



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Devenir et prise en charge du nouveau-né infecté par le cytomégalovirus[☆]

Outcome and management of cytomegalovirus-infected newborns

J.-F. Magny*, M. Nicloux

Service de pédiatrie et réanimation néonatales, CHU Necker enfants-malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

Reçu le 4 juin 2019 ; accepté le 14 octobre 2019

Disponible sur Internet le 9 décembre 2019

MOTS CLÉS

Cytomegalovirus ;
Surdité ;
Maladies
vestibulaires ;
Dépistage obligatoire

KEYWORDS

Cytomegalovirus;
Hearfness;
Vestibular diseases;
Mandatory testing

Résumé L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est diagnostiquée soit pendant la vie fœtale sur des signes d'appel échographiques ou sur la notion d'une primo infection maternelle, soit devant une symptomatologie néonatale évocatrice. Les facteurs prédictifs de séquelles neurosensorielles sont l'âge gestationnel de la contamination fœtale, la présence de signes cliniques néonataux et les données de l'imagerie cérébrale ante et néonatale. Les séquelles neurosensorielles concernent 60 % des nouveau-nés symptomatiques et 15 % des asymptomatiques. Il s'agit, par ordre de fréquence, de déficit auditif, troubles vestibulaires, infirmité motrice, déficit visuel, déficit cognitif, troubles du comportement. La possibilité d'apparition secondaire d'un déficit auditif justifie la surveillance systématique des nouveau-nés infectés jusqu'à l'âge de 4 à 7 ans. Beaucoup d'inconnues persistent sur les indications et le bénéfice attendu du traitement antiviral par (val)ganciclovir.

© 2019 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is diagnosed either antenatally on echographic presenting symptoms or on the background of primary infection in the mother, or in front of a suggestive neonatal symptomatology. Predictive factors for neurosensory sequelae include gestational age of fetal infection, whether neonatal clinical signs are present or not, and data from antenatal and neonatal brain imaging. Neurosensory sequelae occur in 60% of symptomatic and 15% of asymptomatic newborns. These include, in order of frequency, hearing impairment,

[☆] Séance du 1^{er} octobre 2019.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jean-francois.magny@aphp.fr (J.-F. Magny), muriel.nicloux@aphp.fr (M. Nicloux).

vestibular disorders, visual impairment, cerebral palsy, cognitive impairment and autism spectrum disorders. The possibility of delayed onset hearing loss warrants prolonged monitoring of the children up to the age of 4 to 6 years. Many unknowns persist on the indications and expected benefit of antiviral treatment with Ganciclovir.

© 2019 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'infection congénitale à cytomégalo­virus (cCMV) est la principale cause non génétique de déficit auditif chez l'enfant [1–3]. Elle est aussi la principale cause infectieuse congénitale de déficit neurodéveloppemental.

La prévalence de la cCMV est estimée entre 0,2 et 2 % des naissances selon les populations. Elle est, en moyenne, de 0,5 % en Europe [4–6].

L'infection fœtale peut survenir soit au cours d'une primo infection maternelle, soit à l'occasion d'une infection dite « secondaire » par réactivation du virus chez une femme préalablement infectée ou du fait d'une infection maternelle à un sérotype différent. La transmission materno-fœtale est de l'ordre de 30 % en cas de primo infection et de 3 % en cas d'infection secondaire. Le risque de séquelles neurosensorielles semble équivalent dans les deux groupes d'enfants [6–9].

Environ 90 % des nouveau-nés atteints de cCMV sont cliniquement asymptomatiques à la naissance et, parmi eux, le risque de séquelles neurosensorielles est estimé entre 5 et 15 % [5,6]. La fréquence des séquelles chez les nouveau-nés symptomatiques approche les 60 % [2].

