentée post conceptionnelle , y compris proche du terme
- Le suivi échographique foetal permet d'établir le pronostic
- Les indications d'IMG sont exceptionnelles

TOXOPLASMOSE

Gynécologie Obstétrique Fertilité &
Sénologie

Octobre 2021

Tableau 1

Administration et surveillance des principaux traitements utilisés dans la toxoplasmose pendant la grossesse [20,36].

Médicament	Mécanisme d'action	Posologie	Effets secondaires	Précautions
Protocole 1: spiramycin				
spiramycine (Rovamycine®)	Macrolide Inhibiteur de la translation de protéines Faible activité parasitostatique Passage placentaire faible, accumulation dans le placenta	1 comprimé à 3 millions d'unités matin, midi et soir aux repas	Habituellement bien tolérée Troubles gastro-intestinaux Rarement allongement du QT avec arythmie	Rares contre-indications: allergie, syndrome du QT long Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert)
Protocole 2: pyriméthamine + sulfonamide (P-S)				
pyriméthamine (Malocide®)	Inhibition de la synthèse d'acide folique (dihydrofolate reductase) Synergie avec les sulfamides Bon passage placentaire	1 cp à 50 mg/jour	Toxicité médullaire: leucopénie, thrombopénie, anémie macrocytaire Risque malformatif au 1 ^e trimestre	Acide folinique NFS avant la première prise puis tous les 15 jours. En cas de neutropénie (PN < 1500/mm ³), arrêter le traitement et poursuivre l'acide folinique. Contrôler la NFS 15 jours plus tard, et reprendre le traitement lorsque les PN sont > 1500/mm ³ En cas de rash ou réaction allergique: arrêt du traitement Eviter au 1 ^e trimestre
Sulfadiazine (Adiazine®)	Inhibition de la synthèse d'acide folique (dihydroptéroate synthetase) Synergie avec la pyriméthamine Bon passage placentaire	6 cp à 500 mg/jour en 2 prises	Eruptions cutanées. Rares cas de syndromes de Lyell et Stevens-Johnson Cristallurie	Acide folinique Eviter en cas de déficit en G6PD (discuter avec centre expert) Hyperdiurèse alcaline (au moins 2 litres par 24 heures avec un pH urinaire > 6,5) En cas de rash ou réaction allergique: arrêt du traitement
Acide folinique (Folinal 25®)	Supplémentation en folates	50 mg (2 gélules à 25 mg) par semaine	-	L'acide folinique (Spéciafoldine®) n'est pas efficace

