



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

Diagnostic par détection virale et/ou  
sérologie des infections à virus  
*herpes simplex* et varicelle-zona dans  
le cadre mère-enfant

Mai 2016

Cet argumentaire est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

## Sommaire

Abréviations .....	4
Résumé .....	5
<b>1. Demande d'évaluation.....</b>	<b>7</b>
1.1 Saisine .....	7
1.2 Contenu .....	7
<b>2. Présentation des thématiques de l'évaluation.....</b>	<b>9</b>
2.1 Infections par les virus <i>herpes simplex</i> (HSV) dans le cadre mère-enfant.....	9
2.2 Infection par le virus varicelle-zona (VZV) dans le cadre mère-enfant.....	19
2.3 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques des infections HSV et VZV dans le cadre mère-enfant en France .....	25
<b>3. Méthode.....</b>	<b>26</b>
3.1 Champ et méthode d'évaluation.....	26
3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire .....	27
<b>4. Evaluation .....</b>	<b>30</b>
4.1 Analyse des documents sélectionnés .....	30
4.2 Analyse de cohérence .....	38
Conclusion .....	51
Annexe 1. Recherche documentaire.....	53
Annexe 2. Tableau de sélection sur critères méthodologiques des publications (recommandations de bonne pratique) portant sur les tests diagnostiques d'infection par les HSV dans le cadre mère-enfant.....	56
Annexe 3. Tableau de sélection sur critères méthodologiques des publications (recommandations de bonne pratique) portant sur les tests diagnostiques d'infection par le VZV dans le cadre mère-enfant.....	59
Annexe 4. Listes des tableaux et figures .....	61
Références .....	62
Fiche descriptive .....	65

## Abréviations

<b>Ac</b> .....	anticorps
<b>AAP</b> .....	<i>American Academy of Pediatrics</i>
<b>ACOG</b> .....	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
<b>ADN</b> .....	acide désoxyribonucléique
<b>BASHH</b> .....	<i>British Association for Sexual Health and HIV</i>
<b>CDC</b> .....	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CNAMTS</b> .....	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CNO</b> .....	culture non orientée
<b>DHHS</b> .....	<i>U.S. Department of Health and Human Services</i>
<b>ECP</b> .....	effet cytopathogène/cytopathique
<b>EIA</b> .....	<i>enzyme immunoassay</i> (méthode immunoenzymatique),
<b>ELISA</b> .....	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
<b>HPA</b> .....	<i>Health Protection Agency</i>
<b>HSV</b> .....	<i>herpes simplex virus</i> (virus <i>herpes simplex</i> )
<b>IF</b> .....	immunofluorescence
<b>IFI</b> .....	immunofluorescence indirecte
<b>Ig</b> .....	immunoglobulines
<b>IgG</b> .....	immunoglobuline de type G
<b>IgM</b> .....	immunoglobuline de type M
<b>IUSTI Europe</b> .....	<i>International Union against Sexually Transmitted Infections</i> , région Europe
<b>LA</b> .....	liquide amniotique
<b>LBA</b> .....	liquide broncho-alvéolaire
<b>NAAT</b> .....	<i>nucleic acid amplification techniques</i>
<b>NABM</b> .....	nomenclature des actes de biologie médicale
<b>NN</b> .....	nouveau-né
<b>PCR</b> .....	<i>polymerase chaine reaction</i>
<b>PHE</b> .....	<i>Public Health England</i>
<b>RCOG</b> .....	<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists</i>
<b>RCP</b> .....	Résumé des caractéristiques du produit
<b>RIHN</b> .....	Référentiel des actes innovants hors nomenclature
<b>SA</b> .....	semaine(s) d'aménorrhée
<b>SOGC</b> .....	Société des Obstétriciens et Gynécologues du Canada
<b>VZV</b> .....	<i>varicella zoster virus</i>
<b>VZVIG</b> .....	immunoglobulines de type IgG anti-VZV
<b>WHO Europe</b> .....	<i>European Office of the World Health Organisation</i>

## Résumé

### Introduction

L'Assurance maladie souhaite modifier la liste des actes de biologie médicale remboursés pour ce qui est des tests relatifs au diagnostic des infections dues aux virus *herpes simplex* (*herpes simplex virus* de types 1 et 2, HSV-1/-2) et varicelle-zona (*varicella zoster virus*, VZV), virus appartenant à la famille des *Herpesviridae*, dans le champ de la transmission mère-enfant de ces virus (ou « cadre mère-enfant »). Les propositions de modifications, précisées par le laboratoire national de référence de ces virus, portent sur l'inscription de la recherche de leur ADN par PCR dans différents contextes et prélèvements, la suppression des autres techniques de détection virale directe (diagnostic immunologique direct et culture orientée), et l'inscription, la suppression ou la restriction de recherches sérologiques.

### Objectif

L'objectif est d'établir si les données issues de l'analyse critique de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, revues systématiques et rapports d'évaluation technologique) sont cohérentes avec le contenu de la demande, et donc soutiennent les propositions soumises par le demandeur, afin de formuler un avis concernant ces propositions.

### Méthode

La méthode retenue est une procédure courte qui se décline ainsi :

- identification de la littérature synthétique par une recherche documentaire systématique ;
- sélection des publications présentant une qualité méthodologique d'élaboration suffisante ;
- analyse de cohérence et rédaction d'un argumentaire court ;
- soumission directe de l'argumentaire au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusions

Les conclusions de l'analyse critique sont **cohérentes avec la quasi-totalité du contenu de la demande. La HAS donne donc un avis favorable à ces propositions.** Dans quelques cas (indiqués ci-dessous), les conclusions de l'analyse critique ne soutiennent pas la demande ; dans ces cas, l'avis de la HAS se fonde sur la littérature.

Au total, la HAS se prononce en faveur de :

#### Pour les tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant :

- **la proposition d'inscription de la recherche du génome des HSV par amplification d'ADN :**
  - ▶ sur les **lésions génitales chez la mère à l'accouchement**,
  - ▶ chez le **nouveau-né, en cas de situation à risque d'herpès néonatal :**
    - sur les muqueuses (**conjonctives, oropharynx, fosses nasales**), mais aussi sur les **lésions cutanées** lorsqu'elles sont présentes (point non présent dans la demande),
    - **dans le liquide cébrospinal et le sang, uniquement** chez les nouveau-nés présentant des **signes de suspicion diagnostique d'herpès néonatal**, d'origine clinique (enfant symptomatique) et/ou biologique (résultat de prélèvement cutanéomuqueux positif),
    - **dans les conditions suivantes :**
      - respect d'un délai minimum de 24h après la naissance, préalablement à la réalisation des prélèvements,

- prélèvement des différentes muqueuses en utilisant un même écouvillon pour optimiser la sensibilité de détection virale ;
- **la proposition d'inscription de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type, en précisant** (point non présent dans la demande) **que cette recherche est réalisée dans le contexte de premier épisode d'herpès génital connu au cours de la grossesse ou à l'accouchement**, afin de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une récurrence ; l'interprétation du résultat de cette recherche requérant la connaissance du sérotype du HSV présent dans les lésions ;
- **la proposition de suppression de la NABM :**
  - des méthodes de **détection par diagnostic immunologique direct** des HSV,
  - de la **culture cellulaire orientée** et de la **culture non orientée** (CNO) pour l'identification virale (la CNO restant une technique nécessaire à la réalisation d'un antivirogramme, examen non remboursé),
  - de la recherche des **IgM anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type** pour le diagnostic de primo-infection HSV chez la **femme enceinte**,
  - de la recherche des **IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type** chez la **femme enceinte**,
  - de la recherche des **IgM et IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type** chez le **nouveau-né** ;

**Pour les tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant :**

- **la proposition d'inscription de la recherche du génome du VZV par amplification d'ADN :**
  - **dans le liquide amniotique**, mais sous réserve de mentionner (point non présent dans la demande) la nécessité d'évaluer en amont le rapport bénéfices/risques de la réalisation de ce test, notamment en fonction du stade de la grossesse, à l'aide de spécialistes compétents,
  - chez le **nouveau-né**, dans les **prélèvements de vésicules** (liquide vésiculaire, plancher de vésicules) **et si une atteinte neurologique est suspectée, dans le liquide cébrospinal**,
  - **dans les vésicules** (liquide vésiculaire, plancher de vésicules), uniquement en cas d'**éruption atypique** chez la **femme enceinte** ;
- **la proposition de suppression de la NABM :**
  - des méthodes de **détection par diagnostic immunologique direct** du VZV,
  - de la **culture cellulaire orientée** du VZV et de la **culture non orientée** pour l'identification virale (la CNO restant une technique nécessaire à la réalisation d'un antivirogramme, examen non remboursé),
  - de la **recherche des IgM + IgG anti-VZV** pour le diagnostic d'infection récente à VZV chez la femme enceinte et le nouveau-né ;
- **la proposition de restriction d'indication de la recherche des IgG anti-VZV inscrite à la NABM, aux deux contextes suivants :**
  - **femmes enceintes en contact avec un sujet varicelleux**, mais sous réserve de préciser (point non présent dans la demande) que cette recherche a principalement pour but un traitement par immunoglobulines (Ig) anti-VZV, qui doit être réalisée dans les 96h et jusqu'à dix jours maximum suivant le contact à risque (selon les RCP des Ig actuellement disponibles),
  - **femmes en âge de procréer candidates à la vaccination anti-VZV** pour respecter les préconisations du calendrier vaccinal en vigueur en France.

# 1. Demande d'évaluation

## 1.1 Saisine

Comme indiqué dans la feuille de route de cette évaluation (1), il s'agit de **deux demandes du 6 juin 2014** de la **Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)** qui s'intègrent au programme de travail de la HAS<sup>1</sup>.

La CNAMTS souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic biologique des infections dues aux virus *herpes simplex* (*herpes simplex virus* de types 1 et 2, HSV-1/-2) et varicelle-zona (*varicella zoster virus*, VZV), virus appartenant à la famille des *Herpesviridae*, **dans le champ de la transmission mère-enfant de ces virus**, champ appelé simplement « **cadre mère-enfant** » dans la suite du document.

Le Centre national de référence (CNR) cytomégalovirus, qui a aussi en charge les HSV et le VZV, a participé à l'établissement de ces demandes.

## 1.2 Contenu

Les propositions de modifications de la CNAMTS précisées par le CNR (1) à évaluer sont présentées ci-dessous.

### Propositions de modifications de la NABM concernant les tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant :

#### Tests de détection virale

- inscription de la détection du génome des HSV par amplification d'ADN (avec typage moléculaire HSV-1/-2) :
  - en cas de lésion génitale chez la mère lors de l'accouchement,
  - chez le nouveau-né, en cas de situation à risque ou de suspicion diagnostique d'herpès néonatal, sur des prélèvements de muqueuses (conjonctives, oropharynx, fosses nasales) et, si nécessaire, dans le liquide cébrospinal (LCS) et le sang ;
- suppression de la détection des HSV par diagnostic immunologique direct (détection d'antigènes viraux par immunofluorescence ou méthode immunoenzymatique) ;
- suppression de la culture orientée des HSV (avec maintien de la culture cellulaire non orientée).

#### Tests sérologiques

- suppression de la recherche des IgM anti-HSV-1 et -2 non spécifiques de type pour le diagnostic de primo-infection HSV chez la femme enceinte ;
- suppression de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 non spécifiques de type chez la femme enceinte ;
- inscription de la recherche des IgG anti-HSV-1 et des IgG anti-HSV-2 spécifiques de type dans certains contextes précis à définir dans le cadre mère-enfant ;
- suppression de la recherche des IgM et IgG anti-HSV-1 et -2 chez le nouveau-né.

<sup>1</sup> Ces demandes faisaient partie d'un ensemble de demandes de bactériologie et de virologie déposées en même temps (juin 2014) par la CNAMTS. En virologie, en plus du sujet traité dans cet argumentaire, d'autres demandes portaient sur le cytomégalovirus dans plusieurs contextes et sur les virus HSV-1/-2 et VZV dans d'autres contextes. Ces autres demandes ont déjà été traitées par la HAS.

## **Propositions de modifications de la NABM concernant les tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant :**

### Tests de détection virale

- inscription de la détection du génome du VZV par amplification d'ADN :
  - dans le liquide amniotique (diagnostic prénatal),
  - chez le nouveau-né, dans les vésicules et, si une atteinte neurologique est suspectée, dans le LCS (confirmation du diagnostic de varicelle à la naissance),
  - dans les vésicules en cas d'éruption atypique chez la femme enceinte ;
- suppression de la recherche du VZV par diagnostic immunologique direct (détection d'antigènes viraux par immunofluorescence ou méthode immunoenzymatique) ;
- suppression de la culture orientée du VZV (avec maintien de la culture cellulaire non orientée).

### Tests sérologiques

- limitation de la recherche des IgG anti-VZV par méthode immunoenzymatique (contrôle d'immunité) aux contextes :
  - de la femme enceinte en contact avec un sujet varicelleux,
  - des femmes en âge de procréer candidates à la vaccination anti-VZV dans le cadre du calendrier vaccinal en vigueur ;
- suppression de la recherche des IgM + IgG anti-VZV par méthode immunoenzymatique pour le diagnostic d'infection récente dans le cadre de la transmission mère-enfant du VZV (femme enceinte, nouveau-né).



## 2. Présentation des thématiques de l'évaluation

Ce chapitre a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des recommandations de bonne pratique, des revues générales, des articles originaux et des articles issus de deux ouvrages spécialisés, l'un rédigé par la Société française de microbiologie (2), l'autre dédié aux infections néonatales (3).

### 2.1 Infections par les virus *herpes simplex* (HSV) dans le cadre mère-enfant

#### 2.1.1 Généralités sur les infections à HSV

##### ► Epidémiologie

Les virus *herpes simplex* (*herpes simplex virus*, HSV) sont des **virus à ADN** appartenant à la famille des *Herpesviridae*. Il en existe deux types : HSV-1 et HSV-2. L'espèce humaine en est le seul réservoir ; la transmission est interhumaine. Ces virus étant fragiles, **l'infection est transmise lors de contacts étroits, salivaires et/ou sexuels. Il peut exister aussi des infections des territoires cutanés** (visage, doigts, fesses) dissociées de toute atteinte muqueuse (2, 4). HSV-1 infecte majoritairement les muqueuses buccales et oculaires, tandis que HSV-2 infecte essentiellement les muqueuses génitales (2). Néanmoins, la notion que HSV-1 est exclusivement responsable des infections herpétiques de la partie supérieure du corps (oro-faciale en particulier) et HSV-2 de la partie inférieure du corps n'est plus vraie : HSV-1 et HSV-2 **peuvent infecter toute région cutané-muqueuse**. L'épidémiologie des infections à HSV-1 a évolué en raison d'un délai d'acquisition devenu plus tardif au cours de la vie (résultant en un plus grand nombre de sujets toujours réceptifs à une infection génitale par HSV-1 à l'initiation de leur activité sexuelle) et des pratiques sexuelles oro-génitales. HSV-2 reste néanmoins la première cause d'herpès génital et la première étiologie de maladie ulcéreuse génitale, avec **60 à 80 % des herpès génitaux imputables à HSV-2** en population générale (4, 5). Dans les **pays développés**, la **séroprévalence HSV-1** atteint **50 à 70 %**, et 100 % dans les pays en voie de développement. La **séroprévalence HSV-2** varie entre **10 et 40 %** et peut atteindre 60-95 % chez les sujets infectés par le VIH et les prostituées. On estime cependant que seuls 10-25 % des gens porteurs d'anticorps anti-HSV-2 sont conscients d'être infectés par un herpès génital (5).

Chez la **femme enceinte**, une étude canadienne a rapporté un taux rectifié selon l'âge de séropositivité pour HSV-2 de 17 %, la plage de valeurs allant de 7 % à 28 % (6). Selon les données américaines, entre 20 et 30 % des femmes enceintes auraient des anticorps anti-HSV-2 (7).

L'**herpès néonatal** est **rare en France**, avec une incidence en 2002 estimée proche de **3/100 000 naissances**, soit environ **20 cas par an**. Cette incidence varie dans le monde de 1 à 14/100 000 naissances vivantes (3, 8). Les données canadiennes de surveillance de l'infection néonatale aux HSV indiquent un taux de 6 sur 100 000 naissances vivantes (9). On estime que dans le monde **75 % environ des infections néonatales à HSV sont dues à HSV-2 et 25 % à HSV-1** (9).

##### ► Histoire naturelle et terminologie des infections à HSV

La **primo-infection herpétique** oro-faciale ou génitale débute par une infection des cellules épithéliales muqueuses ou cutanées, favorisée par des altérations du revêtement épithélial. La répllication virale entraîne une lyse des cellules épithéliales et l'infection des cellules nerveuses sensibles innervant le territoire cutané. La présence d'une infection préalable par un des deux types d'HSV n'empêche pas une infection par l'autre type. Les symptômes cliniques sont cependant moins sévères lors d'un **épisode initial non primaire** que lors d'une primo-infection. La primo-infection et l'infection initiale non primaire génitale sont plus souvent asymptomatiques que symptomatiques. Ces données sont moins établies pour l'herpès oro-facial. La primo-infection génère une réaction immunitaire. Toutefois, **le virus n'est pas éradiqué et persiste toute la vie dans les**

noyaux de cellules des **ganglions sensitifs**. Cette **infection latente** peut évoluer périodiquement vers une **réactivation**. Les nouveaux virions cheminent le long des axones et infectent les cellules cutanéomuqueuses du territoire sensitif correspondant. Les symptômes des **réurrences** sont moins importants que ceux de la primo-infection. Lors des réactivations, l'excrétion virale cutanéomuqueuse est moins importante et moins longue (entre deux et sept jours) que lors de la primo-infection. Enfin, on note que la co-infection HSV-1 et HSV-2 dans un même territoire est rare (2, 4, 7).

La terminologie des infections HSV-1/-2 est, en résumé, la suivante (4) :

- **primo-infection herpétique** : premier contact infectant muqueux ou cutané, symptomatique ou asymptomatique, avec le virus HSV-1 ou HSV-2 ;
- **infection initiale non primaire** : premier contact infectant symptomatique ou asymptomatique avec le virus HSV-1 ou HSV-2, chez un sujet préalablement infecté par l'autre type viral ;
- **récurrence** : expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral ;
- **excrétion virale asymptomatique** : détection d'HSV-1 ou HSV-2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin ;
- **réactivations** : périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence survenant soit sous la forme de récurrence clinique, soit sous la forme d'excrétion virale asymptomatique.

#### ► Principaux types de symptomatologies cliniques (hors formes d'infections oculaires)

Les infections herpétiques sont relativement fréquentes et le plus souvent bénignes, paucisymptomatiques voire inapparentes. Certaines formes sont néanmoins d'emblée particulièrement graves et potentiellement mortelles sans un diagnostic et traitement urgents, en particulier l'encéphalite herpétique et l'herpès néonatal (2) :

- **gingivo-stomatite herpétique** : la primo-infection peut se manifester par des lésions vésiculeuses rapidement ulcérées siégeant sur toute la sphère oro-buccale, avec fièvre, adénopathies cervicales, dysphagie ;
- **infection génitale** : la **plupart des primo-infections génitales** liées à HSV-2 comme à HSV-1 sont **asymptomatiques**. Elles restent globalement dues majoritairement à HSV-2, bien que HSV-1 soit devenue une étiologie fréquente comme déjà relevé précédemment (plus de 30 % des cas). Lorsqu'elles sont symptomatiques, le **tableau classique** consiste en des **lésions papulaires typiques** progressant en **vésicules** et **lésions ulcéralives douloureuses, puis en lésions crouteuses**, associées à une adénite locale, et précédées de **prodromes dans les récurrences**. Les lésions sont situées dans la région du dermatome sacré (habituellement S2, S3) et peuvent se trouver sur la peau génitale ou les régions adjacentes. Néanmoins, beaucoup de patients souffrent de **lésions atypiques** où les signes peuvent être facilement confondus avec d'autres dermatoses génitales (6, 10). Certaines patientes ne présentent jamais de manifestations cliniques, mais il est possible de constater chez elles une **élimination épisodique du virus**. Le **tableau clinique de l'infection récurrente** est **variable**, allant d'une élimination virale asymptomatique qui passe entièrement inaperçue à des récurrences cliniques manifestes. La **fréquence des réactivations** varie en fonction du site de l'infection, du type viral et du terrain. Les récurrences sont plus fréquentes et peuvent se compliquer (œsophagite, pneumonie) chez les sujets immunodéprimés ou fragilisés (2, 4). Les **réurrences** et l'**excrétion virale subclinique** sont beaucoup **plus fréquentes** pour l'infection génitale à **HSV-2** que pour l'infection génitale à **HSV-1** (4, 5, 11). Typer l'infection permet donc d'informer le patient notamment sur la fréquence des récurrences escomptée ;
- **méningite herpétique** : observée au décours d'une infection à HSV-2. Fréquente lors de la primo-infection génitale à HSV-2, elle peut survenir lors de récurrences, sans lésions génitales symptomatiques ;
- **encéphalite herpétique** : encéphalite aiguë nécrosante focale survenant à tout âge, due quasi-exclusivement à HSV-1 en dehors de la période néonatale. Le traitement urgent est impératif pour diminuer la mortalité spontanée (> 70 %) et le risque de séquelles ;
- **herpès néonatal** : symptomatologie détaillée en section 2.1.2.3.

## 2.1.2 Infection à HSV chez la femme enceinte, transmission mère-enfant et conséquences pour les enfants infectés

### 2.1.2.1. Symptomatologie clinique de l'infection maternelle

La **plupart des manifestations cliniques** des primo-infections ou récurrences **herpétiques** sont **similaires chez la femme enceinte et non enceinte**. Quelques complications ont été décrites chez la femme enceinte. Il s'agit d'une part de l'encéphalite herpétique, néanmoins très rare pendant la grossesse puisque 20 cas ont été décrits entre 1966 et 1998 ; et d'autre part, de l'hépatite herpétique, en général anictérique et accompagnée d'une insuffisance hépatocellulaire majeure. Peu fréquente, elle est à évoquer devant toute hépatopathie chez la femme enceinte, après avoir éliminé, surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, une stéatose aiguë gravidique ou une cholestase gravidique (12).

Mais le fait sans doute le plus important est que, **dans 70 % des cas, les mères de nouveau-nés développant un herpès néonatal n'ont pas d'historique de signe clinique d'herpès génital** (3, 11).