En France, le dépistage de la cCMV est ciblé, selon la présence de signes cliniques maternels, de signes échographiques fœtaux, et/ou de signes cliniques présents à la naissance [10,11]. Dans un rapport de décembre 2018, le Haut Conseil de la santé publique ne préconise pas le dépistage systématique du CMV chez la femme enceinte ni chez le nouveau-né, en raison de l'absence de traitement anténatal efficace et de l'absence de marqueurs pronostiques fiables. Le Haut Conseil de la santé publique recommande seulement de « diffuser largement les informations portant sur les mesures d'hygiène à observer chez les femmes enceintes séronégatives, ainsi que de renforcer le repérage néonatal du virus en cas de test auditif douteux lors du dépistage néonatal systématique de la surdité ».

Diagnostic néonatal des infections congénitales à cytomégalo­virus

Trois situations peuvent se présenter au pédiatre au cours de la période néonatale :

- un diagnostic anténatal de cCMV a été fait par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sur liquide amniotique indiquée en

raison d'une primo infection maternelle et/ou de signes échographiques fœtaux évocateurs ;

- une cCMV est suspectée en raison d'une notion de primo infection maternelle, mais l'amniocentèse n'a pas été réalisée ;
- une cCMV est suspectée devant des signes cliniques découverts à la naissance, en l'absence de diagnostic anténatal.

La responsabilité du CMV doit être recherchée en cas d'ictère précoce en particulier à bilirubine mixte, hépato-splénomé­galie, purpura, pneumopathie atypique, microcéphalie, hypotrophie et bien sûr en cas de déficit auditif uni- ou bi-latéral révélé par le test de dépistage néonatal obligatoire.

Le dépistage auditif néonatal généralisé, pratiqué dans la majorité des pays développés, ne permet de détecter que les nouveau-nés infectés ayant un déficit auditif présent à la naissance. Dans une large étude multicentrique, Fowler et al. ont montré que la recherche ciblée du CMV chez les enfants présentant un trouble auditif dans la petite enfance, ne dépistait que 57 % des cCMV [12].

La confirmation post-natale de la cCMV repose sur la mise en évidence du virus par PCR dans la salive ou dans les urines. Le prélèvement doit être réalisé au plus tard dans les 3 premières semaines de vie [13] afin de distinguer une infection congénitale d'une infection post-natale. En cas de diagnostic tardif, il est possible d'avoir recours à la recherche du CMV par PCR sur sang séché du carton de Guthrie. Cet examen, hors nomenclature, n'est pratiqué que par les laboratoires de référence. En France, les cartons de Guthrie sont conservés entre six mois et trois ans suivant les centres régionaux de dépistage. Cette technique a une sensibilité de 96 % et une spécificité de 99 % [14].

Un complément de bilan doit être réalisé chez les enfants dont le diagnostic de cCMV est confirmé :

- examen clinique complet : mensurations (poids, taille et périmètre crânien), recherche d'un ictère, de pétéchies, d'une hépato-splénomé­galie, d'une anomalie à l'examen neurologique ;
- bilan sanguin : numération formule sanguine/plaquettes (recherche de thrombopénie, neutropénie, anémie) ; bilan hépatique (transaminases, bilirubine totale et conjuguée) ; charge virale sanguine ;
- tests auditifs : soit « Oto Emissions Acoustiques » (OEA) soit « Potentiels Evoqués Auditifs automatisés » (PEAa). En cas de trouble auditif dépisté, une consultation ORL

rapide est organisée pour confirmer et caractériser la surdité ;

- **fond d'œil** à la recherche de signes de chorio-rétinite ou d'une atrophie optique ;
- **échographie trans-fontanellaire (ETF)** recherchant des **kystes sous-épendymaires**, une **hyper-échogénicité des vaisseaux thalamiques** dits « en chandelier », une **dilatation ou une asymétrie du système ventriculaire**, des **calcifications**, des anomalies de la **substance blanche**, du **corps calleux**, de la **fosse postérieure** ;
- le bilan peut être complété par une **IRM cérébrale sans injection** de produit de contraste en cas d'anomalies cérébrales dépistées par les échographies anté- ou post-natale et/ou de signes cliniques neurologiques. Une IRM permettra de préciser d'éventuelles anomalies de la substance blanche ou de la gyration corticale. **L'IRM ne détecte pas les calcifications cérébrales.**