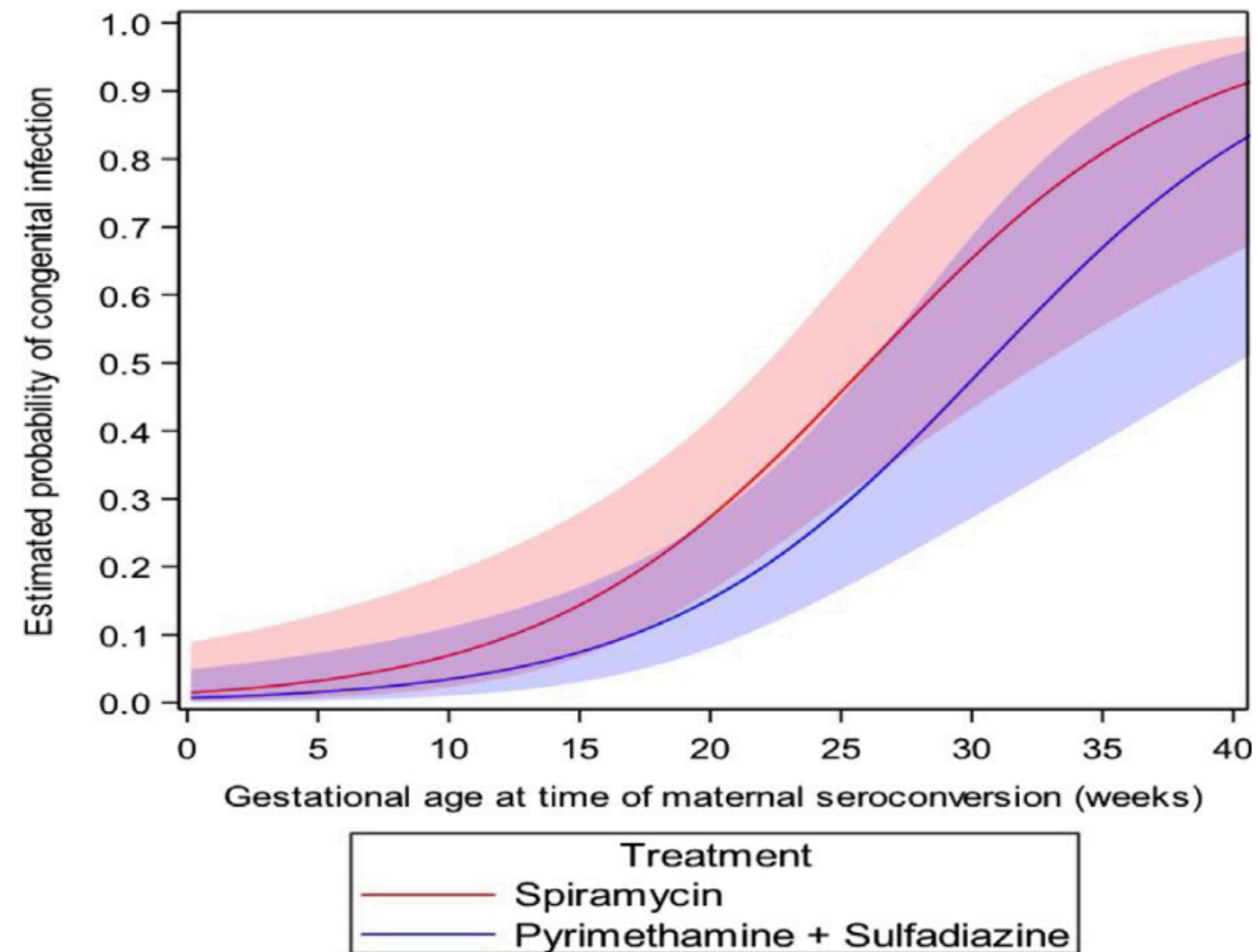


Fig. 2. Risque de transmission materno-foetale de *T gondii* selon l'âge gestationnel à la séroconversion maternelle dans l'essai Toxogest [21] : groupe pyriméthamine-sulfadiazine en bleu et groupe spiramycine en rouge, limites de l'IC 95 % hachurées.

