

Infection congénitale à CMV : devenir à long terme des formes asymptomatiques à la naissance

J.F. MAGNY

Institut de Puériculture et de Périnatalogie, PARIS.

Selon une enquête récente de l'Institut National de Veille Sanitaire [1], il y aurait en France métropolitaine environ 300 nouveaux cas par an d'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) diagnostiqués dont 72 % seraient asymptomatiques. Cependant, les auteurs de cette enquête estiment que seulement 5 à 20 % des infections sont identifiées pendant la grossesse ou à la naissance (et seulement 50 % des formes symptomatiques). Cela porte le nombre potentiel d'infections congénitales à CMV à une fourchette de 1500 à 6000 cas par an.

Il n'existe pas de réel consensus concernant l'intérêt du dépistage systématique de l'infection à CMV. En 2004, un groupe d'experts réunis pour le compte de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) [2] a considéré que le dépistage systématique du CMV n'était pas justifié, compte tenu, entre autres arguments, de l'insuffisance de données sur les marqueurs pronostiques et sur le devenir des enfants infectés à la naissance.

Depuis 2004, un certain nombre d'études ont été menées, en particulier concernant le devenir des formes asymptomatiques qui représenteraient 75 à 90 % des infections congénitales à CMV. Le but de ce travail est de faire le point sur les données actuelles, et de présenter les résultats d'une étude personnelle de suivi d'une cohorte de nouveau-nés asymptomatiques atteints d'une infection congénitale à CMV.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective concernant les nouveau-nés adressés à la consultation de l'Institut de Puériculture de Paris en raison d'une infection congénitale à CMV documentée.

Ont été inclus dans cette étude les enfants :

- adressés en consultation au cours du premier mois de vie entre septembre 2001 et juin 2007,
- ayant une infection congénitale à CMV documentée par une culture positive dans les urines réalisée au cours de la première semaine de vie,
- ayant un suivi échographique anténatal ne révélant aucune anomalie en dehors d'un éventuel retard de croissance intra-utérin (RCIU),
- ayant un examen clinique néonatal pratiqué par le pédiatre de maternité considéré comme normal et confirmé par l'examen au cours de la consultation.

Les données obstétricales et immédiatement néonatales ont été obtenues à partir des courriers accompagnant l'enfant, si besoin complétés par un appel téléphonique auprès de l'obstétricien ou du pédiatre de maternité ayant adressé l'enfant à la consultation. Au cours de la consultation ont été pratiqués un examen clinique et une échographie transfontanellaire (ETF), toujours réalisés par le même examinateur, ainsi qu'un examen du fond d'œil (F.O.)

Le programme de suivi a comporté :

- un examen clinique pédiatrique régulier centré sur l'étude du développement neurologique,
- une étude de l'audition avec recherche des otoémissions acoustiques au cours du premier mois de vie, étude des potentiels évoqués auditifs entre 4 et 6 mois, puis tests audiométriques adaptés à l'âge à chaque anniversaire jusqu'à l'âge de 6 ans,
- le lieu du suivi (Institut de Puériculture ou pédiatre de ville) a été laissé au choix des parents. Pour les enfants non suivis à l'Institut de Puériculture, les données du devenir ont été obtenues à l'aide d'un questionnaire rempli par le médecin traitant, soit par courrier, soit par contact téléphonique.

RESULTATS

77 enfants répondant aux critères d'inclusion ont été inclus, 16 d'entre eux (20 %) ont été perdus de vue après la première consultation. En conséquence, l'étude concerne 61 enfants.