Devenir des enfants ayant une infection congénitale à CMV

Critique des définitions du caractère symptomatique ou asymptomatique des cCMV

Dans la majorité des publications, les critères de Fowler sont utilisés pour définir le caractère symptomatique ou asymptomatique des cCMV. Ces critères s'attachent exclusivement à un examen clinique néonatal normal en dehors du petit poids de naissance ou de toute anomalie biologique ou échographique [15]. **Le petit poids peut être la conséquence de la seule atteinte placentaire par le CMV et, dans ce cas ne semble pas être un facteur de risque de séquelles [2,16,17] d'où la classification de ces enfants comme asymptomatique.**

Cependant, certaines études classent les enfants ayant un petit poids de naissance isolé comme symptomatiques. La proportion d'enfants symptomatiques ou non, le taux de séquelles et les facteurs de risque de séquelles sont alors différents d'une étude à l'autre selon la définition adoptée.

Plusieurs études plus récentes, et notamment l'étude des facteurs prédictifs de séquelles chez les enfants ayant une cCMV, menée à l'institut de puériculture de Paris puis à l'hôpital Necker, montrent que les anomalies de l'imagerie cérébrale (ETF, IRM), les anomalies biométriques et celles du bilan biologique sanguin sont des facteurs de risques de séquelles à deux ans, indépendamment de la présence ou non d'anomalies de l'examen clinique à la naissance et doivent être prises en compte [18,19].

Une définition plus large du caractère symptomatique des cCMV est proposée : anomalies à l'examen clinique, déficit auditif uni- ou bi-latéral, thrombopénie, hépatite biologique, anomalies à l'ETF, anomalie au fond d'œil [6]. La proportion des enfants dits « symptomatiques » répondant à cette définition est alors augmentée (82 % dans l'étude menée à l'hôpital Necker) [18].

Devenir des cCMV selon le caractère symptomatique ou asymptomatique

La majorité des études se réfèrent aux **critères de Fowler** pour définir le caractère asymptomatique des cCMV. Parmi les formes dites « symptomatiques » à la naissance (10 % selon les critères de Fowler), la fréquence des enfants qui présenteront des séquelles permanentes varie de 17 à 60 % selon les études et les définitions [2,20,21]. **Par ordre de fréquence**, viennent en premier lieu les **séquelles auditives**, puis les **troubles cognitifs (QI < 70)**, la **choriorétinite**, et enfin la **paralyse cérébrale** [2,22,23].

Les troubles de l'audition

La cCMV est la deuxième cause de surdité à l'âge pédiatrique responsable de séquelles définitives, derrière les causes génétiques. Morton et al. estiment que 21 % des surdités néonatales et 25 % des surdités à 4 ans, aux États-Unis, sont dues au CMV [1].

Le mécanisme des troubles auditifs fait principalement appel à un dysfonctionnement cochléaire au niveau de l'oreille interne.

Les enfants cliniquement asymptomatiques à la naissance ont un meilleur pronostic auditif et neurologique à long terme que les enfants symptomatiques. Dix à quinze pour cent des nouveau-nés asymptomatiques ont ou développeront des troubles auditifs (versus 0,1 à 0,4 % dans la population générale) [2,3,17,21,24], alors que 40 à 60 % des enfants symptomatiques ont des séquelles auditives [25].

L'importance du déficit auditif est très variable allant du déficit partiel unilatéral sans conséquence sur l'audition globale et sur le développement à la cophose bilatérale nécessitant une prise en charge spécialisée à long terme. Les atteintes unilatérales sont fréquentes, en particulier dans les formes cliniques asymptomatiques. Dans la cohorte suivie à l'hôpital Necker ($n=152$), 14 % des nouveau-nés asymptomatiques ont un déficit auditif à 2 ans, mais seulement 4 % ont un déficit sévère bilatéral [18].