TOXOPLASMOSE

Gynécologie Obstétrique Fertilité &
Sénologie

Octobre 2021

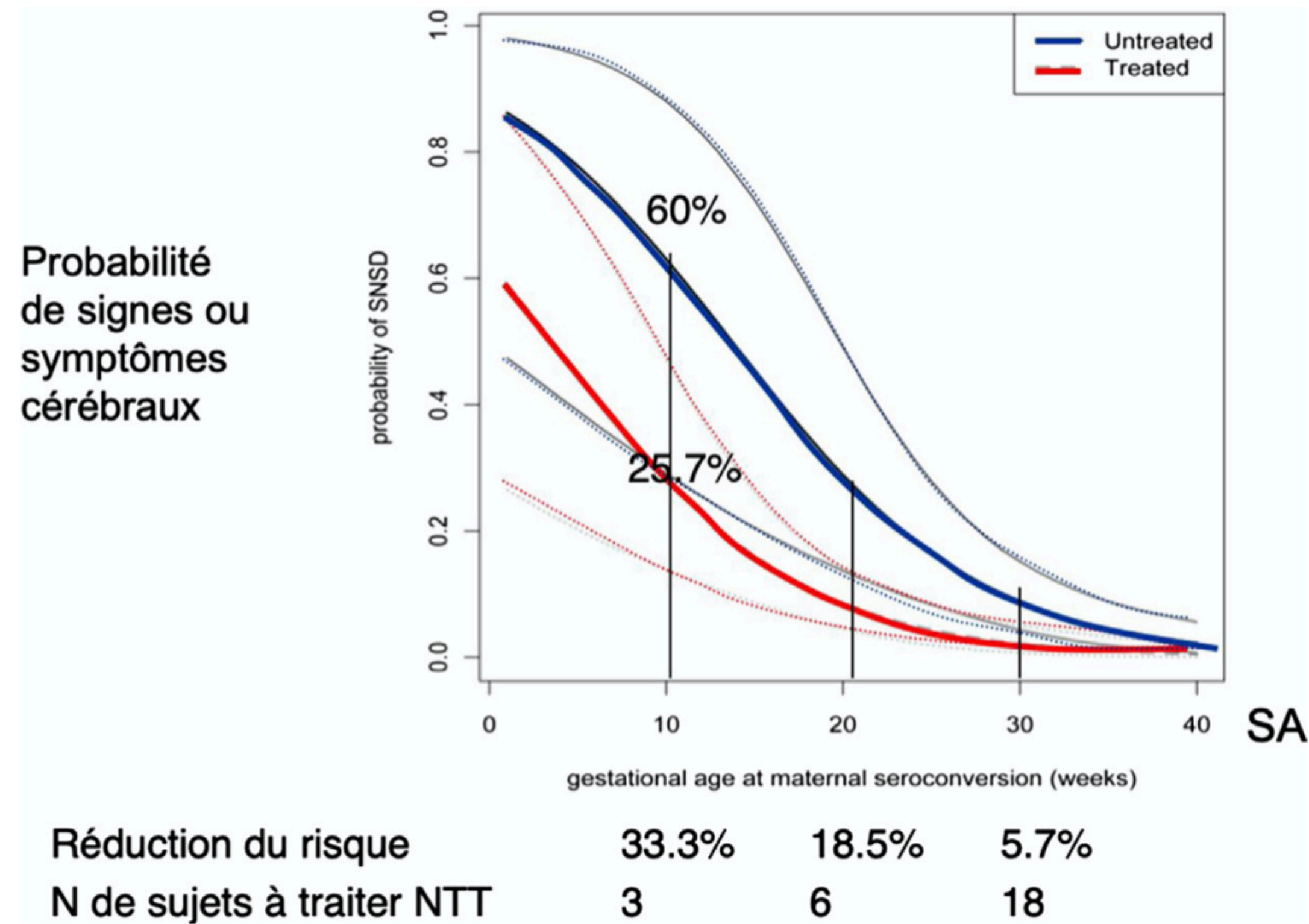


Fig. 3. Incidence de signes ou symptômes cérébraux selon le traitement prénatal, d'après Cortina-Borja et al. [41].

American Journal of Obstetrics & Gynecology

Systematic Reviews

ajog.org

The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data



Hung Song Nguyen, MD; Nguyen-Phong Vo, MD; Shih-Yen Chen, MD, PhD;
Ka-Wai Tam, MD, PhD