### 2.1.2.2. Transmission mère-enfant des HSV

#### ► Modes de transmission

La transmission mère-enfant des virus HSV-1/-2 peut se produire ***in utero* (5 %)**, **au moment de l'accouchement (85 %)**, ou en période **post-natale (10 %)**.

L'**infection** à HSV par transmission ***in utero*** est **extrêmement rare**, avec un taux de transmission estimé à 1 pour 300 000 accouchements aux États-Unis (6, 7, 13).

La **grande majorité des cas** de transmission a lieu **au moment de l'accouchement**, du fait du contact direct de l'enfant avec les sécrétions maternelles infectées. Il faut noter que 50 à 70 % des nouveau-nés infectés par HSV sont nés de mères qui n'avaient pas de lésion génitale herpétique au moment de l'accouchement. La plupart des enfants sont exposés aux HSV suite à une excrétion virale asymptomatique par la mère (12).

L'acquisition **post-natale** d'une infection par HSV concerne quasi-exclusivement **HSV-1** et est liée au contact direct avec une personne excréant le virus *via* une **lésion oro-labiale**, usuellement la mère ou son proche entourage. Les virus HSV ne sont *a priori* pas transmis par le lait (3, 7, 8, 14).

#### ► Facteurs favorisant la transmission

Ils incluent :

- **une primo-infection herpétique génitale au troisième trimestre** de grossesse, **en particulier dans les six semaines précédant l'accouchement**. Le niveau d'excrétion d'HSV est élevé lors de la primo-infection et l'excrétion virale peut persister alors que le bébé naît avant le développement d'anticorps maternels protecteurs. Le **risque de transmission** au nouveau-né est alors évalué entre **30 et 50 %**. Il est de l'ordre de **25 %** s'il s'agit d'une **infection initiale non primaire**. Chez les femmes ayant une **réurrence** d'herpès génital **au moment du travail**, le **risque** d'herpès néonatal est faible, compris **entre 0 et 5 %** pour une délivrance par **voie vaginale** en fonction des publications. Chez les patientes présentant **une infection récurrente mais sans lésion** au moment du travail, le risque est estimé **inférieur à 0,05 %** (3, 6, 11, 13-15). Il faut noter que les récurrences au moment de l'accouchement, bien qu'associées à un faible taux de transmission, peuvent vraisemblablement causer des formes localisées d'herpès néonatal (13) ;
- l'utilisation d'**électrodes de cuir chevelu fœtal** (procédure invasive) : dans le cadre de la prise en charge de l'accouchement chez les femmes ayant des récurrences herpétiques génitales, il est recommandé d'éviter l'utilisation d'électrodes de cuir chevelu fœtal et les prélèvements sanguins sur le cuir chevelu fœtal (6, 14) ;

- **un délai prolongé entre la rupture des membranes et l'accouchement, et la délivrance par voie vaginale versus par césarienne** : le recours à la césarienne avant le début du travail et avant (voire dans les 4h suivant) la rupture prématurée des membranes diminue l'exposition du nouveau-né au virus de l'herpès, bien que l'efficacité de la technique ne soit pas parfaite pour prévenir les contaminations (6, 12, 14). L'effet protecteur de la césarienne n'a pas été prouvé dans le contexte d'une rupture prématurée des membranes prolongée en présence d'un herpès génital actif (6).

### 2.1.2.3. Conséquences pour les enfants infectés

La transmission mère-enfant du virus herpès en *peripartum* est redoutée car principale origine de **l'herpès néonatal**, infection très rare mais très grave ayant une **mortalité et morbidité élevées** (13). Les **signes** de l'herpès néonatal, **apparaissent** en moyenne **entre 5 et 15 jours après la naissance** (15). En d'autres termes, l'examen du nouveau-né est habituellement normal à la naissance (8). La reconnaissance des **symptômes d'alerte** est décisive pour une prise en charge précoce efficace du nouveau-né : il s'agit de tout syndrome fébrile sans cause bactérienne, avec troubles neurologiques (présents dans 47 % des cas : troubles de la conscience, convulsions, hyporéactivité), vésicules cutanées, insuffisance hépatique et/ou pneumonie. Cependant, les signes de début ne sont pas spécifiques lorsque les lésions cutanées manquent<sup>2</sup>, et la fréquente absence d'historique d'herpès maternel au moment de l'accouchement (70 % des cas) favorise le retard au diagnostic (3, 8, 15).

L'**expression clinique de l'herpès néonatal** se présente ensuite sous **trois formes principales** : disséminée, neurologique ou localisée (3, 13) :

- **forme disséminée (25 %)** : elle se révèle par une allure septicémique avec ou sans atteinte du système nerveux central. Elle débute généralement à la fin de la première semaine de vie par des troubles de l'alimentation, des vomissements, de la fièvre, et éventuellement des convulsions. L'évolution est rapide. L'atteinte hépatique est à l'origine d'un ictère avec ou sans gros foie et s'associe à une défaillance multi-viscérale avec atteinte cardiovasculaire et syndrome hémorragique qui entraîne le décès dans 80 à 90 % des cas en l'absence de traitement. Avec un traitement antiviral approprié, la mortalité reste d'environ 30 %, et 17 % des enfants ayant survécu ont des séquelles neurologiques (13). Ces formes sont plus fréquentes chez les enfants prématurés et résultent quasi exclusivement d'une primo-infection maternelle ;
- **forme localisée au système nerveux central (SNC) (45 %)** : elle est responsable d'une méningo-encéphalite. Elle associe des troubles du comportement et des convulsions dont l'origine herpétique est évoquée sur l'âge, d'éventuelles lésions cutanées et surtout une méningite lymphocytaire. L'analyse du LCS révèle une augmentation modérée de l'albuminorachie. Avec un traitement antiviral, la mortalité est d'environ 6 % et la morbidité neurologique (qui peut-être à vie) de 70 % (13) ;
- **forme localisée à la peau, aux yeux et/ou la bouche (30 %)** : elle a le meilleur pronostic. Avec un traitement antiviral approprié, la morbidité neurologique et/ou oculaire est de moins de 2 % (13).

**L'infection à HSV post-natale** cause des **symptomatologies** d'infections néonatales **similaires** à celles des infections **acquises en *peripartum***, sans différence substantielle en moyenne du point de vue de la sévérité de la maladie (7).

La **symptomatologie de l'infection congénitale acquise** par transmission du HSV *in utero* se présente comme une **entité clinique distincte** caractérisée par **une triade à la naissance** : atteintes cutanées (lésions actives, cicatrices, hyper- ou hypopigmentation, aplasie ectodermique), manifestations neurologiques (microcéphalie, calcifications intracrâniennes, hydranencéphalie) et atteintes oculaires (choriorétinite, microphthalmie, atrophie optique). Retard de croissance fœtale et mort fœtale ont également été rapportés (6, 7, 13). Ces atteintes ont été associées à la primo-

---

<sup>2</sup> Les **vésicules cutanées**, qui représentent les lésions les plus évocatrices, sont absentes dans 14 % des formes localisées, 37 % des formes neurologiques et 42 % des formes disséminées (3).

infection HSV et il n'y a pas d'augmentation d'incidence d'anomalies congénitales rapportée en présence d'infection herpétique récurrente (13).

### 2.1.3 Prise en charge des infections à HSV dans le cadre mère-enfant

#### 2.1.3.1. Thérapeutiques de l'herpès génital

##### ► Aciclovir (Zovirax®)

- **dans le cadre de son RCP** (dernière version : 2004)<sup>3</sup> (16) et en se limitant au traitement de l'herpès génital chez le sujet immunocompétent, **l'aciclovir/Zovirax® per os est indiqué dans :**

- le traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (en général primo-infections),
- le traitement des récurrences d'herpès génital,
- la prévention des infections à virus *herpes simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins six récurrences par an.

L'utilisation de **l'aciclovir per os chez la femme enceinte** n'est pas mentionnée dans le RCP de ce médicament et constitue donc une utilisation **hors AMM**. Le RCP **souligne cependant** l'existence **d'un certain nombre de données suggérant l'innocuité** de l'aciclovir pendant la grossesse. Il précise en effet que : « *Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée. En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. En conséquence, l'utilisation de l'aciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire. Aucune étude n'autorise l'administration de l'aciclovir dans l'herpès génital récidivant de la femme enceinte, en particulier en fin de grossesse.* ». Concernant les études animales, le RCP précise qu'aux doses thérapeutiques, il n'y a pas d'embryotoxicité, ni foetotoxicité chez la souris, le lapin ni le rat.

Il est noté par ailleurs le **positionnement plutôt favorable de plusieurs organisations de santé concernant l'utilisation hors AMM de l'aciclovir chez la femme enceinte**. Ainsi, le **Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)**, au vu des données disponibles en avril 2014, a abouti aux conclusions suivantes : « *Les données publiées chez les femmes exposées à l'aciclovir en cours de grossesse sont très nombreuses et rassurantes (...); l'utilisation de l'aciclovir est possible quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration* ». Aux États-Unis, le **Centers for Disease Control and Prevention (CDC)** estime qu'il n'y a pas d'effet indésirable connu rapporté chez le fœtus ou le nouveau-né attribuable à l'utilisation de ce médicament pendant la grossesse. Le CDC considère ainsi que l'aciclovir peut être utilisé en toute sécurité à tous les stades de la grossesse (11) ;

- **l'aciclovir/Zovirax®** pour ce qui est de sa **forme IV** (RCP actualisé en 2004) est indiqué dans le **traitement des formes d'herpès génital sévères**, essentiellement lors de certaines primo-infections et dans le traitement des complications systémiques, dont les méningo-encéphalites herpétiques (17). Le RCP indique que : « *en raison des indications, ce médicament peut être prescrit au cours de la grossesse si besoin* ». En outre, le traitement est indiqué chez la femme enceinte déclarant une varicelle dans les huit-dix jours avant l'accouchement (cf. section varicelle du document) et des posologies existent pour la femme enceinte dans cette indication. **L'aciclovir IV** n'est pas indiqué dans son RCP **pour le traitement** (préventif et/ou curatif) de **l'herpès chez le nouveau-né**. L'utilisation de ce traitement dans ce contexte constitue donc une utilisation **hors AMM** (17). A noter comme pour l'utilisation chez la femme enceinte, que l'aciclovir IV est par contre indiqué dans le traitement de la varicelle du nouveau-né et que des posologies spécifiques au nouveau-né sont indiquées dans le RCP dans cette indication.

<sup>3</sup> Les RCP ont été recherchés à partir du répertoire des spécialités pharmaceutiques disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

### ► Valaciclovir (Zelitrex®)

Le valaciclovir est un ester de valine de l'aciclovir (prodrogue) administrable par voie orale. **Dans le cadre de son RCP** (actualisé en 2012) (18) et en se limitant au traitement des infections HSV cutanéomuqueuses chez l'adulte immunocompétent, **le valaciclovir est indiqué dans** :

- le traitement du premier épisode d'herpès génital ;
- le traitement et la prévention des récurrences d'herpès génital.

Comme l'aciclovir, le valaciclovir n'est donc **pas**, selon son RCP, **indiqué chez la femme enceinte**. Le **RCP** du Zelitrex® **indique néanmoins que** : « *Un nombre limité de données sur l'utilisation du valaciclovir et un nombre modéré sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse sont disponibles à partir des registres de grossesse (ayant documenté les issues de grossesse chez des femmes exposées au valaciclovir et à l'aciclovir oral ou intraveineux (métabolite actif du valaciclovir) ; 111 et 1 246 issues de grossesse (29 et 756 cas exposés pendant le premier trimestre de grossesse, respectivement) et les données post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né). Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité du valaciclovir sur la reproduction (...). Le valaciclovir ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels* ».

Comme pour l'aciclovir, plusieurs organisations de santé se considèrent plutôt « rassurées » par les données disponibles sur l'utilisation du valaciclovir chez la femme enceinte, bien qu'elles notent que ces données soient plus limitées que pour l'aciclovir. Ainsi, le **CRAT**, au vu de l'état des connaissances en juillet 2014<sup>4</sup>, considère que : « *Les données publiées chez les femmes exposées au valaciclovir en cours de grossesse sont nombreuses, et elles sont très nombreuses pour l'aciclovir (...). Ces données sont rassurantes. Pour les traitements préventifs au long cours, il n'y a pas de donnée sur l'utilisation du valaciclovir pendant toute la durée de la grossesse. Le valaciclovir n'est pas tératogène chez l'animal.* ». Le **CDC** note que les données en 2015 sont plus limitées pour le valaciclovir que pour l'aciclovir, mais se positionne néanmoins en faveur d'**un faible** risque à l'égard de l'utilisation du valaciclovir au cours de la grossesse (11). Enfin, l'**Australasian Society for Infectious Diseases** (ASID) considère que, bien que les données [en 2014] soient plus limitées pour le valaciclovir que pour l'aciclovir, **celles-ci suggèrent l'innocuité** de la prodrogue (19).

### ► Famciclovir (Oravir®)

Selon le **RCP** de l'Oravir® actualisé en 2015, le famciclovir est indiqué pour le traitement du premier épisode et des récurrences d'herpès génital chez le patient adulte immunocompétent (20). Comme l'aciclovir et le valaciclovir, le famciclovir n'est **pas non plus indiqué pendant la grossesse**. Il est néanmoins mentionné dans le RCP : « *Il existe un nombre limité de données sur l'utilisation du famciclovir chez les femmes enceintes (moins de 300 cas de grossesse). Sur la base de ces informations réduites, les analyses cumulatives à la fois des cas de grossesses rétrospectifs et prospectifs n'ont pas démontré que cette substance entraîne des malformations fœtales ou des anomalies congénitales. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'effets embryotoxiques ou tératogènes du famciclovir ou du penciclovir (le métabolite actif du famciclovir). Le famciclovir ne doit être utilisé durant la grossesse que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.* ».

Le famciclovir est **absent** de la base de médicaments du **CRAT**. Selon l'**ASID**, en 2014, les **données sont insuffisantes pour recommander** l'utilisation du famciclovir pour la prise en charge de l'herpès génital pendant la grossesse (19). Les **mêmes réserves** portant sur l'insuffisance des données avaient été formulées en 2010 par le consortium européen *International Union against Sexually Transmitted Infections-Europe/European Office of the World Health Organisation* (10).

<sup>4</sup> [http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=609](http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=609) (consultation du site : février 2016).

### 2.1.3.2. Prise en charge des primo-infections et récurrences herpétiques génitales de la femme enceinte

Dans le cadre des documents consultés pour rédiger ce chapitre de Contexte, le **principal traitement** préconisé pour le traitement de l'herpès maternel est l'**aciclovir per os**, la voie IV étant utilisée en cas d'herpès sévère. Le valaciclovir est présenté comme une alternative possible, dans certaines situations. Le famciclovir n'est qu'exceptionnellement mentionné comme une option à envisager.

#### ► Prise en charge de la femme enceinte présentant un premier épisode d'herpès génital en cours de grossesse ou à l'accouchement

##### Primo-infection herpétique au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> trimestre de grossesse

Lorsqu'il y a suspicion de primo-infection herpétique génitale (premier épisode connu) avant la 28<sup>ème</sup> semaine de grossesse, il est généralement préconisé dans les RBP de faire une **confirmation biologique par PCR de la nature herpétique de la lésion suspecte** sans retarder la **mise en route d'un traitement** (aciclovir oral généralement, ou voie IV si forme sévère) (10, 11, 13). La raison donnée en est que chez la femme non enceinte, l'utilisation d'**aciclovir** a été associée à une diminution de la durée et de la sévérité des symptômes et à une **réduction de la durée de l'excrétion virale** (11). Ainsi, la mise en place d'un **traitement suppressif quotidien par aciclovir** (ou valaciclovir) **à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine de grossesse** chez les femmes ayant fait une primo-infection herpétique avant 28 semaines de grossesse est ensuite souvent préconisé dans les RBP car ce traitement pourrait diminuer le risque de lésions HSV à terme, l'excrétion asymptomatique de virus et donc la nécessité de recours à l'accouchement par césarienne (10, 13). Il est cependant rappelé dans certaines RBP qu'il n'est pas réellement démontré que la thérapie suppressive protégerait de la transmission du virus au nouveau-né et diminuerait l'incidence de l'herpès néonatal, et que des cas d'herpès néonatal ont été rapportés chez des femmes recevant une thérapie suppressive (11, 13, 14, 19). Ainsi, certaines sociétés savantes préconisent de bien mettre en balance l'utilité de cette thérapie avec la sécurité non évaluée d'un traitement prolongé par aciclovir en cours de grossesse (14, 19).

##### Primo-infection herpétique au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse (à partir de la 28<sup>ème</sup> semaine)

Lorsqu'une primo-infection herpétique survient au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, certaines données suggèrent une morbidité périnatale augmentée (prématurité et petit poids de naissance), ainsi qu'une augmentation du nombre d'enfants mort-nés, mais elles sont peu nombreuses et il existe des données contradictoires donc il n'est pas recommandé de contrôles additionnels dans le cadre du suivi de grossesse. Par contre, le *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) préconise la mise en place d'un **traitement par aciclovir per os sans délai** poursuivi par une **thérapie suppressive quotidienne par aciclovir** jusqu'à l'accouchement (13).

Lorsqu'un premier épisode de lésions herpétiques génitales est présent au moment de l'accouchement par voie basse, **le risque d'herpès néonatal** est estimé **de l'ordre de 40 %** (13). Pour cette raison, plusieurs sociétés savantes recommandent un accouchement par **césarienne pour toutes les femmes présentant une primo-infection herpétique au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse**, en particulier dans les six semaines précédant l'accouchement, car le risque d'excrétion virale à l'accouchement est alors très élevé (10, 13).

#### ► Prise en charge de la femme enceinte présentant un herpès génital récurrent

La majorité des **épisodes récurrents** sont spontanément résolutifs et, bien qu'il n'y ait pas de preuve à ce jour de toxicité de l'aciclovir en début de grossesse, il n'est **pas préconisé de les traiter** par un antiviral dans plusieurs RBP, qui proposent néanmoins d'envisager un **traitement suppressif par aciclovir** à partir de la **36<sup>ème</sup> semaine de grossesse** **chez les femmes** présentant des **lésions récurrentes manifestes multiples**, ou plus tôt en cas de récurrences symptomatiques fréquentes en vue de diminuer la fréquence de recours à la césarienne (11, 13, 19).

Dans le cas d'un herpès génital récurrent, les RBP paraissent consensuelles sur le fait qu'un **accouchement par césarienne n'a pas lieu d'être s'il n'y a pas de lésion génitale présente** au moment de l'accouchement (6, 10, 11, 13). *A contrario*, **en présence de lésion génitale au moment de l'accouchement**, les **recommandations semblent plus hétérogènes concernant le recours à la césarienne**. Le *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* considère que compte tenu du faible taux de risque de transmission néonatale des HSV en présence de lésion récurrente à l'accouchement, il n'y a pas lieu de recommander plus favorablement la césarienne que la voie vaginale ou réciproquement, mais plutôt de mettre en balance ce risque faible avec tout autre facteur de risque obstétrical et les risques associés à la césarienne. Pour le *Centers for Disease Control and Prevention* et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada, bien que la césarienne ne supprime pas totalement le risque de transmission de l'herpès au nouveau-né, il est préférable que les femmes présentant une récurrence de lésions herpétiques au moment du travail accouchent par césarienne (6, 11).

### ► Prévention de la primo-infection herpétique en cours de grossesse

Lorsqu'une femme enceinte n'a **pas d'antécédents de symptômes d'herpès mais que son partenaire en présente**, des mesures de prévention peuvent être proposées au couple, visant à diminuer le risque de primo-infection herpétique génitale en cours de grossesse. Ainsi, si le partenaire présente un herpès génital, **l'abstinence** de rapports sexuels est souhaitable **en présence de lésions ou de symptômes prodromaux**, voire globalement au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse en raison du risque d'excrétion asymptomatique de virus. L'utilisation de **préservatifs**, en particulier pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre, est également préconisée bien qu'ils ne couvrent pas certains sites cutanés de lésions herpétiques, donc des lieux d'excrétion virale potentielle. Si le partenaire présente un herpès labial, le couple devrait être informé du risque d'acquisition du HSV-1 par la femme enceinte par rapport oro-génital (6, 11, 12).

### 2.1.3.3. Prise en charge du nouveau-né à risque ou à suspicion diagnostique d'herpès néonatal

Selon la Société française de microbiologie, la règle est qu'en raison du pouvoir lytique des HSV et de la disponibilité d'un antiviral empiriquement efficace et sans toxicité substantielle (aciclovir), l'existence d'un **risque ou d'une suspicion de diagnostic d'herpès néonatal** impose la **mise sous traitement avant même l'obtention des résultats** du diagnostic virologique (2). Néanmoins, tous les nouveau-nés à risque ne sont pas traités. La décision de traiter dépend notamment du niveau de risque estimé et du caractère symptomatique ou non de l'enfant. Ainsi, l'*Australasian Society for Infectious Diseases* préconise de traiter les nouveau-nés (19) :

- asymptomatiques à bas risque à la naissance seulement s'ils développent des symptômes ou qu'un ou plusieurs prélèvements cutanéomuqueux réalisé(s) par écouvillonnage à la naissance est positif pour la présence d'HSV ;
- asymptomatiques à haut risque à la naissance d'emblée ;
- symptomatiques à la naissance d'emblée.

En pratique, dans les RBP, l'estimation du niveau de risque repose essentiellement sur deux paramètres : la distinction primo-infection/récurrence maternelle et l'existence ou non de lésions d'herpès génital chez la mère au moment de l'accouchement (13, 14, 19). Les contextes décisionnels peuvent ainsi être définis plus précisément :

- **nouveau-nés de mère ayant fait une primo-infection à HSV au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse** (risque maximal dans les six semaines précédant l'accouchement) : **situation à bas ou haut risque** d'herpès néonatal en fonction du mode d'accouchement.

Les bébés **nés par voie vaginale** spontanée de mère ayant fait une **primo-infection à HSV dans les six semaines précédant l'accouchement** sont considérés à **haut risque** d'infection à HSV. Que le nouveau-né soit symptomatique ou non, un **traitement préventif** par aciclovir IV est préconisé sans attendre, ainsi que la réalisation de **prélèvements** à 24h de vie. Le traitement est arrêté si les résultats de prélèvements reviennent négatifs (3, 13). Les bébés **nés par**



**césarienne de mère ayant fait une primo-infection à HSV au 3<sup>ème</sup> trimestre** de leur grossesse sont considérés à **faible risque** de transmission verticale du virus, ne reçoivent pas de **traitement préventif** et sont uniquement surveillés. Si la primo-infection a eu lieu au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, la mère est considérée comme ayant un « historique d’herpès génital » au moment de l’accouchement (13) ;

- **nouveau-nés asymptomatiques** (nés par césarienne ou voie vaginale) **de mère n’ayant pas d’historique d’herpès génital et présentant des lésions à l’accouchement : situation à haut risque** (par défaut).

