

## Avis d'experts N° 73 (remplace le N°47)

### Commission Assurance Qualité

Président Prof. Dr Daniel Surbek

## Cytomégalovirus (CMV) et grossesse

L. Schäffer, N. Ochsenbein, M. Boulvain, D. Baud, L. Raio, A. Duppenhaler<sup>a</sup>, B. Martinez de Tejada, S. Iff<sup>b</sup>, S. Tercanli, D. Surbek

Académie de médecine foëto-maternelle, SSGO

<sup>a</sup>Infectiologie pédiatrique, Inselspital Berne, <sup>b</sup>Secrétariat d'Etat à l'Economie SECO

<p><b>Introduction</b></p> <p>L'infection congénitale à CMV est la cause la plus fréquente de malformations et de troubles du développement congénitaux d'origine infectieuse (principalement surdité et retard psychomoteur) et peut entraîner le décès du fœtus ou du nouveau-né.</p> <p>Dans le cas d'une primo-infection maternelle, les taux de transmission intra-utérins dépendent de l'âge gestationnel : 5 % environ préconceptionnel (jusqu'à trois mois), 21 % périconceptionnel (de 4 semaines avant à 6 semaines après les dernières règles), 37 % au premier trimestre et jusqu'à 66 % au troisième trimestre. Une réactivation et une réinfection à CMV (non primo-infection) peuvent également provoquer une infection intra-utérine. Les taux exacts de transmission verticale des infections secondaires ne sont pas connus, en raison de la difficulté à définir et diagnostiquer une infection secondaire. Toutefois le risque, estimé à 0,2-3,4 %, semble être significativement plus faible que pour la primo-infection. Les lésions congénitales sont les plus graves en cas d'infection pendant le premier trimestre et des études récentes suggèrent qu'il n'y a un risque d'atteinte neurologique qu'en cas d'infection au premier trimestre. De même, une perte auditive se produit principalement après une infection au premier trimestre. Des lésions ont été décrites, bien que rarement, après une infection tardive, et l'éventualité d'une possible erreur de classification est discutée. La transmission intra-utérine n'entraîne pas toujours des lésions congénitales, mais des anomalies neurologiques significatives ou un déficit auditif sont attendus chez près d'un tiers des enfants infectés pendant le premier trimestre. Certains de ces nouveau-nés sont encore asymptomatiques à la naissance et 10 à 15 % d'entre eux développeront des symptômes au cours des premières années de vie.</p> <p>Bien que le risque de séquelles durables soit faible pour les fœtus infectés après le premier trimestre, les infections au deuxième et troisième trimestre peuvent causer une restriction de croissance foëtale et des contrôles de suivi sont alors recommandés.</p> <p>La séroprévalence maternelle est d'environ 50 % en Europe occidentale. Le taux annuel de séroconversion chez les femmes enceintes dépend de la population et est compris entre 1 et 7 % dans les pays industrialisés ; en Europe occidentale, y compris la Suisse, on estime un taux de séroconversion plus faible d'environ 0,5 %. Rapporté au nombre de naissances vivantes en Suisse en 2014, cela correspondrait à 426 enfants avec une infection congénitale à CMV, dont près de 43 nouveau-nés avec une suspicion d'infection symptomatique à la naissance. Les statistiques hospitalières pour la Suisse font état de 23 infections symptomatiques pour cette période, mais le nombre de décès intra-utérins, fausses couches ou interruptions de grossesse n'est pas inclus dans ces données. L'infection maternelle se produit généralement par contact avec des sécrétions corporelles infectées (salive, urine, larmes, sécrétions génitales). La majorité des primo-infections maternelles à CMV sont asymptomatiques ; plus rarement des symptômes non spécifiques et grippaux apparaissent et les réinfections sont généralement asymptomatiques.</p>	<p>Niveau de preuve</p>
<p><b>Populations à risque</b></p> <p>Un contact étroit avec de jeunes enfants de moins de 4 ans constitue le principal facteur de risque de séroconversion, les enfants infectés étant fréquemment excréteurs du virus pendant une période prolongée.</p> <p>Les mères d'enfants en bas âge qui vont en crèche présentent un risque de séroconversion environ 10 fois supérieur.</p> <p>Le risque de séroconversion au CMV est multiplié par 4 chez les puéricultrices (en crèche) par rapport au risque de base chez les femmes enceintes.</p>	<p>Ila</p>
<p>Selon les données disponibles, le personnel médical ne présente pas de risque accru de séroconversion au CMV par rapport au risque basal. Ce phénomène pourrait être dû aux mesures d'hygiène habituelles établies dans cet environnement.</p>	<p>III</p>

