

In Utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with Valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study

American Journal of Obstetrics and Gynecology
2016 Apr 13. In Press

S. Nouri Merchaoui, N.Mahdhaoui, H. Seboui

Service de néonatalogie CHU Farhat Hached Sousse - Université de Sousse, Faculté de Médecine Ibn El Jazzar

L'infection congénitale à CMV est pourvoyeuse de séquelles neurologiques et neurosensorielles majeures chez près de 20% des nouveau-nés infectés in utéro. Le traitement du nouveau-né infecté par le Ganciclovir ou le Valganciclovir a permis d'améliorer le pronostic neurologique et neurosensoriel ; toutefois ces traitements ne peuvent pas être utilisés chez le fœtus du fait d'une toxicité importante. Le Valacyclovir a permis de prévenir efficacement l'infection à CMV après transplantation d'organes chez les adultes. Dans une étude pilote publiée en 2007 par Jacquemard F. et al (BJOG 2007 ; 114 : 1113-21), l'administration orale de fortes doses de Valacyclovir aux mères de fœtus infectés par le CMV, a diminué de manière significative la charge virale et a permis d'obtenir des concentrations thérapeutiques satisfaisantes chez les fœtus infectés. En 2008, une étude randomisée contrôlée contre placebo a été envisagée (Cymeval NCT 01037712) mais n'a pas été entreprise vu le nombre insuffisant de femmes consentantes (6 femmes en 2 ans).

Partant de ces constatations, les auteurs de cet article ont eu recours à une étude multicentrique ouverte comportant un seul groupe de femmes, se déroulant en deux phases, ayant pour objectif d'étudier l'effet de doses élevées de Valacyclovir (8 grammes/jour) chez les femmes enceintes portant un fœtus ayant des symptômes d'infection par le CMV. L'étude s'est déroulée entre Janvier 2012 et Décembre 2014. Les critères d'inclusion étaient les fœtus chez qui l'infection à CMV a été documentée par une PCR sur liquide amniotique positive au-delà de 21 SA avec présence d'au moins une localisation extra-cérébrale et/ou une anomalie cérébrale isolée et/ou une anomalie biologique parmi les suivantes : thrombopénie fœtale à moins de 100 000/mm³ ou une virémie foetale > 3000 copies/ml. Les critères d'exclusion étaient la présence de lésions cérébrales sévères ainsi que l'absence d'anomalies biologiques fœtales. Le traitement était prescrit chez les femmes consentantes à la dose de 8 grammes par jour répartis en 4 prises orales et était maintenu jusqu'à l'accouchement. Les femmes traitées ont bénéficié d'un contrôle clinique toutes les quinze semaines et d'un dosage des transaminases et de la créatinémie tous les mois. Les nouveau-nés ont été examinés entre J4 et J7 et ont bénéficié d'une échographie transfontanellaire, d'un fond d'œil et de potentiels évoqués auditifs.

Au cours de la première phase de l'étude, huit des onze femmes incluses dans l'étude ont accouché d'un nouveau-né asymptomatique (nombre requis =7) ce qui a permis de passer à la deuxième phase. Durant cette deuxième phase, 32 femmes supplémentaires ont été incluses. Trente quatre nouveau-nés parmi les 43 inclus étaient asymptomatiques. Le nombre requis de nouveau-nés asymptomatiques était de 31 pour valider l'efficacité du traitement. Ces nouveau-nés étaient restés asymptomatiques durant les douze premiers mois de vie. Le Valacyclovir administré à fortes doses (8 grammes /jour) pendant une durée médiane de 89 jours a permis d'aboutir à la naissance de nouveau-nés asymptomatiques. Sur le plan biologique, la charge virale a diminué et le taux de plaquettes a augmenté d'une façon significative ($p=0,01$ et $p < 0,001$ respectivement). Les auteurs ont comparé leurs résultats à ceux retrouvés dans une revue de la littérature utilisant les mêmes critères d'inclusion et où les fœtus atteints n'avaient bénéficié d'aucun traitement (47 cas). La proportion de nouveau-nés asymptomatiques a augmenté significativement de 43%, en l'absence de traitement, à 82% en cas de traitement par de fortes doses de Valacyclovir. Malgré le nombre important de comprimés par jour, l'observance du traitement a dépassé les 90%. Le Valacyclovir à fortes doses a également été bien toléré. Deux femmes avaient rapporté des céphalées imposant l'arrêt transitoire du traitement pendant une dizaine de jours chez l'une d'entre elles. Aucune anomalie biologique significative n'a été notée.

Les résultats de cette étude ont montré que le Valacyclovir prescrit à fortes doses permet d'améliorer de façon significative le pronostic des fœtus infectés, modérément symptomatiques. Bien que cette étude ne soit pas un essai contrôlé randomisé, il s'agit du premier essai thérapeutique permettant de confirmer l'efficacité du traitement par Valacyclovir chez les fœtus infectés par le CMV. D'autres études randomisées seraient nécessaires pour valider ce protocole.