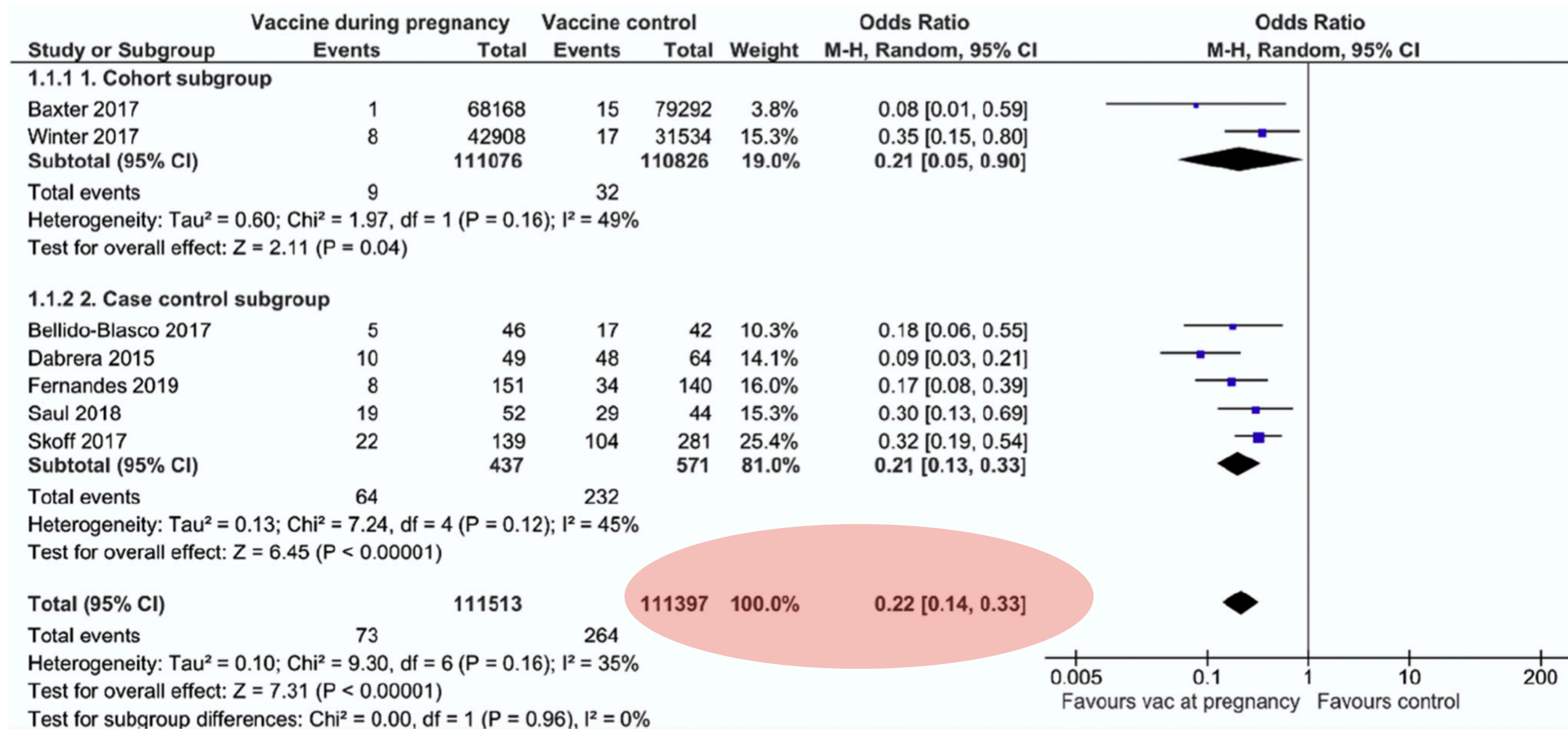
Janvier 2022

- Méta-analyse : RCTs, cohort studies, case-control studies, and case series were included
- Evaluation
 1. Efficacité
 2. Immunogénicité
 3. Sécurité de la vaccination

pendant la grossesse
- 29 études

FIGURE 2

Incidence of pertussis in 0 to 3 months infants between vaccine during pregnancy and control groups

