

Physiopathologie de l'atteinte auditive neurosensorielle congénitale par le CMV

S. QUESNEL, H. BENKHATAR, V. COULOIGNER

Service d'ORL Pédiatrique, Hôpital Necker – Enfants Malades, PARIS.

Unité M 867 Inserm, PARIS.

RAPPELS CLINIQUES

1. – Nature des surdités à CMV

Les examens audiométriques et électrophysiologiques (otoémissions acoustiques, électrocochléographie, potentiels évoqués auditifs) montrent que les surdités à CMV sont liées à une atteinte de la cochlée: on parle de surdités de perception endocochléaires. Elles sont unilatérales dans 33 à 52 % des cas et tous les degrés de surdité sont possibles [1-3]. Une détérioration de l'audition est observée dans 11 à 50 % des cas et des fluctuations auditives dans 16 à 23 % des cas [1-4]. On observe même des améliorations auditives persistantes chez un faible pourcentage de patients [4]. 5 à 50 % des surdités sont de révélation tardive [1, 4, 5], les pourcentages les plus bas correspondant aux populations d'enfants ayant bénéficié d'un dépistage systématique néonatal de la surdité. Une atteinte vestibulaire associée à la surdité est fréquemment retrouvée [6-8]. Les troubles de l'équilibre liés à cette atteinte sont responsables d'un retard d'acquisition de la station assise et de la marche qui peut être confondu avec un retard de développement psychomoteur.

2. – Données épidémiologiques

● *Pourcentage d'infections à CMV parmi les surdités congénitales*

L'incidence des surdités congénitales, quels qu'en soient le niveau et l'étiologie, est d'environ 1,5/1000 naissances. Lorsqu'une infection maternofoetale à CMV est systématiquement recherchée par PCR sur buvard de Guthrie dans le cadre du bilan étiologique des surdités de perception congénitales non syndromiques, cette infection est retrouvée dans environ 20 % des cas [9]. C'est donc la deuxième cause de surdité congénitale après les surdités génétiques.

● *Pourcentage de surdités parmi les infections maternofoetales à CMV*

Le taux de séroconversion pendant la grossesse varie de 1 à 4 % et le taux d'infections maternofoetales de 0,5 à 2,5 % [10]. Les nouveau-nés ayant une infection congénitale à CMV sont asymptomatiques dans 90 à 95 % des cas et présentent des symptômes neurologiques dans seulement 5 à 10 % des cas [11, 12]. Les surdités neurosensorielles sont plus fréquentes dans les formes symptomatiques d'atteinte congénitale: 22 à 63 % contre 6 à 23 % pour les formes asymptomatiques [5].

Les risques de transmission verticale du CMV sont d'environ 30 à 40 % dans les infections primaires [13], alors qu'ils sont inférieurs à 0,5 % chez les mères immunisées avant la grossesse [14]. Une étude sur les enfants présentant une infection maternofoetale à CMV et suivis sur le plan auditif [15] montre que les risques de surdité dans les formes primaires (séroconversion au cours de la grossesse) et dans les formes récidivantes (infection chez des mères déjà immunisées) sont identiques: 10 % vs 11 %. En revanche, les surdités sont diagnostiquées plus précocement (13 ± 21 mois vs 39 ± 53 mois) et sont en moyenne plus sévères dans le groupe des infections maternofoetales primaires. Aucun cas de surdité n'a été observé dans les cas de contaminations postnatales par le lait maternel [16, 17].

3. – Diagnostic des surdités à CMV

● *Dépistage des surdités présentes à la naissance*

Le dépistage néonatal systématique de la surdité, basé sur l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs automatisés ou des otoémissions acoustiques, ne concerne actuellement en France qu'environ 30 % des naissances. Dans le reste de la population, seuls les nouveau-nés avec des antécédents à

risque de surdité (prématurité, faible poids de naissance, souffrance périnatale...) bénéficient d'un dépistage. Ce système est très imparfait, puisqu'il ne dépiste que 50 % des surdités congénitales. Ainsi, concernant le CMV, la majorité des infections maternofoetales étant asymptomatiques à la naissance, l'absence de dépistage néonatal systématique retarde notablement l'âge de diagnostic des surdités congénitales à CMV. Un tel retard au diagnostic a un impact négatif en termes d'acquisition de la communication orale [18, 19].

