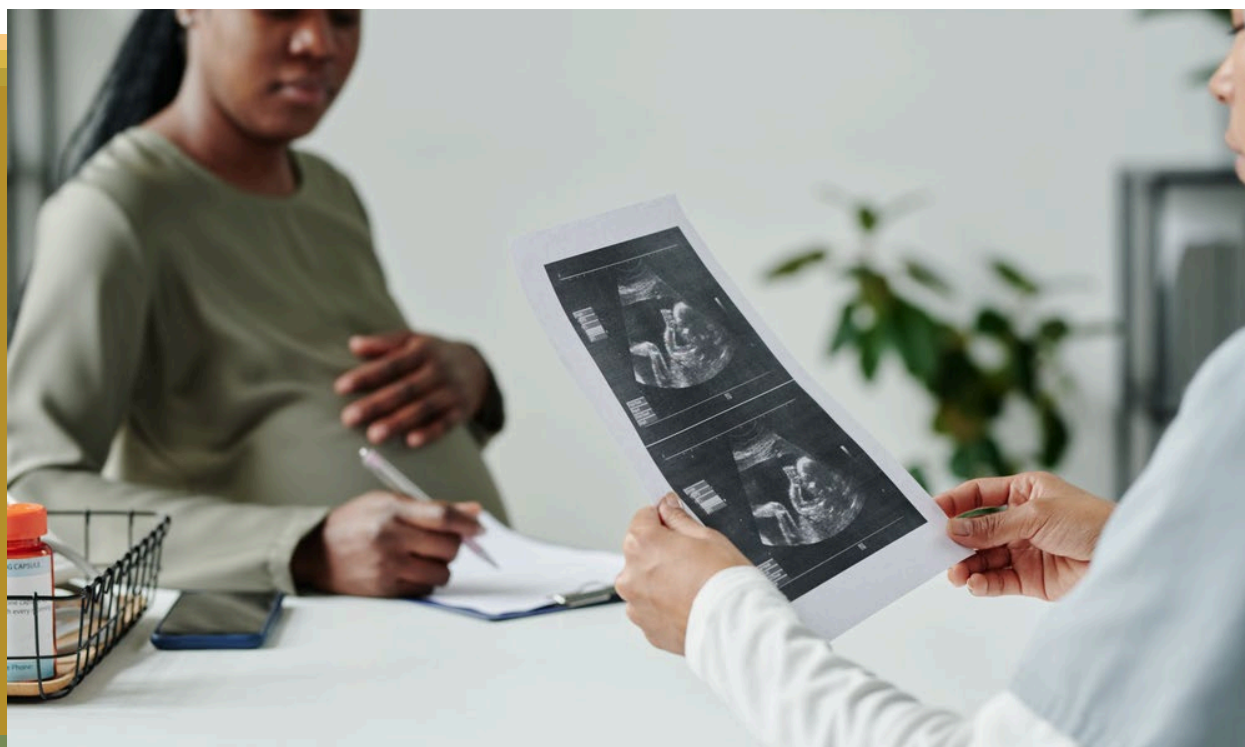


SYNTHÈSE

DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DU CMV AU COURS DE LA GROSSESSE – SUJETS PRIORITAIRES

UN GUIDE DE BONNE PRATIQUE CLINIQUE CIBLÉ



ELENA COSTA, CÉLIA PRIMUS-DE JONG, LEEN VERLEYE, RENATE ZEEVAERT



■ PRÉFACE

Le cytomégalovirus (CMV) est une cause fréquente d'infections qui, chez la majorité des patients, présentent un décours extrêmement bénin et souvent même asymptomatique. C'est toutefois aussi la première cause de perte auditive et de troubles du développement neurologique chez les enfants, suite aux infections encourues in utero. Une grande attention est donc accordée – à juste titre – à la prévention de ces infections prénatales, et en particulier à la recommandation d'éviter autant que possible tout contact avec la salive ou l'urine des nourrissons ou des jeunes enfants durant la grossesse.

En dépit de ces mesures de prévention, environ 1 % des femmes enceintes contracteront une infection à CMV. Plusieurs particularités de cette infection au cours de la grossesse rendent sa prise en charge passablement complexe. Ainsi, il est possible de la contracter plusieurs fois ou de voir se réactiver une infection préalable. En outre, l'effet du virus sur le fœtus dépend du moment de la grossesse où l'infection se produit, son impact sur la santé future de l'enfant est difficile à prédire, et les options thérapeutiques sont limitées. Bien souvent, les parents se retrouvent donc face à bien des incertitudes lorsqu'une infection prénatale à CMV est suspectée. Cette complexité débouche aussi sur une grande variabilité dans la manière dont les prestataires de soins gèrent l'infection au cours de la grossesse.

Des recommandations *evidence-based* peuvent aider les soignants à offrir à leurs patientes des soins optimaux, adaptés aux connaissances scientifiques les plus récentes. Ce guide clinique aborde cinq thématiques touchant à la prise en charge des infections prénatales à CMV, qui ont été jugées les plus pertinentes par les professionnels de terrain et par les représentants des patients. Pour chacune de ces questions, des bases scientifiques ont été recherchées et examinées avec les spécialistes de terrain.

Pour certaines thématiques, nous n'avons trouvé que des preuves scientifiques relativement faibles, qui montrent bien qu'il est urgent de réaliser de nouvelles études pour déterminer quels sont les soins qui débouchent sur les meilleurs résultats. En indiquant clairement la force de chaque recommandation et le niveau de qualité des preuves sous-jacentes, nous offrons aux professionnels des soins de santé des repères pour discuter avec leurs patientes des options possibles, mais aussi des incertitudes. Les soins aux femmes enceintes avec une infection prénatale à CMV peuvent ainsi être améliorés, avec une prise de décision partagée renforcée sur la base d'une approche plus uniforme.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint

Ann VAN DEN BRUEL
Directeur Général



■ TABLE DES MATIÈRES

1	INTRODUCTION	3
1.1	LE CYTOMÉGALOVIRUS.....	3
1.1.1	Une infection fréquente	3
1.1.2	Un risque au cours de la grossesse.....	3
1.1.3	Un risque de complications plus élevé en début de grossesse.....	3
1.1.4	Prévention et traitement	4
1.1.5	Les recommandations du KCE sur le dépistage du CMV au cours de la grossesse (2015)	4
1.1.6	Pratiques actuelles pour le dépistage et le traitement du CMV au cours de la grossesse	4
1.1.7	Pratiques actuelles pour le diagnostic et le traitement de l'infection à CMV congénitale chez le nouveau-né	5
2	OBJECTIFS ET PORTÉE DE CE GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE	5
2.1	OBJECTIFS.....	5
2.2	GROUPE-CIBLE.....	5
2.3	CONTENU.....	6
3	MÉTHODOLOGIE	6
3.1	DÉFINITION DU CHAMP D'APPLICATION.....	6
3.2	RECHERCHE ET ÉVALUATION DES PREUVES SCIENTIFIQUES	7
3.3	DES DONNÉES PROBANTES AUX RECOMMANDATIONS	8
4	RECOMMANDATIONS.....	9
4.1	DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À CMV NON PRIMAIRE CHEZ LA FEMME ENCEINTE	9
4.2	TRAITEMENT DE L'INFECTION À CMV PRIMAIRE AU MOYEN D'UNE DOSE ÉLEVÉE DE VALACICLOVIR AU COURS DE LA GROSSESSE.....	9
4.2.1	En prévention secondaire, lorsque l'infection chez le fœtus n'est pas encore établie	9
4.2.2	En prévention tertiaire, lorsqu'une infection est constatée chez le fœtus.....	9
4.3	PRONOSTIC ET SUIVI APRÈS UNE PONCTION AMNIOTIQUE NÉGATIVE	11
4.3.1	Après une ponction amniotique positive.....	11
4.3.2	Après une ponction amniotique négative	11
4.3.3	Chez les femmes NON TRAITÉES par valaciclovir au cours de la grossesse .	11
4.3.4	Chez les femmes TRAITÉES par valaciclovir au cours de la grossesse.....	11
4.4	TIMING DE LA PONCTION AMNIOTIQUE.....	13
4.4.1	Chez les patientes NON TRAITÉES par valaciclovir	13
4.4.2	Chez les patientes TRAITÉES par valaciclovir.....	13

■ SYNTHÈSE

1 INTRODUCTION

1.1 Le cytomégalovirus

1.1.1 Une infection fréquente

Le **cytomégalovirus (CMV)** est une cause d'infection extrêmement fréquente à travers le monde. Chez les personnes en bonne santé, elle connaît généralement un décours bénin (avec des symptômes évoquant un simple rhume) ou même complètement asymptomatique. De nombreux patients n'ont donc même pas conscience d'être infectés.

En réponse à l'infection, le système immunitaire produit des anticorps et élimine le virus, mais sans que celui-ci disparaisse complètement de l'organisme. Comme certains autres virus (p.ex. celui de l'herpès), le CMV reste en effet présent à l'état latent et **peut être réactivé** lorsque le système immunitaire est affaibli, ou dans certaines circonstances particulières.

1.1.2 Un risque au cours de la grossesse

C'est surtout **au cours de la grossesse** que l'infection à CMV représente un risque, parce que le virus risque d'être transmis de la mère à l'enfant (transmission verticale). Il peut alors provoquer chez le bébé une **infection à CMV congénitale** (comprenez, contractée avant la naissance).

Il arrive que le CMV congénital **provoque déjà des problèmes chez le fœtus avant la naissance**, comme une microcéphalie (tête trop petite), des anomalies cérébrales ou autres anomalies potentiellement graves, ce qui peut amener les parents à interrompre la grossesse.

Les **bébés nés avec une infection à CMV congénitale** peuvent présenter des tableaux cliniques très variables. La plupart ne présentent **aucun symptôme à la naissance**, mais 5-15 % des enfants asymptomatiques à la naissance développeront malgré tout des problèmes d'audition et/ou des problèmes neurologiques par la suite.

Environ 10-15 % des bébés infectés présenteront déjà **des symptômes à la naissance**, et 90 % de ce groupe développeront des problèmes persistants. Il s'agira le plus souvent d'une perte d'audition, mais parfois aussi d'un retard du développement psychomoteur, d'un infirmité motrice cérébrale, ou de troubles de l'équilibre ou de la vision.

1.1.3 Un risque de complications plus élevé en début de grossesse

Lorsqu'une personne contracte une infection à CMV pour la première fois au cours de la grossesse, on parle d'une **infection primaire**. Ces infections primaires surviennent dans **0,15-2 % des grossesses**.

Le risque de complications chez le fœtus diminue à mesure que l'infection se produit plus tard dans la grossesse, passant de 28,8 % aux alentours de la conception à 19,3 % au 1^{er} trimestre et à 0,4 % au 3^e trimestre.

À Bruxelles, entre 1996 et 2007, environ **60 % des femmes enceintes** présentaient déjà des anticorps anti-CMV avant la grossesse, ce qui indique qu'elles avaient déjà été infectées par le CMV dans le passé. Dans ce cas de figure, il est encore possible de développer une **infection non primaire**, lorsqu'une infection préalable à la grossesse est réactivée, ou que la personne est infectée par une autre souche du CMV.



1.1.4 Prévention et traitement

Il n'existe **pas de vaccin contre le CMV**. Actuellement, la prévention au cours de la grossesse repose uniquement sur des mesures d'hygiène, comme par exemple d'éviter les contacts avec les sécrétions corporelles (p.ex. salive, sang, urine) des jeunes enfants. En effet, ceux-ci sont souvent porteurs du virus sans pour autant être malades.

Les bébés nés avec une CMV congénitale symptomatique peuvent être traités au moyen d'un antiviral, le valganciclovir, qui peut **abaisser le risque de séquelles à long terme**, et en particulier de perte d'audition.

Un essai randomisé et contrôlé réalisé en 2020 a montré qu'une dose élevée d'un autre antiviral, le valaciclovir, **abaisse le risque de transmission verticale de 70 % en cas d'infection primaire précoce chez une femme enceinte**. Ce résultat a été confirmé par la suite dans des études observationnelles.

1.1.5 Les recommandations du KCE sur le dépistage du CMV au cours de la grossesse (2015)

En 2015, le KCE a développé un guide clinique pour le suivi médical de la femme enceinte ([Rapport 248](#)). L'une des questions de recherche concernait le dépistage systématique des infections à CMV primaires chez toutes les femmes enceintes dans notre pays. La conclusion était que **les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour recommander un tel dépistage en routine**.