Le déficit auditif peut être présent à la naissance ou être d'apparition retardée. Les formes retardées représentent jusqu'à 50 % de l'ensemble des troubles auditifs liés au CMV, et apparaissent dans les premières années de vie [23]. Dans les formes asymptomatiques, la surdité apparaît en moyenne 11 mois plus tard que dans les formes symptomatiques (à un âge moyen de 44 mois). **Le suivi auditif doit au moins être réalisé jusqu'à 4-7 ans.**

D'autres études font état de troubles de l'audition fluctuants, concernant 30 à 50 % des enfants. La majorité de ces études ne précisent pas l'état des tympans de ces enfants, or les enfants entre 1 et 5 ans ont fréquemment des otites séreuses responsables de perturbations des tests auditifs fluctuant au gré de l'évolution de l'otite séreuse.

L'immunité maternelle préalable à la grossesse contre le CMV ne confère pas de protection contre l'atteinte fœtale ni contre les complications de cette atteinte. Un taux de surdité de 11 à 15 %, dont 25 à 30 % de formes bilatérales sévères est rapporté par certains auteurs chez des enfants infectés nés de mères ayant des IgG antiCMV avant la grossesse [7,9]. En Asie, en Amérique du Sud et en Afrique, la population a une forte séroprévalence du virus, et la

majorité des enfants infectés naissent de mères considérées comme préalablement immunisées.

Les troubles vestibulaires

L'atteinte de l'oreille interne ne concerne pas exclusivement l'appareil cochléaire. La fonction vestibulaire peut également être perturbée de façon associée ou isolée à l'atteinte de la fonction auditive. L'aréflexie vestibulaire peut être uni- ou bi-latérale, partielle ou totale. Les formes sévères sont responsables de troubles du développement avec un retard des acquisitions motrices : **tenue de tête**, tenue assise et surtout marche sans appui. Elles nécessitent une prise en charge en psychomotricité qui permet dans la très grande majorité des cas, l'acquisition de la marche autonome parfois retardée jusqu'à l'âge de 3 ans.

L'atteinte vestibulaire, comme l'atteinte auditive, peut être progressive avec le temps. Une relation significative existe entre la surdité et le trouble vestibulaire [26,27].

La majorité des équipes françaises ne pratiquent un bilan vestibulaire vers l'âge de 1 an qu'en cas de retard des acquisitions motrices et/ou en cas de surdité sévère > 70 dB.

Zagolski estime que les troubles vestibulaires sont probablement sous-estimés et que leur prévalence pourrait être supérieure à celle de la surdité. Selon les auteurs, les tests vestibulaires devraient être systématiques dans le bilan ORL des enfants avec cCMV [28].

Les troubles neurologiques

Les troubles neurologiques concernent les fonctions **motrices, cognitives, relationnelles et comportementales** à des degrés divers et diversement associées ou isolées selon l'importance et l'étendue de l'atteinte du système nerveux central.

Dans une revue de 15 études, Dollard et al. rapportent un taux moyen de séquelles neurologiques de 58 % chez les enfants symptomatiques à la naissance et de 13,5 % chez les asymptomatiques [2]. Résultats proches de ceux observés dans une étude suédoise de 2013 avec 42 % de séquelles chez les symptomatiques et 14 % chez les asymptomatiques [6]. Les atteintes neurologiques modérées et sévères ont toutes été identifiées dans la première année de vie.

En 2017, Lopez et al. rapportent que le développement d'enfants avec une cCMV asymptomatiques, avec ou sans atteinte auditive, est le même que celui des enfants non infectés, en termes d'intelligence verbale et non verbale, de performances en mathématiques et en lecture, et de richesse du lexique d'expression. Seul le vocabulaire passif est significativement moins riche chez les enfants avec atteinte auditive bilatérale [29]. D'autres études retrouvent des résultats superposables [30].

Les troubles du spectre autistique

Les troubles autistiques sont de diagnostic difficile et de causes multiples.

L'association entre cCMV et troubles autistiques est suspectée depuis les années 1980 [31]. Le rôle du CMV dans la survenue de troubles autistiques reste toutefois à préciser.

Dans une étude italienne récente, Gentile et al. ont observé que la prévalence de la cCMV était de 5,3 % parmi les enfants avec troubles autistiques et de 0 % parmi les contrôles, mais cette différence n'était pas significative

($p=0,212$), possiblement en raison de petits effectifs. Toutefois, la cCMV était 10 fois plus fréquente parmi les enfants avec troubles autistiques que dans le reste de la population italienne à la naissance [32].