● *Diagnostic des formes acquises*

Comme cela a été précisé en introduction, au moins 5 % des surdités à CMV sont de révélation tardive. Ainsi, dans la série de 860 infections congénitales à CMV colligée par l'équipe de l'université d'Alabama à Birmingham, l'âge de diagnostic de surdité le plus tardif était de 16 ans [5]. Il est donc important d'effectuer une surveillance auditive prolongée en cas d'infection maternofoetale à CMV à audition normale à la naissance. On pourra proposer une évaluation annuelle de l'audition pendant 5 ans, puis une simple surveillance clinique par les parents avec nouvel audiogramme à la moindre suspicion de surdité (hypoacousie subjective, troubles du comportement, retard de langage, difficultés scolaires).

4. – Traitement et prise en charge des surdités à CMV

● *Réhabilitation auditive – Rééducation du langage*

Une réhabilitation auditive est nécessaire en cas de surdité bilatérale avec des seuils supérieurs à 40 dB sur la meilleure oreille (surdités moyennes à profondes). On commence toujours par un appareillage auditif conventionnel. Cependant, dans les surdités sévères à profondes bilatérales, celui-ci peut se révéler insuffisant. Si, malgré plusieurs mois de port d'un appareillage auditif bilatéral, l'enfant réagit peu aux bruits et que ses progrès de langage sont insuffisants, on propose une implantation cochléaire. Ce dispositif transforme les sons environnants en impulsions électriques qui sont délivrées directement aux fibres du nerf auditif, court-circuitant ainsi l'oreille interne défectueuse. En parallèle avec cette réhabilitation, la rééducation du langage par l'orthophoniste est essentielle, de même que des soutiens spécifiques éducatifs, psychologiques et financiers.

● *Traitement de l'infection à CMV*

Des antiviraux efficaces contre le CMV peuvent être administrés en période postnatale, en particulier le ganciclovir (forme systémique) et le valganciclovir (forme orale). Du fait de leurs

effets secondaires notables, en particulier la neutropénie, leur utilisation est jusqu'à maintenant restée réservée aux infections symptomatiques avec atteinte neurologique. L'administration de ganciclovir chez de tels patients préviendrait la détérioration auditive à un an [20]. D'autres études seront nécessaires pour confirmer ce résultat.

PHYSIOPATHOLOGIE DES SURDITES A CMV

1. – Etudes histologiques humaines de rochers de patients infectés par le CMV

Une dizaine d'études histologiques de rochers de patients infectés à CMV ont été publiées. Ces patients n'ont pas tous bénéficié d'explorations auditives, et certains d'entre eux n'étaient sans doute pas sourds. Cela explique probablement que dans certains cas, aucune lésion des voies auditives n'ait été observée. Dans les autres cas, c'est l'oreille interne qui était atteinte, le nerf auditif ne présentant aucune anomalie, ce qui concorde avec le résultat des explorations auditives au cours des surdités à CMV (voir ci-dessus). Les lésions cochléaires observées en microscopie optique, qu'elles soient spécifiques (grandes cellules avec inclusions virales appelées mégaloctes) ou non (œdème, infiltrats inflammatoires) d'une atteinte à CMV, sont relativement éparses et concernent le plus souvent des populations cellulaires non sensorielles (strie vasculaire, membrane de Reissner, scala tympani) [21-26].

La localisation du virus par immunofluorescence montre une diffusion virale beaucoup plus importante que ne le laisseraient supposer les anomalies histologiques, notamment dans les zones sensorielles de la cochlée (organe de Corti) [25, 26]. Une étude [27] a décrit l'aspect tardif d'atteinte cochléaire chez un jeune homme de 14 ans atteint d'infection congénitale à CMV. Par rapport aux cas étudiés plus précocement, les lésions étaient plus diffuses et d'aspect différent: toutes les populations cellulaires, y compris sensorielles, étaient atteintes (atrophie de la strie vasculaire et du ligament spiral, perte des cellules de l'organe de Corti); il n'y avait pas de signes d'inflammation active (œdème, cellules inflammatoires); des foyers de calcifications étaient présents; le volume des compartiments liquidiens d'oreille interne était modifié (compartiment endolymphatique dilaté à la base de la cochlée et partiellement collabé à l'apex).

Le CMV peut persister de façon prolongée dans les liquides de l'oreille interne, ce qui explique la possible détérioration de l'audition sur plusieurs années. Ainsi, la présence de CMV

a été mise en évidence dans des prélèvements de liquide cochléaire chez des enfants décédés d'infection à CMV sans surdité [28], de même que dans des échantillons de périlymphe (liquide d'oreille interne) prélevés au cours d'implantations cochléaires chez des enfants atteints d'une surdité à CMV [29, 30].