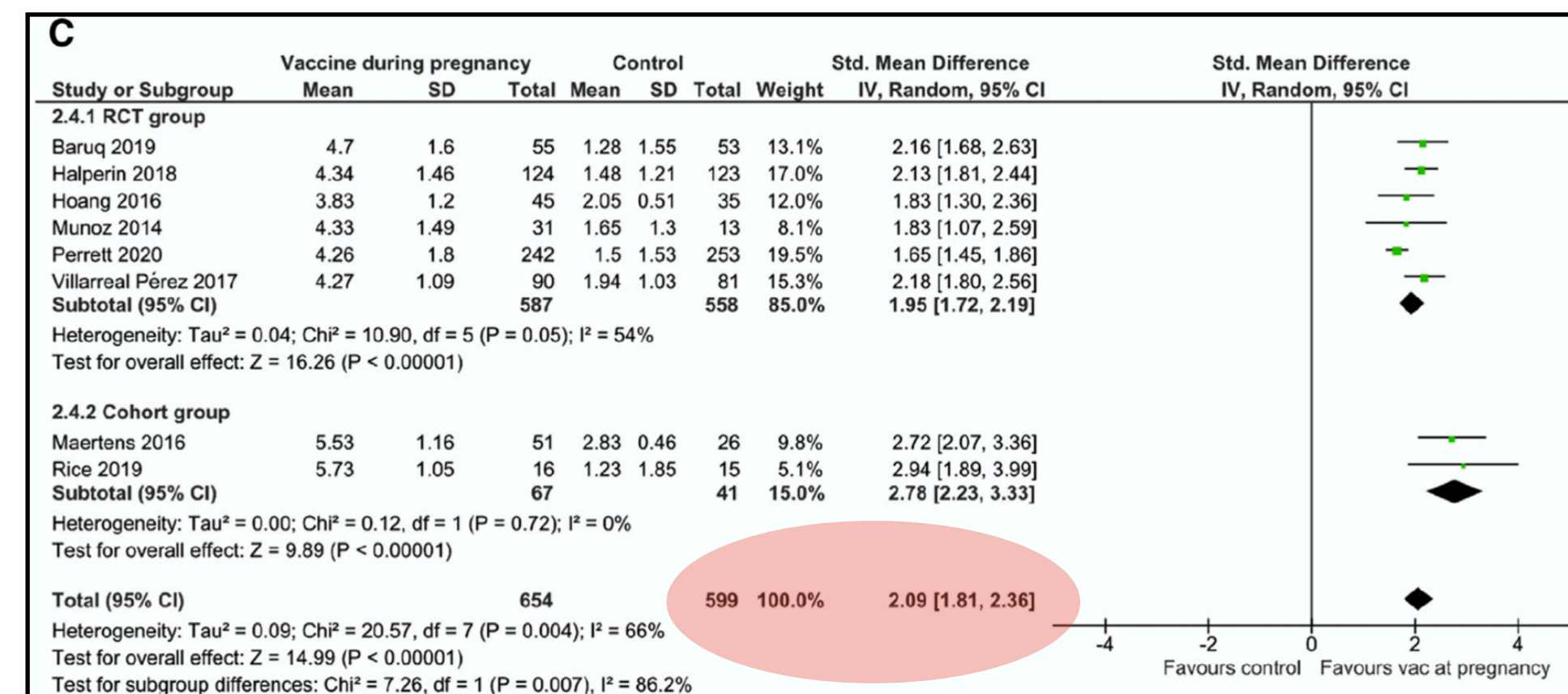
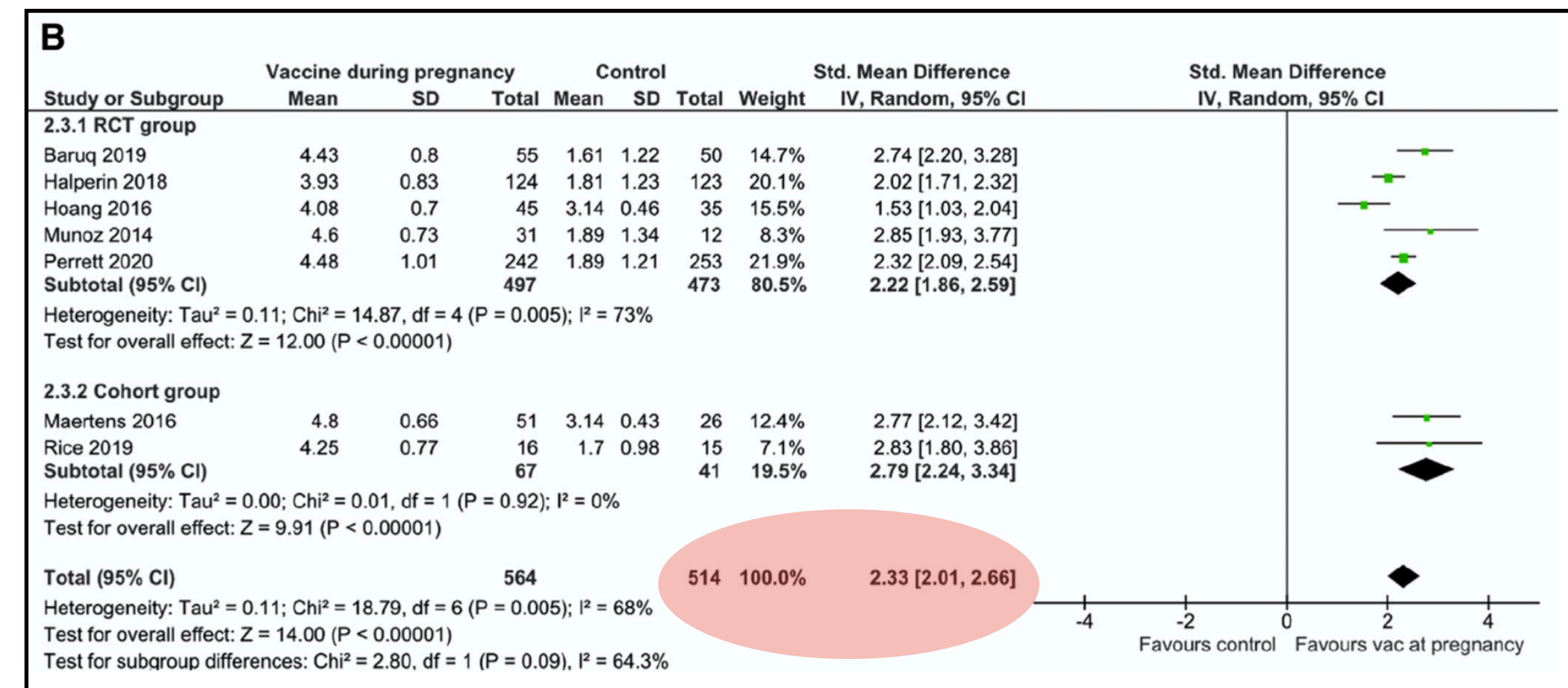
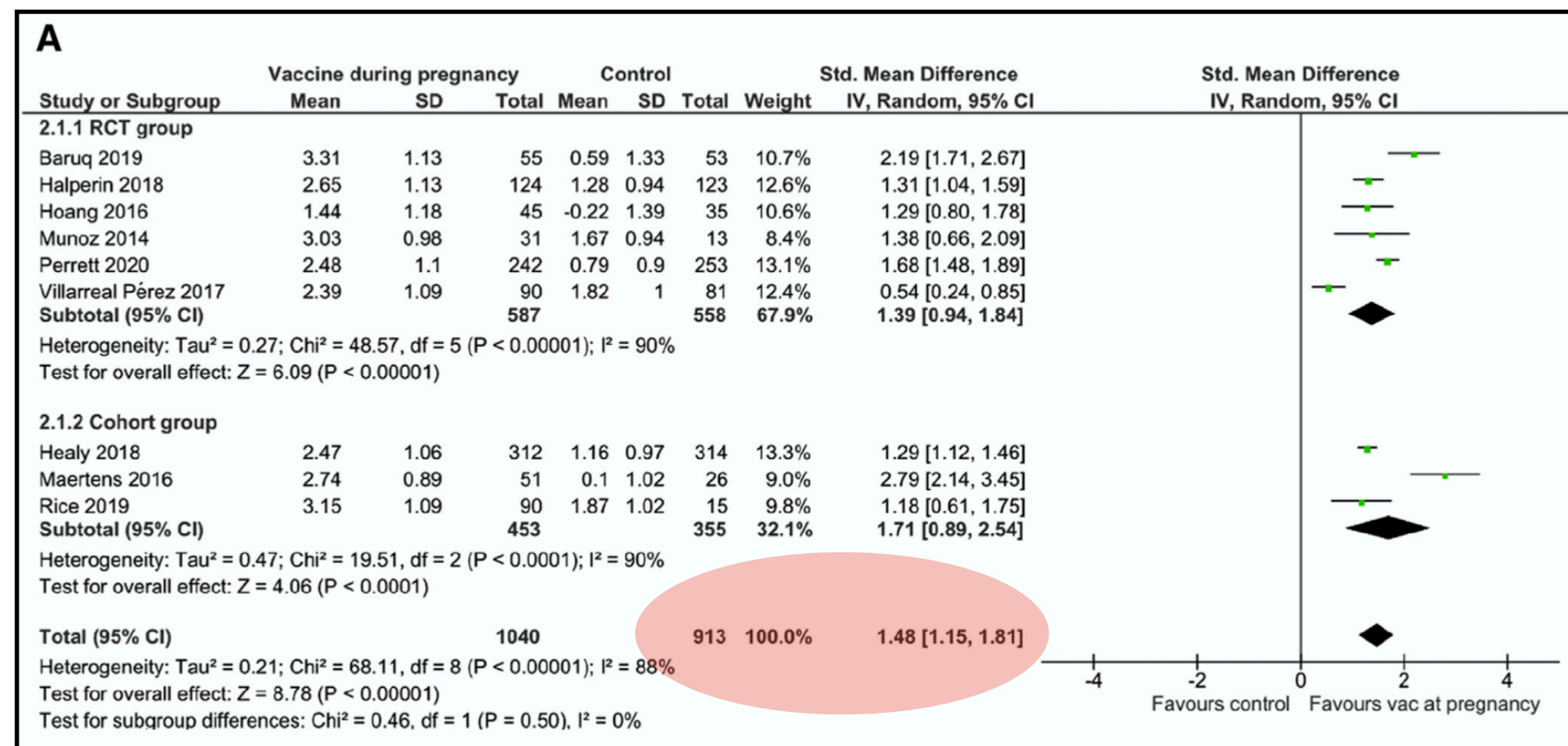