### **Evaluation du statut sérologique au CMV au début de la grossesse**

Toutes les femmes devraient être informées dans les plus brefs délais, idéalement avant la survenue de la grossesse, des enjeux de l'infection à CMV pendant la grossesse et de la possibilité de déterminer le statut sérologique au CMV. Ceci concerne particulièrement les femmes à risque accru d'exposition. La détermination du statut sérologique doit se limiter à la période préconceptionnelle et au premier trimestre, le risque de lésion fœtale étant considéré comme très faible au-delà de cette période (voir ci-dessus). L'existence d'une sérologie initiale préconceptionnelle peut aider à interpréter des résultats ambigus au début de la grossesse ou à planifier le moment d'une FIV en cas de détection d'une primo-infection.

En cas d'évaluation du statut sérologique au premier trimestre, l'examen devrait être effectué le plus tôt possible et inclure les IgG et les IgM anti-CMV. En cas de positivité des IgG et des IgM, l'avidité des IgG anti-CMV doit être mesurée pour estimer la date de l'infection (une faible avidité correspond à une infection récente, une avidité élevée à une infection plus ancienne). En cas de résultat négatif aux IgG et positif aux IgM, le test doit être répété après 2 semaines, les IgM pouvant être élevés de manière non spécifique (réaction croisée). En cas de positivité des IgG et de négativité des IgM, la patiente a déjà eu une infection à CMV par le passé. Mais elle n'est pas pour autant protégée contre une réinfection ou une réactivation. En cas de résultat négatif pour les IgG et les IgM, une seconde sérologie peut être réalisée à 12-14 semaines d'aménorrhée (SA) pour exclure une séroconversion dans l'intervalle. Au terme de cette période, l'évaluation du statut sérologique au moyen d'un dépistage n'est pas recommandée. La sérologie ne permet pas d'établir un diagnostic fiable de la réactivation ou de la réinfection.

Etant donné qu'il est difficile d'établir la date de la séroconversion, des résultats ambigus doivent être discutés avec un spécialiste en médecine fœto-maternelle pour guider la prise en charge ultérieure et éviter des interruptions de grossesse superflues.

### **Prévention par des mesures d'hygiène**

Il est fortement recommandé de lutter résolument contre les modes de transmission principaux par des mesures d'hygiène. Puisqu'un potentiel de risque existe aussi bien pour les primo-infections que pour les réinfections, la prévention touche toutes les femmes enceintes (y compris en cas de positivité des IgG anti-CMV), en particulier pendant la première moitié de la grossesse. La sensibilisation précoce des femmes enceintes aux risques spécifiques d'une infection au CMV et un conseil sur l'hygiène correspondante semblent réduire significativement le risque de séroconversion.

Lors de l'entretien indispensable sur les mesures préventives pendant la grossesse, le médecin traitant doit également aborder les risques d'une infection à CMV et le risque individuel de la femme enceinte (population à risque), car la prise de conscience est faible à ce sujet.

Les mesures d'hygiène suivantes sont recommandées : se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après tout contact avec des couches, de l'urine et des sécrétions corporelles de l'enfant comme la salive, les larmes et les sécrétions nasales. Eviter de partager les couverts et la vaisselle (nourriture et boissons communes), les brosses à dent, gants de toilettes et serviettes. Dans la mesure du possible, éviter d'embrasser les enfants en bas âge sur la bouche. Nettoyer les surfaces en contact avec la salive ou l'urine des enfants. Des gants à usage unique et des désinfectants pour les mains doivent également être mis à disposition dans les établissements où le risque de transmission du CMV est accru. Les recommandations d'hygiène s'adressent également au père de l'enfant qui, s'il est infecté, pourrait transmettre le virus à la femme enceinte par les sécrétions.

### **Femmes présentant un risque accru d'exposition au CMV sur leur lieu de travail**

Toutes les femmes enceintes ou ne pouvant exclure une grossesse doivent être informées et averties par leur employeur des éventuels risques accrus d'infection à CMV sur leur lieu de travail, des conséquences possibles pour l'enfant à naître et de l'importance des mesures d'hygiène décrites ci-dessus, conformément à la loi (art. 63, al. 4 OLT 1). En plus des mesures d'hygiène, il faut éviter autant que possible le contact professionnel étroit entre les femmes enceintes et les enfants < 4 ans (changement de poste de travail), tout particulièrement jusqu'à 14 SA. Si cela n'est pas possible, les mesures d'hygiène doivent être strictement respectées et toutes les activités impliquant un contact potentiel avec des fluides corporels (changer la couche, nourrir, essuyer le nez/la bouche) doivent être réalisées avec des gants. Si les mesures d'hygiène ne peuvent pas être respectées pour des raisons opérationnelles et si l'affectation à un autre lieu de travail n'est pas possible, une interdiction d'occupation (inaptitude au travail selon l'ordonnance sur la protection de la maternité, <https://www.seco.admin.ch/mutterschutz>) devrait être prononcée, après une évaluation individuelle des risques, par le médecin traitant. Ces dispositions s'appliquent en particulier au premier trimestre. Une interdiction de travail généralisée n'est pas recommandée, pas plus qu'un arrêt maladie généralisé.

