

La foetopathie à Cytomégalovirus

NATALIE LOUNDON ET SANDRINE MARLIN

L'évolution des enfants atteints de surdité consécutive à une foetopathie à CMV (Cytomégalovirus) préoccupe les professionnels qui assurent leur prise en charge en raison de problèmes associés à la surdité. En effet, des troubles neurolinguistiques très fréquents ont été mis en évidence depuis que l'implantation cochléaire permet à ces enfants d'accéder plus aisément à une communication orale.

ACFOS a souhaité donner un éclairage sur cette question afin d'informer les professionnels qui sont amenés à rencontrer ces enfants.

L'article de Natalie Loundon et Sandrine Marlin fait le point sur les aspects médicaux de la foetopathie à CMV. Marie-Thérèse Le Normand nous donne ensuite deux exemples d'évolution linguistique à long terme d'enfants implantés cochléaires atteints de ce type de surdité.

Une riche bibliographie permettra aux professionnels d'appréhender la complexité des séquelles sensorielles, neurologiques et linguistiques de cette pathologie particulière.

INTRODUCTION

Dans les pays industrialisés, l'infection à cytomégalovirus est l'une des infections virales congénitales les plus fréquentes. Chez la femme enceinte, elle peut être responsable de pathologie fœtale entraînant dans certains cas des séquelles graves. Celles-ci sont majoritairement cérébrales et sensorielles. Le cytomégalovirus (CMV) est de la famille des Herpès, virus qui a la particularité de pouvoir s'installer à vie dans l'organisme hôte. Des réactivations peuvent survenir mais aussi des ré-infestations par des souches différentes. Le virus peut facilement être détruit par la chaleur, les savons, détergents et désinfectants. La contamination se fait par contact rapproché, par les urines, la salive, le lait maternel et les rapports sexuels. Chez l'adulte et le grand enfant en bonne santé, le virus devient très rapidement quiescent. Chez le nourrisson infecté en anténatal, l'excrétion urinaire perdure plusieurs années, ce qui est un facteur majeur de dissémination du virus [1].

ÉPIDÉMIOLOGIE

En France 40 % à 95 % des femmes sont séropositives à CMV, c'est-à-dire qu'elles ont déjà été contaminées avant la grossesse. Cette proportion augmente avec l'âge, est plus élevée chez les femmes en contact avec des jeunes enfants et est inversement proportionnelle au statut socio-économique [2].

Seulement 5 % des primo-infections postnatales sont symptomatiques chez l'enfant ou l'adulte non immunodéprimé. Sachant que la symptomatologie de l'infection à CMV chez l'adulte n'est pas spécifique et passe souvent inaperçue, l'atteinte maternelle durant la grossesse est exceptionnellement repérable cliniquement.

Le taux de transmission au fœtus dépend du statut immunitaire de la mère. Le risque de voir une atteinte sévère

du nourrisson est plus élevé en cas de primo-infection maternelle, mais en cas de réactivation ou de ré-infestations à CMV, les anticorps maternels ne préviennent pas complètement la transmission virale au fœtus. La transmission au fœtus et à l'enfant se fait au travers du placenta.

L'incidence de primo-infection maternelle à CMV pendant la grossesse est de 1 % à 4 % [3] et le taux de transmission mère-fœtus est alors de 30 % à 47 %.

L'incidence de réactivation d'une infection ancienne à CMV est de 10 % à 30 % des grossesses et le taux de d'infection fœtale est alors de 1 % à 3 % [1].

Le CMV a un tropisme particulier pour le système nerveux entraînant des atteintes plus ou moins sévères selon la date de l'infection en anténatal. Si l'infection du fœtus survient durant le premier trimestre de la grossesse, les lésions cérébrales retrouvées seront plus fréquemment des anomalies de structuration. Si l'infection survient ultérieurement il s'agira plutôt de lésions de type inflammatoire.

Quatre-vingt-dix pour cent des nourrissons infectés en anténatal sont asymptomatiques à la naissance [3, 4, 5]. Les séquelles sensorielles (auditives ou visuelles) peuvent apparaître des mois ou des années après la naissance. Leurs fréquence et gravité sont mal documentées, en particulier pour celles apparaissant tardivement.

DIAGNOSTIC

Les éléments d'observation cliniques permettent parfois de suspecter le diagnostic d'infection materno-fœtale à CMV sans suffire pour l'affirmer. Pour faire un diagnostic de certitude d'infection anténatale à CMV, plusieurs méthodes sont possibles, mais chacune présente des limites.

On peut rechercher le virus dans le liquide amniotique

(prélevé par amniocentèse), ou après la naissance dans les urines ou dans le sang du nourrisson avant le 21^{ème} jour de vie [6]. Après cette période, le diagnostic d'infection anténatale ne peut plus être affirmé. En effet, si la virémie est transitoire, la virurie du nouveau-né infecté reste au contraire positive plusieurs années, parfois même plus de 10 ans après la primo-infection. La présence de virus dans les urines après les premières semaines de vie ne permet donc pas de dater l'infection.