Néanmoins, le groupe de développement du guideline de cette étude avait fait remarquer à l'époque que de nombreux prestataires de soins belges estiment que le dépistage du CMV est important, en particulier au cours du premier trimestre de la grossesse, et que de nombreuses femmes enceintes souhaitent connaître leur statut CMV. Pour cette raison, nous avons formulé une *recommandation faible* en faveur d'un **test CMV unique** réalisé avant ou au début de la grossesse, moyennant le **consentement informé** de la personne enceinte.

Ce rapport formulait aussi une *recommandation forte* en faveur d'une information claire des femmes enceintes sur les **mesures d'hygiène en prévention du CMV**.

Depuis juin 2017, les tests de dépistage du CMV en cours de grossesse ne sont plus remboursés, sauf en présence de symptômes d'infection.

1.1.6 Pratiques actuelles pour le dépistage et le traitement du CMV au cours de la grossesse

Pour nous faire une idée plus claire des pratiques actuelles, nous avons organisé **une enquête en ligne auprès de prestataires de soins** impliqués dans les soins prénatals. Au total, nous avons analysé 298 questionnaires entièrement complétés par des spécialistes en médecine fœtale, des gynécologues, des sages-femmes et des médecins généralistes.

1.1.6.1 La majorité des prestataires proposent le test

Une grande partie des prestataires de soins semblent proposer le test CMV au cours de la grossesse (90 %, quoique ce nombre puisse surestimer la réalité en raison d'un biais de sélection).

La **principale raison** de rechercher le CMV était de pouvoir, en cas de résultat positif, planifier un suivi par imagerie afin de rechercher d'éventuelles anomalies prénatales.

La **prévention de la transmission verticale** était un argument moins souvent invoqué, sauf parmi les **spécialistes en médecine fœtale**, qui la citaient comme motif principal de réalisation du test. Les généralistes mentionnaient moins cet aspect, ce qui peut refléter une réticence vis-à-vis d'un traitement qui n'est pas soutenu par des recommandations formelles.

1.1.6.2 Variations dans la prise en charge de l'infection à CMV prénatale

Un peu plus de la moitié des spécialistes en médecine fœtale interrogés déclaraient proposer systématiquement un traitement par valaciclovir en cas d'infection primaire. Le statut socio-économique de la personne joue toutefois un rôle à ce niveau, car le **valaciclovir n'est pas remboursé** et est donc entièrement à sa charge (à raison d'environ 10 euros par jour).

La durée du traitement par valaciclovir peut varier fortement. En général, il n'est administré que jusqu'à la ponction amniotique, mais certains médecins traitent jusqu'à l'accouchement.

On constate aussi un manque d'uniformité entre les prestataires de soins quant à l'approche à adopter en cas de **refus de la ponction amniotique ou de ponction négative**.

La plupart des recommandations de consensus estiment que **l'interruption de grossesse** n'est médicalement indiquée qu'en présence de malformations fœtales graves, mais notre enquête montre que certaines personnes choisissent aussi d'y avoir recours même en l'absence de malformations graves.

1.1.7 Pratiques actuelles pour le diagnostic et le traitement de l'infection à CMV congénitale chez le nouveau-né

Le groupe de travail CMV de la société flamande de pédiatrie (*Vlaamse Vereniging voor Kindergeneeskunde*) a publié en juin 2022 un **guide de pratique clinique pour le diagnostic, le traitement et le suivi de l'infection à CMV congénitale chez le nouveau-né** (voir tableau 1 du rapport scientifique).

Ce guide clinique prévoit que **tout nouveau-né qui présente les symptômes d'une infection à CMV congénitale** doit être testé, quel que soit le statut sérologique de la maman. Si le résultat est positif, un traitement par valganciclovir peut être débuté. Depuis avril 2024, le **valganciclovir est remboursé** (en catégorie B) **en Belgique chez les enfants de moins de 13 mois avec une infection à CMV congénitale symptomatique et/ou une maladie liée au CMV^a**.

2 OBJECTIFS ET PORTÉE DE CE GUIDE DE PRATIQUE CLINIQUE

2.1 Objectifs

En raison de ces constats et de l'évolution des pratiques, il était indiqué de développer un nouveau guide clinique belge comportant des recommandations *evidence-based* pour le diagnostic et le traitement de l'infection à CMV prénatale. L'objectif est **d'harmoniser la pratique clinique et d'améliorer les résultats pour la mère et l'enfant**.

2.2 Groupe-cible

Ce guide clinique vise en première instance à soutenir les **prestataires de soins de première et deuxième ligne**, comme les gynécologues, sages-femmes, spécialistes en médecine fœtale, généralistes et autres cliniciens **qui assurent le suivi des personnes enceintes avec une infection (ou un risque d'infection) à CMV**.

^a <https://www.cbip.be/fr/chapters/12?frag=8900243>



2.3 Contenu



Ce guide de pratique clinique traite d'un certain nombre de thèmes bien spécifiques touchant au diagnostic, au traitement et au suivi des infections à CMV durant la grossesse. Ils ont été sélectionnés pour leur importance :

- le diagnostic de l'infection à CMV non primaire chez la femme enceinte ;
- le traitement de l'infection à CMV primaire au moyen d'une dose élevée de valaciclovir au cours de la grossesse ;
- le pronostic et le suivi en cas de ponction amniotique négative ;
- le timing de la ponction amniotique chez une femme enceinte présentant une infection à CMV.

Ce guide clinique concerne les femmes enceintes **qui choisissent de faire réaliser un test CMV**.



Ce guide de pratique clinique **n'aborde pas le dépistage systématique du CMV**. Une trajectoire de soins claire et uniforme est toutefois un premier pas indispensable pour pouvoir déterminer si un dépistage systématique est indiqué et réalisable.

Les facteurs qui pourraient, dans le futur, donner lieu à une mise à jour de notre recommandation de 2015 sur le dépistage prénatal généralisé du CMV (voir section 1.1.6) sont :

- des preuves scientifiques comparatives fiables de l'efficacité du dépistage ;
- le remboursement du valaciclovir chez les personnes enceintes avec une infection à CMV.

3 MÉTHODOLOGIE

Ce guide clinique a été développé suivant la [méthodologie du KCE](#). Nous nous limiterons à donner ci-dessous une description sommaire des différentes étapes ; pour plus de détails, nous vous invitons à consulter le rapport scientifique.

3.1 Définition du champ d'application

Au cours d'une première phase, l'équipe du KCE a identifié et évalué à l'aide de l'outil AGREE^b II des guides cliniques récents concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des infections à CMV au cours de la grossesse. Sur la base de ces documents et d'autres sources récentes, ils ont élaboré une liste provisoire (« *longlist* ») de questions de recherche potentielles.