En l’absence d’historique, il peut s’agir d’une primo-infection (risque de transmission : 30-50 %), d’une infection initiale non primaire (risque : 25 %) ou d’une infection récurrente (risque : 0-5 %), comme précisé précédemment (cf. section 2.1.2.2). Compte tenu du risque d’être confronté à une primo-infection, **l’enfant est considéré à haut risque, traité d’emblée** à la naissance, et **prélevé** à 24h de vie. Il est **recommandé de réaliser chez la mère une sérologie spécifique de type** si cette recherche est disponible sur le site. Le traitement est stoppé si tous les prélèvements du nouveau-né reviennent négatifs et que la sérologie montre qu’il s’agit d’une récurrence. Si les prélèvements sont négatifs et qu’il s’agit d’une primo-infection ou infection initiale non primaire, un traitement préventif de dix jours par aciclovir IV est préconisé par l’*American Academy of Pediatrics* (14).

- **nouveau-nés asymptomatiques** (nés par césarienne ou voie vaginale) **de mère ayant un historique de récurrences herpétiques : situation à bas risque** :

- ▶ **nouveau-né sans lésion active à l’accouchement** (10,13) : faible risque de transmission, le nouveau-né est **uniquement surveillé** (pas de prélèvement, pas de traitement préventif),
- ▶ **nouveau-né présentant des lésion(s) active(s) à l’accouchement** : faible risque de transmission, le nouveau-né n’est donc **pas traité d’emblée** à la naissance (10, 13), mais il est recommandé de recueillir des prélèvements cutanéomuqueux à 24h de vie qui, s’ils sont positifs, donneront lieu à la mise en place d’un traitement par aciclovir IV. Si les prélèvements sont négatifs, l’apparition potentielle de symptômes est surveillée pendant les six premières semaines de vie (14).

Le **traitement curatif** proposé chez le nouveau-né dans la littérature est communément **l’aciclovir IV**, pour une durée d’au moins 14 jours dans les formes localisées et 21 jours dans les autres formes. Les souches résistantes à l’aciclovir y sont décrites comme exceptionnelles. L’efficacité est contrôlée par une PCR dans le LCS à la fin du traitement. Si elle est négative, le traitement est arrêté. Si elle est positive, il est préconisé de le poursuivre sans qu’une durée totale de traitement ne soit proposée mais qui suppose la négativité d’une 3<sup>ème</sup> PCR. Après la fin du traitement IV, un relai par *aciclovir per os* pendant six mois est préconisé (3, 14). Selon Aujard *et al.*, **le traitement entraîne une réduction nette de la mortalité, mais qui reste élevée** (31 %) dans les formes disséminées et est de 6-11 % dans les formes neurologiques. La **morbidité reste importante** avec un taux de séquelles sévères de 17 % et 31 % respectivement (3, 8).

## 2.1.4 Principales techniques diagnostiques actuelles

### ▶ Culture cellulaire (avec typage HSV-1/-2)

La culture cellulaire avec typage viral **a été, jusqu’à la diffusion de la PCR en temps réel, la technique** incontournable, considérée comme le gold-standard par les laboratoires, pour le diagnostic direct de l’infection herpétique (5).

#### Culture non orientée

Différents types de cellules peuvent être utilisés pour l’isolement des HSV à partir d’échantillons cliniques, parmi lesquels les fibroblastes diploïdes humains (cellules MRC-5), les cellules Vero (rein de singe), les cellules HEp-2 (cellules de carcinome laryngé humain) ou les cellules de rein de lapin. A partir des échantillons cutanéomuqueux, **l’effet cytopathique (ECP) causé par les HSV se développe usuellement en 24-72h après l’inoculation**. Il est **caractéristique** (cellules bien rondes en foyer). Le temps d’incubation dépend de la richesse en virus de l’échantillon cli-

nique. Les **cultures** doivent être **conservées jusqu'à sept à dix jours avant d'être rendues négatives en l'absence de détection virale**. Le typage pour distinguer HSV-1 et HSV-2 peut être réalisé directement sur les cultures cellulaires infectées, par immunofluorescence directe en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de type marqués à la fluorescéine (2, 5).

Les **conditions de transport et de stockage** sont **très importantes**. Les prélèvements doivent être collectés dans un milieu de transport adapté et maintenus à + 4°C pendant le transport et pas plus de 48h (nécessité d'échantillons frais contenant du **virus viable**). A température ambiante, le transport ne peut excéder 4h. Si le délai entre le prélèvement et la culture doit excéder 48h, le prélèvement doit être congelé à - 80°C (5, 21). La technique requiert des installations spécifiques pour la culture et un personnel formé (21).

### Culture orientée

Il s'agit d'une méthode de culture avec centrifugation (également appelée « culture rapide ») combinée avec un marquage, par anticorps monoclonal spécifique de type, réalisé avant que l'ECP n'apparaisse afin de réduire le temps d'isolement viral. La culture rapide **permet de réduire le temps de culture à seulement 16-48h** (5).

### Performances de la culture cellulaire

Le diagnostic de l'infection à HSV par culture cellulaire présente une **faible sensibilité** parce que les HSV sont isolés des lésions dans environ **80 % des infections primaires** mais dans seulement 25-50 % des lésions récurrentes, et même **moins lorsque les lésions ont commencé à guérir**. Ainsi, le liquide collecté de lésions vésiculaires ou pustulaires intactes « pousse » en culture dans plus de 90 % des cas, alors que lorsque les lésions deviennent croûteuses, seules 25 % environ des cultures deviennent positives (5).

#### ► Détection du génome viral par amplification d'acides nucléiques (avec typage HSV-1/-2)

La détection du HSV par les méthodes d'amplification d'acides nucléiques (ou NAAT pour *nucleic acid amplification techniques*), qui reposent pour la plupart sur la PCR (*polymerase chain reaction*), s'est largement diffusée et remplace vraisemblablement progressivement la culture. La **PCR** présente en effet de **nombreux avantages** : plus grande **sensibilité, rapidité, simplicité** de réalisation, et **moindre dépendance aux conditions de transport et de stockage** des prélèvements (2, 5). L'inconvénient de la PCR est le risque de contamination par les produits amplifiés pour les techniques de PCR « classiques » mais ces techniques ont aujourd'hui été largement remplacées par les techniques de **PCR en temps réel** avec amplification et détection simultanées de l'ADN dans un système clos, qui ne présentent plus cet inconvénient (15). La détection virale par PCR en temps réel est réalisée par des techniques dites maison ou *via* l'utilisation de kits commerciaux. **Quelques kits utilisent des techniques d'amplification d'acides nucléiques autres que la PCR** (5).

En matière de performances diagnostiques, il existe des études ayant comparé la PCR en temps réel ou les autres techniques NAAT, et la culture, dans des échantillons cliniques. Globalement, il est rapporté que **les taux de détection des HSV par PCR en temps réel seraient 11 à 71 % supérieurs à ceux de la culture** (5, 10). Une étude est souvent citée dans la littérature, celle de **Wald et al.** qui a **comparé le taux de détection des HSV par PCR en temps réel et culture dans 36 471 prélèvements cutanéomuqueux** (différentes localisations, différents stades de lésions) issus de 296 patients infectés par HSV-1 et/ou HSV-2 (confirmés sérologiquement). Pour cela, les prélèvements ont tous été testés par PCR et culture. Sur 4 464 prélèvements ayant obtenu au moins un test positif, 76 % ont été positifs uniquement par PCR, 1 % uniquement par culture et 23 % avec les deux techniques. Ainsi, **comparée à la PCR, la culture a obtenu 76 % de résultats faussement négatifs et, comparée à la culture, la PCR a obtenu 1 % de faux négatifs** démontrant clairement la sensibilité très supérieure de la PCR. Parallèlement, sur plus de 1 000 échantillons de patients négatifs pour HSV-1/-2, la PCR n'a obtenu aucun résultat positif, soit une excellente spécificité, de 100 % pour cette étude (22).

### ► Détection par diagnostic immunologique direct

Les antigènes viraux peuvent être détectés par un **test d'immunofluorescence directe (IF)** en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de type marqués à la fluorescéine sur frottis, ou par un **test immunoenzymatique de type ELISA** sur écouvillon. La sensibilité de ces tests est optimale sur les vésicules fraîches (70-90 % pour l'IF ; 95 % pour l'ELISA) mais beaucoup plus faible sur les lésions, moins riches en virus. Il faut noter que les kits ELISA disponibles sur le marché en 2014 ne permettaient pas de distinguer les types viraux HSV-1 et -2 (5).

### ► Tests sérologiques (spécifiques et non spécifiques de type)

Les génomes des virus **HSV-1 et HSV-2** sont homologues à environ 50 %. De ce fait, il existe une **très grande réactivité croisée** entre les glycoprotéines antigéniquement proches entre les deux types viraux. La **sérologie dite non spécifique de type**, qui détecte des anticorps dirigés contre ces antigènes « communs » à HSV-1 et HSV-2 (qui seront nommés **anticorps « anti-HSV-1/-2 »** dans le présent document) **ne permet pas de distinguer le(s) type(s) viral(aux)** source(s) de l'infection (7, 11).

Les tests de **sérologie spécifique de type** sont réalisés en utilisant des anticorps dirigés contre des glycoprotéines spécifiques des virus HSV-1 et HSV-2, communément les **glycoprotéines spécifiques G** (gG-1 et gG-2 pour HSV-1 et HSV-2), qui peuvent être utilisées sous formes natives, purifiées ou recombinantes (7, 11). En pratique quotidienne, il existe plusieurs kits sérologiques commerciaux pour rechercher les anticorps spécifiques anti-HSV-1 et/ou anti-HSV-2, dont la plupart repose sur la méthode ELISA. Les kits de type ELISA homologués par la FDA ont des sensibilités et spécificités supérieures à 96 % et 90 % respectivement pour la recherche spécifique des anticorps anti-HSV-2<sup>5</sup>. Pour la recherche des anticorps anti-HSV-1, les sensibilités et spécificités sont supérieures à 87 % et 91 % respectivement (5). Les IgG spécifiques de type deviennent **détectables en deux semaines à trois mois** (fenêtre sérologique) **après la survenue des symptômes** et persistent toute la vie. Elles peuvent par conséquent donner des résultats faussement négatifs en début d'infection, qui seront résolus généralement en répétant le test (2, 10).

Les **IgM** sont **également en partie non spécifiques** de type et ce sont ces IgM non spécifiques qui sont recherchées par la **plupart des kits sérologiques commerciaux** utilisés par les laboratoires (technique **ELISA**). Des kits existent pour la recherche des IgM spécifiques mais ils semblent manquer de fiabilité (23).

## 2.2 Infection par le virus varicelle-zona (VZV) dans le cadre mère-enfant

### 2.2.1 Généralités sur les infections à VZV

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est un **virus à ADN** de la famille des *Herpesviridae* (24). La **varicelle** correspond à la forme clinique de la **primo-infection** par le virus VZV. Elle survient dans plus de 90 % des cas dans l'enfance. Après la primo-infection, le virus établit une **infection latente dans les ganglions sensitifs cutanés**. Le **zona** représente la forme clinique de la **réactivation** du VZV, qui se produit chez environ 30 % des individus au cours de leur vie, avec un risque accru chez les sujets de plus de 50 ans et en cas d'immunodépression (2).

La **transmission du virus** à partir d'un sujet ayant une **varicelle** est principalement aérienne (pénétration dans l'organisme au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures, de la conjonctive et de l'oropharynx), et dans une moindre mesure cutanée directe, *via* les lésions cutané-muqueuses qui restent contagieuses jusqu'à la chute des croûtes (24). La transmission du virus à partir d'un sujet atteint d'un **zona localisé** est plus limitée, et se fait uniquement par **voie cutanée**. L'**incubation** est de 10 à 20 jours (14 jours en médiane, jusqu'à 28 jours en cas

<sup>5</sup> Les comparateur(s) utilisé(s) pour l'établissement des performances diagnostiques de ces kits ELISA ne sont pas précisé(s).

d'administration d'immunoglobulines) (24, 25). La **contagiosité** commence **48-72h avant** le début de l'**éruption**, pendant la phase catarrhale aspécifique, se poursuit par voie respiratoire et cutanée pendant quatre à cinq jours, puis seulement par voie **cutanée jusqu'à cicatrisation des lésions** (24, 26). Le taux d'attaque chez les sujets non immuns exposés est estimé entre **60 et 90 %** (24).

## 2.2.2 Infection à VZV chez la femme enceinte

### ► Données épidémiologiques

Dans les pays tempérés, plus de 90 % des femmes adultes sont immunisées contre le VZV, ayant contracté l'infection ou été vaccinées pendant l'enfance, mais la proportion est plus faible sous les latitudes tropicales (26). La **séroprévalence** pour la varicelle est estimée **en France entre 95 et 99 % chez les femmes en âge de procréer**. L'**incidence** de la varicelle chez la femme enceinte est faible, **inférieure à une grossesse sur 1 000 par an** (24), soit en France moins de 800 cas, sur la base d'environ 800000 grossesses annuelles (Source Insee<sup>6</sup>).

### ► Symptomatologie clinique

La **séquence infectieuse typique** associe fièvre et catarrhe, symptômes respiratoires modérés pendant un à deux jours, puis **éruption prurigineuse vésiculeuse** devenant pustuleuse puis croûteuse, avec coexistence d'éléments d'âge différents, et guérison en sept à dix jours. La **femme enceinte** est exposée à un **risque accru de complications** par rapport à la primo-infection classique de l'enfant car d'une part, les adultes développent des infections varicelleuses volontiers plus sévères, avec un risque augmenté de pneumopathie varicelleuse associée ; et d'autre part, ces pneumopathies, lorsqu'elles se manifestent, sont souvent plus sévères au cours de la grossesse, dont les modifications physiologiques limitent la tolérance à l'hypoxie. L'**incidence** des **pneumopathies varicelleuses** chez la femme enceinte est estimée **entre 5 et 14 %** (24).

Les **facteurs de risque** connus de développer une **pneumopathie varicelleuse** sont la survenue d'une **varicelle au 3<sup>ème</sup> trimestre**, un nombre élevé de lésions cutanées, le tabagisme et une immunodéficience surajoutée (3, 24, 25). La mortalité des pneumopathies varicelleuses atteignait historiquement 20 à 45 % pendant la grossesse ; elle est désormais beaucoup plus basse à l'ère des antiviraux, avec des taux d'échec de 0 et 14 % dans deux séries de cas de 18 et 21 femmes enceintes traitées par aciclovir par voie intraveineuse (24).

## 2.2.3 Varicelle maternelle, transmission mère-enfant du VZV et conséquences pour les enfants infectés

La transmission mère-enfant du VZV peut avoir lieu en période anténatale, périnatale ou postnatale. En **période anténatale**, les conséquences pour le fœtus diffèrent fortement en fonction du moment de la grossesse où la transmission se produit (24). La plupart **des enfants infectés in utero naissent asymptomatiques** mais les effets fœtaux d'une transmission du VZV **peuvent aussi** se manifester sous la forme d'un syndrome de varicelle congénitale (également appelé **syndrome de varicelle fœtale**) (26). L'exposition en **peripartum** de l'enfant constitue une **menace grave de varicelle néonatale, surtout si l'éruption maternelle se produit entre moins de cinq jours avant et deux jours après l'accouchement** (27). En **post-partum**, la transmission à un nouveau-né non protégé par les anticorps maternels peut avoir lieu par voie respiratoire et cutanée **à partir d'un sujet infecté**, qui peut être la mère, un soignant ou un tiers (24).

### 2.2.3.1. Varicelle maternelle avant 20 semaines d'aménorrhée (SA)

Une varicelle maternelle avant 20 semaines d'aménorrhée (SA) présente un **risque d'embryofœtopathie varicelleuse** associé à un tableau malformatif classique définissant la varicelle congénitale. Ainsi, environ **2 % des varicelles maternelles** survenues **entre 13 et 20 SA** se

<sup>6</sup> <http://www.insee.fr>

compliquent de varicelle congénitale. Ce risque est estimé à **0,4 % entre 8 et 13 SA**. Il ne semble pas que l'infection varicelleuse maternelle s'accompagne d'un excès de fausse couche au premier trimestre. Le **tableau malformatif** peut inclure : retard de croissance intra-utérin, lésions cutanées cicatricielles pigmentées (70-100 %), hypoplasie d'un membre (70 %), anomalies oculaires (40-50 %) (microphthalmie, cataracte congénitale, atrophie du nerf optique, chorioretinite), anomalies neurologiques (50-60 %) (microcéphalie, vessie neurologique, retard mental), pneumopathie (30 %), anomalies génito-urinaires (12 %). Les mécanismes incriminés restent spéculatifs. La localisation souvent unilatérale et métamérique des lésions suggère, pour certains auteurs, des mécanismes de réactivation précoce post-primoinfection anténatale de type zostérien (24).

Une **surveillance échographique** obstétricale est menée pour surveiller le fœtus et **éventuellement guider une stratégie de diagnostic anténatal**, proposée en cas de lésions échographiques (24).

### **2.2.3.2. Varicelle maternelle entre 21 et 36 SA et à plus de trois semaines de l'accouchement**

Le **risque de fœtopathie** varicelleuse avec tableau malformatif est **minimal à cette période**. Néanmoins, des cas isolés ont été rapportés jusqu'à 28 semaines de grossesse. Le **risque** pour l'enfant est celui d'un **zona survenant dans la première année de vie**, sans gravité particulière, traduisant la perte progressive de l'immunité maternelle anti-VZV acquise lors de cette infection anténatale. Ce risque est faible, estimé entre 0,8 et 1,7 % (24).

### **2.2.3.3. Varicelle maternelle à moins de trois semaines du terme**

Cette situation expose l'enfant au **risque de varicelle néonatale, et de forme sévère de la maladie en cas d'éruption maternelle survenant entre cinq jours avant et deux jours après l'accouchement**. À proximité du terme, l'infection maternelle se complique d'une transmission de la mère à l'enfant dans 50 % des cas. La traduction clinique de cette infection est directement corrélée au passage transplacentaire des anticorps maternels, qui débute en moyenne trois jours après le début de l'éruption, pour être complet une semaine après le début de l'éruption. Si l'éruption maternelle survient plus d'une semaine avant l'accouchement, le virus et les anticorps maternels traversent la barrière placentaire. Dans ce cas, seuls 23 % des enfants nés de mère avec varicelle seront symptomatiques. Si l'éruption maternelle débute entre cinq jours avant et deux jours après l'accouchement, le virus sera transmis au nouveau-né, dont le système immunitaire est encore immature, mais en l'absence des anticorps maternels. Dans cette situation, le risque de varicelle néonatale est maximal, avec un risque de varicelle sévère, dont la mortalité était évaluée autour de 30 % avant l'ère des immunoglobulines spécifiques (24). L'incubation de ces varicelles néonatales est plus courte, avec un délai de l'ordre de 10-12 jours entre l'éruption maternelle et l'éruption néonatale, traduisant le fait que l'inoculation est directement intraveineuse (27).

### **2.2.3.4. Cas du zona pendant la grossesse**

La survenue d'un zona pendant la grossesse est **rare**, estimée entre 1,5/10 000 et 2/1 000. Cette situation n'est **pas considérée à risque pour l'enfant**. En effet, la virémie maternelle est faible voire nulle dans cette situation de réactivation, et l'enfant est protégé par les immunoglobulines maternelles : le risque d'embryofœtopathie est ainsi considéré comme nul pour un zona typique chez une patiente immunocompétente (24).

## **2.2.4 Prévention et traitement de la varicelle au cours de la grossesse - traitement de la varicelle du nouveau-né**

### **2.2.4.1. Prévention vaccinale maternelle de l'infection à VZV**

Le vaccin de la varicelle est un **vaccin vivant atténué, sûr et efficace**, qui prévient environ 90 % des cas d'infections. Ce vaccin est commercialisé en France sous les noms de spécialités **Varil-**

**rix® et Varivax®**, prises en charge par l'assurance maladie. Le schéma vaccinal repose sur l'**administration de deux doses** espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines, selon le vaccin utilisé (28, 29). Une vaccination incomplète peut compromettre l'acquisition d'une immunité. La vaccination contre la varicelle doit être réalisée selon les recommandations officielles applicables, c'est-à-dire dans le respect du **calendrier vaccinal en vigueur**, émis chaque année par le Ministère chargé de la santé après avis du Haut conseil de la santé publique. Dans le cadre de ce calendrier, pour une des populations pour lesquelles la vaccination contre la varicelle est indiquée, l'objectif de cette vaccination est de prévenir en amont la survenue de cette infection en cours de grossesse et ainsi un risque de transmission mère-enfant du VZV. Il s'agit des : « *femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle* ». A cette indication est associée la mention : « *un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué* » (30).

La vaccination contre la varicelle est par **contre contre-indiquée chez la femme enceinte** en raison du risque théorique de transmission verticale du virus vaccinal, et une contraception est recommandée dans le mois suivant la vaccination (24). Cependant, aucun cas de varicelle congénitale, ni d'excès de malformation n'a été rapporté lors de la vaccination accidentelle d'une femme enceinte. La vaccination est **possible en post-partum**, y compris pendant l'allaitement, **et doit être recommandée chez les femmes séronégatives** car elles sont susceptibles d'être infectées par leur premier enfant (24, 30).

#### 2.2.4.2. Prévention post-exposition au VZV de la femme enceinte

Il existe dans la littérature des variantes légèrement différentes de la définition d'un « **contact à risque** » avec un **sujet varicelleux** mais ces définitions reposent toutes sur l'importance de la **proximité du contact et de la durée d'exposition avec le contact** (face à face ou dans une pièce fermée), permettant à des aérosols ou gouttelettes contaminées d'un sujet infecté d'atteindre la muqueuse conjonctivale ou ORL d'un autre sujet. L'*Australasian Society for Infectious Diseases* (ASID) propose la définition suivante : contact familial au sein du même foyer, contact face à face > 5 minutes, ou contact dans la même pièce > 1 heure avec un sujet présentant une varicelle ou un zona en phase contagieuse (19). Cette définition est aussi celle utilisée en interne à l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris (24).

