



Reçu le :
26 novembre 2013
Accepté le :
27 novembre 2013
Disponible en ligne
27 décembre 2013

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Infections congénitales à cytomégalovirus. Place du ganciclovir chez le nouveau-né

Congenital cytomegalovirus infection. The role of ganciclovir in newborns

Y. Aujard

Comité consultatif local d'éthique, pôle de périnatalogie, université Paris 7 Denis-Diderot, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Serurier, 75019 Paris, France

1. Introduction

Poser un problème thérapeutique dans un éditorial des *Archives* est doublement inhabituel. Un éditorial n'est pas une mise au point mais l'expression d'une opinion personnelle et n'aborde que rarement des problèmes d'indications et de stratégie thérapeutiques. Il m'a paru néanmoins nécessaire d'exposer un questionnement, largement discuté aux plans international et national (Journées parisiennes de pédiatrie, entretiens de Bichat, Journées françaises de recherche en néonatalogie, Société française de pédiatrie...). Le ganciclovir (GCV) (Cymevean[®]), est-il utile et non dangereux dans le traitement de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV), la plus fréquente des fœtopathies infectieuses, 2,5 pour 1000 naissances en France ? Le parallèle avec l'historique de l'acyclovir (ACV) dans le traitement de l'herpès néonatal peut nous aider à répondre à cette question.

2. L'exemple de l'acyclovir dans l'herpès néonatal

L'utilisation d'une chimiothérapie active dans les infections virales, chez l'enfant comme chez l'adulte, est récente. Historiquement chez le nouveau-né, l'herpès puis les virus de l'immunodéficience humaine (SIDA) ont fait l'objet d'essais thérapeutiques contrôlés au décours desquels la balance bénéfice/risque est apparue très favorable. Cela ne s'est pas fait sans tâtonnement, changements de molécules et de posologie, modifications de durée de traitement. Ainsi pour l'herpès, l'acyclovir (ACV) (Zovirax[®]) a supplanté au

début des années 1990, la vidarabine utilisée depuis 1980, moins pour une meilleure efficacité ou une moindre toxicité que pour des raisons de galénique, l'ACV étant beaucoup plus facile à utiliser à efficacité égale [1]. L'utilisation de l'ACV dans le traitement de l'herpès néonatal illustre les difficultés rencontrées par les investigateurs nord-américains pour établir une posologie et une durée optimales du traitement. La durée a été successivement de 10 puis 15 puis 21 jours et la posologie a été augmentée de 30 à 45 puis 60 mg/kg/jour [2]. En 2011, soit plus de 20 ans après sa mise sur le marché, une étude prospective contre placebo a pu démontrer que de prolonger par voie orale ce traitement pendant un total de 6 mois permettait d'améliorer le pronostic des formes systémiques et neurologiques de l'herpès néonatal, en réduisant en particulier la fréquence des récurrences [3].

L'ACV, si largement utilisé, est-il non toxique chez l'homme et en particulier le nouveau-né ? Il a fallu la mise en place d'un registre de suivi pour confirmer sa bonne tolérance à court et moyen terme. Cette absence de toxicité clinique a-t-elle un support expérimental ? L'ACV et le GCV sont des analogues nucléosidiques. Leur structure chimique est proche mais, sur des cultures cellulaires, l'effet génotoxique de l'ACV ne s'observe qu'avec des concentrations très supérieures à celles du plasma des sujets traités [4].

3. Ganciclovir : critères d'utilisation

Quels sont les problèmes rencontrés pour positionner le GCV, 10 fois plus efficace in vitro que l'ACV dans le traitement des infections à CMV et seule utilisable en période néonatale, les autres molécules étant exclues ? Les critères d'utilisation d'un nouveau médicament chez le nouveau-né sont, en particulier

e-mail : yannick.ajard@rdb.aphp.fr.