CI, confidence interval.

Nguyen. Optimal strategy for pertussis vaccination. Am J Obstet Gynecol 2022.

Réduction significative de l'incidence de la coqueluche dans le groupe vacciné pendant la grossesse

FIGURE 3
IgG concentrations before primary scheduled vaccination between pertussis vaccine during pregnancy and control groups



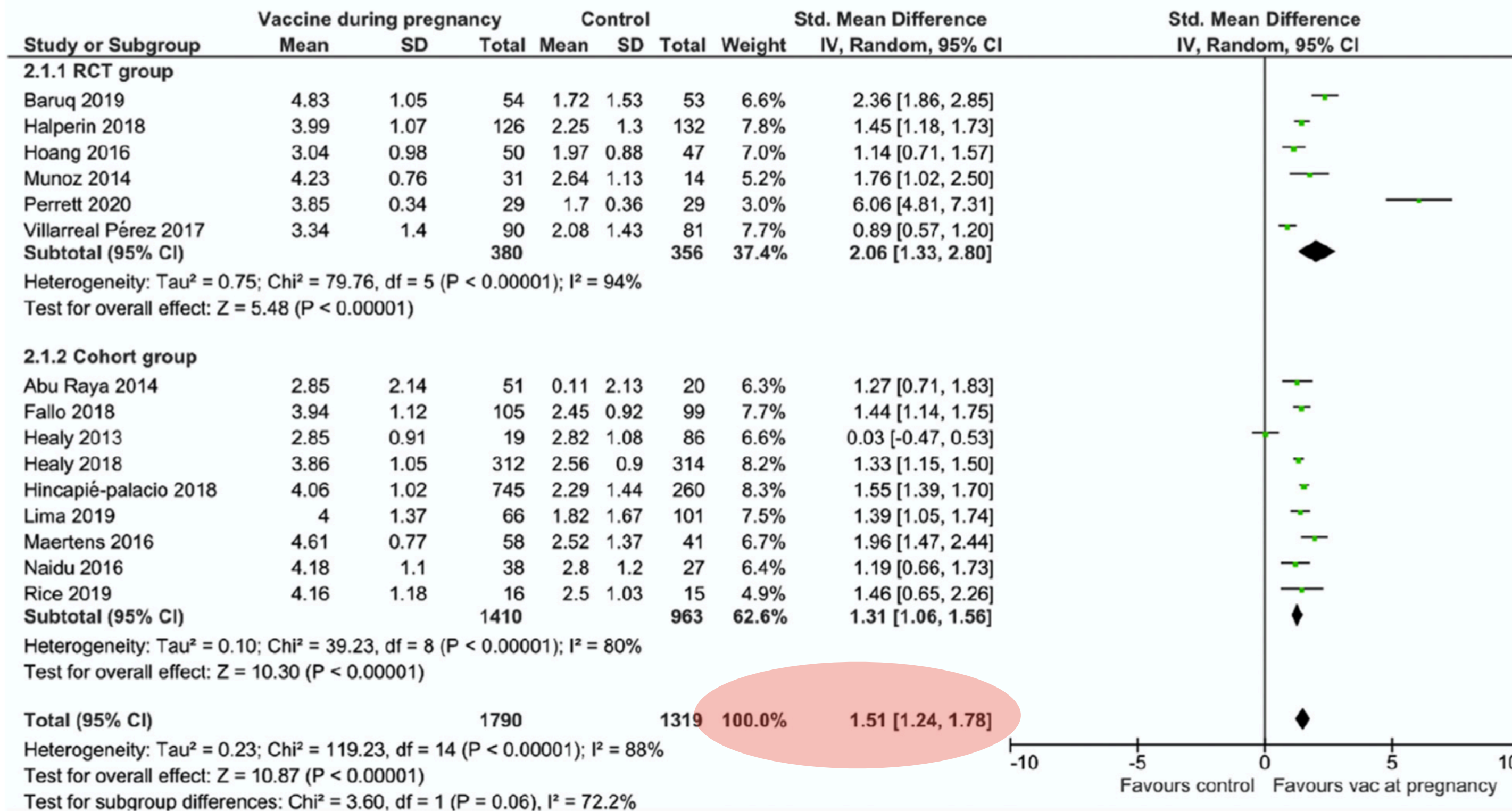
- A. Ig G antipertussis toxine
- B. Ig G antiphilamentous hemagglutinin
- C. Ig G antipertactin