### **Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection maternelle/fœtale à CMV**

IIb

En cas de suspicion clinique ou d'échographie prénatale suspecte, il convient de procéder à un diagnostic CMV maternel. On commence par relever le statut sérologique complet (IgG/IgM anti-CMV). En cas de positivité des IgG et des IgM, l'avidité des IgG doit être déterminée afin de délimiter la date de l'infection (une faible avidité correspond à une infection récente, une avidité élevée à une infection plus ancienne), car la seule positivité des IgM a une faible valeur prédictive en ce qui concerne la primo-infection au CMV. La valeur pronostique d'une avidité élevée diminue toutefois à mesure que l'âge gestationnel avance. Si les résultats d'analyse indiquent une primo-infection maternelle ou une possible réinfection/réactivation ou s'ils sont ambigus, la patiente doit être adressée à un spécialiste en médecine fœto-maternelle pour des analyses complémentaires. Un examen invasif (PCR et charge virale dans le liquide amniotique ou, le cas échéant, prise de sang fœtal) doit être proposé et réalisé au plus tôt 8 semaines après la primo-infection présumée, idéalement après 18 à 20 SA. Un résultat d'amniocentèse positif au CMV avant 21 SA est diagnostique, mais une amniocentèse négative avant 21 SA (mais au plus tôt 8 semaines après l'infection) comporte un risque légèrement accru de résultats faux-négatifs, mais dans ces cas-là les nouveau-nés étaient toutefois asymptomatiques à la naissance. Une évaluation du risque lié à l'intervention par rapport aux conséquences du résultat (interruption de grossesse, traitement, participation à une étude) doit toujours précéder l'examen invasif.

En cas de détection d'une infection fœtale à CMV, la consultation et la prise en charge par un spécialiste en médecine fœto-maternelle sont recommandées afin d'évaluer les options thérapeutiques et de planifier un diagnostic échographique détaillé, une autre technique d'imagerie (IRM) et le monitoring fœtal.

### Possibilités de traitement

En principe des agents antiviraux et de l'hyperimmunoglobuline spécifique au CMV peuvent être utilisés pour la prévention d'une transmission verticale en cas d'infection maternelle ou pour le traitement en cas d'infection fœtale à CMV établie. Des études très récentes, incluant un essai randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo, menées avec l'agent antiviral valaciclovir, révèlent une réduction significative des infections fœtales à CMV consécutives à une primo-infection maternelle acquise au début de la grossesse. Il existe également des données indiquant que le traitement par le valaciclovir peut, en cas d'infection fœtale à CMV confirmée, diminuer le risque d'infection symptomatique sous certaines conditions. Bien que ces études soient prometteuses et qu'aucun effet indésirable n'ait été décrit à ce jour, les expériences avec un traitement par le valaciclovir fortement dosé pendant la grossesse sont encore limitées et il convient d'évaluer soigneusement le rapport risque/bénéfice. Au cours de ces études le traitement prophylactique par le valaciclovir a été administré à raison de 8 g/d au total par voie orale (2x4 g/d ou 4x2 g/d), jusqu'au moment de l'amniocentèse. Des nouvelles données montrent qu'une dose de 4 x 2 g/d devrait être privilégiée, car le valaciclovir précipite dans les reins et peut, dans de rares cas, provoquer une insuffisance rénale aiguë. L'indication du traitement et la surveillance de la grossesse doivent être conduites par un spécialiste en médecine fœto-maternelle. Les contre-indications et les modalités de monitoring liées à l'administration de valaciclovir doivent être prises en considération. Le traitement est off-label, une demande de garantie de prise en charge doit être déposée auprès des caisses maladie.