La séroconversion maternelle en cours de grossesse a été mise en évidence dans la majorité des cas (88 %) grâce au suivi systématique des sérologies. 4 fois (6,7 %) l'existence d'un syndrome grippal maternel a conduit au diagnostic et 2 fois l'existence de signes fœtaux (1 retard de croissance isolé; 1 hydramnios transitoire isolé). La séroconversion maternelle a eu lieu au cours du premier trimestre de grossesse chez 37 % des mères, du 2^e trimestre chez 54 % et du 3^e trimestre chez 9 %. Un RCIU inférieur au 10^e percentile confirmé par les mensurations néonatales a été mis en évidence chez 12 enfants (19 %), dont 3 avec retard symétrique de croissance du périmètre crânien. Par définition (critère d'inclusion) les échographies morphologiques anténatales ont été toutes considérées comme normales. 17 fœtus ont eu tous une IRM anténatale normale, confirmant les résultats des échographies. Une recherche de CMV sur liquide amniotique a été pratiquée chez 21 femmes et s'est révélée positive 17 fois à un terme compris entre 22 et 32 SA. La naissance a eu lieu à terme pour 56 enfants (92 %). Par définition, aucun nouveau-né n'avait de signes cliniques d'infection évolutive à CMV. Alors que les échographies fœtales étaient toutes considérées comme normales, l'échographie cérébrale pratiquée au cours de la consultation postnatale a révélé des anomalies chez 24,6 % des patients (aspect hyperéchogène en chandelier des vaisseaux thalamiques: 11 cas (*fig. 1*); kyste sous-épendymaire: 6 (*fig. 2*); kyste du plexus choroïde: 1; asymétrie ventriculaire: 1). Aucune chorioretinite n'a été mise en évidence chez aucun patient. La recherche d'otoémission acoustique a

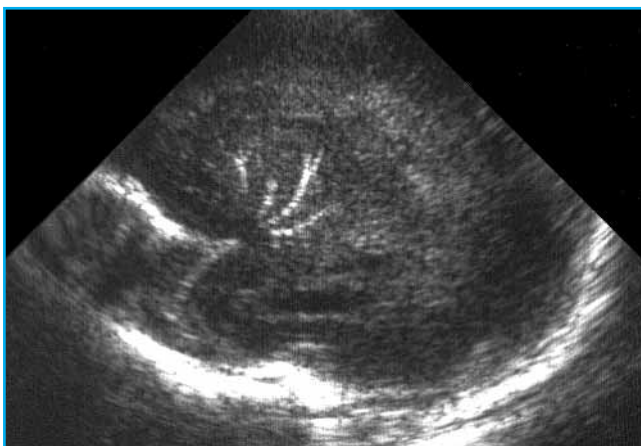


Fig. 1: Hyperéchogénicité "en chandelier" des vaisseaux thalamiques.



Fig. 2: Kyste sous-épendymaire.

été pratiquée entre 0 et 2 mois chez 59 enfants. La réponse a été négative de façon unilatérale chez 1 enfant et bilatérale chez 2 enfants, pour les 57 autres (96,6 %), la réponse est positive pour les 2 oreilles.

La durée médiane du suivi neuro-développemental est de 3 ans (1 à 7 ans). Elle est supérieure ou égale à 3 ans pour 34 enfants et comprise entre 1 et 3 ans pour 27. Aucun enfant n'a de déficit moteur ou intellectuel. Seul un enfant, né à terme, a dû être pris en charge en psychothérapie pour troubles du comportement. L'ensemble de la population (n = 61) a eu une évaluation clinique de l'audition et du développement du langage (*fig. 3*). En ce qui concerne les