pour les anti-infectieux, complexes. Ils reposent sur la connaissance de critères diagnostiques et pronostiques sensibles et spécifiques de la pathologie, la disponibilité d'une molécule efficace in vitro et in vivo, ayant des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques connues en période néonatale et, enfin, dont la toxicité est nulle ou faible. Les critères du diagnostic clinique de l'infection congénitale à CMV sont peu spécifiques par rapport à ceux des autres fœtopathies infectieuses. De plus, 90 % des infections à CMV sont asymptomatiques en période néonatale. En revanche, les critères biologiques sont sensibles et spécifiques grâce à une réaction par polymérisation en chaîne (PCR) spécifique commercialisée, beaucoup plus accessible que les cultures virales, et qui est utilisable sur le sang, les urines et le liquide céphalorachidien (LCR). Au-delà du risque neurologique majeur des formes symptomatiques à la naissance, les risques neurosensoriels des formes asymptomatiques à la naissance sont statistiquement connus. Globalement, les séquelles des infections congénitales à CMV sont 10 fois plus importantes dans les formes symptomatiques : surdité unilatérale 85 vs 7,4 % ; surdité bilatérale, 37,7 vs 2,7 % ; troubles du langage 27 vs 1,7 % ; chorioretinite 27,7 vs 1,7 % ; quotient intellectuel < 70, 55 vs 3,7 % ; microcéphalie/convulsion/paralysie, 51,9 vs 2,7 %. La survenue de la surdité est souvent décalée par rapport à la naissance (médiane 33 à 44 mois). Enfin, le déficit auditif s'aggrave dans 50 % des cas au cours de l'évolution, notion essentielle pour apprécier l'efficacité d'un traitement.

Les critères de mauvais pronostic sont cliniques (infections du premier trimestre de la grossesse, formes symptomatiques à la naissance, imagerie cérébrale anormale) et surtout biologiques. Une charge virale (CV) élevée dans le sang du nouveau-né est apparue comme un critère plus objectif et surtout utilisable individuellement. Ainsi, Lanari et al. [5] ont rapporté, en 2006, que le risque de séquelles était de 5 % (1/20) pour une CV mesurée dans le premier mois de vie inférieure à 1000 copies par 10^5 polynucléaires (soit 1000 à 10 000 copies par mL de sang total), contre 53 % (9/17) lorsque la CV est supérieure à 1000 copies/ 10^5 polynucléaires. Cette relation entre CV et surdité a été confirmée en 2008 par Walter et al. [6] qui ont montré, dans une étude rétrospective sur les cartons des tests de Guthrie – donc au 3^e jour de vie – une relation quasi linéaire entre la CV et la survenue d'une surdité : plus la CV est élevée, plus le risque de développer une surdité profonde est important.

Le GCV est-il une molécule disponible et efficace ? Il est présenté en flacon de 500 mg sous forme de lyophilisat pour préparation intraveineuse (i.v.), facilement utilisable en néonatalogie. Sa forme orale, le valganciclovir (VGCV) (Rovalcyte[®]) est une poudre pour solution buvable avec une concentration de 50 mg/mL. La posologie du GCV a été établie par des études de pharmacocinétique chez le nouveau-né aboutissant à des recommandations de 6 à 7,5 mg/kg, 2 fois par jour [7-11]. La biodisponibilité de la forme orale est de

50 %, ce qui permet un relais rapide de la voie i.v. avec une bonne tolérance, en doublant la dose [8,11].

Sur quelles études cliniques, de préférence prospectives, randomisées et en « double insu » repose l'utilisation chez le nouveau-né du GCV ? La réponse est difficile car :

- il n'y pas de traitement de référence ;
- les études à visée curative publiées devraient être, mais ne sont pas, des études cas/témoins.