Suite à un contact à risque avec le VZV, l'**élément critique** est de **savoir si la femme enceinte est susceptible de contracter l'infection ou non**. Un historique de varicelle ou une vaccination (deux doses) sont rassurants. **S'il n'y a pas d'historique de varicelle ni de vaccination, une recherche sérologique doit être immédiatement demandée**. Si la sérologie IgG anti-VZV est négative, l'administration d'immunoglobulines spécifiques de type IgG anti-VZV est recommandée dans les 96h à dix jours au plus tard suivant le contage (cf. ci-dessous).

##### ► Immunoglobulines spécifiques de type IgG anti-VZV

En cas d'**exposition au VZV d'une femme enceinte non immune, identifiée idéalement dans les 96 premières heures et jusqu'à dix jours au maximum après le contage**, la préconisation d'administration d'**immunoglobulines de type IgG anti-VZV (VZVIG)** semble faire l'objet d'un consensus international dans la littérature (27, 31-34). Elles permettraient de réduire l'incidence de la varicelle et des formes graves d'infection, ainsi que de **diminuer le risque d'infection fœtale** (24). Ces immunoglobulines, purifiées à partir de plasmas humains et administrées par voie intraveineuse, sont disponibles en France sous le nom de **Varitect®** (Biotest Pharma GmbH, Allemagne). L'utilisation chez la femme enceinte n'entre pas dans les indications mentionnées dans le RCP de ce traitement mais il peut être mis à disposition dans cette indication dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (**ATU nominative avec accord de l'ANSM**) (Agence nationale

de sécurité du médicament et des produits de santé)<sup>7</sup> (24, 35). Le RCP du Varitect® mentionne une utilisation limitée aux 96 premières heures suivant le contage. Il est à noter qu'il existe des VZVIG disponibles auprès d'autres laboratoires, ayant un RCP indiquant l'utilisation post-exposition varicelleuse chez la femme enceinte et où le délai d'administration peut aller jusqu'à dix jours après le contage. C'est le cas des VZVIG produites par le *Bio Products Laboratory Ltd.* (Royaume-Uni) qui sont mentionnées dans la RBP de la *Health Protection Agency* (2011) sélectionnée pour la présente évaluation (31, 36). Enfin, il faut relever que le coût est important et la disponibilité un problème récurrent à l'échelle mondiale (24, 26).

### ► Antiviraux

La préconisation d'utilisation de l'**aciclovir hors AMM** pour la **prévention post-exposition** comme alternative aux VZVIG est ponctuellement retrouvée dans la littérature, comme s'adressant aux **femmes** à risque d'être infectées et **n'ayant pas reçu de VZVIG**, en particulier en seconde moitié de grossesse. Cependant, l'**efficacité** de l'aciclovir en prévention post-exposition pendant la grossesse n'a **pas été testée dans des essais contrôlés** et il n'y a pas dans la littérature de recommandation consensuelle allant dans le sens de cette utilisation (19, 26).

#### 2.2.4.3. Traitement de la varicelle de la femme enceinte

Il **semble qu'il n'y ait pas à l'heure actuelle de stratégie bien définie** pour la prise en charge thérapeutique de la varicelle survenant en cours de grossesse. Ainsi, dans une revue générale récente (2014), il est proposé de traiter toute varicelle survenant chez une femme enceinte par un traitement antiviral quel que soit le terme, par **valaciclovir** en l'absence de complications, ou **aciclovir IV** en présence de complications, notamment pulmonaires (24). *A contrario*, il est préconisé dans une autre revue générale (2012) et dans la RBP de l'ASID de ne traiter que les varicelles sévères (symptômes respiratoires) (19, 26), et/ou les femmes contractant une varicelle en fin de grossesse, cette phase étant à haut risque de complications maternelles et de varicelle néonatale (26).

D'un point de vue réglementaire, dans le cadre de son AMM, l'**aciclovir (Zovirax®) IV** est indiqué pour le **traitement de la varicelle chez la femme enceinte lorsque l'éruption survient dans les huit-dix jours avant l'accouchement** (17).

Au-delà de dix jours avant l'accouchement, l'utilisation de l'aciclovir IV chez la femme enceinte n'entre pas dans les indications du RCP. L'**aciclovir per os** n'a pas d'indication dans le traitement de la varicelle (16). Des données d'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse existent cependant et ont été détaillées dans la partie portant sur les infections à HSV (cf. section 2.1.3.1).

Le **valaciclovir (Zelitrex®)** n'est pas indiqué dans le traitement de la varicelle mais uniquement dans celui du zona et n'est pas indiqué non plus dans le contexte de la grossesse. Son utilisation dans le traitement de la varicelle chez la femme enceinte est donc **hors AMM**. Les données disponibles d'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse ont également été détaillées dans la partie portant sur les infections à HSV (cf. section 2.1.3.1) (18).

#### 2.2.4.4. Traitements préventifs et curatifs de la varicelle néonatale

L'**aciclovir IV (Zovirax IV®)** est indiqué pour le **traitement de la varicelle du nouveau-né** dans le cadre de son AMM. Les indications mentionnées dans le RCP (17) sont précisément :

- varicelle du nouveau-né ;
- [traitement du] nouveau-né avant toute éruption lorsque la mère a débuté une varicelle dans les cinq jours précédant et les deux jours suivant l'accouchement.

<sup>7</sup> Liste des spécialités autorisées dans le cadre d'ATU nominatives par l'ANSM disponibles sur le lien web suivant : [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/(offset)/3)

L'administration de **VZVIG** à l'enfant dès la naissance est également indiquée dans le cadre du RCP du **Varitect®** en cas d'éruption maternelle dans les cinq jours précédant ou les deux jours suivant l'accouchement (35)<sup>8</sup>.

### 2.2.5 Principales techniques diagnostiques actuelles

Les **types de méthodes** utilisés pour le diagnostic de l'infection à VZV sont les **mêmes que pour les infections à HSV**. Leurs principes de base, avantages et inconvénients ont été détaillés dans la partie « Diagnostic biologique de l'infection » pour les HSV. Il ne sera détaillé ci-dessous que les éléments distinguant le VZV et les HSV.

#### ► Culture cellulaire

La culture du VZV requiert des échantillons frais contenant du virus vivant, virus très fragile au temps de transport qui ne doit pas excéder 30 minutes. Des cellules humaines de type MRC-5 ou MeWo sont utilisées. La **croissance du VZV est plus lente que** celle des **HSV**. En **culture non orientée**, un **ECP** apparaît **en trois à sept jours au minimum**, et peut prendre **jusqu'à trois semaines** (2). La **sensibilité** de la technique **dépend du stade de la lésion (fraîche/croûte)**. L'isolement du virus se fait idéalement à partir du liquide vésiculaire (21).

La **culture orientée** est une alternative **plus rapide** bien que **pas toujours aussi sensible**. La révélation précoce des cellules infectées par la mise en évidence d'antigènes spécifiques du VZV 48h après l'inoculation est réalisable.

#### ► Recherche du génome viral par amplification d'acides nucléiques

Compte tenu de leur rapidité de réalisation et de leur sensibilité, les **techniques de biologie moléculaire** se sont beaucoup développées, en particulier la **PCR en temps réel**, qui permet d'établir un diagnostic de certitude en quelques heures. Cette méthode très sensible est actuellement utilisée pour la recherche du VZV dans des prélèvements très variés : écouvillonnage **cutanéomuqueux, liquide cérebrospinal, liquide amniotique, liquide broncho-alvéolaire, humeurs vitrée et aqueuse** (2).

#### ► Détection par diagnostic immunologique direct

Comme pour les HSV, les antigènes du VZV peuvent être facilement détectés par un **test d'immunofluorescence directe** ou par un **test immunoenzymatique de type ELISA**. Ces techniques sont moins sensibles que la PCR (2).

#### ► Recherche des IgM et/ou IgG anti-VZV

Les anticorps anti-VZV (IgG et IgM) apparaissent habituellement deux à trois jours après le début de l'éruption. Les IgG anti-VZV persistent de nombreuses années. Ils n'empêchent pas la survenue d'un zona. Leur présence témoigne d'une protection relative contre une réinfection exogène (2, 24).

Il existe de nombreux kits pour la détection des IgG et IgM anti-VZV par technique immunoenzymatique de type ELISA (2). Il est reproché par certains à ces tests de présenter un nombre substantiel de faux négatifs pour les IgG et de faux-positifs pour les IgM (26).

---

<sup>8</sup> Le RCP des VZVIG disponibles auprès du *Bio Products Laboratory Ltd.* mentionne l'utilisation chez les nouveau-nés de mères développant une varicelle dans les sept jours précédant ou suivant l'accouchement, ainsi que chez les nouveau-nés de mères sans historique de varicelle et/ou séronégative pour l'infection (36).



## 2.3 Conditions actuelles de prise en charge des tests diagnostiques des infections HSV et VZV dans le cadre mère-enfant en France

Tableau 1. Examens inscrits à la NABM pour le diagnostic des infections HSV et VZV (avril 2016)

Examens diagnostiques	Codes des examens inscrits à la NABM
<b>Examens liés au diagnostic des infections à Virus Herpes Simplex (HSV)</b>	
Recherche d'Ac IgG anti HSV-1/-2 (EIA ou IFI, avec ou sans réitération de l'examen)	1744, 3744, 1745, 3745
Recherche d'Ac IgM anti HSV-1/-2 (EIA ou IFI avec ou sans réitération de l'examen)	1746, 3746, 1747, 3747
Recherche directe d'antigènes des HSV (IF ou EIA)	4228, 4229
Culture orientée et identification des HSV	4230
<b>Examens liés au diagnostic de l'infection à Virus Varicelle-Zona (VZV)</b>	
Recherche d'Ac IgM + IgG anti-VZV - diagnostic infection récente (par EIA ou IFI, avec ou sans réitération de l'examen)	1777, 3777, 1778, 3778
Recherche d'Ac IgG anti-VZV - Contrôle d'immunité (EIA ou IFI)	1779, 1780
Recherche directe d'antigènes du VZV (EIA ou IF)	4232, 4233
Culture orientée et identification du VZV	4234
<b>Examen commun aux diagnostics des infections à HSV et VZV</b>	
Cultures cellulaires non orientées	4201

Ac : anticorps, EIA : méthode immunoenzymatique (enzymatic immunoassay), IFI : immunofluorescence indirecte, IF : immunofluorescence

Actuellement, trois types d'examens de recherche directe des HSV et du VZV sont inscrits à la NABM : la culture orientée de virus, la culture cellulaire non orientée et la recherche directe d'antigènes viraux. La recherche du génome des HSV et du VZV par amplification d'ADN n'est pas inscrite à la NABM. Néanmoins, il existe dans la liste complémentaire de la Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI) G03 du Référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN), deux libellés permettant la prise en charge de cet acte lorsqu'il est réalisé en établissement de santé. Il s'agit des libellés N134 (« PCR classique ou temps réel qualitative simplex sur ADN infectieux ») et N135 (« PCR classique ou temps réel quantitative simplex sur ADN infectieux ») du sous-chapitre 14-02 de cette liste : « 14-02 - Détection du génome infectieux (applicables aux détections de génomes bactériens, viraux, parasitaires ou fongiques) ».

Concernant les tests sérologiques, est inscrite à la NABM la recherche des IgM et des IgG pour les HSV et le VZV. Pour les HSV, pour lesquels il existe des anticorps spécifiques et non spécifiques de type, il existe plusieurs libellés (quatre) pour la recherche des IgG non spécifiques anti-HSV-1/-2 mais la recherche des IgG spécifiques de type n'est inscrite ni à la NABM, ni sur le RIHN, ni sur la liste complémentaire du RIHN.

## 3. Méthode

### 3.1 Champ et méthode d'évaluation

#### 3.1.1 Champ d'évaluation

Les tests diagnostiques évalués sont ceux pour lesquels des propositions de modifications à la NABM ont été formulées. Ils sont évalués dans le cadre des indications et/ou pour les types de prélèvements précisés lorsque ces éléments sont présents.

#### Pour les HSV

- détection du génome des HSV par amplification d'ADN (avec typage moléculaire HSV-1/-2) :
  - en cas de lésion génitale chez la mère lors de l'accouchement,
  - chez le nouveau-né, en cas de situation à risque ou de suspicion diagnostique d'herpès néonatal, sur des prélèvements de muqueuses (conjonctives, oropharynx, fosses nasales) et, si nécessaire, dans le liquide cébrospinal et le sang ;
- détection des HSV par diagnostic immunologique direct (technique d'immunofluorescence directe ou méthode immunoenzymatique) ;
- culture orientée des HSV et culture non orientée de virus ;
- recherche des IgM anti-HSV-1/-2 pour le diagnostic de primo-infection HSV chez la femme enceinte ;
- recherche des IgG anti-HSV-1/-2 chez la femme enceinte ;
- recherche des IgG anti-HSV-1 et des IgG anti-HSV-2 spécifiques de type dans certains contextes précis à définir dans le cadre mère-enfant ;
- recherche des IgM et IgG anti-HSV-1/-2 chez le nouveau-né.

#### Pour le VZV

- détection du génome du VZV par amplification d'ADN :
  - dans le liquide amniotique,
  - chez le nouveau-né, dans les vésicules et, si une atteinte neurologique est suspectée, dans le LCS,
  - dans les vésicules en cas d'éruption atypique chez la femme enceinte ;
- recherche du VZV par diagnostic immunologique direct (technique d'immunofluorescence directe ou méthode immunoenzymatique) ;
- culture orientée du VZV et culture non orientée de virus ;
- recherche des IgG anti-VZV par méthode immunoenzymatique dans les contextes :
  - de la femme enceinte en contact avec un sujet varicelleux,
  - des femmes en âge de procréer candidates à la vaccination anti-VZV dans le cadre du calendrier vaccinal en vigueur ;
- recherche des IgM + IgG anti-VZV (méthode immunoenzymatique) pour le diagnostic d'infection récente à VZV dans le cadre mère-enfant (femme enceinte, nouveau-né).

#### 3.1.2 Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route (1), la méthode choisie pour répondre aux demandes portant sur la transmission mère-enfant des virus HSV-1/-2 et VZV, consiste en une analyse **de cohérence** entre les propositions du demandeur et les données issues de l'analyse critique de la littérature synthétique (recommandations de bonne pratique, rapports d'évaluation technologique, revues systématiques) identifiées par une recherche systématique.

### 3.1.3 Critères de sélection de la littérature

Des techniques de PCR en temps réel pour la détection des virus HSV et VZV ont commencé à être publiées au début des années 2000 (21). Pour cette raison, la borne inférieure temporelle de recherche bibliographique a été fixée à l'année 2000.

#### Critères de sélection

- recommandations de bonne pratique (RBP), rapports d'évaluation technologique (ou *Health technology assessment*, HTA), revues systématiques ;
- publications dans lesquelles les tests diagnostiques des infections HSV-1/-2 sont utilisés dans le cadre de la transmission mère-enfant de ces virus ;
- tests diagnostiques considérés : ceux listés dans la section « champ d'évaluation » ci-dessus.

#### Critères de non sélection

- version(s) antérieure(s) devenue(s) obsolète(s) de recommandations ou rapport d'HTA lorsqu'il existe une version plus récente ;
- publications non disponibles en français ou anglais.

## 3.2 Recherche bibliographique et sélection documentaire

La recherche documentaire a été conduite comme présentée dans le Tableau 2. Les équations de recherche, les mots clés utilisés et la liste des sites internet consultés sont détaillés en Annexe 1.

Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique

<b>Base de données interrogée</b>	<i>Medline</i>
<b>Recherches complémentaires</b>	Sites internet d'agences d'évaluation de technologies de santé, de structures gouvernementales et de sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié (françaises et étrangères) ; <i>Cochrane Library</i> ; références des publications identifiées
<b>Période de recherche</b>	Recherche initiale sur la période janvier 2000 à octobre 2015, puis veille réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS
<b>Langues</b>	Français ou anglais

Concernant les tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2, la recherche documentaire (recherche initiale et veille) a permis d'identifier 59 publications (RBP ou revues systématiques ; aucun rapport d'évaluation technologique identifié). Pour les tests diagnostiques de l'infection à VZV, la recherche a identifié 17 publications, dont une référence commune avec HSV-1/-2 (RBP ou revues systématiques ; aucun rapport d'évaluation technologique identifié).

Le **processus de sélection** est illustré dans les *flow charts* présentés en Figure 1 et Figure 2 ci-dessous, et il peut être résumé comme suit. Concernant les tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2, dans le cadre de la transmission mère/enfant, une première sélection sur titre et résumé a permis d'écartier les publications sans lien avec le sujet et certains doublons. Ont ainsi été conservés 33 documents pour lecture *in extenso*, lecture qui a écarté 17 publications : hors sujet, doublons, versions obsolètes ou n'appartenant pas à la littérature synthétique. Une troisième sélection menée sur les 16 documents restants a enfin été effectuée sur critères méthodologiques (cf. ci-dessous), afin de ne conserver que les documents de meilleure qualité. Cette troisième sélection, détaillée en Annexe 2, a abouti à retenir cinq RBP. Concernant les tests diagnostiques

de l'infection à VZV, la première sélection a permis d'écarter neuf documents (hors-sujet, doublons), la lecture *in extenso* un document (hors-sujet), amenant à conserver sept documents pour le tri sur critères de qualité présenté en Annexe 3. Ce tri a amené à retenir six RBP pour les tests diagnostiques des infections à VZV.

Le **tri sur critères méthodologique** a été effectué ainsi :

- les documents sans description de méthode, les documents uniquement descriptifs, les commentaires de recommandations ont été exclus ;
- pour qu'une publication soit sélectionnée, une recherche exhaustive de la littérature devait avoir été réalisée lors de son élaboration ; néanmoins, compte tenu de la qualité méthodologique assez modeste des publications dans le domaine et de la méthode adoptée pour ce travail (analyse de cohérence), si certains éléments suggéraient fortement la conduite d'une revue systématique sans description explicite (telle que la présence d'une gradation des niveaux de preuve et/ou des recommandations), le document a été retenu en considérant qu'il s'agissait d'une revue systématique « probable », avec les réserves qu'il convient d'y associer.

Certaines RBP présentaient des gradations de niveau de preuve et/ou de force de recommandation, mais d'autres non. De plus, au sein d'une RBP présentant un système de gradation, certaines préconisations étaient gradées, d'autres ne l'étaient pas, et parfois les gradations concernaient en majorité des préconisations sans rapport avec le champ d'évaluation. *In fine*, il a été décidé de ne pas préciser, ni prendre en compte les niveaux de preuve et/ou forces de recommandation parfois disponibles pour certaines préconisations pour les raisons suivantes :

- toutes les RBP sélectionnées ne présentaient pas de gradation de niveau de preuve et/ou de force de recommandation ; cependant, les RBP de meilleure qualité méthodologique (revue systématique avec méthode précisément décrite) n'étaient pas forcément celles présentant un système de gradation. Le « poids » donné aux gradations risquait donc de biaiser l'appréciation en défaveur des RBP sans gradations proposées alors qu'elles pouvaient être de meilleure qualité méthodologique ;
- les gradations étaient d'autant plus complexes à prendre en compte que dans chaque document concerné, elles ne concernaient généralement qu'un ou deux test(s) évalué(s), variables d'un document à un autre ;
- enfin, les gradations attribuées ne reposaient parfois sur aucune référence précisément associée, ôtant à cette gradation toute justification compréhensible.