Augmentation significative des anticorps chez les enfants nés de mères vaccinées

SUPPLEMENTAL FIGURE 3

IgG concentrations at cord blood between vaccine during pregnancy and control groups

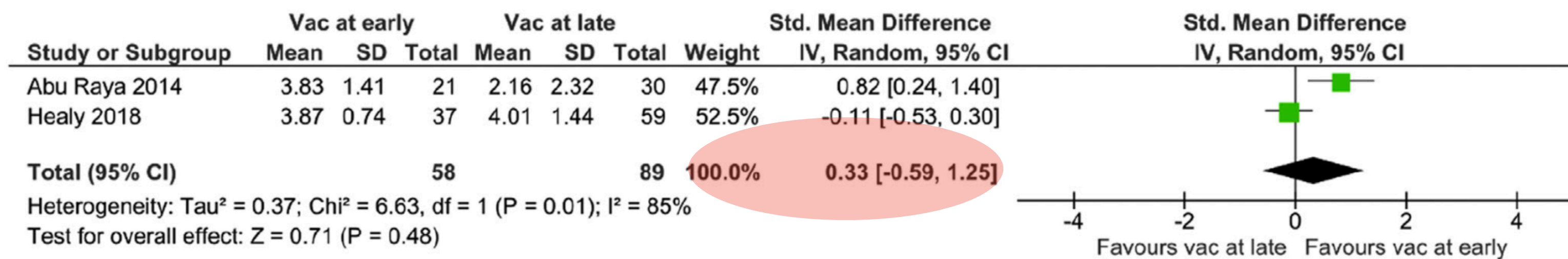
A



Timing vaccination ??

SUPPLEMENTAL FIGURE 4

Anti-PT IgG concentrations at cord blood in vaccine group at early (27–30 weeks' gestation) and late (31–36 weeks' gestation) time