Dans une méta analyse de 2018, Maeyama et al. retrouvent une forte proportion de cCMV parmi les enfants avec des troubles autistiques, en comparaison avec le groupe contrôle d'enfants sains (OR = 11,3), mais les auteurs soulignent le fait que les conclusions de ces études sont limitées par de très petits effectifs [33].

L'atteinte de la fonction visuelle

La chorioretinite est l'anomalie oculaire la plus fréquente.

Atrophie du nerf optique et atteinte du cortex visuel sont possibles dans les formes sévères avec atteinte du système nerveux central.

En 2018, Capretti et al. [34] ont décrit, dans une population de 48 enfants avec une cCMV symptomatique, **39 % de séquelles visuelles diagnostiquées en période néonatale, essentiellement des cicatrices rétinienne**s. Vingt-deux pour cent ont développé par la suite des troubles visuels. Cette évolution était significativement associée à la présence de **lésions du système nerveux central** ($p < 0,001$). En revanche, **aucun des enfants asymptomatiques n'avait de lésion ophtalmologique ni de trouble visuel** ($p = 0,01$).

Facteurs prédictifs de survenue de séquelles neurosensorielles

Facteurs anténatals

L'âge gestationnel de survenue de l'infection maternelle et du passage transplacentaire semble être un facteur pronostique important. Une infection du **premier trimestre** est significativement plus fréquemment responsable de cCMV plus sévères et de séquelles neurologiques, que des infections fœtales des **second et troisième trimestre pour lesquelles le risque serait faible, voire nul** [35–37].

La fréquence des cCMV symptomatiques à la naissance et leur pronostic auditif ou neurologique ne sont pas significativement différents entre les enfants issus de mères ayant présenté une primo infection à CMV, une réactivation virale ou une infection par un autre sérotype viral [6–9].

Benoist et al. ont mis en évidence une corrélation entre la présence d'une **thrombocytopénie fœtale** [OR = 1,25] ou **d'une charge virale élevée dans le liquide amniotique et la survenue de formes symptomatiques à la naissance** [38].

Les données de l'imagerie cérébrale anténatale sont un élément déterminant du pronostic neurosensoriel.

Un suivi échographique cérébral fœtal normal semble associé à un bon pronostic auditif et neurologique [39].

Pour Benoist et al., échographie et IRM sont complémentaires dans l'évaluation du risque neurologique lié à une cCMV. Leur association améliore la valeur prédictive positive pour le diagnostic d'anomalies cérébrales [40].

Leruez-Ville et al. proposent un faisceau d'arguments anténatals pour prédire le caractère symptomatique de la cCMV (imagerie, charge virale dans le liquide amniotique et dosage des plaquettes dans le sang fœtal) [41].

Facteurs post-nataux

Les éléments cliniques sont les plus prédictifs de séquelles à long terme. Stagno et al. rapportent un taux de surdité, chorioretinite et troubles cognitifs respectivement de 58 %, 20 % et 55 % chez les enfants symptomatiques, versus des taux de 7,4 %, 2,5 % et 3,7 % chez les enfants asymptomatiques [42]. Dans une étude de 2002 portant sur 190 enfants symptomatiques, Rivera et al. décrivent le retard de croissance intra-utérin, la présence de pétéchies, l'hépatosplénomégalie, l'hépatite, la thrombopénie et les calcifications intracérébrales comme significativement associés à l'apparition d'une surdité en analyse univariée. En analyse multivariée, seuls le RCIU et les pétéchies sont des facteurs de risque indépendants de survenue de surdité dans cette étude [19].

Dans la population suivie à l'hôpital Necker, les anomalies de l'examen clinique néonatal dont l'hypotrophie et certaines anomalies de l'imagerie cérébrale apparaissent comme étant liés à la survenue de séquelles neurosensoriels [18].

La charge virale sanguine néonatale est significativement plus élevée chez les enfants symptomatiques à la naissance comparée à celle chez les asymptomatiques.