2. – Etudes animales

Le modèle animal le plus utilisé pour l'étude de la surdité à CMV est le cochon d'Inde. En effet, il s'agit de la seule espèce chez laquelle une transmission verticale de l'infection à CMV a été observée. De plus, cet animal est souvent utilisé dans les travaux de recherche sur l'oreille interne car sa cochlée est de grande taille et facile d'accès. Le virus inoculé au cochon d'Inde est spécifique d'espèce (Guinea Pig CMV ou GPCMV). Deux voies d'inoculation sont utilisées: la voie sous-cutanée chez les femelles gravides et l'inoculation directe dans l'oreille interne via la fenêtre ronde. L'obtention d'une infection de l'oreille interne (également appelée labyrinthite) par voie transplacentaire étant très aléatoire, c'est la voie d'administration locale qui est habituellement utilisée.

Comme chez l'Homme, la surdité est neurosensorielle et parfois fluctuante, et l'histologie retrouve une atteinte cochléaire avec des lésions spécifiques (mégaloctes) et non spécifiques (infiltrats inflammatoires) modérées et éparées, réparties dans des zones non sensorielles de la cochlée (strie vasculaire, membrane de Reissner, scala tympani, ganglion spiral) et du vestibule [31, 32]. Ces lésions cochléaires modérées où prédomine une inflammation sans cytolysse suggèrent un rôle important de la réaction inflammatoire de l'hôte vis-à-vis du virus dans la genèse de la surdité. Cela est confirmé par deux études expérimentales effectuées chez le cochon d'Inde. Dans la première, l'administration d'un immunosuppresseur, le cyclophosphamide, a permis de mieux conserver l'audition dans un modèle de labyrinthite à CMV [33]. Dans la seconde, la suppression par mutagenèse de la synthèse par le GPCMV d'une cytokine pro-inflammatoire, MIP 1 α , a empêché l'atteinte auditive et diminué les lésions histologiques cochléaires induites par l'administration intracochléaire de ce virus [34]. Enfin, toujours dans le même modèle de labyrinthite à CMV chez le cochon d'Inde, l'injection intrapéritonéale de cidofovir a permis de protéger l'audition et les structures cochléaires [31].

3. – Etudes in vitro

Le CMV, comme le HSV ou l'adénovirus oncogène, est capable d'induire des cassures chromosomiques dans des

régions bien précises. Des cassures chromosomiques sont observées dans les régions 1q21 et 1q42 sur des fibroblastes infectés par le CMV [35, 36]. Ces cassures sont proches de deux gènes de surdité dominants (DFNA49 et DFNA6) et du gène MPZ dont la mutation est associée au syndrome de Charcot-Marie-Tooth de type 1B (neuropathie périphérique comportant une neuropathie auditive). Les mécanismes précis de ces cassures spécifiques et de leurs conséquences sur l'expression des gènes de voisinage sont en cours d'investigation.

CONCLUSION

Les infections maternofoetales à CMV sont responsables de surdités de perception uni- ou bilatérales, de degrés variables, liées à une atteinte de la cochlée. L'infection du vestibule est également fréquente, responsable d'un retard à la marche et de troubles de l'équilibre qui peuvent feindre ou majorer un retard psychomoteur. Les principales avancées dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des surdités à CMV sont les suivantes:

- l'atteinte auditive concerne la cochlée, tandis que le nerf auditif n'est pas touché,
 - les lésions cochléaires sont modérées et consistent essentiellement en un œdème et en un infiltrat inflammatoire épargnant les cellules ciliées sensorielles. Cette inflammation modérée sans cytolysse explique la possibilité d'améliorations auditives spontanées, probablement consécutives à une diminution de la réaction inflammatoire de l'hôte. Le rôle majeur de l'inflammation dans la genèse de la surdité est souligné par l'efficacité de thérapeutiques immunosuppresseives et/ou anti-inflammatoires dans des modèles animaux de labyrinthites à CMV,
 - le virus persiste plusieurs années dans l'oreille interne.
- Ainsi, la surdité peut évoluer de façon prolongée. □

BIBLIOGRAPHIE

1. DAHLE AJ, FOWLER KB, WRIGHT JD *et al.* Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*, 2000; 11: 283-90.
2. WILLIAMSON WD, DEMMLER GJ, PERCY AK *et al.* Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 1992; 90: 862-6.
3. FOWLER KB, MCCOLLISTER FP, DAHLE AJ *et al.* Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 1997; 130: 624-30.
4. FOULON I, NAESSENS A, FOULON W *et al.* A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2008; 153: 84-8.