Un **groupe de développement du guideline** (*Guideline Development Group* ou GDG) et un **groupe de parties prenantes** (« *stakeholders* ») ont été constitués avec des représentants de toutes les disciplines concernées (gynécologues, pédiatres, virologues, ORL, sages-femmes, généralistes, radiologues, décideurs politiques) et des représentants des patients. Leur composition est détaillée à l'annexe 4 du rapport scientifique.

Les thématiques reprises sur la liste provisoire ont été priorisées par des **experts et parties prenantes**. Les questions les mieux cotées et les plus faisables ont ensuite été discutées avec le **GDG et les parties prenantes**, et converties en questions de recherche définitives.

^b Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation : www.agreetrust.org



Nous avons basé nos recommandations sur les **résultats cruciaux pour les patients**. Les résultats importants sans être réellement cruciaux ont pesé moins lourd dans la balance. Pour définir ces priorités, nous avons consulté les représentants des patients au sein du GDG et du groupe de parties prenantes (voir section 2.2 et annexe 6 du rapport scientifique).

Encadré 1 – Questions de recherche

- **Diagnostic**
 - Des **tests sérologiques** doivent-ils être utilisés pour le diagnostic de l'**infection à CMV non primaire** chez la femme enceinte ?
- **Traitement**
 - Une **infection à CMV primaire** au cours de la grossesse doit-elle être traitée au moyen d'une **dose élevée de valaciclovir** ?
- **Pronostic et suivi après une ponction amniotique**
 - En cas d'**infection à CMV primaire** et de **CMV congénital avéré** à la naissance : dans quelle mesure le risque de répercussions liées au CMV chez l'enfant diffère-t-il en fonction du **résultat positif ou négatif de la ponction amniotique** chez la mère ?
 - En cas d'infection à CMV primaire : est-il indiqué d'avoir recours à une **imagerie médicale approfondie** (échographies fréquentes, IRM) plutôt qu'à l'imagerie de routine ?
 - **Timing de la ponction amniotique** : en cas d'infection à CMV primaire, une ponction amniotique devrait-elle **déjà être réalisée à 17 semaines** plutôt que plus tard dans la grossesse ?

3.2 Recherche et évaluation des preuves scientifiques

Les questions de recherche ont été traitées par le biais d'une **analyse de littérature de novo**. Un niveau de certitude des preuves a été attribué à chaque recommandation à l'aide de la méthodologie GRADE^c (voir Tableau 1). La force des recommandations a également été déterminée (voir section 3.3). Les données probantes qui sous-tendent ces recommandations peuvent être consultées dans le rapport scientifique et dans ses annexes.

^c Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, <https://www.gradeworkinggroup.org>



Tableau 1 – Niveaux de certitude des preuves scientifiques selon le système GRADE

Niveau de certitude des preuves	Définition
Élevé	Nous avons une confiance élevée dans le fait que la valeur réelle de l'estimation qui nous intéresse se situe d'un côté d'un seuil pertinent, ou dans une fourchette de valeurs spécifique.
Modéré	Nous avons une confiance modérée dans le fait que la valeur réelle de l'estimation qui nous intéresse se situe d'un côté d'un seuil pertinent, ou dans une fourchette de valeurs spécifique. La valeur réelle peut s'écarter légèrement de la valeur-cible ou de la fourchette de valeurs dont on évalue le niveau de certitude (en d'autres termes, elle pourrait se trouver dans une autre fourchette de valeurs).
Faible	Nous avons peu confiance dans le fait que la valeur réelle de l'estimation qui nous intéresse se situe d'un côté d'un seuil pertinent, ou dans une fourchette de valeurs spécifique. La valeur réelle peut s'écarter de la valeur-cible ou de la fourchette de valeurs dont on évalue le niveau de certitude (en d'autres termes, il est vraisemblable qu'elle se trouve dans une autre fourchette de valeurs).
Très faible	Nous avons très peu confiance dans le fait que la valeur réelle de l'estimation qui nous intéresse se situe d'un côté d'un seuil pertinent, ou dans une fourchette de valeurs spécifique. La valeur réelle peut s'écarter de façon significative de la valeur-cible ou de la fourchette de valeurs dont on évalue le niveau de certitude (en d'autres termes, il est probable qu'elle se trouve dans une autre fourchette de valeurs).

Source : <https://book.grade.pro.org/guideline/overview-of-the-grade-approach>

La **force des recommandations** a été établie sur la base du niveau de certitude des données probantes, de l'équilibre entre effets désirables et indésirables des approches alternatives, des valeurs et préférences des patientes et du coût (financier ou en ressources). Les recommandations de ce guide de pratique clinique sont soit fortes, soit conditionnelles.

- Il est question d'une **recommandation forte** lorsque la ligne de conduite recommandée est celle que la plupart des personnes confrontées à cette situation souhaiteraient suivre, et que seule une petite proportion d'entre elles s'y opposerait. Des outils ou systèmes formels d'aide à la prise de décision ne sont probablement pas nécessaires pour aider les personnes concernées à prendre des décisions conformes à leurs valeurs et préférences.
- Il est question d'une **recommandation conditionnelle** lorsque la ligne de conduite recommandée est celle que la majorité des personnes souhaiteraient suivre, mais qu'il y a aussi un nombre conséquent de personnes qui y sont opposées. Dans ce cas de figure, peser les avantages et inconvénients à l'échelon individuel (p.ex. la fréquence des résultats faux positifs et leur impact sur la qualité de vie) sera déterminante pour décider d'appliquer – ou non – la recommandation.

Lorsque les données probantes disponibles étaient insuffisantes ou très incertaines, nous avons formulé une **recommandation pour la recherche**.

Des conseils de **guidance clinique** ont été rédigés sur la base d'un consensus, afin de reprendre dans ce guide de pratique clinique des points d'attention concrets soulevés par des experts cliniciens.

3.3 Des données probantes aux recommandations

Les **recommandations et conseils de guidance clinique** ont été débattus avec le **GDG** après présentation des données probantes. Le rapport a ensuite été soumis à des **validateurs externes**. Enfin, les **parties prenantes** ont été invitées à évaluer la compréhension, la clarté et la lisibilité des recommandations.