En ce qui concerne l'hyperimmunoglobuline (HIG), deux études randomisées et contrôlées contre placebo n'ont montré aucun effet préventif significatif sur l'infection fœtale au CMV. Le rôle potentiel du moment de l'instauration du traitement, de l'intervalle d'administration et du dosage fait l'objet de discussions. Dans une des deux études un risque accru de naissance prématurée a été observé dans le groupe HIG, une constatation importante à prendre en considération. Une étude non randomisée, portant sur la prévention de la transmission par de l'hyperimmunoglobuline administrée à des intervalles raccourcis et intensifiés jusqu'à 20 SA, a révélé une diminution significative du taux de transmission intra-utérine lors de 40 primo-infections pendant le premier trimestre avec une instauration très rapide du traitement, comparé à un groupe témoin historique. La dose suivante a été administrée dans cette étude : HIG 200 IU/kg de poids corporel maternel une semaine sur deux jusqu'au moment de l'amniocentèse. Ce traitement pourrait être une bonne option en cas d'infection détectée très tôt. D'autres ERC sont nécessaires avant de pouvoir émettre des recommandations à ce sujet. Le traitement étant off-label et très onéreux, une demande de garantie de prise en charge doit être déposée auprès des caisses maladie.

### Résumé

**L'infection congénitale à CMV est la cause la plus fréquente de malformations et de troubles du développement congénitaux d'origine infectieuse.**

**Un contact étroit avec des jeunes enfants < 4 ans constitue le principal facteur de risque de séroconversion maternelle.**

Ib

IIb

III

**Le risque de transmission verticale est relativement élevé et dépend de l'âge gestationnel. Selon les données actuelles, une transmission jusqu'à 12 à 14 SA expose le fœtus à un risque élevé de séquelles, alors que ce risque semble moindre lors d'une transmission plus tardive.**

**Toutes les femmes enceintes ou envisageant une grossesse doivent recevoir dès que possible des informations sur les risques d'infection à CMV et des recommandations portant sur les mesures d'hygiène préventives visant à diminuer ce risque. Par ailleurs elles devraient être informées de la possibilité d'évaluer le statut sérologique au CMV avant la conception et au début de la grossesse. Les avantages et désavantages d'avoir connaissance du statut sérologique doivent être discutés pour permettre une décision éclairée. Ceci doit également inclure le risque individuel d'infection à CMV de la femme (contact avec des enfants < 4 ans à la maison ou au travail, ou exposition présumée).**

**En cas (de suspicion) d'infection à CMV pendant la grossesse, la prise en charge devrait être assurée par un spécialiste en médecine fœto-maternelle. Selon des études récentes, il existe des options thérapeutiques efficaces pour réduire le risque de transmission verticale au début de la grossesse ainsi que pour améliorer l'issue d'un fœtus infecté.**

**Une interdiction de travail généralisée pour la femme enceinte à risque n'est pas recommandée et est uniquement indiquée si les mesures d'hygiène nécessaires ne peuvent pas être respectées pour des raisons opérationnelles. Ceci peut être limité au premier trimestre de la grossesse.**

**En dernier lieu il convient de procéder à une évaluation du nouveau-né en cas d'infection à CMV suspectée ou prouvée pendant la grossesse (confirmation de l'infection à CMV par PCR urinaire dans les 3 premières semaines de vie) par un néonatalogue ou un pédiatre.**

Niveau de preuve	Grade de recommandation
<b>Ia</b> Données probantes obtenues par la méta-analyse d'études randomisées et contrôlées	<b>A</b> Dans la littérature, qui doit être globalement de bonne qualité et cohérente, il existe au moins une étude randomisée contrôlée ayant trait à la recommandation en question (niveaux de preuve Ia, Ib)
<b>Ib</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude randomisée contrôlée	
<b>IIa</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude contrôlée, bien menée, mais sans randomisation	<b>B</b> Le sujet de la recommandation est traité dans des études cliniques bien contrôlées mais qui ne sont pas randomisées (niveaux de preuve IIa, IIb, III)
<b>IIb</b> Données probantes obtenues à partir d'au moins une étude bien menée, d'un autre type, quasi expérimentale	On dispose de données probantes provenant de rapports ou d'avis de groupes d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus. Par contre, il n'existe pas d'études cliniques de bonne qualité qui soient directement applicables (niveau de preuve IV)
<b>III</b> Données probantes obtenues à partir d'études descriptives, bien menées, non expérimentales, comme des études comparatives, des études de corrélation ou des études de cas	
<b>IV</b> Données probantes obtenues à partir de rapports ou d'avis d'experts ou de l'expérience clinique de spécialistes reconnus	<b>Le point de bonne pratique</b> Traitement de choix, recommandé d'après l'expérience clinique du groupe d'experts ayant rédigé l'avis d'experts ou la directive

#### Déclaration de conflits d'intérêts :

**L'ensemble des auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en rapport avec le présent avis d'experts.**

**Bibliographie : disponible auprès des auteurs**

**Date: 22 février 2021**

*La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin ; toutefois la commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.*