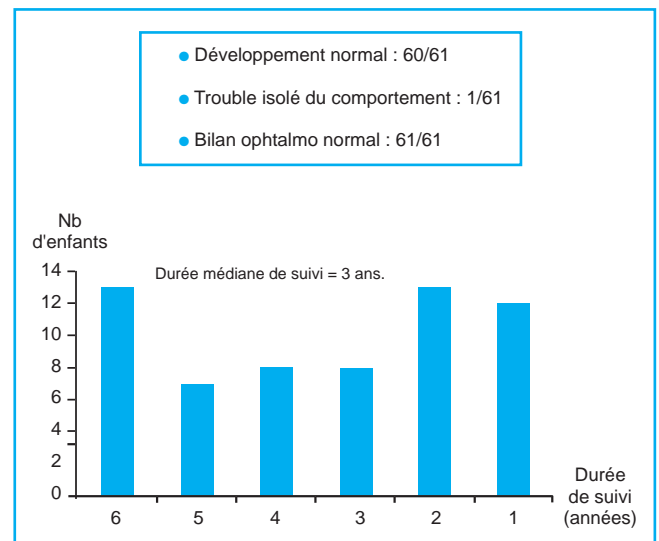


Fig. 3: Devenir neuro-moteur.

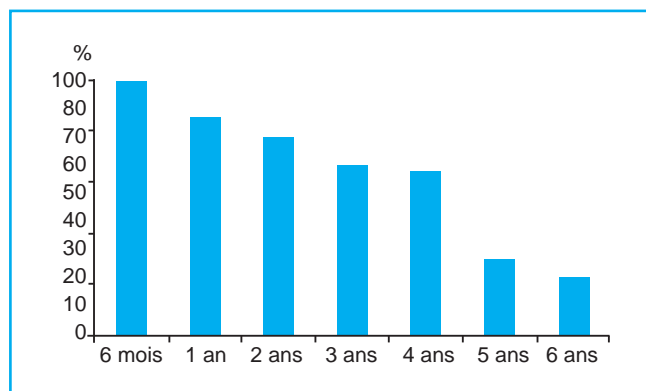


Fig. 4 : Observance de la surveillance audiologique en fonction de l'âge (exemple : 64 % des enfants âgés de 4 ans ou plus ont eu une audiométrie à 4 ans).

tests audiométriques, l'observance à la réalisation de ces tests est exprimée sur la **figure 4**. Près de 80 % des enfants ont un suivi complet à 2 ans, 64 % à 4 ans, mais parmi les 20 enfants âgés de 5 ans ou plus, seulement 6 (30 %) ont eu un suivi complet comportant une audiométrie annuelle jusqu'à leur cinquième anniversaire inclus. Un déficit auditif a été identifié chez 4 enfants/61 (6,5 %) : bilatéral et profond nécessitant un appareillage pour 1 enfant (1,6 %), unilatéral profond (> 70 dB) pour 1, et unilatéral modéré (entre 40 et 70 dB) pour 2 (**tableau I**). Les 2 enfants avec un déficit profond, uni- ou bilatéral, avaient une atteinte néonatale avec des otoémissions absentes en maternité confirmées par des PEA perturbés à l'âge de 4 à 6 mois. Les 2 enfants avec un déficit modéré ont révélé leur déficit à 6 mois et 3 ans respectivement. L'enfant ayant une surdité appareillée avait un RCIU sans atteinte du périmètre crânien, mais avec à l'ETF néonatale des kystes sous-épendymaires et un aspect en chandelier des vaisseaux thalamiques. Les 3 enfants avec un déficit modéré et/ou unilatéral étaient eutrophiques à la naissance avec des ETF normales. Quatre enfants (6,5 %) ont eu des tests auditifs perturbés de manière fluctuante et transitoire entre l'âge de 1 et 4 ans. Ils avaient tous les quatre une otite séreuse confirmée à l'examen otoscopique et par impédancemétrie. Une fois l'otite séreuse guérie, ils ont récupéré une audition normale.

	Age découverte	Age actuel	Type d'atteinte	Progressif	RCIU	ETF
1	nнат	18 m	Sévère bilatérale	-	Asym.	Chandel.+ kyste
2	nнат	5 ans	Sévère unilatérale	-	-	Nle
3	6 mois	2 ans	Modérée unilatérale	-	-	Nle
4	3 ans	6 ans	Modérée unilatérale	+	-	Nle

Tableau I : Audition. atteinte globale 4/61 (6,5 %) ; atteinte sévère appareillée 1/61 (1,6 %).