Le dosage des immunoglobulines (Ig) spécifiques anti CMV du nourrisson peut aussi être intéressant. Quand il existe des Ig M isolées, il s'agit d'une primo-infection récente. Quand on retrouve des Ig G, la séroconversion est plus ancienne. Les Ig G retrouvées isolément en post-natal ne permettent pas de différencier une infection ante et postnatale. Le diagnostic a posteriori est donc le plus souvent impossible à affirmer car après quelques semaines de vie les Ig M spécifiques anti CMV ont disparu, remplacées par les Ig G.

Il est également possible d'utiliser une méthode d'amplification de l'ADN du virus (PCR) à sa recherche sur du matériel sanguin du nourrisson prélevé en période néonatale et conservé (sang du cordon ou carte de Guthrie*) [7]. Cette méthode permet donc de certifier le statut viral du nouveau-né a posteriori. Cependant, en France, en l'absence de notification spécifique, ce matériel est le plus souvent détruit après 18 mois.

SYMPTOMATOLOGIE DU NOUVEAU NÉ ET DU NOURRISSON

Manifestations néonatales

L'atteinte sévère n'est symptomatique à la naissance que chez 10 % à 15 % des fœtus infectés. Dans ces cas, il existe une atteinte de plusieurs organes, et en particulier des atteintes neurologiques et sensorielles. Cette atteinte sévère est cause de décès dans 30 % des cas.

Les signes pouvant être présents à la naissance sont résumés dans le tableau 1 avec leurs fréquences relatives. Parmi les nourrissons symptomatiques à la naissance, 40 % à 60 % auront des séquelles à long terme [8]. Mais parmi les nourrissons asymptomatiques à la naissance certains auront aussi des séquelles neurologiques ultérieurement.

Que l'enfant soit symptomatique initialement ou pas, des anomalies peuvent apparaître ultérieurement (notamment sensorielles et cérébrales). Le risque de séquelles est d'autant plus élevé que la date de l'infection du fœtus est survenue précocement durant la grossesse [4].

Signes cliniques et biologiques, avec la fréquence relative des infections congénitale à CMV [9]:

♦ RCIU (retard de croissance intra utérin)	47 %
♦ Pétéchies (tâches cutanées, couleur rubis)	54 %
♦ Ictère	38 %
♦ Hépto splénomégalie (Gros foie/rate)	40 %
♦ Pneumonie	8 %
♦ Microcéphalie	36 %
♦ Convulsions	11 %
♦ Calcifications intracrâniennes	37 %
♦ Au moins 1 anomalie neurologique	68 %
♦ Choriorétinite (atteinte ophtalmologique)	11 %
♦ Thrombopénie (<75 G/l)	
(chute des plaquettes)	48 %
♦ ALAT >100UI/l (enzyme hépatique)	23 %
♦ Hyperbilirubinémie directe >30mg/l (fonction biliaire augmentée)	36 %
♦ Hémolyse (Anémie...)	11 %

ATTEINTES SECONDAIRES

Atteintes secondaires sensorielles

Surdité

La surdité est la complication isolée la plus fréquente retrouvée dans les foetopathies à CMV. Il s'agit d'une surdité de perception, uni ou bilatérale, légère à profonde.

Parmi les enfants symptomatiques sa survenue est de 30 % à 50 % des cas et de 15 % à 25 % des cas dans les formes asymptomatiques [3, 5, 10]. Cependant, la fréquence de la surdité dans la population d'enfants asymptomatiques est sans doute sous-estimée en raison du défaut diagnostic initial [11]. La foetopathie à CMV est certainement responsable d'une certaine partie des cas de surdité de "cause inconnue" [12].

L'importance de la surdité est fonction de la date de l'infection et de l'importance de la charge virale [13, 14]. Elle est plus sévère lorsque l'infection a lieu dans le premier trimestre de la grossesse (24 % au premier trimestre versus 2 % plus tard) [4]. Elle apparaît et/ou s'aggrave dans les 6 premières années de vie dans 11 % à 40 % des cas [5, 15]. On estime qu'un programme de dépistage néonatal dépisterait moins de 50 % des surdités causées par une infection prénatale à CMV [16].

Aréflexie vestibulaire

L'atteinte vestibulaire est souvent bilatérale et profonde. Elle peut être isolée, mais est le plus souvent associée à une surdité. Cette aréflexie se traduit notamment par des retards de développement moteur (tenue de tête tardive, retard à la marche) et une hypotonie, qui peuvent être très importants [17].