4 RECOMMANDATIONS

4.1 Diagnostic de l'infection à CMV non primaire chez la femme enceinte

Certains prestataires de soins utilisent des marqueurs sérologiques pour le **diagnostic de l'infection à CMV non primaire** (apparition d'IgM ou augmentation significative des IgG). Néanmoins, d'après la littérature, **la présence d'IgM sanguins ou une augmentation significative des IgG au cours de la grossesse** n'est constatée que chez **une toute petite partie** des femmes avec une **séropositivité IgG pour le CMV avant la conception** et dont **le nouveau-né présente une CMV congénitale**.

Les marqueurs sérologiques sont donc trop peu fiables pour le dépistage d'une infection à CMV non primaire avec CMV congénitale à la naissance. Un test sérologique peut rassurer à tort, parce qu'il est passé à côté d'une infection non primaire ou d'une CMV congénitale (faux négatif), ou au contraire susciter des inquiétudes inutiles (faux positif). En outre, il n'existe pas d'options thérapeutiques pour l'infection non primaire au cours de la grossesse.

<i>Recommandation pour le diagnostic de l'infection à CMV non primaire chez la femme enceinte</i>	Force de la recommandation	Niveau de preuve
<i>La sérologie (apparition d'IgM ou augmentation significative des IgG) ne devrait pas être utilisée pour le diagnostic d'une infection à CMV non primaire chez les patientes enceintes avec une séropositivité IgG pour le CMV avant la conception</i>	Forte	Très faible

4.2 Traitement de l'infection à CMV primaire au moyen d'une dose élevée de valaciclovir au cours de la grossesse

4.2.1 En prévention secondaire, lorsque l'infection chez le fœtus n'est pas encore établie

Il ressort de notre analyse de la littérature que, chez les femmes enceintes qui sont traitées au moyen d'une dose élevée de valaciclovir, le nombre de nouveau-nés présentant des symptômes graves avec une perte d'audition et des anomalies à l'imagerie à la naissance, donnant lieu à un traitement par valganciclovir, **peut être plus faible** que chez les femmes enceintes non traitées. Par ailleurs, le nombre **d'interruptions de grossesse** semble diminuer surtout parce qu'il y a moins de ponctions amniotiques positives, ce qui permet plus souvent de rassurer les parents.

Les **effets secondaires** chez la future maman étaient généralement légers, mais des données supplémentaires sont nécessaires pour bien évaluer la sécurité. Une **insuffisance rénale aiguë** a été rapportée chez 2 % maximum des femmes enceintes, mais était réversible après l'interruption ou l'arrêt du traitement. Le **nombre élevé de comprimés** à prendre (16 comprimés de 500 mg par jour) constitue toutefois un inconvénient pratique. En outre, dans la mesure où le médicament n'est pas remboursé, ce volume élevé peut représenter une charge financière considérable pour certaines personnes. Une partie décidera pour cette raison de ne pas débiter le traitement, ou de l'interrompre prématurément.

4.2.2 En prévention tertiaire, lorsqu'une infection chez le fœtus est établie

Un certain nombre de prestataires de soins proposent également l'antiviral valaciclovir aux femmes enceintes avec une infection à CMV, afin de limiter les **conséquences à long terme pour le fœtus avec une infection à CMV établie (ponction amniotique positive)**.

Les données probantes actuellement disponibles sont toutefois insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur l'efficacité ou la sécurité de ce traitement. **Des études de meilleure qualité et de plus grande ampleur sont nécessaires d'urgence.**



Recommandations pour le traitement de l'infection à CMV primaire au cours de la grossesse au moyen d'une dose élevée de valaciclovir	Force de la recommandation	Niveau de preuve
<i>Chez les femmes avec une infection à CMV primaire, lorsque l'infection chez le fœtus n'est pas encore établie</i>		
<i>Une dose élevée de valaciclovir peut être proposée chez la femme enceinte avec une infection à CMV primaire au cours de la période périconceptionnelle et du premier trimestre de la grossesse</i>	Conditionnelle	Très faible
<i>Chez les femmes avec une infection à CMV primaire, lorsque l'infection chez le fœtus est établie</i>		
<i>Les données probantes disponibles ne sont pas suffisantes pour proposer en routine du valaciclovir à dose élevée chez les femmes enceintes dont le fœtus présente une infection à CMV</i>		Très faible
<i>Davantage de données probantes de haute qualité devraient être collectées dans un contexte de recherche concernant l'utilisation du valaciclovir à dose élevée chez les femmes enceintes dont le fœtus présente une infection à CMV</i>	Recommandation pour la recherche	

Guidance clinique

En-dehors d'un contexte de recherche, le GDG suggère de :

- Traiter les patientes enceintes qui présentent une **infection à CMV primaire établie encourue au cours de la phase périconceptionnelle ou du premier trimestre** au moyen de 4x2 g de valaciclovir par jour, jusqu'à 21 semaines d'aménorrhée et durant au moins 7 semaines après la date supposée de l'infection.
- **Avant le début du traitement**, contrôler le nombre de plaquettes et les taux de créatinine et d'AST/ALT afin d'exclure une thrombocytopénie ou un trouble de la fonction rénale ou hépatique.
- **Au cours du traitement**, répéter ces contrôles **toutes les 2 à 3 semaines**. En cas de valeurs anormales, l'interruption du traitement devra être envisagée.
- Encourager toute patiente enceinte avec une infection à CMV primaire – qu'elle soit traitée ou non – à s'inscrire dans le registre de grossesse national **BELpREG** (<https://belpreg.be/fr/>) afin de soutenir la surveillance de la sécurité et de contribuer à générer des données probantes.

RECOMMANDATION POLITIQUE



À l'INAMI

Nous recommandons de **rembourser temporairement** le valaciclovir pour les indications reprises dans ces recommandations. **Ce remboursement devra s'accompagner :**

- D'une information transparente des patientes concernant les bénéfices attendus et les incertitudes qui subsistent.
- D'un système national, systématique et intégré de collecte des données dans la pratique clinique de routine, afin d'assurer le suivi de la sécurité et de générer des preuves cliniques et économiques robustes dans le contexte belge.

Cette recommandation devrait être réévaluée après 3 à 5 ans sur la base des données collectées.

4.3 Pronostic et suivi après une ponction amniotique négative

Chez les femmes avec une **infection à CMV primaire**, une **ponction amniotique** est réalisée à mi-grossesse pour déterminer si le liquide amniotique contient de l'ADN provenant du CMV (fœtus infecté).