	Audition normale (n = 57)	Déficit auditif (n = 4)	p
Trimestre de contamination maternelle * :			
1 ^{er} trimestre	21 (37,5 %)	2 (75 %)	0,67
2 ^e trimestre	30 (53,5 %)	1 (25 %)	
3 ^e trimestre	5 (8,9 %)	0	
Age gestationnel de naissance	39 [34-41]	39 [38-41]	0,84
Prématurité	5 (9,1 %)	0	0,63
Sexe (filles/garçons)	29/28	2/2	0,68
Asymptomatique "strict"***	38 (66,6 %)	3 (75 %)	0,44
Anomalies ETF	14 (24,6 %)	1 (25 %)	
RCIU	11 (19,3 %)	1 (25 %)	
RCIU + anomalies ETF	2 (3,5 %)	1 (25 %)	

* 2 données manquantes.
** sans anomalie échographique, ni RCIU.

Tableau II : Caractéristiques d'une population d'enfants atteints d'une infection congénitale à CMV cliniquement asymptomatique selon l'état de la fonction auditive.

Ainsi, sur les 41 enfants ayant une infection congénitale "strictement asymptomatique" (ni signes cliniques, ni RCIU, ni anomalies échographiques cérébrales postnatales), 7,3 % (n = 3) ont développé un déficit auditif (unilatéral pour les 3). Parmi les 12 enfants avec RCIU, 1 (8,3 %) a développé un déficit auditif (sévère bilatéral) ; parmi les 15 enfants avec anomalies échographiques cérébrales, 1 (6,7 %) a développé un déficit (sévère bilatéral) et parmi les 3 enfants ayant l'association RCIU et anomalies échographiques, 1 (33 %) a un déficit sévère bilatéral. Aucun facteur de risque significatif de déficit auditif n'a pu être mis en évidence (trimestre de contamination maternelle, âge gestationnel, sexe, poids et périmètre crânien de naissance, anomalies à l'ETF) (**tableau II**). Sous réserve des petits effectifs, l'existence d'anomalies échogra-

phiques cérébrales n'apparaît pas avoir une bonne Valeur Prédictive Positive de déficit auditif (VPP = 6,7 %) mais une Valeur Prédictive Négative satisfaisante (VPN = 93,5 % – IC 95 % [82-99 %]). L'association RCIU + anomalies échographiques cérébrales a une VPP de 50 % (IC 95 % [1,3-98,7 %]) et une VPN de 95 % (IC 95 % [86-99 %]).

DISCUSSION

Nous avons retrouvé dans notre population d'infection congénitale asymptomatique à CMV un taux de déficit auditif de 6,5 % avec 1,6 % de déficit profond bilatéral nécessitant un appareillage. Les études publiées récemment [3-6] font état de taux comparables (4,7 à 8,1 %) avec 1,8 à 4,9 % de déficit sévère. Seule l'étude de Foulon [7] publiée en 2008 rapporte un taux de 21 % avec un taux de déficit sévère de 8,7 %, mais la population de cette étude comporte un nombre non précisé d'enfants ayant d'autres facteurs de risque de déficit auditif (prématurité, traitement par aminoglycosides, méningite...).

Certaines études [3, 4, 7] mettent en exergue l'existence de déficit auditif d'apparition secondaire dans un délai pouvant atteindre 6 ans, et recommandent en conséquence un suivi prolongé. Cela intéresse un très petit nombre d'enfants représentant 1,3 à 5 % pour l'étude de Foulon (dans notre étude 3,2 % ; n = 2) de la totalité des patients. Cependant, si on rapporte ce nombre d'enfants à révélation tardive au nombre d'enfants avec atteinte auditive, et non pas à celui de la population globale infectée, ces taux deviennent 18 à 25 %.