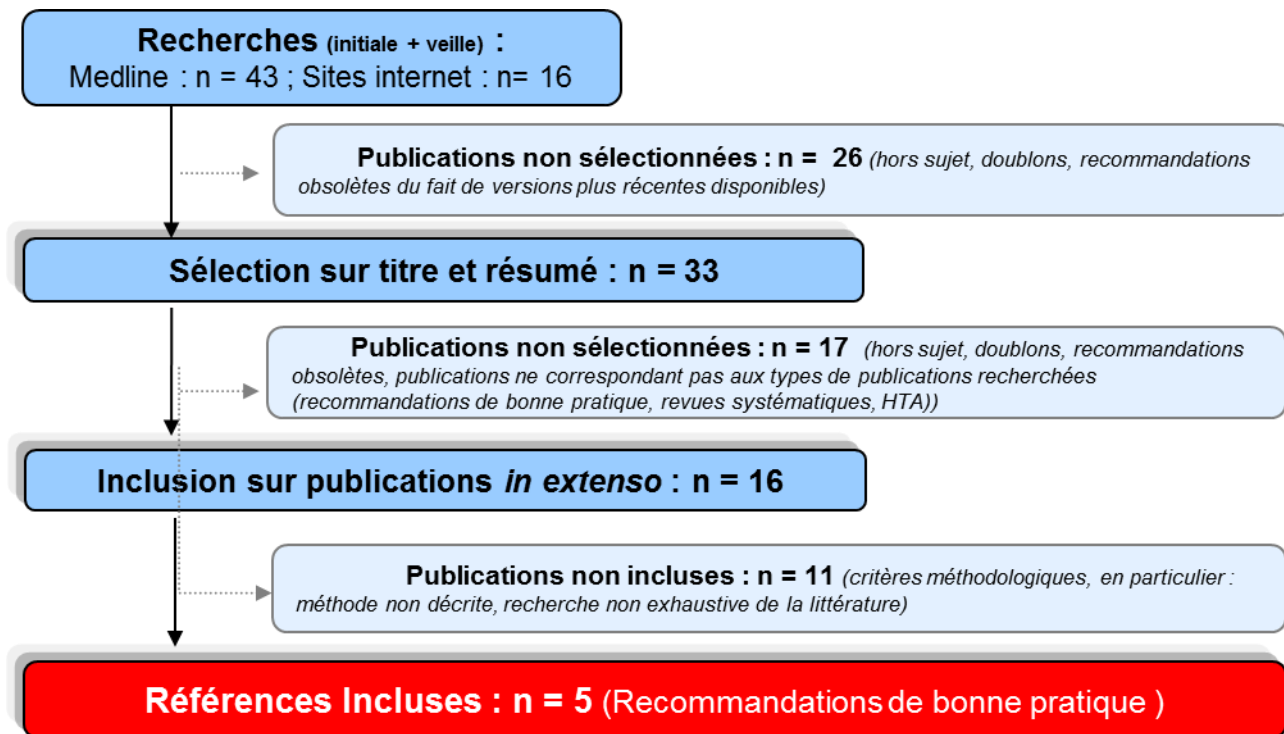


Figure 1. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques des infections à HSV dans le cadre mère-enfant

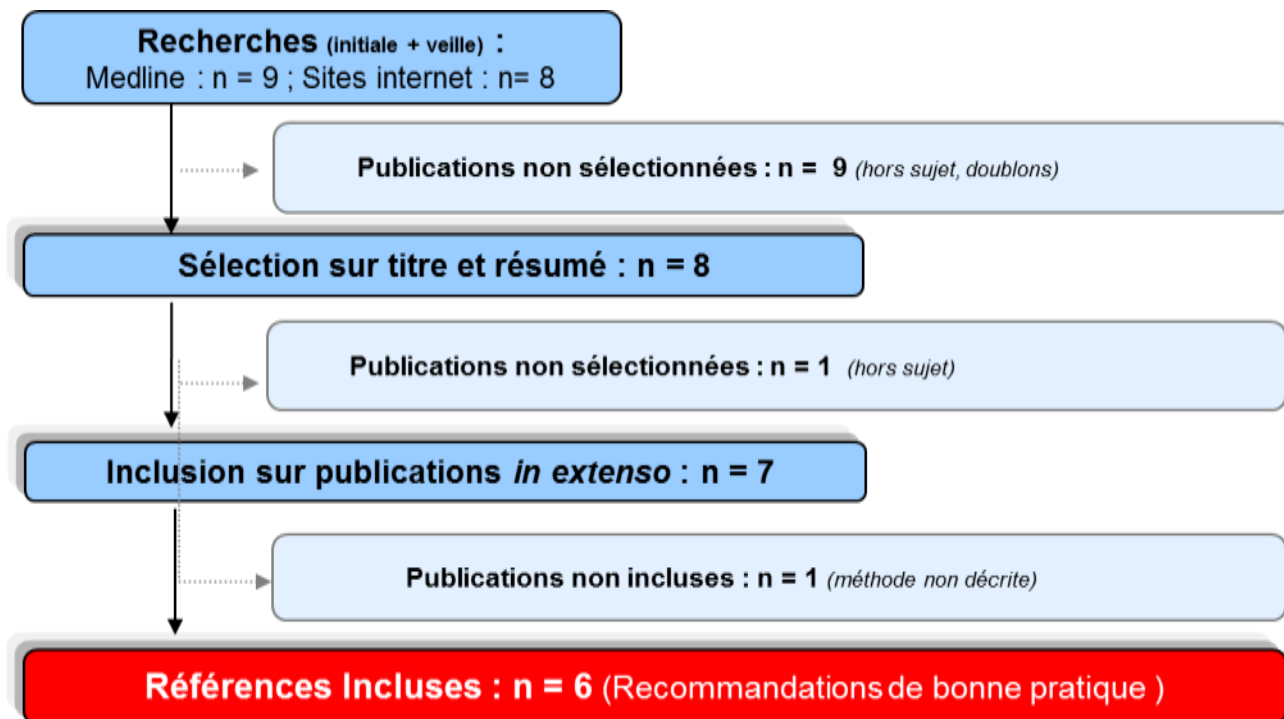


Figure 2. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant

## 4. Evaluation

### 4.1 Analyse des documents sélectionnés

Cinq et six recommandations de bonne pratique (RBP) ont été sélectionnées pour l'évaluation des tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 et VZV respectivement, dans le cadre mère-enfant. Ces documents sont les suivants :

#### Tests diagnostiques des infections à HSV

- États-Unis, 2015 - *U.S. Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention (DHHS/CDC)* : « *Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015* » (11) ;
- Royaume-Uni, 2014 - *Royal College of Obstetricians and Gynecologists/British Association for Sexual Health and HIV (RCOG/BASHH)* « *Management of genital herpes in pregnancy* » (13) ;
- États-Unis, 2013 - *American Academy of Pediatrics (AAP)* : « *Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions* » (14) ;
- Europe, 2010/2011 - *International Union against Sexually Transmitted Infections-Europe/European Office of the World Health Organisation (IUSTI/WHO Europe)* : « *European guidelines for the management of genital herpes, 2010* » (10) ;
- Canada, 2008 - *Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)* : « *Directive clinique sur la prise en charge du virus de l'herpes simplex pendant la grossesse* » (6).

#### Tests diagnostiques de l'infection à VZV

- Royaume-Uni, 2015 - *Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG)* : « *Chickenpox in Pregnancy* » (32) ;
- États-Unis, 2015 - *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* : « *Practice Bulletin - Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy* » (25) ;
- Canada, 2012 - *Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC)* : « *Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy* » (37) ;
- États-Unis, 2012 - *Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics (AAP)* : « *2012 Report of the Committee on Infectious Diseases - Red Book®* » (33) ;
- Royaume-Uni, 2011 - *Health Protection Agency (HPA)* : « *Guidance on Viral Rash in Pregnancy - Investigation, Diagnosis and Management of Viral Rash Illness, or Exposure to Viral Rash Illness, in Pregnancy* » (31) ;
- Suisse, 2007 - *Recommandations suisses issues du Swiss Herpes Management Forum 2007* : « *Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections* » (34).

Le Tableau 3 et le Tableau 4 présentent, pour chaque document sélectionné, les **principales préconisations** identifiées pour l'utilisation dans le cadre mère-enfant des tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 et VZV respectivement. Certains **éléments d'argumentaire** présentés par les auteurs pour justifier leurs préconisations ont également été relevés.

**Tableau 3. Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP) portant sur le diagnostic virologique et sérologique des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant**

Les préconisations et/ou éléments d'argumentaires présentés dans le tableau ci-dessous sont uniquement issus du contenu des RBP analysées. Concernant les abréviations utilisées, se reporter à la partie Abréviations en début d'argumentaire.

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (DHHS/CDC) (11)	2015	Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>de manière générale, les <b>tests de détection virale recommandés pour diagnostiquer une infection à HSV</b> sont :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>PCR en temps réel <b>ou culture</b> pour les <b>lésions génitales et autres lésions cutanéomuqueuses</b>. Il est souligné que la sensibilité de la culture est faible, en particulier sur les lésions récurrentes, et qu'elle décline rapidement lorsque les lésions commencent à guérir, alors que les <b>méthodes d'amplification d'acides nucléiques</b> (dont la PCR) sont plus sensibles, et de plus en plus disponibles,</li> <li>PCR en temps réel <b>pour liquide cébrospinal (LCS) et sang</b> (dite méthode de choix) ;</li> </ul> </li> <li>les isolats de cultures virales et amplicons de PCR doivent être <b>typés</b> pour déterminer quel type viral cause l'infection ;</li> <li>la détection virale par <b>immunofluorescence (IF) directe</b> dans les prélèvements génitaux n'est <b>pas recommandée</b> parce qu'elle manque de sensibilité ;</li> <li><b>chez la mère à l'accouchement</b>, il est indiqué de rechercher soigneusement toute possible lésion herpétique, mais il n'est pas précisé si cette recherche doit se limiter à la clinique ou s'il est souhaitable de confirmer la nature herpétique d'une lésion identifiée en réalisant un prélèvement ;</li> <li><b>nouveau-né (NN)</b> : chez les <b>NN asymptomatiques exposés</b> à l'HSV au moment de l'accouchement, il est recommandé de réaliser systématiquement à la naissance des <b>prélèvements de muqueuses pour rechercher une infection HSV par PCR ou culture</b>, avant le développement potentiel de signes cliniques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>seuls les tests sérologiques IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type</b> sur la base des glycoprotéines G <b>devraient être proposés</b> aux patientes ;</li> <li><b>chez les femmes n'ayant pas d'historique</b> d'infection herpétique, qui ont un <b>partenaire ayant un herpès génital</b>, la recherche des <b>IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type</b> est recommandée car elle peut déterminer s'il existe un risque de primo-infection pendant la grossesse et permettre de donner des conseils de prévention. Le dépistage sérologique des IgG anti-HSV-2 n'est par contre pas recommandé sans distinction chez toutes les femmes enceintes ;</li> <li>la <b>recherche des IgM anti-HSV-1/-2</b> pour identifier une primo-infection d'herpès génital <b>est inutile</b> parce que cette recherche n'est pas spécifique de type et parce que les IgM anti-HSV peuvent être présentes lors de récurrences d'herpès génital ou d'épisodes d'herpès oral.</li> </ul>

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists et British Association for Sexual Health and HIV (RCOG/BASHH) (13)</i>	2014	Royaume-Uni	<ul style="list-style-type: none"> <li>en cas de <b>lésion d'herpès génital</b> constatée à l'examen clinique <b>chez la mère à l'accouchement</b>, il est recommandé de réaliser un prélèvement par écouvillonnage de cette lésion pour confirmer la nature herpétique de l'infection par <b>PCR</b> ;</li> <li><b>nouveau-né par voie vaginale d'une mère ayant fait une primo-infection dans les six semaines précédant l'accouchement</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>si le <b>NN est asymptomatique</b>, il est <b>recommandé</b> de rechercher le virus dans des <b>prélèvements cutanéomuqueux</b> réalisés par écouvillonnage : <b>conjonctive, oropharynx, rectum, peau</b> (pas de recherche dans le LCS),</li> <li>si le <b>NN semble souffrant ou présente des lésions cutanées</b>, il est recommandé de <b>rechercher le virus également dans le LCS +/- le sang</b>, en plus des prélèvements cutanéomuqueux susmentionnés,</li> <li>la <b>technique</b> préférentiellement <b>recommandée</b> pour la recherche du virus est la <b>PCR</b>.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Chez les femmes présentant un <b>premier épisode d'herpès génital au 3<sup>ème</sup> trimestre</b> de grossesse, en particulier dans les six semaines précédant l'accouchement, une <b>recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type</b> est recommandée. Caractériser l'infection (primo-infection ou récurrence) renseignera sur le risque d'herpès néonatal et influencera le choix du mode d'accouchement (césarienne programmée non indiquée si récurrence).</p>
<i>American Academy of Pediatrics (AAP) (14)</i>	2013	Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>lésions génitales</b> : PCR en temps réel <b>ou culture virale sont recommandées + typage viral</b>. Les commentaires associés soulignent les <b>avantages de la PCR</b> au regard de la culture virale : <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PCR (en temps réel)</b> : technique plus sensible, plus rapide (un jour). La limite citée est que cette technique ne serait pas encore, au moment de la publication de ces recommandations, accessible à tous les sites,</li> <li><b>culture virale</b> : sensibilité faible, en particulier pour les infections récurrentes, et qui décroît rapidement lorsque les lésions commencent à guérir. La fiabilité de la technique est meilleure pendant la phase prodromique et les stades vésiculaires (plus forte quantité de virus) qu'au stade de croûtes. La croissance virale requiert deux à cinq jours ;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la <b>sérologie maternelle IgG anti-HSV-1 et -2 spécifique de type</b> est considérée comme utile <b>chez la femme ayant des lésions actives à l'accouchement</b> et un NN asymptomatique. La corrélation du type viral au niveau de la lésion avec le statut sérologique permet de classer l'infection (primaire, non primaire, supposée primaire, ou récurrente) ;</li> <li>les tests sérologiques sont <b>inutiles</b> pour le diagnostic d'infection herpétique <b>chez le NN</b>.</li> </ul>



Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>en cas de lésion génitale présente chez la mère à l'accouchement</b>, il est recommandé de réaliser un écouvillonnage de la lésion pour mise en <b>culture et PCR</b>. Si l'un des résultats est positif, le virus doit être typé. La corrélation du type viral au niveau de la lésion avec le statut sérologique permet alors de classer l'infection maternelle (cf. colonne « tests sérologiques ») ;</li> <li>• <b>nouveau-né asymptomatique exposé à des lésions génitales à l'accouchement</b> : prélèvements à 24h de vie par écouvillonnage sur <b>peau (si lésion), conjonctives/bouche/nasopharynx/rectum pour isolement viral en culture + PCR sur sang</b> dans tous les cas +/- <b>PCR sur LCS</b> si absence d'historique d'herpès génital maternel. Il est préconisé de combiner les prélèvements d'origine muqueuse afin d'augmenter la sensibilité de la culture. La culture est recommandée préférentiellement à la PCR sur les prélèvements d'origine muqueuse parce que selon l'AAP « <i>la sensibilité de la PCR sur les prélèvements des muqueuses (conjonctives/bouche/nasopharynx/rectum) n'a pas été étudiée</i> ». Sur ces prélèvements, la PCR n'est donc préconisée qu'en complément éventuel de la culture. La PCR est par contre considérée comme la méthode de choix sur le LCS (sensibilité de la PCR dans le LCS dans l'herpès néonatal rapportée entre 75 et 100 %) ;</li> <li>• <b>méthodes de détection d'antigène : non recommandées</b> car ne permettent pas le typage (ELISA) et manquent de sensibilité.</li> </ul>	

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections-Europe/European Office of the World Health Organisation (IUSTI/WHO Europe) (10)</i>	2011	Europe	<ul style="list-style-type: none"> <li>le <b>typage viral HSV-1/HSV-2 est recommandé</b> chez tous les patients ayant un premier épisode d'herpès génital afin d'orienter son information et sa prise en charge ;</li> <li>la <b>PCR en temps réel est recommandée de préférence à la culture</b> pour la détection des HSV sur <b>prélèvements cutanéomuqueux</b> (par écouvillonnage). Les raisons mentionnées sont la moindre exigence de la PCR en temps réel en termes de conditions de stockage et de transport des prélèvements, sa rapidité, sa sensibilité (augmentation des taux de détection de 11-71 % par rapport à la culture dans les prélèvements cutanéomuqueux réalisés par écouvillonnage), l'obtention du type viral concomitamment avec le résultat de détection. En outre, la PCR en temps réel présente moins de risques de contaminations que les techniques de PCR classique ;</li> <li>l'utilisation des <b>techniques de détection d'antigène</b>, EIA sur écouvillon et IF sur frottis, ne sont <b>pas recommandées</b> car ces techniques sont 10-100 fois moins sensibles que la culture. De plus, EIA ne permet pas de typer le virus ;</li> <li><b>dans le contexte de lésion génitale chez la mère à l'accouchement</b>, il n'est pas évoqué de réaliser ou non un prélèvement. Néanmoins, il est noté que le diagnostic clinique de lésion d'herpès génital à l'accouchement est assez mal corrélé aux résultats donnés par la culture ou la PCR HSV, ce qui suggère l'intérêt de rechercher confirmation de la nature herpétique de la lésion pour la prise en charge du NN ;</li> <li><b>nouveau-né</b> : les prélèvements recommandés sont <b>oropharynx, conjonctives, et autres sites superficiels</b>, ainsi que <b>urines, fèces</b>. La recherche virale est recommandée préférentiellement en <b>PCR</b>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>les <b>tests de recherche d'anticorps anti-HSV non spécifiques de type n'ont pas d'intérêt</b> dans la prise en charge de l'herpès génital ;</li> <li>tester une femme enceinte asymptomatique pour la recherche des <b>IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type</b> est indiqué quand le <b>partenaire a une histoire d'herpès génital</b>. Ainsi, les couples sérodiscordants peuvent recevoir des conseils visant à minimiser le risque de primo-infection maternelle HSV-1 et/ou HSV-2 en cours de grossesse ;</li> <li>lorsqu'une femme enceinte présente un <b>premier épisode connu d'herpès génital</b>, la <b>recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type</b>, associé au typage de la lésion génitale, peut permettre de discriminer primo-infection et récurrence. Il n'est <b>pas précisé si ce test présenterait plus d'intérêt à certains moments</b> (trimestre de grossesse, accouchement...) qu'à d'autres ;</li> <li>la <b>recherche des IgM anti-HSV-1/-2</b> n'est <b>pas recommandée</b> en pratique clinique quotidienne pour détecter une primo-infection à HSV car elles ne sont pas spécifiques de type, et peuvent être positives lors d'une réactivation ou négatives lors d'une primo-infection.</li> </ul>

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (6)	2008	Canada	<ul style="list-style-type: none"> <li>le diagnostic biologique direct de l'infection HSV ne fait pas l'objet de recommandations dans ce document principalement axé sur les moyens de prévention de la transmission mère-enfant du virus.</li> </ul>	<p>Les <b>femmes enceintes</b> qui ne présentent <b>pas d'antécédents d'herpès génital</b>, mais <b>dont le partenaire en possède</b>, devraient faire l'objet d'un <b>dépistage</b> sérologique <b>spécifique</b> de type (avant la grossesse ou dès que possible pendant la grossesse) afin de déterminer leur risque de contracter une infection génitale à HSV pendant la grossesse et de proposer aux couples sérodiscordants des conseils visant à réduire le risque de transmission (abstinence, thérapie suppressive chez le partenaire, préservatif). Il est précisé que l'efficacité de cette stratégie dans la prévention de l'herpès néonatal n'a pas été prouvée.</p>

**Tableau 4. Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP) portant sur le diagnostic virologique et sérologique de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant**

Les préconisations et/ou éléments d'argumentaires présentés dans le tableau ci-dessous sont uniquement issus du contenu des RBP analysées.

Concernant les abréviations utilisées, se reporter à la partie Abréviations en début d'argumentaire.

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) (32)</i>	2015	Royaume-Uni	<b>Diagnostic prénatal</b> : il peut être proposé à la femme ayant développé une varicelle pendant sa grossesse une amniocentèse et une recherche virale par <b>PCR dans le liquide amniotique</b> . Le rapport bénéfices/risques doit sérieusement en être mesuré à l'aide de personnes compétentes.	La recherche des <b>IgG anti-VZV</b> est <b>recommandée</b> quand une femme enceinte au statut immunitaire incertain pour l'infection à VZV est exposée à un sujet infecté par ce virus.
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (25)</i>	2015	Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le <b>diagnostic de l'infection maternelle</b> est habituellement <b>clinique</b> mais si un diagnostic biologique est requis, un échantillon de lésion cutanée (<b>plancher de vésicule ou liquide vésiculaire</b>) peut être prélevé et testé en <b>PCR</b>.</li> <li><b>Diagnostic prénatal</b> : seule l'échographie est mentionnée pour rechercher une infection fœtale.</li> <li>Diagnostic chez le NN non évoqué.</li> </ul>	La <b>sérologie IgG anti-VZV</b> peut être utile pour documenter le statut immunitaire d'une femme enceinte lorsqu'il est incertain (pas de contexte spécifique précisé).
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (37)	2012	Canada	Les <b>tests biologiques concernés</b> par l'évaluation ne sont <b>pas abordés</b> .	Dans le cas d'une possible exposition à un sujet varicelleux chez une femme enceinte dont le statut immunitaire est inconnu, un dépistage sérique des <b>IgG anti-VZV</b> est <b>recommandé</b> .
<i>Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics (AAP) (33)</i>	2012	Etats-Unis	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic biologique de la varicelle</b> : la <b>PCR</b> est considérée comme la <b>méthode diagnostique de choix et les prélèvements utilisés sont</b> : liquide vésiculaire, plancher de vésicule, croûte, LCS. Il est noté que la mise en culture d'un prélèvement issu de grattage de plancher de vésicule est possible mais moins sensible et le résultat peut nécessiter une semaine <i>versus</i> 3h pour la PCR temps réel.</li> <li>Diagnostic prénatal non abordé.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il est préconisé que les femmes enceintes exposées à un sujet varicelleux et « <b>sans preuve d'immunité</b> » reçoivent des VZVIG si le contact ne date pas de plus de dix jours. La formulation « sans preuve d'immunité » n'implique <i>a priori</i> pas nécessairement de réaliser une recherche des IgG anti-VZV. Elle peut inclure les femmes sans historique connu de varicelle ni vaccination complète.</li> </ul>

Référence	Année	Pays	Tests de détection virale	Tests sérologiques
				<ul style="list-style-type: none"> <li>La recherche des IgM anti-VZV est considérée non fiable pour diagnostiquer une infection aigue ; elle peut être positive pour infection en cours ou récente, primaire ou récurrente.</li> </ul>
Health Protection Agency (HPA) (31)	2011	Royaume-Uni	<p><b>Diagnostic prénatal : la détection du VZV dans le liquide amniotique par PCR peut être utilisée</b> pour confirmer l'infection du fœtus. <b>Cependant</b>, cette recherche n'est pas recommandée en routine. En effet, la valeur prédictive précise (de varicelle congénitale) est inconnue et les normes de charge virale associées au syndrome de varicelle congénitale sont également inconnues. Aussi, cet examen <b>ne devrait être demandé que par un spécialiste de médecine fœtale et en tandem avec des échographies sérielles.</b></p>	<p>Une femme enceinte <b>exposée à un sujet présentant une varicelle ou un zona</b> doit solliciter immédiatement un conseil médical. S'il n'y a pas d'histoire connue de varicelle ou de zona, ou que la femme est incomplètement vaccinée (deux doses requises), son statut immunitaire doit être recherché en urgence (recherche des <b>IgG anti-VZV sériques</b>).</p>
Kempf et al. (pour le Swiss Herpes Management Forum) (34)	2007	Suisse	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Diagnostic prénatal : la détection du VZV dans le liquide amniotique par PCR est recommandée</b> pour prédire le syndrome de varicelle congénitale en cas de survenue de varicelle maternelle avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse, <b>bien qu'il existe une certaine controverse</b> quant à l'utilité de ce test.</li> <li><b>diagnostic biologique de la varicelle</b> : la détection du génome viral par <b>PCR</b> est devenue la <b>méthode de choix dans divers types de prélèvements, dont le LCS</b>. En effet, la détection du VZV par culture cellulaire est une technique relativement longue, qui requiert un milieu de transport spécial, et qui est peu sensible (sensibilité &lt; 30 %). En <b>comparaison</b> de la <b>culture</b>, la sensibilité de la PCR VZV-spécifique sur écouvillons est de 95 % et la spécificité de 100 %. La détection du VZV par <b>IF</b> n'est <b>pas préconisée</b> parce que moins sensible et moins spécifique que la PCR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'indication majeure de la recherche des <b>IgG anti-VZV</b> correspond à la situation d'exposition à un sujet varicelleux au cours de la grossesse.</li> <li>La recherche des <b>IgM anti-VZV</b> est considérée comme ayant peu d'intérêt pour diagnostiquer une primo-infection à VZV du fait de la symptomatologie clinique habituellement caractéristique de la varicelle et de résultats pouvant être positifs au cours d'un zona.</li> </ul>

## 4.2 Analyse de cohérence

Les références communément utilisées dans les RBP pour justifier des performances diagnostiques de la technique de PCR correspondent à des études reposant sur la **PCR en temps réel**, qui a vraisemblablement remplacé les techniques de PCR classiques (22, 38, 39). Par ailleurs, concernant les HSV, la PCR n'est pas la seule technique d'amplification de l'ADN disponible car il existe actuellement quelques **kits commerciaux utilisant d'autres techniques** pour la détection de leurs génomes (5, 40). Néanmoins, le **terme « PCR » sera utilisé par convention pour désigner l'ensemble des techniques disponibles d'amplification d'ADN des HSV et du VZV dans la suite du présent document.**

### 4.2.1 Tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant

#### 4.2.1.1. Détection du génome des HSV par amplification d'ADN (avec typage moléculaire HSV-1/-2)

##### ► Note préalable : intérêt du typage viral

La **préconisation de typage du virus existe déjà actuellement** lorsqu'il est détecté avec les techniques de culture cellulaire. En l'occurrence, l'intérêt du typage réside notamment dans les différences d'informations [et/ou de prise en charge] à apporter au patient qui peuvent être associées à ces deux types viraux, par exemple concernant la fréquence des récurrences communément plus élevée pour HSV-2 que pour HSV-1 (cf. partie Contexte). Il n'y a en toute logique **pas lieu d'évaluer l'intérêt de typer le virus en raison d'une technique de détection différente**. En outre, la PCR en temps réel permet de détecter et typer le virus conjointement.