4.3.1 Après une ponction amniotique positive

Une ponction amniotique positive signifie qu'une transmission verticale a eu lieu entre la mère et l'enfant. Le fœtus a donc contracté une infection à CMV, et présente **un risque accru de séquelles à long terme**.

Une **échographie prénatale ciblée** est alors réalisée **toutes les 2-4 semaines**, ainsi qu'une **IRM fœtale vers 30-32 semaines d'aménorrhée** afin de dépister de façon précoce les signes de dommages organiques ou l'évolution vers une maladie à CMV congénitale sévère.

Chez les fœtus avec des atteintes potentiellement graves, une **interruption de grossesse** peut être envisagée.

4.3.2 Après une ponction amniotique négative

Après une **ponction amniotique négative**, les parents sont généralement rassurés quant à l'absence de transmission du virus. Pourtant, une infection à CMV congénitale chez le nouveau-né reste malgré tout possible.

Il est donc important de déterminer si le **risque de séquelles à long terme chez les bébés avec une infection à CMV congénitale** est plus faible après une **ponction amniotique négative** qu'après une **ponction amniotique positive**. Ensuite, il faut évaluer si ce risque est **suffisamment faible** pour éviter le recours à une imagerie prénatale approfondie, avec des échographies ou IRM supplémentaires.

4.3.3 Chez les femmes NON TRAITÉES par valaciclovir au cours de la grossesse

Pour les femmes avec une **infection à CMV primaire** qui n'ont pas été traitées, **dont le nouveau-né présente une infection à CMV congénitale** et qui ont subi une ponction amniotique vers 20–21 semaines d'aménorrhée et 7-8 semaines après l'infection maternelle, il peut être rassurant de savoir que le **risque de résultats défavorables et de CMV congénitale** est **probablement plus élevé après une ponction amniotique positive qu'après une ponction négative**. Par ailleurs, les infections à CMV congénitales semblent peu fréquentes **après une ponction amniotique négative**.

L'imagerie approfondie ne présenterait donc pas d'avantage évident après une **ponction amniotique négative**, et déboucherait surtout sur des examens supplémentaires et sur un risque accru de résultats faux-positifs, ce qui provoquerait des inquiétudes inutiles sans améliorer la qualité des soins.

4.3.4 Chez les femmes TRAITÉES par valaciclovir au cours de la grossesse

Pour les femmes avec une **infection à CMV primaire** qui ont été traitées, **dont le nouveau-né présente une infection à CMV congénitale** et qui ont subi une ponction amniotique vers 20–21 semaines d'aménorrhée et 7-8 semaines après l'infection maternelle, le **risque de séquelles à long terme** semble plus faible, mais le niveau de preuve est très incertain. Nous n'avons **pas trouvé d'études** concernant l'utilité d'une imagerie approfondie pour prédire les séquelles du CMV chez l'enfant après une ponction amniotique négative. **Des recherches scientifiques supplémentaires sont donc nécessaires**.



Recommandations pour le suivi des femmes enceintes avec une infection à CMV primaire après ponction amniotique négative	Force de la recommandation	Niveau de preuve
Recommandation pour les patientes enceintes avec une infection à CMV primaire NON TRAITÉES par valaciclovir		
Une surveillance par imagerie médicale approfondie (échographie en série et/ou IRM) pourrait ne pas être proposée en routine chez les patientes avec une ponction amniotique négative	Conditionnelle	Très faible
Recommandations pour les patientes enceintes avec une infection à CMV primaire TRAITÉES par valaciclovir		
Il existe trop peu de preuves que le recours à l'imagerie médicale approfondie permet de prédire le risque de séquelles à long terme associées à l'infection à CMV chez les patientes enceintes avec une ponction amniotique négative		Très faible
Des données probantes de haute qualité devraient être collectées dans un contexte de recherche en vue de déterminer la précision pronostique de la ponction amniotique pour prédire le risque de séquelles associées à l'infection à CMV chez les enfants. Une recommandation mûrement réfléchie pourrait ainsi être formulée concernant le choix entre la surveillance par imagerie médicale approfondie (échographie en série et/ou IRM) et une imagerie de routine chez les patientes enceintes avec une ponction amniotique négative. Pour une évaluation complète de la précision pronostique, des données devraient également être collectées chez des enfants nés de patientes avec une infection primaire établie, et négatifs pour le CMV congénital à la naissance	Recommandation pour la recherche	

Guidance clinique

En-dehors d'un contexte de recherche, le GDG suggère :

Chez les patientes traitées par valaciclovir

- **De ne pas réaliser en routine d'examens d'imagerie approfondis** (comme des échographies ciblées en série et/ou IRM fœtales), **à l'exception** d'une échographie neurologique ciblée prénatale au troisième trimestre.
- De **discuter**, à la demande de la patiente enceinte, **des possibles avantages et inconvénients** d'examens d'imagerie approfondis, et de prendre une décision conjointe.
- De réaliser toutes les échographies dans un **centre de référence** équipé pour la réalisation d'IRM fœtales.

Chez les patientes qui refusent la ponction amniotique, mais optent pour une surveillance par imagerie

- D'intégrer **l'échographie en série et l'IRM fœtale** au suivi et de les faire réaliser dans un **centre de référence**.

4.4 Timing de la ponction amniotique

En cas de suspicion d'infection fœtale après une infection à CMV primaire chez la mère, une ponction amniotique est généralement réalisée **vers la 21^e semaine d'aménorrhée**.

Depuis peu, les recommandations de consensus préconisent de **réaliser la ponction amniotique plus tôt**, à savoir à partir de la 17^e semaine d'aménorrhée et 8 semaines après l'infection maternelle, ce qui permet de rassurer plus rapidement les parents. L'argument est que la ponction amniotique présente une sensibilité comparable pour le dépistage du CMV congénital à partir de 17 semaines et après 21 semaines, pour autant que le temps écoulé depuis l'infection maternelle soit suffisant.

Pour évaluer la sensibilité de cette ponction amniotique plus précoce, nous avons analysé des études ayant réalisé une comparaison directe entre des ponctions amniotiques réalisées au cours de la 17^e semaine d'aménorrhée et des ponctions plus tardives.