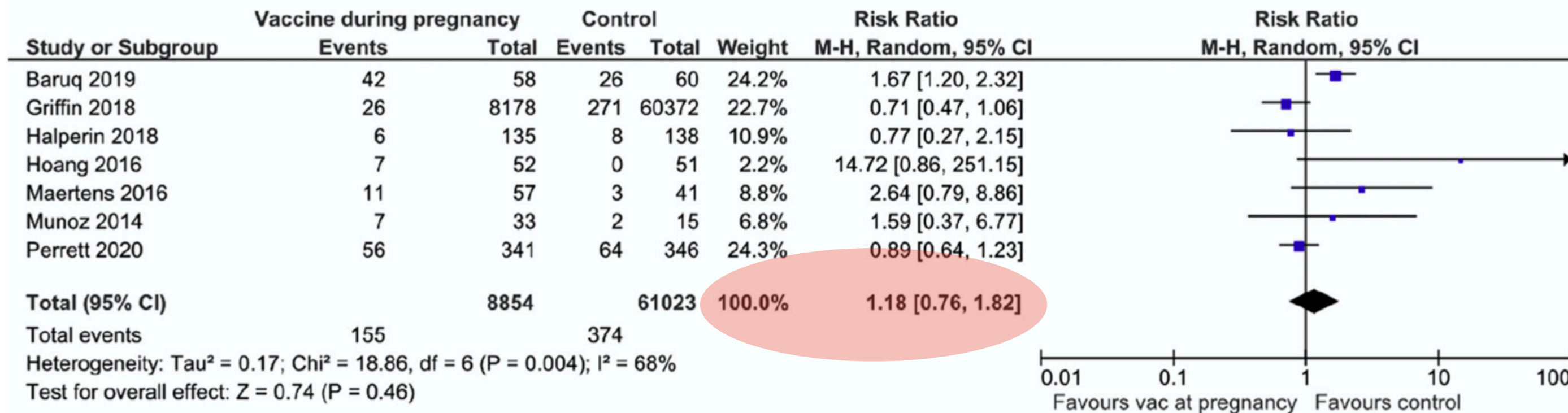
anti-PT, antipertussis toxin; *CI*, confidence interval; *IgG*, immunoglobulin G; *SD*, standard deviation.

Nguyen. *Optimal strategy for pertussis vaccination. Am J Obstet Gynecol* 2022.

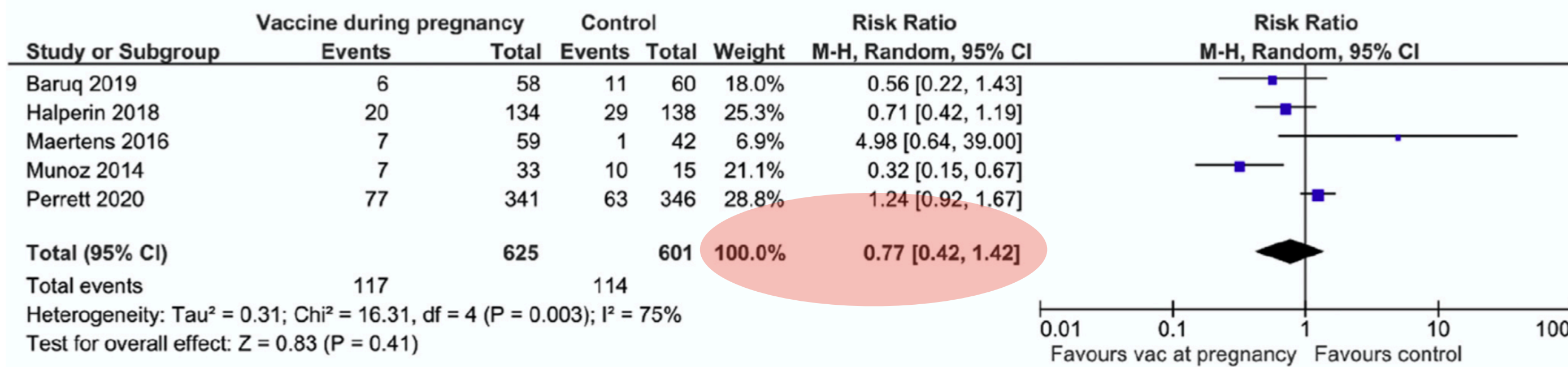
En faveur de la vaccination précoce mais pas significatif

FIGURE 4
SAEs in the intervention and control groups

A



B



Pas de différence significative

A, SAEs in mothers in the pertussis vaccine during pregnancy and control groups. **B**, SAEs in infants in the pertussis vaccine during pregnancy and control groups.

Vaccination de la femme enceinte est recommandée car

- permet de diminuer le nombre de cas de coqueluche chez le nouveau-né depuis sa naissance jusqu'à la première dose de son schéma vaccinal
- augmente le taux d'anticorps
- sécuritaire pour la mère et l'enfant



12 avril 2022

La Haute Autorité de santé (HAS) recommande de vacciner les femmes enceintes contre la coqueluche afin de protéger le nouveau-né chez qui cette maladie est particulièrement dangereuse. Cette vaccination doit être effectuée à partir du deuxième trimestre de chaque grossesse, de préférence entre les semaines d'aménorrhée 20 et 36. Si la vaccination n'a pu être réalisée pendant la grossesse, la HAS préconise le maintien de la stratégie de cocooning, qui consiste à vacciner l'entourage et la mère le plus rapidement possible à la naissance de l'enfant.



Juillet 2020

Toutes les femmes enceintes devraient être vaccinées contre la coqueluche de préférence à l'âge gestationnel de 24 à 32 semaines, et à chaque nouvelle grossesse.

Groupe de Recherche sur les Infections pendant la Grossesse (GRIG)

www.infections-grossesse.com