##### ► Avantages de la PCR HSV au regard de la culture cellulaire

La détection du génome des HSV par PCR est **abordée dans quatre RBP parmi les cinq sélectionnées** : celles du DHHS/CDC de 2015 (11), du consortium RCOG/BASHH de 2014 (13), de l'AAP de 2013 (14) et de l'*IUSTI/WHO Europe* de 2010/2011 (10).

De manière générale, la **PCR en temps réel** est une technique qui présente certains **avantages au regard de la culture cellulaire**. Plusieurs des avantages majeurs de cette technique sont mentionnés dans les RBP susmentionnées :

- **meilleures sensibilité et fiabilité** : le DHHS/CDC et l'AAP soulignent que la sensibilité de la culture est faible, en particulier sur les lésions récurrentes, et qu'elle décline rapidement lorsque les lésions commencent à guérir. Ainsi, la fiabilité de la culture est meilleure pendant la phase prodromique et les stades vésiculaires (plus forte quantité de virus) qu'au stade de lésions croûteuses, alors que la PCR est plus sensible et reste fiable quel que soit le stade des lésions (11, 14) ;
- **obtention rapide des résultats** (10, 14), **moindre exigence** en matière de conditions de stockage et de transport des prélèvements (10).

Bien que cet avantage n'ait pas été relevé dans les RBP, il est à noter également que la PCR est en outre une technique plus simple à réaliser que la culture (cf. Contexte ; section 2.1.4).

##### ► Détection des HSV par PCR en cas de lésions génitales présentes chez la mère lors de l'accouchement

En cas de **lésion génitale suspectée d'être d'origine herpétique** constatée à l'examen clinique **chez la mère** à l'accouchement, le **RCOG/BASHH et l'AAP** préconisent de réaliser un **prélèvement** par écouvillonnage de la lésion pour en confirmer ou infirmer la nature herpétique (13, 14). Le **RCOG/BASHH** préconise ensuite de tester le prélèvement par **PCR**. L'**AAP** recommande de tester le prélèvement par **PCR et mise en culture** conjointement, et de typer le virus si au moins

un des résultats est positif. Cette préconisation consistant à réaliser conjointement deux examens de sensibilités différentes à des fins de détection virale paraît *a priori* peu logique et n'a pas de justification clairement identifiée dans le document. Il semblerait que le choix de conserver la culture en parallèle de la PCR, malgré sa sensibilité inférieure, soit lié à une plus grande confiance dans la culture, longtemps considérée comme la technique de référence, et validée sur un grand nombre de prélèvements.

Dans la RBP de l'**IUSTI/WHO Europe**, l'intérêt de prélever ou non une lésion génitale présente chez la mère à l'accouchement (et *a fortiori* de rechercher la présence des HSV) n'est pas réellement précisé (10). Il est néanmoins souligné que le **diagnostic clinique** de lésion d'herpès génital à l'accouchement est **assez mal corrélé aux résultats donnés par la culture ou la PCR HSV** ce qui, indirectement, **suggère l'intérêt** de rechercher une **confirmation biologique** de la nature herpétique de la lésion. Le cas échéant, la **PCR** est la technique préférentiellement préconisée dans cette RBP pour diagnostiquer une infection à HSV sur lésion génitale.

Le **DHHS/CDC** indique de **rechercher soigneusement toute possible lésion herpétique** chez la mère à l'accouchement mais ne précise pas la conduite à tenir si une lésion est identifiée (11). Néanmoins, si un prélèvement devait être réalisé, le DHHS/CDC préconise l'utilisation de la PCR ou de la culture, avec une **préférence pour la PCR** plus sensible, pour un diagnostic d'infection à HSV dans les lésions génitales.

#### Cohérence de données avec la demande

Trois RBP sur les quatre concernées soutiennent directement ou indirectement l'intérêt de **confirmer** (ou infirmer) la nature herpétique d'une **lésion génitale présente à l'accouchement**. Dans les quatre RBP, l'utilisation de la **PCR HSV** est préconisée (uniquement, préférentiellement ou en association à la culture) pour confirmer la nature herpétique d'une lésion génitale maternelle. Tous ces éléments sont en **cohérence avec la demande et soutiennent la proposition d'inscription de la PCR HSV en présence de lésions génitales chez la mère à l'accouchement**.

- **Détection des HSV par PCR chez le nouveau-né, en cas de situation à risque ou de suspicion diagnostique d'herpès néonatal, sur des prélèvements de muqueuses (conjonctives, oropharynx, fosses nasales) et, si nécessaire, dans le liquide cébrospinal (LCS) et le sang**

#### **Nature des prélèvements en fonction du niveau de risque d'herpès néonatal**

La notion de « **risque ou suspicion diagnostique d'herpès néonatal** » a été développée dans la partie Contexte du présent argumentaire (section 2.1.3.3). Il avait été noté à ce niveau que les enfants de « plus bas risque » n'étaient pas traités préventivement par aciclovir à la naissance, mais uniquement surveillés. Concernant les prélèvements néonataux, l'étude des RBP mentionnées ci-dessus montre qu'il ne semble **pas** non plus **préconisé de prélever tous les nouveau-nés, ni de réaliser des prélèvements invasifs** (LCS, sang) **indépendamment du niveau de risque** d'herpès néonatal (10, 11, 13, 14). Le niveau de risque enclenchant la décision de prélever les nouveau-nés ne semble cependant pas consensuellement établi. En effet, pour le RCOG/BASHH, seuls les nouveau-nés nés par voie vaginale d'une mère ayant fait une primo-infection dans les six semaines précédant l'accouchement devraient être prélevés, c'est-à-dire uniquement des nouveau-nés à haut niveau de risque (13). *A contrario*, l'AAP préconise de prélever tous les nouveau-nés exposés à des lésions d'herpès génital à l'accouchement, qu'il s'agisse d'une primo-infection ou d'une récurrence, d'un accouchement par voie basse ou d'une césarienne, ce qui inclut des enfants à la fois à haut et bas niveaux de risque d'herpès néonatal (14).

Dès lors que l'enfant est prélevé à la naissance, un **consensus** apparaît entre les RBP concernant la réalisation de **certaines prélèvements systématiques** par écouvillonnage au niveau de **plusieurs muqueuses communément mentionnées (conjonctives, oropharynx, fosses nasales)** (10, 11, 13, 14). Par ailleurs, le prélèvement des **lésions cutanées** est recommandé lorsqu'il en existe par le RCOG/BASHH et l'AAP (13, 14). D'autres types de prélèvements sont mentionnés ponctuellement dans certaines RBP : rectum (14), fèces (10), urines (10).

Un **prélèvement du LCS** est recommandé par l'**AAP** à la naissance chez les enfants considérés à **haut risque** d'herpès néonatal du fait d'une suspicion de primo-infection à HSV maternelle en l'absence d'historique maternel d'herpès génital, **alors que ce prélèvement n'est pas préconisé** si un historique maternel existe (réurrence herpétique *a priori*) (14). Le **RCOG/BASHH** préconise un prélèvement de LCS **uniquement** lorsque le nouveau-né est ou devient **symptomatique** (signes de souffrance, lésions cutanées suspectes), les symptômes suscitant une **suspicion diagnostique** d'herpès néonatal (13). Dans les deux cas, il ne s'agit pas d'un prélèvement réalisé systématiquement à tous les nouveau-nés prélevés, mais uniquement à ceux les plus à risque d'être infectés.

Un **prélèvement de sang** est préconisé en association avec ceux des muqueuses par l'AAP chez les **nouveau-nés nés de mère présentant des lésions à l'accouchement** (14). Ces RBP étant dédiées à ce contexte à risque (mères présentant des lésions à l'accouchement), il n'est pas possible de savoir s'il s'agit pour l'AAP d'un prélèvement préconisé systématiquement ou uniquement dans les situations jugées les plus à risque (14). Le **RCOG/BASHH** préconise les prélèvements sanguins uniquement chez les **nouveau-nés symptomatiques** (suspicion diagnostique d'herpès néonatal) (13). Dans la RBP de l'**IUSTI/WHO Europe** et celle du **DHHS/CDC**, seuls les prélèvements systématiques (i.e. concernant tous les enfants prélevés) sont mentionnés, et les prélèvements de LCS et sang n'y sont pas cités (10, 11). Ces éléments suggèrent que le sang, comme le LCS, serait également un prélèvement **réservé aux nouveau-nés les plus à risque ou à suspicion diagnostique d'herpès néonatal**.

### Techniques recommandées

**La PCR HSV tend globalement à remplacer la culture dans tous les types de prélèvements** (10, 11, 13). Elle est consensuellement reconnue méthode de référence dans le **LCS** (11, 13, 14) (10) et est la seule méthode préconisée dans le **sang** dans les RBP évoquant ce prélèvement (13, 14). Dans les **prélèvements cutanéomuqueux**, la PCR est recommandée uniquement ou préférentiellement à la culture dans trois RBP sur les quatre concernées (10, 11, 13). Seule l'AAP recommande préférentiellement la culture à la PCR sur les prélèvements de muqueuses **néonatales**, en justifiant cette préconisation par l'absence d'étude disponible sur la sensibilité de la PCR sur ce type de prélèvements (14). Les données manquent effectivement dans la littérature concernant les performances diagnostiques de la PCR HSV en temps réel sur des prélèvements de muqueuses néonatales. Néanmoins, empiriquement, sauf cas exceptionnel, la PCR est plus sensible que la culture en matière de détection virale quel que soit le prélèvement, et elle a déjà prouvé sa meilleure sensibilité dans d'autres prélèvements, en particulier le LCS, pour lequel elle est devenue méthode de référence. En outre, il ne semble pas totalement cohérent que l'AAP préconise la réalisation concomitante de la culture et de la PCR sur les lésions génitales maternelles afin d'augmenter la sensibilité de détection, mais qu'elle ne préconise pas d'utiliser la PCR, également pour sa sensibilité, dans les prélèvements néonataux compte tenu de la gravité de l'herpès néonatal.

### Conditions de réalisation

L'AAP souligne l'**importance de respecter un délai de 24h après l'accouchement avant de prélever** l'enfant, l'objectif étant que les résultats virologiques reflètent bien une répllication virale au niveau de la muqueuse néonatale et non une contamination maternelle transitoire (14).



Par ailleurs, l'AAP préconise également de **combinaison les prélèvements d'origine muqueuse** afin d'augmenter la sensibilité de la détection (14).

### **Cohérence des données avec la demande**

Le demandeur préconise de remplacer la culture par la PCR HSV pour la détection virale directe dans les prélèvements du nouveau-né chaque fois que possible, compte tenu de la meilleure sensibilité de la PCR. Dans les RBP, concernant les prélèvements du nouveau-né, la PCR est la seule technique préconisée dans le LCS et le sang, et la technique uniquement ou préférentiellement préconisée dans les prélèvements cutanéomuqueux dans trois RBP parmi les quatre concernées. **Les données des RBP sont cohérentes entre elles et avec la demande, et soutiennent donc la proposition d'inscription de la PCR pour la recherche du génome des HSV dans les prélèvements néonataux.**

Lorsqu'un nouveau-né à risque d'herpès néonatal est prélevé, les données convergent **consensuellement** vers le **prélèvement systématique de trois muqueuses : conjonctives, oropharynx, fosses nasales**. Ces éléments sont **cohérents** avec la demande. Sont également cités dans les RBP, mais de façon hétérogène et ponctuelle, d'autres sites de prélèvements : **rectum, selles, urines**. L'absence de consensus sur ces sites est cohérente avec le caractère secondaire qui leur attribué par le demandeur. Néanmoins, il faut relever que le prélèvement **des lésions cutanées**, lorsqu'elles sont **présentes à la naissance**, est aussi préconisé dans deux RBP et que la réalisation de ce prélèvement, bien que non mentionné dans la demande, paraît pertinente dans le cadre d'une pathologie cutanéomuqueuse.

Le demandeur propose de ne réaliser les prélèvements de LCS et de sang aux **nouveaux-nés** que « **si nécessaire** ». Les RBP préconisent globalement de réserver **ces prélèvements aux nouveau-nés à haut-risque ou suspicion diagnostique d'infection à HSV**, ce qui est cohérent avec la demande, **l'objectif commun étant de limiter la réalisation de prélèvements invasifs inutiles** à des nouveau-nés ayant un faible risque d'être réellement infectés. Le demandeur entend par la formulation « si nécessaire » les situations où existent des signes de **suspicion diagnostique** d'herpès néonatal, d'origine clinique (symptômes) ou biologique (résultat positif de prélèvements des muqueuses). Les recommandations du **RCOG/BASHH** soutiennent cette définition puisqu'elles préconisent de n'exposer aux prélèvements invasifs **que les enfants ayant des signes de suspicion diagnostique** (enfants symptomatiques) (13). L'AAP est moins « restrictive » en proposant de réaliser des prélèvements invasifs systématiques chez des nouveau-nés sans signe de suspicion diagnostique. Il n'y a cependant pas de justification donnée et *a priori* pas d'utilité montrée à la réalisation de prélèvements invasifs en l'absence de signaux évocateurs d'infection. *In fine*, les données des RBP sont **cohérentes avec la demande** soutenant la recherche des HSV dans le LCS et le sang seulement « **si nécessaire** », *i.e.* chez les nouveau-nés présentant des **signes de suspicion diagnostique d'herpès néonatal, d'origine clinique et/ou biologique**.

Enfin, il est à noter que, concernant les **conditions de réalisation, deux éléments soulignés par le demandeur ont été retrouvés dans les RBP**. Il s'agit de la nécessité de **respecter un délai minimum de 24h** après la naissance préalablement à la réalisation des prélèvements afin de limiter les contaminations maternelles, et de **l'intérêt de prélever les différentes muqueuses en utilisant un même écouvillon** pour augmenter la sensibilité de détection virale. Le demandeur avait ajouté que les résultats négatifs à 24h étaient généralement contrôlés par de nouveaux prélèvements réalisés quelques jours plus tard, sans connaissance à ce jour d'un délai à recommander avant de procéder à ce contrôle, mais il n'a été retrouvé aucune donnée concernant un contrôle à distance des résultats négatifs dans les RBP étudiées.

#### 4.2.1.2. Détection des HSV par diagnostic immunologique direct (détection d'antigènes viraux par immunofluorescence directe ou méthode immunoenzymatique)

Les méthodes de détection des HSV par recherche directe d'antigènes, méthode immunoenzymatique sur écouvillon et/ou immunofluorescence sur frottis, sont évoquées dans **trois RBP** : celle du DHHS/CDC, de l'AAP et de l'IUSTI/WHO Europe (10, 11, 14). Leurs conclusions sont **consensuelles**, et consistent à **ne pas préconiser l'utilisation de ces méthodes** pour la détection des HSV, essentiellement pour deux raisons : le **manque de sensibilité** et, concernant plus spécifiquement la méthode immunoenzymatique, **l'absence d'identification du type viral** avec les kits actuellement disponibles.

##### Cohérence des données avec la demande

Le demandeur considère que la sensibilité des méthodes de détection par diagnostic immunologique direct est insuffisante depuis la diffusion de la PCR. L'utilisation des méthodes de détection par diagnostic immunologique direct n'est consensuellement pas préconisée dans les RBP pour la recherche des HSV, la principale raison donnée étant également le manque de sensibilité de ces méthodes. Les données de l'analyse des RBP sont donc **cohérentes avec la demande** et **soutiennent la proposition de suppression** de ces méthodes de la NABM.

#### 4.2.1.3. Détection des HSV par culture orientée et culture non orientée

La technique de **culture orientée** ne fait l'objet d'**aucune mention** au sein des préconisations émises en matière de détection directe des HSV dans les quatre RBP abordant ce sujet (10, 11, 13, 14).

Par ailleurs, pour ces quatre RBP, la **culture non orientée (CNO)** est **amenée à être remplacée par la PCR pour la détection directe** des HSV. Il est à noter en outre qu'il n'est fait **mention dans aucune RBP** d'un intérêt potentiel de la CNO pour la réalisation **d'antivirogrammes** dans le cadre du traitement d'infections à HSV dans le contexte mère-enfant.

##### Cohérence des données avec la demande

Selon le demandeur, la technique de culture orientée est actuellement peu utilisée car la croissance assez rapide en culture non orientée des HSV ôte à la culture orientée son principal intérêt potentiel. L'absence de mention relative à cette technique dans les RBP est **cohérente avec la demande, et soutient la proposition de suppression** de la culture orientée de HSV de la NABM.

Selon le demandeur, l'intérêt de la CNO dans le cadre des infections à HSV dans le contexte mère-enfant ne réside plus actuellement dans la détection des HSV mais uniquement dans la réalisation d'antivirogrammes, qui concernent de rares cas de mères ayant eu de nombreuses récurrences et reçu de nombreuses lignes anti-herpétiques. Il y a donc **cohérence partielle entre la demande et la littérature puisque** le demandeur et les RBP sont en accord pour ne plus utiliser la CNO comme méthode de détection des HSV mais, alors que le demandeur souhaite conserver l'utilisation de la CNO pour la réalisation d'antivirogrammes dans quelques cas (voir ci-dessus), les RBP n'évoquent pas l'intérêt des antivirogrammes dans ce contexte. Néanmoins, la rareté des cas concernés pourrait expliquer l'absence de mention de ce type de situation dans les RBP. L'ensemble de ces éléments soutiendrait donc le maintien de l'utilisation de la CNO uniquement en vue de la réalisation d'un antiviro-

gramme dans le cas de mères ayant eu de nombreuses récurrences et reçu de nombreuses lignes anti-herpétiques, mais l'antivirogramme lui-même n'est pas inscrit sur la NABM et le demandeur ne propose pas de l'inscrire<sup>9</sup>.

#### 4.2.1.4. Recherche des IgM anti-HSV-1/-2 (non spécifiques de type) pour le diagnostic de primo-infection chez la femme enceinte

La recherche des IgM anti-HSV-1/-2 est abordée dans deux RBP sur les cinq sélectionnées : les recommandations de l'IUSTI/WHO Europe et celles du DHHS/CDC (10, 11). Dans ces deux RBP, la recherche des IgM anti-HSV-1/-2 pour identifier une primo-infection d'herpès génital **n'est consensuellement pas préconisée**, et ceci pour trois raisons principales :

- les IgM anti-HSV-1/-2 peuvent être présentes lors d'une primo-infection d'herpès génital mais aussi lors de récurrences d'herpès génital<sup>10</sup> ou lors d'épisodes d'herpès oral ;
- cette recherche est parfois négative lors d'une primo-infection herpétique génitale ;
- cette recherche n'est pas spécifique de type.

##### Cohérence des données avec la demande

La recherche des IgM anti-HSV-1/-2 n'est pas préconisée dans les RBP pour identifier une primo-infection d'herpès génital, compte tenu d'un manque de fiabilité reproché au test. Ceci est cohérent avec la proposition de suppression de ce test de la NABM dans cette indication, le demandeur soulignant également la difficulté d'interprétation des résultats de ce test.

#### 4.2.1.5. Recherche des IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type chez la femme enceinte

L'intérêt de la recherche des IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques est abordé dans deux RBP sur les cinq sélectionnées et elles **ne préconisent consensuellement pas cette recherche**. En effet, selon les recommandations de l'IUSTI/WHO Europe, « *les tests de recherche d'anticorps anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type n'ont pas d'intérêt dans la prise en charge de l'herpès génital* » (10). Pour le DHHS/CDC : « *seuls les tests sérologiques IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type sur la base des glycoprotéines G devraient être proposés aux patientes* » (11).

##### Cohérence des données avec la demande

Selon le demandeur, la recherche des IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques ne présente pas d'intérêt. Les données des RBP sont cohérentes avec la demande et soutiennent la proposition de suppression de la NABM de cette recherche chez la femme enceinte.

<sup>9</sup> L'antivirogramme est par contre inscrit sur la liste complémentaire du RIHN sous le libellé « Antivirogramme herpèsvirus » (code H007).

<sup>10</sup> Chez les femmes ayant une récurrence génitale au moment du travail, le risque de transmission de l'infection est faible (0-5 %). Le risque de transmission au nouveau-né est beaucoup plus important lorsqu'une primo-infection survient en fin de grossesse : risque évalué entre 30 et 50 % (Cf. partie Contexte). La distinction entre récurrence et primo-infection est donc essentielle en matière de prédiction du risque de survenue d'un herpès néonatal.

## Élément complémentaire

Il n'est pas précisé dans les RBP de raison(s) expliquant l'absence d'intérêt accordé à la sérologie IgG non-spécifique de type pour le diagnostic d'herpès génital chez la femme enceinte. Une de ces raisons est que toute personne porteuse d'un herpès labial (généralement d'origine HSV-1) possède également un statut immunitaire positif avec ce test (2).

### 4.2.1.6. Recherche des IgM et IgG anti-HSV-1/-2 chez le nouveau-né

Chez le nouveau-né, les tests sérologiques ne sont évoqués dans le cadre du diagnostic d'infection herpétique que dans une seule RBP, celle de l'AAP, qui est sans équivoque quant à leur intérêt : « *Les tests sérologiques sont inutiles pour le diagnostic d'infection herpétique chez le nouveau-né.* » (14).

#### Cohérence des données avec la demande

Les données des RBP sont cohérentes avec la demande et soutiennent la proposition de suppression des tests de recherche des IgM et IgG anti-HSV

### 4.2.1.7. Recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type dans le cadre mère-enfant

La recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type est abordée **dans les cinq RBP** sélectionnées et deux intérêts potentiels sont mentionnés à plusieurs reprises.