5. FOWLER KB, BOPANA SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol*, 2006; 35: 226-31.
6. PAPPAS DG. Hearing impairments and vestibular abnormalities among children with subclinical cytomegalovirus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1983; 92: 552-7.
7. HUYGEN PL, ADMIRAAL RJ. Audiovestibular sequelae of congenital cytomegalovirus infection in 3 children presumably representing 3 symptomatically different types of delayed endolymphatic hydrops. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1996; 35: 143-54.
8. ZAGOLSKI O. Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Laryngol Otol*, 2008; 122: 574-9.
9. BARBI M, BINDA S, CAROPPO S, PRIMACHE V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol*, 2006; 35: 206-9.
10. ORNOY A, DIAV-CITRIN O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*, 2006; 21: 399-409.
11. DEMMLER GJ. Infectious Diseases Society of America and Centers for Disease Control. Summary of a workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis*, 1991; 13: 315-29.
12. HICKS T, FOWLER K, RICHARDSON M *et al*. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr*, 1993; 123: 779-82.
13. STAGNO S, PASS RF, CLOUD G *et al*. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*, 1986; 256: 1904-8.
14. FOWLER KB, STAGNO S, PASS RF *et al*. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med*, 1992; 326: 663-7.
15. ROSS SA, FOWLER KB, ASHRITH G *et al*. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*, 2006; 148: 332-6.
16. LAWRENCE RM. Cytomegalovirus in human breast milk: risk to the premature infant. *Breastfeed Med*, 2006; 1: 99-107.
17. VOLLMER B, SEIBOLD-WEIGER K, SCHMITZ-SALUE C *et al*. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*, 2004; 23: 322-7.
18. MOELLER MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics*, 2000; 106: E43.
19. YOSHINAGA-ITANO C. Early intervention after universal neonatal hearing screening: impact on outcomes. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 2003; 9: 252-66.
20. KIMBERLIN DW, LIN CY, SANCHEZ PJ *et al*. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*, 2003; 143: 16-25.
21. MYERS EN, STOOL S. Cytomegalic inclusion disease of the inner ear. *Laryngoscope*, 1968; 78: 1904-15.
22. STAGNO S, REYNOLDS DW, AMOS CS *et al*. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. *Pediatrics*, 1977; 59: 669-78.
23. DAVIS GL. Cytomegalovirus in the inner ear. Case report and electron microscopic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1969; 78: 1179-88.
24. DAVIS GL, SPECTOR GJ, STRAUSS M *et al*. Cytomegalovirus endolabyrinthitis. *Arch Pathol Lab Med*, 1977; 101: 118-21.
25. STRAUSS M. A clinical pathologic study of hearing loss in congenital cytomegalovirus infection. *Laryngoscope*, 1985; 95: 951-62.
26. BACHOR E, SUDHOFF H, LITSCHER R *et al*. The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry and polymerase-chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2000; 55: 215-24.
27. RAREY KE, DAVIS LE. Temporal bone histopathology 14 years after cytomegalic inclusion disease: a case study. *Laryngoscope*, 1993; 103: 904-9.
28. DAVIS LE, RAREY KE, STEWART JA *et al*. Recovery and probable persistence of cytomegalovirus in human inner ear fluid without cochlear damage. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1987; 96: 380-3.
29. SUGIURA S, YOSHIKAWA T, NISHIYAMA Y *et al*. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *J Med Virol*, 2003; 69: 72-5.
30. BAUER PW, PARIZI-ROBINSON M, ROLAND PS *et al*. Cytomegalovirus in the perilymphatic fluid. *Laryngoscope*, 2005; 115: 223-5.
31. WHITE DR, CHOO DI, STROUP G *et al*. The effect of cidofovir on cytomegalovirus-induced hearing loss in a Guinea pig model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 132: 608-15.
32. KATANO H, SATO Y, TSUTSUI Y *et al*. Pathogenesis of cytomegalovirus-associated labyrinthitis in a guinea pig model. *Microbes Infect*, 2007; 9: 183-91.
33. HARRIS JP, FAN JT, KEITHLEY EM. Immunologic responses in experimental cytomegalovirus labyrinthitis. *Am J Otolaryngol*, 1990; 11: 304-8.
34. SCHRAFF SA, SCHLEISS MR, BROWN DK *et al*. Macrophage inflammatory proteins in cytomegalovirus-related inner ear injury. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007; 137: 612-8.
35. NYSTAD M, FAGERHEIM T, BROX V *et al*. Human cytomegalovirus (HCMV) and hearing impairment: infection of fibroblast cells with HCMV induces chromosome breaks at 1q23.3, between loci DFNA7 and DFNA49 – both involved in dominantly inherited, sensorineural, hearing impairment. *Mutat Res*, 2008; 637: 56-65.
36. FORTUNATO EA, DELL'AQUILA ML, SPECTOR DH. Specific chromosome 1 breaks induced by human cytomegalovirus. *PNAS*, 2000; 97: 853-8.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.