Fowler [8] note que la quasi-totalité des déficits avec un seuil ≥ 30 dB sont révélés avant l'âge de 3 ans. Dans notre population, 2 enfants ont eu un déficit modéré révélé secondairement l'un à 6 mois, l'autre à 3 ans. Des formes d'évolution progressive sont décrites dans une population allant de 11 à 50 % des déficients auditifs, plaidant pour un suivi régulier et prolongé des enfants ayant une atteinte initiale modérée [3, 4, 7, 8].

Des déficits auditifs d'évolution fluctuante et évoluant pour certains vers une récupération complète sont rapportés à une fréquence variant de 16 à 54 % des déficits. Cette variabilité individuelle du déficit est difficile à comprendre dans le cas de l'atteinte par le CMV. Nous avons observé 4 enfants (6,5 % de la population globale) ayant ce type d'évolution audiométrique. Ils avaient tous les quatre un dysfonctionnement tympanique objectivé par impédancemétrie, lié à une otite séreuse. Nous ne les avons pas comptabilisés dans la population des déficients auditifs, contrairement

à certains autres auteurs [3, 4, 7]. Dans le cas contraire, nous afficherions un taux de 13 % de déficit dont 50 % avec évolution fluctuante.

La définition du caractère "asymptomatique" de l'infection appelle certains commentaires. La majorité des études considère comme "asymptomatique" les situations où l'examen clinique néonatal est indemne de signes patents d'infection (hépatosplénomégalie, pétéchies, ictère, microcéphalie) sans tenir compte ni d'un éventuel RCIU, ni surtout des données de l'échographie cérébrale néonatale, telles que les images en chandelier des vaisseaux thalamiques et des kystes sous-épendymaires. Dans notre étude, le seul enfant ayant un déficit auditif sévère bilatéral nécessitant un appareillage avait des anomalies échographiques de ce type, associées à un RCIU. L'absence d'anomalies échographiques cérébrales apparaît comme un facteur de bon pronostic (VPN de déficit auditif = 94 %).

Ancora [6] retrouve 6,7 % de déficit auditif en cas d'ETF normale, contre 54,5 % en cas d'anomalies échographiques cérébrales dans une population d'enfants cliniquement asymptomatiques. Les anomalies échographiques cérébrales, même minimes, apparaissent ainsi comme des facteurs de risque de déficit auditif.

Certaines études se sont attachées à rechercher des facteurs de risque d'évolution défavorable. En dehors des signes cliniques d'infection évolutive, qui sont très nettement des facteurs de mauvais pronostic, on peut ainsi retrouver dans la littérature comme facteur de risque l'existence d'un RCIU et d'une prématurité associée [9, 10]. Les caractéristiques de l'infection maternelle (primo-infection ou réactivation, terme de grossesse) font l'objet de résultats disparates [10, 11]. L'étude de la charge virale paraît plus intéressante (fig. 5). De nombreuses études récentes [5, 9, 10, 12, 13] ont mis en évidence une différence significative de la charge virale, mesurée au cours du 1^{er} mois de vie, entre les sujets symptomatiques à la naissance et ceux qui sont asymptomatiques. Par ailleurs, des corrélations ont également été retrouvées entre charge virale et apparition de séquelles aussi bien chez les enfants symptomatiques [12, 13] que chez les asymptomatiques [5, 10]. Avec une valeur seuil de 10^3 copies pour 10^5 leucocytes, Lanari [13] détermine une valeur prédictive négative de survenue de déficit auditif de 95 % et une valeur prédictive positive de 53 %. L'équipe de Fowler et Boppa [5] fixe leur valeur seuil à 10^4 copies/mL de sang. Ainsi, la mesure de la charge virale à la naissance pourrait être utile pour déterminer le suivi et la prise en charge de ces enfants [14].