Atteintes visuelles

Les atteintes visuelles se traduisent par une baisse d'acuité visuelle et un strabisme. Elles sont d'autant plus sévères que l'enfant a été symptomatique à la naissance [18, 19, 20]. Le déficit visuel peut être modéré à sévère

par atrophie du nerf optique, cicatrices rétinienne ou cécité corticale (nerveuse centrale). L'atteinte est en général bilatérale et sévère et touche jusqu'à de 15 % à 30 % des enfants symptomatiques. L'atteinte peut se développer dans environ 7 % des cas parmi les enfants asymptomatiques [10, 18, 20].

Atteintes secondaires neurologiques

Elles sont présentes chez 10 % à 20 % de tous les nourrissons atteints [3, 8, 21, 22]. Elles sont fréquentes chez les enfants symptomatiques à la naissance (60 % des cas) et plus rares chez les enfants asymptomatiques (6,5 %)[8].

Les atteintes peuvent être multiples particulièrement chez les enfants ayant été symptomatiques à la naissance. Elles sont souvent intriquées.

La microcéphalie (petit périmètre crânien persistant) est un signe de gravité de l'atteinte neurologique centrale. Le pronostic cognitif est lié au développement du périmètre crânien et à l'importance des lésions visibles en neuro-imagerie. En cas de retard cognitif sévère (QI<50), les scanners/IRM cérébraux sont pathologiques dans 50 % des cas [23, 24, 25].

Les anomalies neuro-radiologiques sévères sont observées dans 55 % des cas d'enfants symptomatiques. Les aspects peuvent être très variable et sont non spécifiques. Lorsque l'atteinte est sévère on retrouve des signes de dilatation ventriculaire, d'asymétrie cérébrale, de diminution des circonvolutions... [26]. A minima, on peut aussi observer des calcifications et petites anomalies de la substance blanche. Celles-ci sont fréquentes et peuvent être isolées. On les décrit dans 70 % des cas [22, 25] ; elles peuvent être associées à des difficultés d'apprentissages.

Des convulsions peuvent être présentes et parfois localisées à une zone cérébrale.

La présence d'un trouble moteur (hémiplégie, retard des acquisitions sans rapport avec une atteinte vestibulaire...) est d'un mauvais pronostic cognitif.

Des troubles du comportement pouvant aller jusqu'à l'autisme peuvent être retrouvés dans les cas les plus sévères.

PRISE EN CHARGE

Traitement et prévention

◆ Certains agents antiviraux sont utilisés chez les patients immunodéprimés (inhibiteurs de la polymérase). Cependant ces traitements sont connus comme étant tératogènes chez l'animal et ne sont donc pas utilisables

chez la femme enceinte. Par contre, leur utilisation est discutée chez le nouveau-né infecté [27, 28].

◆ L'administration intraveineuse d'immunoglobulines humaines chez la femme enceinte primo-infectée pourrait protéger le fœtus, mais études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier leur efficacité [29, 30].

◆ Les vaccins vivants atténués ne sont pas utilisables chez la femme enceinte mais pourraient être utilisés avant la grossesse. Ils devraient cependant être répétés pour être plus efficaces. Certains vaccins protéiques sont en cours de développement [31].

◆ Les règles d'hygiène adulte/enfant (si contact avec un enfant de moins de 3 ans), peuvent limiter le risque de contamination ou de ré-infestation pendant la grossesse [2] :

- Lavages des mains fréquents, couverts et affaires de toilette personnels,
- Port de gants pour changer/moucher enfant,
- Ne pas goûter les biberons et tétines,
- Pas de baiser sur la bouche de l'enfant.

Intérêt du dépistage anténatal

Actuellement en France aucun dépistage systématique des séroconversions n'est préconisé chez les femmes enceintes. Cette absence de dépistage systématique vient de l'absence de moyen de pronostic de certitude lors d'une infection materno-fœtale à CMV et à l'absence de traitement anténatal.

En l'absence de traitement préventif ou curatif de l'infection à CMV au cours de la grossesse, lors d'un diagnostic d'infection materno-fœtale, une surveillance échographique éventuellement complétée par une IRM cérébrale fœtale sera effectuée à la recherche d'éventuelles anomalies cérébrales. Si celles-ci sont sévères, une interruption thérapeutique de grossesse pourra être proposée [2, 25, 32].

L'intérêt du dépistage anténatal systématique de l'infection à CMV résiderait dans la possibilité d'un suivi axé sur l'audition et le développement moteur. Le suivi des enfants asymptomatiques, qui représenterait 11 % des nourrissons infectés [33], permettrait notamment de dépister précocement une atteinte auditive. ❖

**Guthrie : carte buvard sur laquelle sont recueillies quelques gouttes de sang du nouveau-né de 2 jours pour le dépistage des maladies génétiques fréquentes ou graves et viables.*

Dr Natalie LOUNDON

Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale

Dr Sandrine MARLIN

Service de Génétique

Hôpital d'Enfants Armand Trousseau

26 avenue du Dr Arnold Netter, 75571 Paris cedex 12

Tél. 01 44 73 54 17 / Fax. 01 44 73 61 08