



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



## Éditorial

# Nouvelles perspectives sur l'infection à CMV au cours de la grossesse

## *New insights into CMV infection in pregnancy*



La question du dépistage du cytomégalovirus (CMV) au cours de la grossesse reste un sujet controversé. De nombreux obstacles ont freiné son instauration en France, le dernier en date étant la publication en décembre 2018 des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), très opposées au dépistage du CMV [1]. Les sceptiques ou les opposants au dépistage mettent en avant un certain nombre de craintes : la conduite à tenir inchangée que la femme soit immunisée ou non, l'absence de traitement validé, le risque d'interruptions médicales de grossesse injustifiées, et l'impact psychologique négatif des investigations. Dès lors, la seule mesure préventive bénéfique serait la diffusion des consignes d'hygiène à toutes les femmes enceintes, qu'elles soient immunisées ou non.

Depuis de nombreuses années l'équipe de Necker dirigée par le Pr Ville ainsi que le Centre National des Herpès Virus enrichissent les connaissances sur cette infection et demandent que soit généralisé un dépistage en préconceptionnel et en début de grossesse. L'examen de la littérature récente semble leur donner raison.

Tout d'abord, il s'agit d'un problème grave et fréquent, ce qui est la première condition selon les critères OMS pour justifier un dépistage. L'infection congénitale à CMV est 5 fois plus fréquente que l'infection à toxoplasmose et 4 fois plus fréquente que la trisomie 21 : c'est la première cause de déficit neurosensoriel non génétique en France. Pourtant le HCSP considère que le cas du CMV est « comparable à d'autres problèmes », et met en avant le chiffre de 40 à 50 cas par an d'enfants avec des séquelles graves en France. On peut légitimement douter de la validité de ce chiffre issu d'un registre d'enfants handicapés à l'âge de 7 ans, population dans laquelle aucun dépistage prénatal du CMV n'avait été réalisée.

Désormais, on sait que l'infection à CMV est de bon pronostic lorsqu'elle survient au 2<sup>e</sup> ou au 3<sup>e</sup> trimestre. Seule l'infection survenant avant 12 SA peut engendrer des conséquences neurosensorielles [2], le challenge pour la médecine foetale est donc bien circonscrit. Notons d'emblée que la pédagogie autour des mesures d'hygiène a peu de chance d'avoir un impact sur le risque de handicap si ces consignes sont données par l'obstétricien lorsqu'il rencontre la femme pour la première fois après l'échographie du premier trimestre.

Pour une femme jeune séronégative et ayant un enfant de moins de 2 ans, le risque d'avoir une infection à CMV au premier trimestre de la grossesse est estimé entre 6 et 10 %, ce qui est très élevé au regard des niveaux de risque habituels en santé périnatale. Un tiers de ces femmes vont transmettre l'infection au fœtus (c'est-à-dire 2 % du groupe de départ) et on observera des séquelles plus ou moins sévères dans 30 % des infections foetales. Toute la

difficulté de ce dépistage repose sur la question des infections non primaires : à quoi bon proposer des sérologies puisqu'une immunité ancienne ne permet pas de garantir la sécurité pour la grossesse ? Le diagnostic et le pronostic des infections primaires à CMV sont bien connus, mais les infections non primaires restent un sujet de recherche. Ces dernières représentent environ la moitié des infections à CMV au cours de la grossesse, et on répète souvent qu'elles ont une dangerosité équivalente. Toutefois, la notion même d'infection non primaire est mal standardisée. En effet, ces infections non primaires peuvent être confondues avec la fin prolongée d'une infection primaire : persistance de l'excrétion du CMV, persistance des IgM, élévation plus rapide de l'avidité des IgG, ou faux positif des IgG. Pour conclure sur la comparaison entre les risques de l'infection primaire et ceux de l'infection non primaire, il convient d'adopter une définition rigoureuse de l'infection non primaire, ce qui suppose de considérer les choses de façon dynamique avec une sérologie préconceptionnelle en plus de la sérologie de début de grossesse.

Une étude italienne présentée au congrès de l'ECCI (*European Congenital Cytomegalovirus Initiative*) en novembre 2020, et en cours de publication apporte un nouvel éclairage sur ces infections non primaires. Au cours de cette *CHILd study*, l'incidence des infections congénitales néonatales chez les femmes immunisées en Lombardie était de 0,19 % (IC 95 % 0,11–0,29), ce qui était plus bas qu'attendu (0,4 %) et plus de 10 fois inférieur à ce qui est observé chez les femmes non immunisées. Les facteurs associés à ces infections chez des femmes immunisées étaient différents de ceux des femmes non immunisées. Il s'agissait des grossesses gémellaires et des comorbidités, telles que le diabète ou l'immunodépression. En revanche, on ne retrouvait aucun lien avec la présence de jeunes enfants, l'âge, ou la profession.