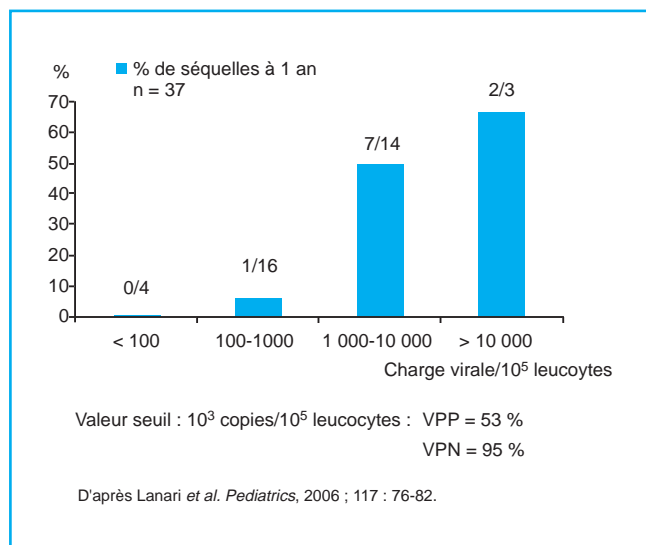


Fig. 5 : Charge virale : facteur pronostique ?

Les recommandations actuelles sont d'exercer pendant 6 ans une surveillance du développement neurologique et de la fonction auditive des enfants avec une infection congénitale à CMV, que celle-ci soit symptomatique ou non. Dans notre expérience, en ce qui concerne les formes asymptomatiques, l'observance de ce programme de suivi est médiocre. Nombre de parents arrêtent le suivi audiométrique au-delà de 4 ans, lorsque l'enfant a développé son langage et qu'ils ont le sentiment d'une audition normale. Ils insistent sur le côté anxiogène de ce dépistage et de sa prise en charge.

L'intérêt du dépistage d'une pathologie asymptomatique ne se justifie que s'il débouche sur une prise en charge améliorant le pronostic. L'intérêt du diagnostic précoce des déficits auditifs sévères, allié à la possibilité de forme retardée et/ou progressive de ces déficits dans le cadre de l'infection à CMV plaident en faveur du dépistage. Cependant, il faut certainement mieux cibler la population à suivre et affiner les modalités de ce suivi. Les enfants sans signe clinique mais avec un RCIU et surtout des anomalies échographiques cérébrales, même minimes, sont certainement à suivre pendant une durée de 5 à 6 ans, ainsi probablement que ceux totalement asymptomatiques ayant une charge virale à la naissance supérieure à 10⁴ copies/mL. Pour les autres, la surveillance peut très probablement être allégée, se limiter à l'âge de 4 ans, sauf si elle révèle avant cet âge un déficit quel qu'il soit.

Pour les plus à risque se pose la question du traitement [15]. Le seul traitement disponible actuellement est le ganciclovir administré par voie intraveineuse pendant 6 semaines. Une seule étude randomisée chez les enfants symptomatiques

avec atteinte du système nerveux central est disponible [16]. Elle conclut à une prévention de la détérioration de la fonction auditive significative chez les enfants traités. Cependant, il faut rappeler qu'il s'agit d'un traitement lourd nécessitant la pose d'un cathéter central pendant 6 semaines, avec les risques propres au cathéter central, et que le produit lui-même entraîne fréquemment des neutropénies nécessitant l'arrêt du traitement. Par ailleurs, le ganciclovir présente une toxicité potentielle sur les gonades démontrée chez l'animal, ainsi qu'une action carcinogénétique. Ainsi, la balance bénéfice-risque chez le sujet asymptomatique, même avec facteur de risque tel qu'une charge virale élevée, ne paraît pas en faveur d'une indication de ce traitement. Le valganciclovir, administrable per os, aurait une meilleure innocuité. Mais il n'a à ce jour fait l'objet que d'une seule étude en relais d'un traitement intraveineux. Des études complémentaires de pharmacocinétique, d'efficacité et d'innocuité sont absolument nécessaires.