4.4.1 Chez les patientes NON TRAITÉES par valaciclovir

Il ressort des études analysées que :

- La sensibilité et la valeur prédictive négative d'une ponction amniotique **réalisée dans les 8 semaines qui suivent l'infection maternelle peuvent être plus faibles** que celles d'une ponction amniotique réalisée plus de 8 semaines après l'infection maternelle (niveau de preuve très faible).
- La sensibilité et la valeur prédictive négative d'une ponction amniotique **réalisée entre 17 semaines et 17 semaines + 6 jours d'aménorrhée peuvent être plus faibles** que celles d'une ponction amniotique réalisée à 18 semaines ou après (niveau de preuve très faible).

4.4.2 Chez les patientes TRAITÉES par valaciclovir

Chez les patientes traitées, une ponction amniotique plus précoce dont le résultat est négatif peut déboucher sur une interruption plus précoce du traitement par valaciclovir.

Il n'existe toutefois **pas de données** concernant la sensibilité et la valeur prédictive d'une ponction amniotique plus précoce dont le résultat est négatif en comparaison avec celle d'une ponction amniotique plus tardive, et les bénéfices cliniques d'un traitement plus bref. Nous ne pouvons donc pas formuler de conclusions à ce sujet, et **des recherches supplémentaires sont nécessaires**.

Recommandations concernant le timing de la ponction amniotique	Force de recommandation	Niveau de preuve
Recommandations pour les patientes enceintes avec une infection à CMV primaire NON TRAITÉES par valaciclovir		
La ponction amniotique ne devrait pas être réalisée avant 18 semaines d'aménorrhée	Forte	Très faible
La ponction amniotique ne devrait pas être réalisée moins de 8 semaines après l'infection maternelle	Forte	Très faible
Recommandation pour les patientes enceintes avec une infection à CMV primaire TRAITÉES par valaciclovir		
Davantage de données probantes de haute qualité devraient être collectées concernant la valeur diagnostique et pronostique des ponctions amniotiques réalisées avant 21 semaines. Des données devraient également être collectés sur l'efficacité d'un raccourcissement de la durée du traitement jusqu'à la réalisation d'une ponction amniotique plus précoce.	Recommandation pour la recherche	

**Guidance clinique**

En-dehors d'un contexte de recherche, le GDG suggère :

Chez les patientes traitées par valaciclovir :

De proposer une ponction amniotique après au moins 21 semaines d'aménorrhée, et au moins 7 semaines après l'infection maternelle.



COLOPHON

Titre :	Diagnostic et traitement du CMV au cours de la grossesse – sujets prioritaires – Synthèse
Auteurs :	Elena Costa (KCE), Célia Primus-de Jong (KCE), Leen Verleye (KCE), Renate Zeevaert (KCE)
Program manager:	Els Van Bruystegem (KCE)
Spécialiste de l'information pour la recherche en santé :	Nicolas Fairon (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Gudrun Briat (KCE); Emily Van Coolput (KCE)
Membres du Guideline Development Group :	Michael Aertsen (Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven)), Mieke Cannie (Centre hospitalier universitaire Brugmann (CHU Brugmann)), (Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel)), Michael Ceulemans (BELgian pregnancy REGistry (BELpREG)), Laura Chielens (Care4CMV), Caroline De Coninck (Hôpital Universitaire de Bruxelles, (H.U.B. Erasme)), Deborah De Geyter (UZ Brussel), Marie-Luce Delforge (Centre National de Référence des infections congénitales (CNR), (H.U.B. Erasme)), Ina Foulon (UZ Brussel), Annelies Keymeulen (UZ Gent), Clotilde Lamy (H.U.B. Erasme), Sophie Ripault (Citizen representative), Ellen Roets (UZ Gent), Oriane Stévar (CHU Saint-Pierre), Inge Tency (Odisee Hogeschool), Christine Van Linthout (Centre hospitalier universitaire de Liège (CHU de Liège)), Lennart Van der Veecken (Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), UZ Leuven))
Stakeholders :	Caroline Blain (Union Professionnelle des Sages-femmes Belges (UPSfB)), Gilles Ceysens (Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (CRGOLFB)), Joël Daems (Institut national d'assurance maladie-invalidité – Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (INAMI – RIZIV)), Els De Leenheer (Belgian Respiratory Society (BeRS)), Bart Demyttenaere (Union Nationale des Mutualités Socialistes (UNMS)), Jana Dierckens (Care4CMV), Catherine Donner (Association Belge Francophone d'Ultrasonologie Médicale (ABeFUM)), Benedicte Doods (Domus Medica), Marthe Knops (Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG)), Hilde Logghe (Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG)), Sabine Mortelmans (Vlaamse Beroepsorganisatie van Voedvrouwen (VBOV)), Gunnar Naulaers (College van geneesheren voor de moeder en de pasgeborene – Collège de médecins pour la mère et le nouveau-né), Sien Ombelet (Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie (BVIKM)), Chris Van Haecht (Christelijke Mutualiteit (CM)), Astrid Van Hoyweghen (Belgian Society of Radiology (BSR)), Koen Vanden Driessche (Belgische Vereniging voor Kindergeneeskunde (BVK))
Validateurs externes :	Lisa Hui (The University of Melbourne, Australie), Frédéric Chantraine (CHU de Liège), Nele Brusselaers (Universiteit Antwerpen (UAntwerpen))
Remerciements :	Nous tenons à remercier tous les participants à l'enquête, et plus particulièrement ceux qui ont accepté d'être contactés pour une contribution supplémentaire : Sophie Alexander (Université libre de Bruxelles (ULB)), Marie Andersag (AZ Sint-Jan Brugge), Tiphane Barthe (CHU Saint-Pierre), Pierre Bernard (UCLouvain), Marie Decourt (H.U.B.), Marie Deneef (CHU de Liège), Sara Derisbourg (H.U.B.), Sylvie Lepage (CHU de Liège), Mina Leyder (AZORG), Anne Loccufier (AZ Sint-Jan Brugge), Charlotte Maggen (UZ Brussel), Katrien Nulens (Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL)), Muriel Quisquater (Etik), Patricia Steenhaut (Cliniques universitaires Saint-Luc), (UCLouvain)), Sandrine Van Wilderode (Cliniques de l'Europe), Joachim Vankeirsbilck (AZ Sint-Jan Brugge), An Vercautere (H.U.B.), Anniek Vorrsselmans (UZ Brussel) Nous remercions Thomas Struyf (Struyf diagnostic expertise), Jolyce Bourgois (KCE) et Nathalie Swartenbroekx (KCE) pour leur contribution à notre travail.
Intérêts déclarés KCE:	Le KCE est une institution fédérale financée par l'INAMI, par le Service public fédéral Santé, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement, et par le Service public fédéral Sécurité sociale. La mission du KCE est de conseiller



les décideurs politiques sur les décisions relatives aux soins de santé et à l'assurance maladie sur la base de recherches scientifiques et objectives. Il doit identifier et mettre en lumière les meilleures solutions possibles, dans le cadre d'un système de soins de santé accessible et de qualité, en tenant compte de la demande croissante et des contraintes budgétaires.