La seconde actualité importante concerne la prévention secondaire des infections primaires par valaciclovir avec l'essai contrôlé randomisé israélien publié par Shahar-Nissan et al. en septembre 2020 dans le *Lancet* [3]. Cet essai portait sur 100 femmes ayant présenté une infection primaire en préconceptionnel ou au 1<sup>er</sup> trimestre : la moitié de l'effectif recevait 8 g par jour de Valaciclovir, tandis que l'autre moitié recevait un placebo. Le critère de jugement principal était le taux de transmission verticale sur l'amniocentèse à 21 ou 22 SA : celui-ci était en faveur du traitement expérimental avec un odd ratio de 0,29 (IC 95 % 0,09–0,90) (4 cas/45 vs 14 cas/47). Par ailleurs, la différence ne portait que sur les infections du 1<sup>er</sup> trimestre, et non pas sur les infections préconceptionnelles, avec une efficacité d'autant plus importante du Valaciclovir qu'il était instauré précocement après le début de

l'infection. Ce point suggère qu'un dépistage devrait s'appuyer sur des sérologies réalisées précocement au cours du premier trimestre plutôt qu'en fin de premier trimestre.

Évidemment, cet essai présente de nombreuses limites et ne constitue pas une preuve définitive à lui seul. Les effectifs sont petits, il s'agit d'une analyse perprotocole, ce qui surestime l'effet du traitement et l'on peut en effet s'étonner de l'exclusion de certaines interruptions médicales de grossesse dans l'analyse. Inversement, l'amniocentèse n'a pas été réalisée chez 6 femmes qui ont pourtant été analysées. Malgré ces limites, le résultat d'un tel essai randomisé est précieux, car l'acceptabilité d'un placebo chez ces femmes est limitée. Ainsi, il n'est pas certain qu'une telle étude puisse être répliquée. De plus, la comparaison d'une cohorte de femmes traitées à des cohortes historiques suggérait également un bénéfice du valaciclovir en prévention secondaire [4].

Les autres actualités en matière de CMV concernent la chronologie du diagnostic de l'infection fœtale. Jusqu'à présent, devant une sérologie non rassurante au premier trimestre, il est nécessaire d'attendre 7 semaines et l'âge gestationnel de 21 SA pour réaliser l'amniocentèse. Les couples traversent donc une longue période d'incertitude et d'inquiétude. Certains auteurs ont évalué les performances de l'amniocentèse réalisée plus précocement entre 17 SA et 20<sup>+6</sup> SA, et n'ont pas trouvé de différence [5]. Plus intéressant encore, l'équipe de Necker vient de publier les performances de la PCR CMV au cours d'une biopsie de trophoblaste au premier trimestre (sur 37 prélèvements), avec des résultats encourageants [6]. Une telle pratique, si elle était validée, changerait considérablement le parcours des femmes concernées.

Il est évident que cette question du dépistage du CMV reviendra rapidement sur le devant de la scène. Même si les résultats évoqués ici mériteraient d'être consolidés, la doctrine actuelle qui est celle de l'absence de dépistage devient de plus en plus difficile à tenir à l'heure où certains traitements sont évalués favorablement, qu'il s'agisse du Valaciclovir, ou même des immunoglobulines hyper-immunes lorsqu'elles sont administrées dans des conditions bien précises [7].

#### Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

#### Références

- [1] Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Avis et rapports. La prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né; 2018 [cited 2021 April 11. Available from URL: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=700>].
- [2] Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, et al. Sequelae of Congenital Cytomegalovirus Following Maternal Primary Infections Are Limited to Those Acquired in the First Trimester of Pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019;69(9):1526–32.
- [3] Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;396(10253):779–85.
- [4] Leruez-Ville M, Ghout I, Bussièrès L, Stirnemann J, Magny JF, 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].
- [5] 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.
- [6] Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Guilleminot T, Magny JF, Salomon LJ, et al. First-trimester diagnosis of congenital cytomegalovirus infection after maternal primary infection in early pregnancy: feasibility study of viral genome amplification by PCR on chorionic villi obtained by CVS. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(4):568–72.
- [7] Kagan KO, Enders M, Hoopmann M, Geipel A, Simonini C, et al. Outcome of pregnancies with recent primary cytomegalovirus infection in first trimester treated with hyperimmunoglobulin: observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57(4):560–7.

E.G. Simon<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Service de Gynécologie Obstétrique, Médecine Fœtale et Stérilité Conjugale. CHU Dijon Bourgogne, 14, rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon cedex, France

<sup>b</sup>COMUE Université Bourgogne Franche-Comté (UBFC), 32, avenue de l'Observatoire, 25000 Besançon, France

\*Correspondance

Adresse e-mail : [emmanuel.simon@chu-dijon.fr](mailto:emmanuel.simon@chu-dijon.fr)

Reçu le 13 avril 2021

Disponible sur Internet le 14 avril 2021