Le **premier** intérêt est mentionné dans trois RBP, celles du RCOG/BASHH, de l'AAP et de l'IUSTI/WHO Europe (10, 13, 14). Il concerne les **femmes enceintes présentant un premier épisode d'herpès génital connu au cours de la grossesse (13, 14) ou à l'accouchement (10, 14)**. En l'absence d'historique herpétique maternel, il peut s'agir d'une primo-infection, d'une infection initiale non primaire ou d'une infection récurrente, qui sont associées à des risques de transmission et pronostics pour l'enfant très différents (cf. partie Contexte). Dans les trois RBP, il est ainsi préconisé de rechercher les IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type afin de **caractériser l'infection (primaire, non primaire ou récurrente) en corrélant le type viral de la lésion avec le statut immunologique (13, 14)**. Il s'agit en pratique de comparer le type des anticorps détectés ou non et celui présent dans les lésions génitales. La présence d'HSV-1 ou -2 dans les lésions cutanéomuqueuses en l'absence d'IgG spécifiques du type viral identifié dans les lésions signe le premier contact du patient avec ce type viral<sup>11</sup>. Le RCOG/BASHH souligne l'intérêt de cet examen pour les femmes présentant un premier épisode d'herpès génital au 3<sup>ème</sup> trimestre. Une recherche des IgG spécifiques de type peut en effet permettre d'infirmier une primo-infection et d'éviter le recours à une césarienne, généralement non indiquée pour prévenir une éventuelle transmission dans les herpès récurrents (13, 41). L'AAP souligne plutôt un autre potentiel de ce examen, celui de permettre de stopper un traitement préventif néonatal indiqué d'emblée chez un NN exposé à des lésions génitales maternelles à l'accouchement sans historique maternel d'herpès génital (donc supposé à « haut risque ») mais dont les prélèvements à la naissance reviennent négatifs, avec une sérologie maternelle identifiant une récurrence (14).

**Le second intérêt est mentionné également dans trois RBP (6, 10, 11)**. Il concerne les **femmes n'ayant pas d'historique d'infection herpétique mais qui ont un partenaire ayant un herpès génital**. Dans ce contexte, le DHHS/CDC, la SOGC et les recommandations européennes

<sup>11</sup> Le délai d'apparition des IgG spécifiques de type est compris entre deux semaines et trois mois au moment de la primo-infection (12).

préconisent de rechercher les IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type chez ces femmes afin d'identifier s'il existe pour elle un risque de primo-infection maternelle HSV-1 et/ou HSV-2 pendant la grossesse et de donner au couple le cas échéant des conseils de prévention visant à minimiser ce risque de primo-infection (préservatif, abstinence au moment des récurrences clinique...) (6, 10, 11). La SOGC précise néanmoins qu'il n'est pas prouvé que cette stratégie de prévention soit réellement efficace dans la prévention de l'herpès néonatal (6).

### **Cohérence des données avec la demande**

Trois RBP soutiennent l'intérêt de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type, associée au typage des lésions prélevées, dans le contexte d'un premier épisode d'herpès génital connu au cours de la grossesse ou à l'accouchement, pour permettre de distinguer primo-infection, infection initiale non primaire ou récurrence. L'intérêt de cette recherche a également été mentionné par le demandeur au moment de l'accouchement. Il y a donc **consensus global sur l'intérêt de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type dans le cadre de la grossesse** compte tenu de l'importance de pouvoir discriminer une primo-infection d'une récurrence herpétique chez la femme enceinte. Les données contenues dans les RBP sont par contre plus hétérogènes, et moins précises, concernant les phases de la grossesse où l'intérêt du test pourrait être limité. Néanmoins, la possibilité de pouvoir discriminer une primo-infection d'une récurrence herpétique semble *a priori* justifier l'intérêt du test quel que soit le moment de la grossesse. La recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type pourrait donc faire l'objet d'une inscription à la **NABM dans le contexte de « premier épisode d'herpès génital connu au cours de la grossesse ou à l'accouchement, afin de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une récurrence »**. Il devrait être précisé que **l'interprétation du résultat de cette recherche requiert la connaissance du sérotype du HSV présent dans les lésions**.

Un **second intérêt potentiel** de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type a été évoqué dans trois RBP. L'objectif de cette recherche est dans ce cas de **prévenir les primo-infections des femmes enceintes n'ayant pas d'historique d'infection herpétique génitale mais dont le partenaire a un historique pour cette infection**, en permettant de donner aux couples dits sérodiscordants des conseils de prévention. Cette indication potentielle semble présenter cependant des limites importantes :

- la notion de sérodiscordance requiert de disposer de la preuve biologique de l'infection herpétique du partenaire et le cas échéant du typage viral, autrement le partenaire devrait théoriquement être sérotypé également (multiplication des examens) alors qu'il n'y a pas de preuve de l'utilité de cette stratégie préventive (cf. ci-dessous) ;
- les mesures préventives disponibles de la transmission sexuelle du virus ne protègent pas complètement de la possibilité de cette transmission (cf. partie Contexte) ;
- il n'est pas démontré que cette stratégie diminuerait l'incidence des primo-infections maternelles en cours de grossesse, ni *a fortiori* l'incidence des cas d'herpès néonatal.

Pour toutes ces raisons, l'inscription de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type **dans cette indication ne semble pas actuellement raisonnablement justifiée**.

## 4.2.2 Tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant

### 4.2.2.1. Détection du génome du VZV par amplification d'ADN

#### ► Note préalable sur la détection du génome du VZV par PCR

La PCR est indiquée comme étant **la technique de détection directe de choix du VZV, quel que soit le prélèvement, dans les cinq RBP** comportant des préconisations portant sur les tests de détection directe du VZV (parmi les six RBP sélectionnées, l'une d'entre elles n'aborde que les tests sérologiques) (25, 31-34). Cette préférence est notamment justifiée par les **avantages de la PCR au regard de la culture cellulaire**, à laquelle il est en particulier reproché :

- son manque de sensibilité, avec des estimations < 30 % pour la culture *versus* 95 % pour la PCR VZV sur écouvillons mentionnées dans la recommandation suisse (33, 34) ;
- son délai de résultat, de quelques jours à une semaine pour le VZV *versus* 3h pour la PCR en temps réel (33, 34) ;
- la fragilité du prélèvement lors du transport (34).

#### ► Détection du VZV par PCR dans le liquide amniotique

La détection du VZV dans le liquide amniotique par PCR est abordée dans trois RBP (parmi les cinq prémentionnées s'intéressant aux tests de détection directe du VZV) (31, 32, 34). Dans ces trois documents, cet examen est **présenté comme pouvant être proposé pour confirmer (ou infirmer) une infection fœtale à VZV chez une femme enceinte** ayant développé une varicelle pendant sa grossesse, **sous réserve de bien mesurer le rapport bénéfices/risques** associé à la réalisation de cet examen, avec l'aide de spécialistes compétents. L'HPA souligne que cette recherche n'est **pas recommandée en routine** en raison notamment de sa valeur prédictive (de varicelle congénitale) inconnue, et des normes de charge virale qui pourraient être associées au syndrome de varicelle congénitale également inconnues. Ainsi, pour l'HPA, cet examen **ne devrait être demandé que par un spécialiste de médecine fœtale** et en tandem avec des échographies sérielles. La RBP suisse ne recommande la réalisation de ce test que **lorsque une varicelle maternelle est survenue avant la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse** (phase la plus « à risque » de varicelle congénitale ; cf. partie Contexte), et soulignent l'existence d'une **certaine controverse quant à l'utilité** de cet examen.

#### Cohérence des données avec la demande

Dans les RBP, la recherche du VZV dans le liquide amniotique est proposée pour confirmer ou infirmer une infection fœtale chez une femme ayant développé une varicelle en cours de grossesse, ce qui est cohérent **avec la demande et soutient la proposition d'inscription** de la PCR VZV dans le liquide amniotique, sous réserve néanmoins de **mentionner la nécessité d'apprécier en amont le rapport bénéfice/risques**, notamment en fonction du stade de la grossesse, de la réalisation de ce test **à l'aide de spécialistes compétents**.

#### ► Détection du VZV par PCR chez le nouveau-né, dans les vésicules et, si une atteinte neurologique est suspectée, dans le LCS

Les **caractéristiques cliniques de la varicelle** en font **le plus souvent** une pathologie **facile à diagnostiquer** sans recourir à des examens de virologie. Toutefois, dans certaines populations à risque de conséquences graves, dont **le nouveau-né**, une **confirmation virologique** du diagnostic **peut être souhaitable** en cas de doute diagnostique.

Parmi les cinq RBP prémentionnées, une seule comporte des préconisations de confirmation diagnostique d'une infection à VZV chez l'enfant, celle de l'AAP qui propose les prélèvements suivants chez l'enfant pour la recherche du VZV par PCR VZV : liquide vésiculaire, plancher de vésicule, croûte (issue de lésion vésiculaire en guérison) et LCS (33). La technique recommandée est la PCR.

#### Cohérence des données avec la demande

Les **prélèvements de vésicules et de LCS** sont préconisés, dans la seule RBP traitant de ce sujet, pour la recherche du VZV par PCR chez l'enfant, ce qui est **cohérent avec la demande et soutient la proposition d'inscription** de la PCR VZV pour ces deux types de prélèvements chez le nouveau-né. La RBP ne précise pas de contexte qui conditionnerait le prélèvement de LCS (les prélèvements sont simplement listés). Néanmoins, compte tenu du caractère invasif de ce prélèvement, il ne semble pas raisonnable de le réaliser sans motif le suscitant, et sa **limitation aux situations de suspicion d'atteinte neurologique**, proposée par le demandeur, semble **pertinente**.

#### ► **Détection du VZV par PCR dans les vésicules en cas d'éruption atypique chez la femme enceinte**

Les **femmes enceintes** (en particulier en deçà de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse) constituent également une population à risque de conséquences graves, pour laquelle une confirmation virologique du diagnostic de varicelle peut être souhaitable en cas d'incertitude. Dans ce contexte, l'ACOG propose de **rechercher le VZV par PCR sur des prélèvements vésiculaires (plancher de vésicule ou liquide vésiculaire)** (25). La confirmation virologique de varicelle chez la femme enceinte n'est pas abordée dans les autres RBP.

#### Cohérence des données avec la demande

Selon le demandeur, l'incertitude du diagnostic clinique de varicelle chez la femme enceinte est généralement liée à l'existence de formes atypiques d'éruptions vésiculeuses, amenant à procéder à des diagnostics différentiels (par exemple avec une infection à HSV). Les prélèvements de vésicules sont préconisés, dans la seule RBP traitant de ce sujet, pour la confirmation virologique par PCR VZV d'un diagnostic cliniquement incertain de varicelle chez la femme enceinte. Ces données sont donc **cohérentes avec la demande et soutiennent l'inscription** de la PCR VZV dans les vésicules en cas d'éruption atypique chez la femme enceinte.

#### **Élément complémentaire**

Chez le nouveau-né comme chez la femme enceinte, le demandeur souligne l'importance de **réaliser des prélèvements de vésicules de qualité** : écouvillonnage de **liquide vésiculaire** et/ou de **plancher de vésicule**.

#### 4.2.2.2. Détection du VZV par diagnostic immunologique direct (détection d'antigènes viraux par immunofluorescence ou méthode immunoenzymatique)

Les techniques de détection du VZV par diagnostic immunologique direct sont évoquées brièvement et uniquement dans deux RBP, la RBP suisse et celle de l'AAP. Seule la technique d'immunofluorescence directe est mentionnée. En outre, dans ces deux RBP, il est préconisé d'utiliser la **PCR préférentiellement** à la technique d'immunofluorescence directe compte tenu de la meilleure sensibilité de la PCR (33, 34). Ces techniques **semblent donc avoir une place mineure** dans le diagnostic de l'infection à VZV (cadre mère-enfant) **actuellement**.

##### Cohérence des données avec la demande

Le demandeur considère que les techniques de diagnostic immunologique direct sont devenues des outils diagnostiques insuffisamment sensibles au regard de la PCR pour la détection du VZV. Les données des RBP sont donc **cohérentes avec la demande** et **soutiennent la suppression** de ces tests de la NABM.

#### 4.2.2.3. Détection du VZV par culture orientée et culture non orientée

La **PCR** est indiquée comme étant la **technique de détection directe de choix du VZV dans toutes les RBP** comportant des préconisations portant sur les tests de détection directe du VZV (25, 31-34). Une seule RBP, la RBP suisse, évoque les techniques de **culture orientée et non orientée**, en préconisant d'**utiliser préférentiellement la PCR** en raison de sa meilleure sensibilité (34). Comme pour les HSV, il n'est fait mention dans aucune RBP d'un intérêt de la culture non orientée (CNO) pour la réalisation d'antivirogrammes dans le cadre du traitement d'infections à VZV dans le contexte mère-enfant.

##### Cohérence des données avec la demande

Selon le demandeur, la **culture orientée n'est actuellement plus beaucoup utilisée** car la **plupart des laboratoires ont choisi** aujourd'hui d'utiliser la **PCR**, dont la sensibilité supérieure permet notamment l'identification du virus dans des lésions atypiques où la culture orientée est généralement négative. Les données des RBP sont **cohérentes** avec la demande et **soutiennent la proposition de suppression de cette technique de la NABM**.

Concernant la technique de culture non orientée, il en est de même pour le VZV que pour les HSV (voir ci-dessus), avec une cohérence partielle entre la demande et la littérature : la CNO n'est plus indiquée pour identifier le virus aussi bien pour les RBP que pour le demandeur, mais les RBP ne mentionnent pas la situation particulière notée par le demandeur de la réalisation d'un antivirogramme (qui nécessite une CNO préalable).

#### 4.2.2.4. Recherche des IgM + IgG anti-VZV (méthode immunoenzymatique) pour le diagnostic d'infection récente à VZV dans le cadre mère-enfant (femme enceinte, nouveau-né)

La **recherche des IgM anti-VZV** pour le diagnostic d'infection récente (primo-infection) à VZV **chez la femme enceinte** est abordée dans deux RBP, celles de l'AAP et la recommandation suisse (Kempf *et al.*) (33). Elle y est **consensuellement présentée comme ayant peu d'intérêt** pour diagnostiquer cette primo-infection compte tenu de la symptomatologie clinique habituellement caractéristique de la varicelle. En outre, il est reproché à cette recherche son **manque de**



**fiabilité et sa difficulté d'interprétation**, notamment parce qu'elle peut être positive pour une infection primaire comme récurrente, et qu'elle peut être détectée de façon non spécifique. La **recherche des IgM anti-VZV** chez le nouveau-né n'est **évoquée dans aucune des RBP** sélectionnées.

#### Cohérence des données avec la demande

Le demandeur attribue un **intérêt limité** à la recherche des IgM anti-VZV **pour le diagnostic d'infection récente maternelle à VZV** compte tenu d'un **manque de fiabilité**, en mentionnant la possibilité d'un résultat positif en cas de réactivation du virus, ou lors d'une stimulation polyclonale des lymphocytes B, comme pour les HSV. Il en est de même pour les deux RBP abordant ce point, qui sont donc **cohérentes avec la demande** et **soutiennent la proposition de suppression de la recherche des IgM + IgG anti-VZV pour le diagnostic d'infection récente à VZV chez la femme enceinte**.

**Chez le nouveau-né**, le demandeur note un intérêt potentiel de la **recherche des IgM anti-VZV** du fait de leur synthèse spécifique par l'enfant, mais considère que cet intérêt est limité par le **manque de sensibilité** du test. La recherche des IgM anti-VZV chez le nouveau-né n'est **évoquée dans aucune des RBP** sélectionnées, ce qui suggère que ce test n'a pas de place actuellement dans la stratégie diagnostique commune de l'herpès néonatal. Ces éléments **soutiennent la proposition de suppression de la recherche des IgM + IgG anti-VZV de la NABM chez le nouveau-né**.

#### 4.2.2.5. Recherche des IgG anti-VZV (méthode immunoenzymatique)

##### ► Chez la femme enceinte en contact avec un sujet varicelleux

Le RCOG, la SOGC, l'HPA et la recommandation suisse préconisent **consensuellement** la recherche des IgG anti-VZV lorsqu'une femme enceinte au statut immunitaire incertain (absence d'histoire connue de varicelle et/ou vaccination incomplète) pour cette infection est exposée à un sujet varicelleux. Il s'agit de la **seule indication** associée au test de recherche des IgG anti-VZV dans ces quatre RBP. Le principal objectif de cette recherche sérologique est de **pouvoir proposer aux femmes séronégatives une administration d'immunoglobulines spécifiques de type IgG anti-VZV, dans les 96h idéalement, et jusqu'à dix jours maximum, suivant le contact à risque** (27, 31, 32, 34). L'ACOG recommande elle la recherche des IgG anti-VZV pour documenter le statut immunitaire d'une femme enceinte lorsqu'il est incertain, mais ne précise pas de contexte (25).

##### ► Chez les femmes en âge de procréer candidates à la vaccination anti-VZV dans le cadre du calendrier vaccinal en vigueur

Il existe en France un **calendrier vaccinal** listant les contextes (populations candidates) dans lesquels la vaccination contre la varicelle est recommandée. Une des populations candidates entre dans le cadre de la prévention de la transmission mère-enfant de l'infection à VZV. En effet, selon le calendrier vaccinal, les « femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse et sans antécédent clinique de varicelle », peuvent se voir proposer un contrôle sérologique préalable à une vaccination (30).

**Cohérence des données avec la demande**

Les données des RBP (une seule indication mentionnée pour le test, homogène entre les RBP) sont **cohérentes avec la restriction d'indication** de la recherche des IgG anti-VZV **aux femmes enceintes en contact avec un sujet varicelleux** au sein de la NABM, comme proposé par le demandeur. Compte tenu de l'objectif principal de cette recherche (*i.e.*, l'administration d'Ig, qui doit avoir lieu précocement après le contact), il semblerait approprié **d'ajouter** que cette recherche devrait, **autant que possible**, être réalisée **dans les 96h et jusqu'à dix jours maximum suivant le contact à risque**.

Le contrôle sérologique proposé dans le **calendrier vaccinal national** aux femmes en âge de procréer avant vaccination anti-VZV **justifie le maintien de cette indication à la NABM**.

## Conclusion

Au vu de l'analyse critique de la littérature synthétique identifiée après une recherche systématique et sélectionnée sur des critères de qualité méthodologique, il peut être conclu que :

- la **détection de l'ADN viral par PCR est aujourd'hui la technique habituellement préconisée pour le diagnostic direct des infections à HSV et VZV dans le cadre mère-enfant**, quel que soit le prélèvement ;
- la culture manquant de sensibilité, étant plus longue, laborieuse et sensible aux conditions de stockage et de transport, ne fait plus partie des examens à réaliser dans la prise en charge ;
- les techniques de détection d'antigènes viraux, qui manquent également de sensibilité, ne font de même plus partie des examens habituels ;
- les **tests sérologiques** présentent un **intérêt restreint pour le diagnostic des infections HSV et VZV dans le cadre mère-enfant** : la recherche des IgM n'est pas fiable pour diagnostiquer les primo-infections dues à ces virus ; la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 n'a d'intérêt que si elle est spécifique de type et peut ainsi permettre de discriminer une primo-infection d'une récurrence en présence de lésions génitales herpétiques en fin de grossesse ; la recherche des IgG anti-VZV est réservée aux situations de contact avec un sujet varicelleux ou de contrôle sérologique pré-vaccinal, afin de déterminer si le sujet exposé est réceptif ou non vis-à-vis de l'infection.

Concernant les propositions de modifications de la NABM, les conclusions de l'analyse critique pour les infections à HSV et VZV sont **cohérentes avec la quasi-totalité du contenu de la demande**. A quelques exceptions près (indiquées ci-dessous), la **HAS est donc en accord avec le demandeur** en ce qui concerne :

### Pour les tests diagnostiques des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant :

- la proposition d'inscription de la recherche du génome des HSV par amplification d'ADN avec typage moléculaire HSV-1/-2 :
  - sur les lésions génitales chez la mère à l'accouchement,
  - chez le **nouveau-né, en cas de situation à risque d'herpès néonatal** :
    - sur les muqueuses (**conjonctives, oropharynx, fosses nasales**), mais aussi sur les **lésions cutanées** (lorsqu'elles sont présentes),
    - **dans le liquide cébrospinal et le sang, uniquement** chez les nouveau-nés présentant des **signes de suspicion diagnostique d'herpès néonatal**, d'origine clinique (enfant symptomatique) et/ou biologique (résultat de prélèvement cutanéomuqueux positif),
    - **dans les conditions suivantes** :
      - respect d'un délai minimum de 24h après la naissance, préalablement à la réalisation des prélèvements,
      - prélèvement des différentes muqueuses en utilisant un même écouvillon pour optimiser la sensibilité de détection virale ;
- la proposition d'inscription de la recherche des IgG anti-HSV-1 et -2 spécifiques de type, en précisant que cette recherche est réalisée dans le contexte de **premier épisode d'herpès génital connu au cours de la grossesse ou à l'accouchement**, afin de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection ou d'une récurrence ; l'interprétation du résultat de cette recherche requérant la connaissance du sérotype du HSV présent dans les lésions,
- la proposition de suppression de la NABM :
  - des méthodes de **détection par diagnostic immunologique direct** des HSV,

- de la **culture cellulaire orientée** et de la **culture non orientée** pour l'identification virale (la CNO restant la technique permettant la réalisation d'un antivirogramme, examen non inscrit sur la NABM),
- de la recherche des **IgM anti-HSV-1/-2** non spécifiques de type pour le diagnostic de primo-infection HSV chez la **femme enceinte**,
- de la recherche des **IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type** chez la **femme enceinte**,
- de la recherche des **IgM et IgG anti-HSV-1/-2 non spécifiques de type** chez le **nouveau-né** ;

#### **Pour les tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant :**

- **la proposition d'inscription de la recherche du génome du VZV par amplification d'ADN :**
  - **dans le liquide amniotique**, mais sous réserve de mentionner la nécessité d'évaluer en amont le rapport bénéfices/risques de la réalisation de ce test, notamment en fonction du stade de la grossesse, à l'aide de spécialistes compétents,
  - chez le **nouveau-né**, dans les **prélèvements de vésicules** (liquide vésiculaire, plancher de vésicules) **et si une atteinte neurologique est suspectée, dans le liquide cébrospinal**,
  - **dans les vésicules** (liquide vésiculaire, plancher de vésicules), uniquement en cas d'**éruption atypique** chez la **femme enceinte** ;
- **la proposition de suppression de la NABM :**
  - des méthodes de **détection par diagnostic immunologique direct** du VZV,
  - de la **culture cellulaire orientée** et de la **culture non orientée** pour l'identification (la CNO restant la technique permettant la réalisation d'un antivirogramme, examen non inscrit sur la NABM),
  - de la **recherche des IgM + IgG anti-VZV** pour le diagnostic d'infection récente à VZV chez la femme enceinte et le nouveau-né ;
- **la proposition de restriction d'indication de la recherche des IgG anti-VZV inscrite à la NABM, aux deux contextes suivants :**
  - **femmes enceintes en contact avec un sujet varicelleux**, mais sous réserve de préciser que cette recherche a principalement pour but un traitement par immunoglobulines (Ig) anti-VZV, qui doit être réalisée dans les 96h et jusqu'à dix jours maximum (selon les RCP des Ig actuellement disponibles) suivant le contact à risque,
  - **femmes en âge de procréer candidates à la vaccination anti-VZV** pour respecter les préconisations du calendrier vaccinal en vigueur.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### Base de données bibliographique *Medline*

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. Le Tableau 5 ci-dessous présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. La recherche initiale a porté sur la période janvier 2000 à octobre 2015, puis une veille a été réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS.

**Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline***

Type d'étude/sujet Termes utilisés		Période
<b>Herpès (HSV)</b>		01/2000 – 02/2016
Etape 1	herpes simplex/de OR (herpe* OR HSV*)/ti	
ET		
Etape 2	(pregnancy OR infant, newborn)/de OR (pregnan* OR newborn OR neonatal)/ti	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane Database syst rev/so OR review/ti OR review/pt	
<b>Virus varicelle-zona (VZV)</b>		01/2000 – 02/2016
Etape 4	chickenpox/de OR (chickenpox OR varicella OR VZV)/ti	
ET		
Etape 2	(pregnancy OR infant, newborn)/de OR (pregnan* OR newborn OR neonatal)/ti	
ET		
Etape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane Database syst rev/so OR review/ti OR review/pt	

## Recherche sur sites internet

Ont été recherchés les revues systématiques, les rapports d'évaluation de technologie de santé ou les recommandations de bonne pratique publiées par différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé ...).

Les sites internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : *herpes, HSV, chickenpox, varicella, VZV*.

La recherche initiale a été réalisée en octobre 2015. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'à la validation du document par le Collège de la HAS.

## Sites internet consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF

Collège national des gynécologues et obstétriciens français - CNGOF

Haute Autorité de santé - HAS

Ministère en charge de la santé

Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF

Société française de biologie clinique - SFBC

Société française de gynécologie - SFG

Société française de médecine générale - SFMG

Société française de pédiatrie - SFP

*Adelaide Health Technology Assessment - AHTA*

*Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ*

*American Academy of Family Physicians - AAFP*

*American Academy of Pediatrics - AAP*

*American College of Physicians - ACP*

*American Congress of Obstetricians and Gynecologists - ACOG*

*American Pediatric Association - APA*

*American Pediatric Society - APS*

*Australasian Society for Infectious Diseases - ASID*

*Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center*

*BMJ Clinical Evidence*

*British Association for Sexual Health and HIV - BASHH*

*British Association of Perinatal Medicine - BAPM*

*British Maternal and Fetal Medicine Society - BMFMS*

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*

*Canadian Task Force on Preventive Health Care - CTFPHC*

*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*

*Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*

*Centre for Reviews and Dissemination databases*

*Clinical Practice Guidelines Portal - CPGP*

*CMA Infobase*

*Cochrane Library*

*Collège des médecins du Québec*

*College of Physicians and Surgeons of Alberta - CPSA*

*Department of Health*

*Department of Health, Government of South Australia*

*European Foundation for the Care of Newborn Infants - EFCNI*

*Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*

*Guidelines International Network - GIN*

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux - INESSS  
*Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*  
*Medical Services Advisory Committee - MSAC*  
*National Guideline Clearinghouse - NGC*  
*National Health and Medical Research Council - NHMRC*  
*National Health Services*  
*National Health Services Scotland*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*  
*National Institute of Allergy and Infectious Diseases - NIAID*  
*National Institutes of Health - NIH*  
*National Perinatal Association - NPA*  
*New Zealand Guidelines Group - NZGG*  
*New Zealand Health Technology Assessment - NZHTA*  
*New Zealand Maternal Fetal Medicine Network - NZMFMN*  
*Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC*  
*Paediatric Society of New Zealand*  
*Perinatal Society of Australia and New Zealand - PSANZ*  
*Perinatal Society of New Zealand - PSNZ*  
*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG*  
Santé Canada  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*  
*Singapore Ministry of Health*  
Société canadienne de pédiatrie  
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada - SOGC  
*The New Zealand Herpes Foundation*  
*Toward Optimized Practice*  
*Tripdatabase*  
*U.S. Preventive Services Task Force*  
*West Midlands Health Technology Assessment Collaboration - WMHTA*  
*World Association of Perinatal Medicine - WAPM*  
*World Health Organization - WHO*

## Annexe 2. Tableau de sélection sur critères méthodologiques des publications (recommandations de bonne pratique) portant sur les tests diagnostiques d'infection par les HSV dans le cadre mère-enfant

Auteur	Date	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
<i>U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention (DHHS/CDC) (11)</i>	2015	États-Unis	<i>Sexually transmitted diseases treatment guidelines</i>	Revue systématique de la littérature. La méthode d'élaboration globale du document de recommandations (qui porte sur les maladies sexuellement transmissibles, et pas uniquement sur l'herpès) est bien décrite. Les niveaux d'évidence ont été gradés pour les études thérapeutiques, mais pas pour le diagnostic.	Oui
<i>Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) and British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) (13)</i>	2014	Royaume-Uni	<i>Management of genital herpes in pregnancy</i>	Revue systématique de la littérature, description précise de la méthode d'élaboration, gradation des niveaux de preuve et des recommandations concernant la femme enceinte (uniquement). Document accrédité par le NICE. Remarque : les sociétés savantes RCOG et BASHH, dont les recommandations étaient précédemment publiées séparément, se sont unies pour la rédaction d'un document commun aux femmes enceintes infectées ou non par le VIH.	Oui
<i>American Academy of Pediatrics (AAP) (14)</i>	2013	États-Unis	<i>Guidance on Management of Asymptomatic Neonates Born to Women With Active Genital Herpes Lesions</i>	Revue systématique probable de la littérature bien que la méthode ne soit pas clairement décrite, gradation ponctuelle des niveaux de preuve et des niveaux de recommandations. En outre, l'AAP est une société savante qui actualise régulièrement toutes ses recommandations au sein d'un ouvrage nommé le <i>Red Book</i> .	Oui
<i>International Union against Sexually Transmitted Infections-Europe/European Office of the World Health Organisation (IUSTI/WHO Europe)(10)</i>	2011	Europe	<i>European guidelines for the management of genital herpes, 2010</i>	Revue systématique de la littérature, méthode précisément décrite, gradation ponctuelle des niveaux de preuve et des niveaux de recommandations (c'est-à-dire que certaines recommandations sont gradées et d'autres non).	Oui
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (6)	2008	Canada	Directive clinique sur la prise en charge du virus de l' <i>herpes simplex</i> pendant la grossesse	Revue systématique probable de la littérature bien qu'il n'y ait pas de méthode clairement décrite, gradation ponctuelle des niveaux de preuve et des niveaux de recommandations (c'est-à-dire que certaines recommandations sont gradées et d'autres non).	Oui



Auteur	Date	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
Société canadienne de pédiatrie (9)	2014	Canada	La prévention et la prise en charge des infections par le virus de l' <i>herpes simplex</i>	Aucune description de méthode, absence de système de gradation comme d'argument probant pour justifier d'avancer qu'il s'agirait d'un "revue systématique probable".	Non
<i>Committee on Infectious Diseases</i> de l' <i>American Academy of Pediatrics</i> (AAP) (33)	2012	États-Unis	<i>Red Book: 2012</i>	Doublon des recommandations de l'AAP 2013.	Non
<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (ACOG) (42)	2007	États-Unis	<i>Management of herpes in pregnancy</i>	Recommandations obsolètes.	Non
Recommandations Suisses issues du <i>Swiss Herpes Management Forum</i> (43)	2004	Suisse	<i>Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate</i>	Recommandations fondées sur des documents devenus obsolètes.	Non
<i>Australasian Society for Infectious Diseases</i> (19)	2014	Australie-Nouvelle Zélande	<i>Management of Perinatal Infections</i>	Méthode de recherche bibliographique non décrite.	Non
<i>Gouvernement of Western Australia - Department of Health</i> (44)	2008	Australie occidentale	<i>Herpes simplex in pregnancy</i>	Aucune description de méthode.	Non
<i>Government of South Australia</i> (45)	2013	Australie du Sud	<i>Genital herpes simplex (HSV) infection in pregnancy</i>	Méthode de recherche bibliographique non décrite.	Non
<i>U.S. Preventive Services Task Force</i> (46)	2005	États-Unis	<i>Screening for Genital Herpes</i>	Recommandations fondées sur documents devenus obsolètes.	Non

Auteur	Date	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
<i>Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines (47)</i>	2009	États-Unis	<i>Management of Pregnancy</i>	Recommandations fondées sur documents devenus obsolètes.	Non
<i>The New Zealand Herpes Foundation (48)</i>	2013	Nouvelle-Zélande	<i>Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand</i>	Méthode non décrite, présence d'une gradation des niveaux de preuve mais absence d'élément permettant de supposer acceptablement une recherche bibliographique exhaustive.	Non

### Annexe 3. Tableau de sélection sur critères méthodologiques des publications (recommandations de bonne pratique) portant sur les tests diagnostiques d'infection par le VZV dans le cadre mère-enfant

Auteur	Date	Pays	Titre	Méthode	Inclusion
Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG) (32)	2015	Royaume-Uni	<i>Chickenpox in Pregnancy</i>	Revue systématique de la littérature, méthode précisément décrite, présence d'un système de gradation (qui ne concerne que le diagnostic prénatal dans le cadre de cette évaluation).	Oui
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (25)	2015	États-Unis	<i>Practice Bulletin – Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy</i>	Revue systématique de la littérature, méthode précisément décrite, présence d'un système de gradation (qui ne concerne que la sérologie dans le cadre de cette évaluation).	Oui
Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) (37)	2012	Canada	<i>Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy</i>	Revue systématique de la littérature, méthode précisément décrite, présence d'un système de gradation (qui ne concerne que la sérologie dans le cadre de cette évaluation).	Oui
Committee on Infectious Diseases de l'American Academy of Pediatrics (AAP) (33)	2012	États-Unis	<i>Red Book® - 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases</i>	Revue systématique probable de la littérature, actualisation intégrale régulière de l'ouvrage concerné avec publication sur le site de la société savante de mises à jour ponctuelles des préconisations dans l'intervalle de temps ; il est précisé lorsqu'il s'agit d'un avis d'expert.	Oui
Health Protection Agency (HPA) (31)	2011	Royaume-Uni	<i>Guidance on Viral Rash in Pregnancy - Investigation, Diagnosis and Management of Viral Rash Illness, or Exposure to Viral Rash Illness, in Pregnancy</i>	Revue systématique de la littérature, méthode non précisément détaillée.	Oui
Recommandations suisses issues du Swiss Herpes Management Forum 2007 (Kempf et al.) (34)	2007	Suisse	<i>Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections</i>	Revue systématique probable de la littérature, présence d'un système de gradation (qui ne concerne que le diagnostic prénatal dans le cadre de cette évaluation).	Oui

<b>Auteur</b>	<b>Date</b>	<b>Pays</b>	<b>Titre</b>	<b>Méthode</b>	<b>Inclusion</b>
<i>Australasian Society for Infectious Diseases (19)</i>	2014	Australie- Nouvelle Zélande	<i>Management of Perinatal Infections</i>	Absence de méthode décrite.	Non

## Annexe 4. Listes des tableaux et figures

Tableau 1. Examens inscrits à la NABM pour le diagnostic des infections HSV et VZV (avril 2016) .....	25
Tableau 2. Stratégie de recherche bibliographique .....	27
Tableau 3. Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP) portant sur le diagnostic virologique et sérologique des infections à HSV-1/-2 dans le cadre mère-enfant .....	31
Tableau 4. Analyse des recommandations de bonne pratique (RBP) portant sur le diagnostic virologique et sérologique de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant .....	36
Tableau 5. Stratégie de recherche dans la base de données <i>Medline</i> .....	53
Figure 1. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques des infections à HSV dans le cadre mère-enfant .....	29
Figure 2. Processus de sélection documentaire pour l'évaluation des tests diagnostiques de l'infection à VZV dans le cadre mère-enfant .....	29

## Références

1. Haute Autorité de Santé. Diagnostic par détection virale et/ou sérologie des infections par les virus Herpes Simplex (HSV) et Varicelle-Zona (VZV) dans le cadre de la transmission mère-enfant de ces virus. Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
2. Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.
3. Aujard Y. Infections néonatales. Paris: Elsevier Masson; 2015.
4. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, Société française de dermatologie. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues). Conférence de consensus. Paris: ANAES; 2001. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/herpes\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/herpes_long.pdf)
5. LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virology* 2014;11:83.
6. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Directive clinique sur la prise en charge du virus de l'herpès simplex pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(6):520-6.
7. James SH, Sheffield JS, Kimberlin DW. Mother-to-Child Transmission of Herpes Simplex Virus. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014;3(Suppl 1):S19-S23.
8. Aujard Y. Modalités des traitements locaux et généraux, médicamenteux ou non, dans la prise en charge du nouveau-né suspect d'être infecté/contaminé par HSV1 ou HSV2. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129(4 Pt 2):655-61.
9. Société canadienne de pédiatrie. La prévention et la prise en charge des infections par le virus de l'herpès simplex. Ottawa: CPS; 2014. <http://www.cps.ca/fr/documents/position/prevention-prise-en-charge-infections-le-virus-herpes-simplex>
10. Patel R, Alderson S, Geretti A, Nilsen A, Foley E, Lautenschlager S, *et al.* European guideline for the management of genital herpes, 2010. *Int J STD AIDS* 2011;22(1):1-10.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. Atlanta: CDC; 2015. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6403.pdf>
12. Lecat M. Herpès cutanéomuqueux chez l'immunocompétent et grossesse. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129(4 Pt 2):523-32.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Genital Herpes in Pregnancy. London: RCOG; 2014. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/management-genital-herpes.pdf>
14. American Academy of Pediatrics, Kimberlin DW, Baley J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013;131(2):e635-46.
15. Rozenberg F. Signification et limites des moyens diagnostiques fondés sur la PCR dans l'herpès oro-facial, génital, de la femme enceinte, du nouveau-né à risque. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129(4 Pt 2):617-24.
16. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Zovirax 200 mg, comprimé. Saint-Denis: ANSM; 2004.
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Zovirax 500 mg, poudre pour solution injectable (IV). Saint-Denis: ANSM; 2004. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60485234&typedoc=R&ref=R0135948.htm>
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Zelitrex 500 mg, comprimé pelliculé. Saint-Denis: ANSM; 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213701.htm>
19. Australasian Society for Infectious Diseases. Management of Perinatal Infections. Surry Hills: ASID; 2014. <http://www.asid.net.au/documents/item/368>
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Oravir 125 mg, comprimé pelliculé. Saint-Denis: ANSM; 2015. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0262747.htm>
21. Schmutzhard J, Merete Riedel H, Zweyberg Wirgart B, Grillner L. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol* 2004;29(2):120-6.
22. Wald A, Huang ML, Carrell D, Selke S, Corey L. Polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus (HSV) DNA on mucosal surfaces: comparison with HSV isolation in cell culture. *J Infect Dis* 2003;188(9):1345-51.
23. Liermann K, Schafner A, Henke A, Sauerbrei A. Evaluation of commercial herpes simplex virus IgG and IgM enzyme immunoassays. *J Virol Methods* 2014;199:29-34.
24. Charlier C, Le Mercier D, Salomon LJ, Ville Y, Kermorvant-Duchemin E, Frange P, *et al.* Varicelle,

- zona et grossesse. *Presse Med* 2014;43(6 Pt 1):665-75.
25. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Varicella Zoster, and Toxoplasmosis in Pregnancy. *Practice Bulletin n° 151. Obstet Gynecol* 2015;125(6):1510-25.
26. Mandelbrot L. Fetal varicella - diagnosis, management, and outcome. *Prenat Diagn* 2012;32(6):511-8.
27. Société des obstétriciens et gynécologues du Canada. Prise en charge de l'infection à la varicelle pendant la grossesse. *J Obstet Gynaecol Can* 2012:S1-S7.
28. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Varivax, poudre et solvant pour suspension injectable. Vaccin varicelleux vivant. Saint-Denis: ANSM; 2014.  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250611.htm>
29. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit Varilrix, poudre et solvant pour solution injectable en seringue préremplie. Vaccin varicelleux vivant. Saint-Denis: ANSM; 2012.  
<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62521070&typedoc=R&ref=R0214505.htm>
30. Ministère des affaires sociales de la santé et des droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2015. Paris: Ministère des Affaires sociales de la Santé et des Droits des femmes; 2015.
31. Health Protection Agency. Guidance on Viral Rash in Pregnancy. London: HPA; 2011.  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/322688/Viral\\_rash\\_in\\_pregnancy\\_guidance.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322688/Viral_rash_in_pregnancy_guidance.pdf)
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chickenpox in Pregnancy. London: RCOG; 2015.  
[https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/qtg\\_13.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/qtg_13.pdf)
33. American Academy of Pediatrics. Red Book. 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village: AAP; 2012.
34. Swiss Herpes Management Forum, Kempf W, Meylan P, Gerber S, Aebi C, Agosti R, *et al.* Swiss recommendations for the management of varicella zoster virus infections. *Swiss Med Wkly* 2007;137:239-51.
35. Norwegian Institute of Public Health. Varitect® CP 25 IU/ml solution for infusion. Summary of product characteristics. Oslo: NIPH; 2012.  
<http://www.fhi.no/dokumenter/eb1262fa1c.pdf>
36. Human Varicella-Zoster Immunoglobulin 250mg solution for injection Bio Products Laboratory Limited [En ligne] 2015.  
<https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14695>
37. Shrim A, Koren G, Yudin MH, Farine D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(3):287-92.
38. Scouler A, Gillespie G, Carman WF. Polymerase chain reaction for diagnosis of genital herpes in a genitourinary medicine clinic. *Sex Transm Infect* 2002;78(1):21-5.
39. Van Doornum GJ, Guldemeester J, Osterhaus AD, Niesters HG. Diagnosing herpesvirus infections by real-time amplification and rapid culture. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):576-80.
40. Van Der Pol B, Warren T, Taylor SN, Martens M, Jerome KR, Mena L, *et al.* Type-specific identification of anogenital herpes simplex virus infections by use of a commercially available nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol* 2012;50(11):3466-71.
41. Haute Autorité de Santé. Indications de la césarienne programmée à terme. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/indications\\_cesarienne\\_programmee\\_-\\_recommandation\\_2012-03-12\\_14-44-28\\_679.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/indications_cesarienne_programmee_-_recommandation_2012-03-12_14-44-28_679.pdf)
42. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of herpes in pregnancy. ACOG practice bulletin n° 82. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1489-98.
43. Swiss Herpes Management Forum. Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate. *Swiss Med Wkly* 2004;134(15-16):205-14.
44. Western Australia Department of Health. Herpes Simplex in Pregnancy. Perth: KEMH; 2008.  
[http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G\\_guidelines/sectionb/1/b1.4.4.pdf](http://www.kemh.health.wa.gov.au/development/manuals/O&G_guidelines/sectionb/1/b1.4.4.pdf)
45. Department of Health of South Australia. Genital herpes simplex (HSV) infection in pregnancy. Adelaide: SA Health; 2013.  
[https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/91b9ab004ee4825781368dd150ce4f37/2013\\_04\\_29\\_genital+herpes+simplex+infection+in+pregnancy.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=91b9ab004ee4825781368dd150ce4f37](https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/91b9ab004ee4825781368dd150ce4f37/2013_04_29_genital+herpes+simplex+infection+in+pregnancy.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=91b9ab004ee4825781368dd150ce4f37)
46. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Genital Herpes. Rockville: AHRQ; 2005.  
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/1/735/herpesrs/pdf>
47. Veterans Affairs, Department Of Defense. Management of Pregnancy. Washington: VA/DOD; 2009.  
[http://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/mpg\\_v2\\_1\\_full.pdf](http://www.healthquality.va.gov/guidelines/WH/up/mpg_v2_1_full.pdf)

48. New Zealand Herpes Foundation. Guidelines for the Management of Genital Herpes in New Zealand. Auckland: NZHF; 2013.  
[http://www.herpes.org.nz/files/5913/9995/1195/Genital\\_Herpes\\_Guidelines\\_2013\\_web.pdf](http://www.herpes.org.nz/files/5913/9995/1195/Genital_Herpes_Guidelines_2013_web.pdf)



## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Mai 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	La CNAMTS souhaite modifier la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) pour ce qui est des tests relatifs au diagnostic des infections dues aux virus <i>herpes simplex</i> ( <i>herpes simplex virus</i> de types 1 et 2, HSV-1/-2) et varicelle-zona ( <i>varicella zoster virus</i> , VZV) dans le champ de la transmission mère-enfant de ces virus. Les propositions de modifications de la NABM, précisées par le laboratoire national de référence ayant en charge ces virus, portent sur l'inscription de la recherche de l'ADN des HSV et du VZV par PCR dans différents contextes et prélèvements, la suppression des autres techniques de détection virale directe, et l'inscription, suppression ou restriction d'indications des recherches sérologiques. L'objectif est d'établir si les données issues de l'analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique sont cohérentes avec le contenu de la demande, et donc soutiennent les propositions de modifications de la NABM du demandeur, afin de proposer un avis concernant ces propositions.
Professionnel(s) concerné(s)	Biologistes médicaux, gynécologues-obstétriciens, pédiatres, infectiologues, médecins généralistes
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Lina BISCOSI, assistante, SEAP
Participants	Professeur Sophie ALAIN, directrice du Centre national de référence (CNR) CMV-HSV, CHU de Limoges
Recherche documentaire	Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Yasmine LOMBRY, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Carole GIRAUD, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : mai 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Feuille de route (janvier 2016) et avis HAS (mai 2016) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)