Le KCE n'a aucun intérêt dans les entreprises (commerciales ou non commerciales, c'est-à-dire les hôpitaux et les universités), les associations (par exemple les associations professionnelles, les syndicats), les individus ou les organisations (par exemple les groupes de pression) qui pourraient être affectés positivement ou négativement (financièrement ou de toute autre manière) par la mise en œuvre des recommandations. Tous les experts ayant participé à la rédaction du rapport ou au processus d'examen par les pairs ont rempli un formulaire de déclaration d'intérêts. Les informations relatives aux conflits d'intérêts potentiels sont publiées dans le colophon du présent rapport. Tous les membres de l'équipe d'experts du KCE remplissent des déclarations d'intérêts annuelles et de plus amples détails à ce sujet sont disponibles sur demande.

Intérêts déclarés externes :

Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt.

Appartenance à un groupe de parties prenantes pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Laura Chielens (Association des parents Care4CMV), Deborah De Geyter (Comité de biologie clinique), Jana Dierckens (Association des parents Care4CMV), Sabine Mortelmans (VBOV), Koen Vanden Driessche (Secrétaire de l'Association professionnelle belge des médecins spécialistes en infectiologie clinique), Astrid Van Hoyweghen (Belgian Society of Radiology), Lennart Van der Veeke (Étude TreatCMV)

Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Michael Aertsen (Chercheur au sein de l'étude CMV Treat en Flandre), Caroline De Coninck (Évaluation prénatale du pronostic de l'infection congénitale à CMV : études rétrospectives (cordocentèse, IRM) et prospectives (anticorps gB)), Deborah De Geyter (Recherche sur les anticorps anti-Entamoeba histolytica chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes. Recherche sur l'évolution des bactéries multi-résidus en soins intensifs après l'épidémie de SARS-CoV-2), Marie-Luce Delforge (Recherche en cours et encadrement d'une thèse de doctorat : Évaluation des facteurs pronostiques prénataux de l'infection congénitale à cytomégalo virus), Ina Foulon (Plusieurs études sur l'incidence de la perte auditive chez les enfants atteints d'une infection congénitale à CMV. Effets du CMV congénital sur le développement de l'enfant), Annelies Keymeulen (Chercheuse principale du registre flamand du CMV), Ellen Roets (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Flandre – Recherche Biomédicale Appliquée (FWO-TMB), co-chercheuse) Koen Vanden Driessche (Nous avons mené et publié une étude montrant que très peu de nouveau-nés en Flandre sont testés pour le CMV congénital) ; Lennart Van der Veeke (Étude Treat CMV) ; Christine Van Linthout (supervision d'un travail rétrospectif sur tous les cas de patients ayant bénéficié de valaciclovir suite à une séroconversion au 1^{er} trimestre du CHU de Liège)

Bourse, honoraire ou fonds pour un membre du personnel ou toute autre forme de compensation pour la conduite de la recherche visée au point précédent : Deborah De Geyter (Fin 2024 : Obtention du mandat de Centre national de référence pour les pathogènes suivants (pour 5 ans) : 1) Escherichia coli productrice de toxine Shiga (STEC), 2) Bordetella pertussis, 3) Legionella pneumophila, 4) Complexe Burkholderia cepacia, 5) Clostridium diphtheriae, 6) VIH. Fin 2024 : EURL-PH-DIPE : Laboratoire européen de référence pour la santé publique sur la diphtérie et la coqueluche (Centre européen de référence en consortium avec la Finlande, pour 7 ans)), Lennart Van der Veeke (FWO TBM)



Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Sien Ombelet (Conférences rémunérées sur la résistance aux antibiotiques pour bioMérieux (sans lien avec le sujet du rapport), Ellen Roets (Remboursement des frais liés à une invitation à prendre la parole lors d'un congrès/symposium, y compris un cours d'échographie - symposium VVOG), Oriane Stévant (Voyage ESPID – European Society of Pediatric Infectious Diseases- financé par MSD en 2025), Koen Vanden Driessche (Sans lien avec le CMV ou son traitement), Lennart Van der Veecken (Symposiums sur le CMV et LOK (Lokale Kwaliteitsgroep))

Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Mieke Cannie (Codirectrice de la Fetal Medicine Foundation Belgium), Caroline De Coninck (Membre du conseil d'administration d'ECCI – European Congenital Cytomegalovirus Initiative), Deborah De Geyter (Vice-présidente de BVIKM), Jana Dierckens (Association des parents Care4CMV), Sabine Mortelmans (Chef du service de maternité (ZAS)), Koen Vanden Driessche (Secrétaire de l'Association belge des médecins spécialistes en infectiologie clinique), Lennart Van der Veecken (Président du VVW (Vlaamse Werkgroep Verloskunde), VVOG), Astrid Van Hoyweghen (Trésorière de la Belgian Society of Radiology)

Autres intérêts possibles qui pourraient mener à un potentiel ou réel conflit d'intérêts : Michael Ceulemans (Dans le cadre de mes activités académiques, j'ai reçu des subventions et/ou un parrainage de Pfizer et Sandoz), Ina Foulon (Membre de l'ECCI:)

Layout :

Ine Verhulst

Disclaimer :

- Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.
- Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.
- Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir <http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise>).
- Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.

Date de publication :

8 avril 2026

Numéro de projet :

2023-08-GCP

Domaine :

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH :

Cytomegalovirus, Pregnancy, Prenatal Diagnosis, Congenital abnormalities, hearing loss, Antiviral agents

Classification NLM :

WQ 215

Langue :

Français

Format :

Adobe® PDF™ (A4)

Dépot légal :

D/2026/10.273/19

ISSN :

2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
<http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce>.





Comment citer ce rapport ?

Costa E, Primus-de Jong C, Verleye L, Zeevaert R. Diagnostic et traitement du CMV au cours de la grossesse – sujets prioritaires – Synthèse. Good Clinical Practice (GCP) Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2026. KCE Reports 417Bs. <https://doi.org/10.57598/R417BS>.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.