En effet, la majorité de ces études, réalisées en période postnatale, portent sur de faibles effectifs voire sont des cas cliniques isolés et concernent des localisations présentant un risque vital [12] ou visuel [13]. L'analyse de 66 cas d'infections à CMV traités conclut à faiblesse des études et à la nécessité de trouver des critères sélectifs de traitement [14]. En revanche, une étude de l'effet préventif du GCV sur la survenue d'une surdité chez les nouveau-nés infectés par le CMV et symptomatiques, est randomisée, comparant le GCV à l'absence de traitement [15]. Cette randomisation n'exclut pas, toutefois, des critiques méthodologiques : nombre de perdus de vue à un an important, 58 sur 100 inclus, absence d'analyse en sous-groupe en fonction de facteurs de risque clinique ; absence de prise en compte de facteurs pronostiques biologiques (l'étude sur la CV ne sera publiée que 3 ans plus tard). La conclusion de cette étude était en faveur d'un traitement par le GCV pendant 6 semaines, essentiellement en raison d'une réduction du risque d'aggravation à un an qui baissait de 61 % à 21 %. Utilisant la même cohorte, Oliver et al. [16] ont montré que le devenir neuro-développemental des nouveau-nés traités était plus favorable. Le même protocole, mais chez 23 nouveau-nés asymptomatiques (12 traités par GCV vs 11 contrôles) et ayant bénéficié d'un suivi de 4 à 10 ans, a trouvé 11 % de déficit auditif dans le groupe non traité vs 0 [17]. Que connaît-on de la toxicité du GCV à court, moyen et long terme ? À court terme, la toxicité du GCV est hématologique et justifie une surveillance de la numération formule sanguine (NFS) tous les 8 à 10 jours. Le taux de plaquettes n'est pas significativement abaissé. En revanche, une neutropénie a été rapportée dans 20 à 48 % des cas. Inférieure à $500/\text{mm}^3$, elle implique la suspension transitoire du traitement. À moyen ou long terme, la tolérance clinique du GCV a fait l'objet, par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases, d'une étude prospective observationnelle de suivi qui vient d'être terminée (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0031421?term=ganciclovir&rank=36>). Son objectif était d'évaluer, chez les enfants traités en période néonatale et suivis jusqu'à l'âge de 9 à 14 ans, les perturbations endocriniennes éventuelles, le développement sexuel et pubertaire et le risque de cancer. En effet, in vitro et chez l'animal le GCV, comme l'ACV et les autres analogues nucléosidiques entraîne des cassures chromosomiques, des translocations, peut perturber la fonction ovarienne et la spermatogenèse et favoriser le risque de cancer en particulier ovarien et testiculaire [4,18-20]. Ces effets sont observés à des concentrations inférieures à ceux observés avec l'ACV [4].

En l'absence de données cliniques humaines permettant d'établir une balance bénéfique/risque, quelle position peut-on adopter en 2014 sur l'utilisation du GCV dans le traitement des infections congénitales à CMV ? La réponse implique de prendre en compte trois facteurs : les autorisations administratives, le droit et le devoir d'information des patients et les sources d'information médicale apportées par internet. Au plan administratif, les indications du Vidal sont claires « le GCV n'est pas indiqué pour le traitement des infections à CMV congénitales ou néonatales ». L'absence d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les traitements utilisés en néonatalogie est malheureusement habituelle. Du point de vue des patients, on peut opposer à cette « non-indication » l'article L1111-2 modifié par la Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 - art. 37 du Code de la Santé publique qui précise que « Toute personne a le droit d'être informée... sur les différentes investigations, traitements... qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves... ». Le clinicien a-t-il ou non le devoir d'informer les parents sur l'existence d'un médicament « non indiqué » ? Ces parents sont en réalité souvent déjà informés via Internet et les informations trouvées sur les sites publics accessibles sur Google® sont contradictoires. Ainsi peut-on lire sur Parents Infosbébé : « aucun traitement préventif ou curatif n'existe à ce jour », Et sur E-sante.fr : « on dispose d'un traitement pour le nouveau-né infecté et symptomatique. Il s'agit du ganciclovir, mais il présente des inconvénients importants... La décision de traiter est donc discutée au cas par cas ». L'Agence santé publique du Canada précise : «...l'usage du ganciclovir par voie intraveineuse a été recommandé pour le traitement d'une infection congénitale grave à CMV ». **Les informations les plus actualisées sur Internet sont les cours universitaires disponibles en fichier pdf, en particulier ceux de Rouen et de Limoges sur le sujet.**