CONCLUSION

Les nouveau-nés asymptomatiques infectés par le CMV ont un risque faible de développer un déficit auditif sévère bilatéral nécessitant un appareillage (1,6 %). Les atteintes partielles et unilatérales non handicapantes sont plus fréquentes (5 %). Les troubles du développement neurologique et les atteintes rétinienne sont exceptionnelles. L'existence d'un RCIU, d'une prématurité, d'anomalies échographiques cérébrales même minimes, et d'une charge virale néonatale élevée semble constituer des facteurs de risque d'apparition d'un déficit auditif sévère. La possibilité de formes à révélation tardive et progressive impose chez les enfants porteurs de facteurs de risque une surveillance rigoureuse et prolongée de la fonction auditive. La durée de cette surveillance pourrait probablement être limitée à 3-4 ans. □

BIBLIOGRAPHIE

1. PARENT DU CHATELET I, GRANGEOT-KHEROS L, LESTRAT Y, LEBLOND A, SIX C, LEVY-BRUHL D. Enquête sur les infections materno-fœtales à cytomégalo-virus détectées pendant la grossesse ou à la naissance en France métropolitaine, novembre 2004-janvier 2005. *BEH* thématique 14-15/8 avril 2008 : pp. 124-7.
2. ANAES. Evaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo-virus chez la femme enceinte en France – 2004 (septembre).
3. FOWLER KB, MC COLLISTER FP, DAHLE AJ, BOPANA S, BRITT WJ, PASS RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 1997 ; 130 : 624-30.
4. DAHLE AJ, FOWLER KB, WRIGHT JD, BOPANA SB, BRITT WJ, PASS RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*, 2000 ; 11 : 283-90.

5. BOPANA SB, FOWLER KB, PASS RF, RIVERA LB, BRADFORD RD, LAKEMAN FD, BRITT WJ. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr*, 2005; 146: 817-23.
6. ANCORA G, LANARI M, LAZZAROTTO T, VENTURI V, TRIDAPALLI E, SANDRI F, MENARINI M, FERRETI E, FALDELLA G. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2007; 150: 157-61.
7. FOULON I, NAESSENS A, FOULON W, CASTEELS A, GORDTS F. A 10 years prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*, 2008; 153: 84-8.
8. FOWLER KB, DAHLE AJ, BOPANA SB, PASS RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*, 1999; 135: 60-4.
9. RIVERA LB, BOPANA SB, FOWLER KB, BRITT WJ, STAGNO S, PASS RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*, 2002; 110: 762-7.
10. FOWLER KB, BOPANA SB. Congenital cytomegalovirus infection and hearing deficit. *J Clin Virol*, 2006; 35: 226-31.
11. ROSS SA, FOWLER KB, ASHRITH G, STAGNO S, BRITT WJ, PASS RF, BOPANA SB. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*, 2006; 148: 332-6.
12. BRADFORD RD, CLOUD G, LAKEMAN AD, BOPANA S, KIMBERLIN DW, JACOBS R, DEMMLER G. Detection of cytomegalovirus DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis*, 2005; 15: 227-33.
13. LANARI M, LAZZARETTO T, VENTURI V, PAPA I, GABRIELLI L, GUERRA B, LANDINI MP, FALDELLA G. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics*, 2006; e76-e83.
14. WALTER S, ATKINSON C, SHARLAND M, RICE P, RAGLAN E, EMERY V, GRIFFITHS P. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child*, 2008; 93: F280-5.
15. SCHLEISS MR. Antiviral therapy of congenital cytomegalovirus infection. *Sem Pediatr Infect Dis*, 2005; 16: 50-9.
16. KIMBERLIN DW, LIN CY, SANCHEZ PJ, DEMMLER GJ, DANKNER W, SHELTON M. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the nervous central system: a randomized control trial. *J Pediatr*, 2003; 143: 16-27.

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