Nouveautés dans la prise en charge des primo-infections à CMV: le valaciclovir, un traitement efficace pour diminuer la transmission materno-foetale

Patricia Steenhaut, Jean-Marc Biard, Mina Mhallem, Aurianne Van Grambezen, Julie van der Monde, Corinne Hubinont, Frédéric Debiève, Pierre Bernard

Unité de médecine fœtale, service d'obstétrique, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain, Bruxelles

37^e confrontation périnatale multidisciplinaire du service d'obstétrique des Cliniques universitaires Saint-Luc – UCLouvain du 25 février 2021, avec la participation du Professeur Yves Ville (Hôpital Necker, Paris).

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est la cause la plus fréquente de déficit neurologique et neuro-sensoriel néonatal d'origine infectieuse. La transmission materno-foetale peut être observée après une primo-infection dès la période péri-conceptionnelle et augmente ensuite tout au long de la grossesse (1). Il a été récemment montré que les conséquences d'une infection foetale sévère sur les plans neurologique et neuro-sensoriel sont essentiellement liées aux infections maternelles primaires en période péri-conceptionnelle et au 1^{er} trimestre (2). À l'heure actuelle, il n'y a pas de prophylaxie de l'infection congénitale à CMV: pas de vaccin encore disponible et des résultats contradictoires sur les mesures d'hygiène. Le développement d'une vaccination efficace est toujours en cours de recherche (3). Le traitement par globulines hyper-immunes pour diminuer la

transmission verticale materno-foetale semble efficace, mais reste à confirmer (4). Jusqu'il y a peu, aucun traitement n'était validé durant la grossesse. Par conséquent, le dépistage systématique de la primo-infection maternelle restait controversé en l'absence de prévention efficace de la transmission du virus au fœtus.

Depuis 2020, une étude randomisée a démontré l'efficacité du traitement antiviral par valaciclovir (à une dose de 8g/jour), bien toléré pendant la grossesse, pour diminuer significativement la transmission verticale en cas d'infection primaire péri-conceptionnelle et du 1^{er} trimestre (5). Pour que ce traitement efficace soit prescrit de manière adéquate, il est indispensable de réaliser un dépistage sérologique systématique en pré-conceptionnel, au début de la grossesse (lors d'un test hCG positif) et répété jusqu'en fin de 1^{er} trimestre à 12-14 semaines chez les patientes séronéga-

tives (6). En effet, le traitement par valaciclovir doit être débuté dès le diagnostic d'infection maternelle pour réduire efficacement la fréquence de l'infection foetale, qui sera diagnostiquée, le cas échéant, par amniocentèse dès 17 semaines. Le traitement par valaciclovir (bénéfices/risques) devra être correctement expliqué à chaque patiente pour laquelle il est indiqué. Il pourra être arrêté si la PCR CMV revient négative sur le liquide amniotique. Si elle revient positive, le traitement sera poursuivi pendant toute la grossesse pour diminuer la réplication virale et ainsi avoir un effet bénéfique sur la présence de symptômes à la naissance (7-10). L'imagerie anténatale associant l'échographie et l'IRM pour la recherche ciblée de signes d'infection foetale a démontré son efficacité dans l'évaluation du pronostic de ces fœtus, avec une valeur prédictive négative comprise entre 95 et 99% (11).

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES SÉROCONVERSIONS CMV (INFECTIONS PRIMAIRES)

(Version 09/03/2021)

- Screening sérologique **systématique** en pré-conceptionnel chez les patientes avec des sérologies inconnues ou négatives
- Screening sérologique **systématique** en début de grossesse (hCG+) et à 12-14s (ou 1x par mois jusqu'à 14s):
 - si IgM+ IgG+, avec avidité faible ou intermédiaire:
 - **primo-infection péri-conceptionnelle** (jusqu'à 1 mois avant conception) **ou du 1^{er} trimestre**

R/ valaciclovir 8g/jour (surveillance fonction rénale maternelle, créatinine 1 à 2 x par mois)

- [CVS à 12s-14s (minimum 4s après une infection maternelle bien datée et virémie maternelle négative) en cours d'évaluation]
- **Amniocentèse à 17s** (minimum 8s après une infection maternelle bien datée)
 - PCR CMV LA: négative (stop R/ valaciclovir)
 - > **Screening échographique*** (1x/mois)
 - PCR CMV LA: positive (poursuivre R/ valaciclovir)
 - Évaluation du pronostic par:
 - > **screening échographique*** (1x/mois) et **IRM*** (à 32s)
 - > ± cordocentèse

*** recherche ciblée signes infection fœtale à CMV**

NB

1. Ce protocole n'est pas valable pour les infections secondaires (réinfection ou réactivation).
2. Le traitement par hyper-immunoglobulines spécifiques à 200U/kg/15 jours données dès le diagnostic au T1 semble également efficace dans la transmission materno-fœtale mais doit être confirmé. Son coût très élevé ne permet de toute façon pas de l'intégrer actuellement dans le protocole.

Au rayon des nouvelles perspectives, un nouvel antiviral spécifique pour le CMV, le letermovir va être étudié comparativement au valaciclovir. Il pourrait réduire encore davantage la transmission materno-fœtale et améliorer la compliance au traitement grâce à la réduction du nombre de gélules à avaler par jour. L'évaluation du traitement précoce par

choriocentèse est en cours d'étude et semble prometteur chez les patientes avec primo-infection sous valaciclovir comparativement aux résultats des amniocentèses à 17 semaines. Si les résultats des choriocentèses s'avèrent aussi performants que ceux des amniocentèses, cela pourrait permettre d'arrêter plus tôt la prise du traitement en cas de PCR négative.

Pour reprendre les propos d'Yves Ville:
«*Tout ceci devrait mener à recommander le dépistage sérologique systématique du CMV dans le 1^{er} trimestre de la grossesse afin de transformer des risques en opportunités pour toutes les femmes enceintes.*»

Références

1. Pereira L. Congenital viral infection: traversing the uterine-placental interface. *Annu Rev Virol* 2018;5(1):273-99.
2. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavalanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):870-83.e11.
3. Schleiss MR, Permar SR, Plotkin SA. Progress toward development of a vaccine against congenital cytomegalovirus infection. *Clin Vaccine Immunol* 2017;24(12):e00268-17.
4. Kagan O, Enders M, Schampera MS, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(3):383-9.
5. Shabar-Nissan K, Pardo J, Peled O, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396(10253):779-85.
6. Leruez-Ville M, Ville Y. Is it time for routine prenatal serological screening for congenital screening for congenital cytomegalovirus? *Prenat Diagn* 2020;40(13):1671-80.
7. Enders M, Daiminger A, Exler S, Enders G. Amniocentesis for prenatal diagnosis of cytomegalovirus infection: challenging the 21 weeks' threshold. *Prenat Diagn* 2017;37(9):940-2.
8. Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(3):330-49.
9. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4):462.e1-462.e10.
10. Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Lancet* 2020;396(10253):739-41.
11. Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, et al. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG* 2020;127(3):355-62.