Dans l'attente de la publication des études de tolérance chez l'homme, que peut-on raisonnablement proposer ? Certaines indications curatives visant à traiter un danger vital ou une menace sensorielle patente paraissent indiscutables : pneumopathies et chorioretinite en premier lieu ; à discuter, certaines atteintes digestives : colite/entéocolite/œsophagite voire hépatite dans sa forme cholestatique en raison du risque discuté de fibrose et d'hypertension portale secondaire. L'indication thérapeutique d'une surdité avérée reste en suspend : un seul cas d'amélioration/guérison a été publié. Chez le nouveau-né symptomatique, le traitement semble améliorer le pronostic neuro-développemental et sensoriel mais reste aujourd'hui une décision au cas par cas. La prévention de la surdité chez les nouveau-nés asymptomatiques reste également discutée, d'autant que l'utilisation de la CV comme paramètre décisionnel n'a pas encore été publiée. Il est probable que dans ces deux situations, et c'est notre attitude actuelle, **une CV \geq 1000 à 10 000 copies/mL dans les premiers jours de vie soit le critère décisionnel principal.** Si la décision de traitement est prise, les études confirmant l'efficacité de la forme orale sont

nombreuses ce qui permet un relais rapide de la voie i.v. [21]. La décision d'entreprendre ce traitement passe (ou devrait passer) par une information (toujours) loyale sur l'état des connaissances et les incertitudes de tolérance à long terme. **Enfin, si la posologie est connue, la durée du traitement est totalement incertaine : la durée de 6 semaines dans l'étude princeps de prévention de la surdité est arbitraire et les traitements plus prolongés sur plusieurs mois n'ont pas fait l'objet d'une étude de tolérance à long terme.**

Les indications devraient relever de protocoles prospectifs [14]. Cette phrase de conclusion, trop souvent lue, débouche sur une interrogation : quel groupe témoin choisir, en l'absence d'autre traitement efficace en période postnatale ? L'utilisation d'un placebo serait-elle toujours éthique ?

La prévention prénatale par la vaccination fait l'objet de recherches intensives qui, si elles aboutissent, ne feront pas disparaître les formes néonatales puisqu'une réinfection pendant la grossesse avec atteinte fœtale est possible et que, dans les pays où la séoprévalence est élevée, les atteintes fœtales sont le plus souvent la conséquence d'une réinfection maternelle.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Guttierrez KM, Whitley RJ, Arvin AM. Herpes simplex virus infection. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al., editors. Infectious diseases of the fetus and the newborn infant. 7th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders ed.; 2011. p. 813–33.
- [2] Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high dose of intravenous acyclovir on the management of neonatal Herpes simplex virus infection. *Pediatrics* 2001;108:230–8.
- [3] Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, et al. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal Herpes. *N Engl J Med* 2011;365:1284–92.
- [4] Thust R, Tomivic M, Klocking R, et al. Cytogenetic cytotoxicity of anti-herpes purine nucleoside analogues in CHO cells expressing the thymidine kinase gene of herpes simplex virus type 1: comparison of ganciclovir, penciclovir and aciclovir. *Mutagenesis* 2000;15:177–84.
- [5] Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:e76–83.
- [6] Walter S, Atkinson C, Sharland M, et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F280–5.
- [7] Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, et al. Treatment of children with cytomegalovirus congenital infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:504–9.
- [8] Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PL, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836–45.

- [9] Hu JT, Chen PY, Xie ZD, et al. [Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in newborn infants: a meta-analysis]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12:35–9 [article en chinois].
- [10] Sharland M, Luck S, Griffiths P, et al. Antiviral therapy of CMV disease in children. *Adv Exp Med Biol* 2011;697:243–60.
- [11] Acosta EP, Brundage RC, King JR, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:867–72.
- [12] Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, et al. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birth weight infant. *Neonatology* 2010;97:339–45.
- [13] Shoji K, Ito N, Ito Y, et al. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* 2010;157:331–3.
- [14] Smets K, De Coen K, Dhooge I, et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr* 2006;165:885–90.
- [15] Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
- [16] Oliver SE, Cloud GA, Sanchez PJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46(Suppl. 4):22–6.
- [17] Lackner A, Acham A, Alborn A, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection; four to 10-year follow-up. *J Laryngol Otol* 2009;123:391–6.
- [18] Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues – a survey. *Antivir Res* 2001;49:55–74.
- [19] Faqi AS, Merker HJ, Cahhoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short-term exposure. *Hum Exp Toxicol* 1997;16:505–11.
- [20] Haynes P, Lambert TR, Mitchell ID. Comparative in-vivo genotoxicity of antiviral nucleoside analogues; penciclovir, acyclovir, ganciclovir and the xanthine analogue, caffeine, in the mouse bone marrow micronucleus assay. *Mutat Res* 1996;369:65–74.
- [21] Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010;169:1061–7.