Chez les asymptomatiques la charge virale n'apparaît pas comme un facteur significativement lié à la survenue d'une déficience auditive [43,44]. La charge virale n'est, pour le moment, ni un facteur prédictif de survenue de séquelles, ni un élément décisionnel d'initiation d'un traitement antiviral.

L'imagerie cérébrale post-natale est représentée par l'ETF éventuellement complétée par une IRM.

Les signes rencontrés ne sont pas spécifiques de la cCMV, ils sont divers et peuvent être isolés ou associés entre eux. Les kystes sous-épendymaires et l'hyperéchogénicité des vaisseaux thalamo-striés (image en chandelier) sont des anomalies non spécifiques fréquemment observées. Ils ont une valeur prédictive faible et controversée. En 2011, Amir et al. concluent au caractère prédictif de surdité des chandeliers chez les enfants asymptomatiques [45] alors que l'étude menée à l'hôpital Necker ne retrouve pas ce lien, mais établit une relation significative entre la présence de kystes sous-épendymaires, s'ils sont multiples, et la survenue de séquelles neurosensorielles à 2 ans [18].

Dans une étude prospective de 2007, les anomalies à l'ETF sont plus fréquentes chez les enfants symptomatiques, et significativement associées à des séquelles ($p < 0,001$). En revanche, aucun enfant symptomatique avec ETF normale n'a présenté de séquelle à long terme. Parmi les enfants asymptomatiques avec ETF normale, 8,1 % ont développé une surdité. Deux enfants asymptomatiques avaient une ETF pathologique, et l'un des deux a présenté des séquelles sévères à long terme [46].

Une étude rétrospective de 2011, décrit un devenir des enfants avec une cCMV et des ETF normales à la naissance superposable à celui d'un groupe contrôle sans cCMV [47].

Ainsi, une ETF strictement normale à la naissance semble avoir une bonne valeur prédictive d'absence de séquelles neurosensorielles indépendamment du caractère symptomatique ou asymptomatique clinique.

L'IRM reste un examen complémentaire de l'ETF. Elle est indiquée en cas de microcéphalie clinique et/ou pour préciser des images anormales à l'ETF. Elle permet de mieux

apprécier la gyration et l'état de la substance blanche. En 2018, Kwak et al. rapportent que la survenue d'un retard de développement est significativement corrélée à la présence d'une polymicrogyrie, mais que la survenue d'une surdité n'est corrélée à aucun signe pathologique présent à l'IRM (polymicrogyrie, ventriculomégalie, calcification, atteinte de la substance blanche) [48].

Qui traiter, et comment ?

Le ganciclovir par voie intraveineuse et le valganciclovir par voie orale (pro-drogue du ganciclovir) sont les deux molécules les plus utilisées. Ils permettent une diminution transitoire de la charge virale.

Le valganciclovir est rapidement métabolisé en ganciclovir après son administration orale. La biodisponibilité atteint 60 %, permettant d'atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues par le ganciclovir [49].

Plusieurs études ont montré une efficacité du traitement par ganciclovir et valganciclovir pendant 6 semaines chez les nouveau-nés avec infection symptomatique à CMV et atteinte du système nerveux central (SNC), avec une diminution du risque d'aggravation des surdités sévères et avec un devenir neurologique plus favorable à 1 an [50]. Il semblerait que la différence ne soit plus significative à 2 ans après un traitement de 6 semaines, mais un traitement de 6 mois permettrait une amélioration de l'audition et du développement psychomoteur à plus long terme (24 mois). Le bénéfice d'un traitement prolongé de 6 mois n'a été montré que sur une étude dont la puissance est faible avec une significativité limitée ($p = 0,04$) et un taux de perdus de vue de 23 %. Le choix de réaliser un traitement prolongé de 6 mois est arbitraire et aucune autre durée de traitement n'a été étudiée [51].

Les indications de traitement ne sont pas consensuelles. Les seules indications consensuelles du traitement antiviral en période néonatal sont le nouveau-né infecté ayant une atteinte du SNC et les formes systémiques évolutives (hépatite, pneumopathie). Le traitement n'est habituellement pas recommandé chez les nouveau-nés asymptomatiques ou avec des signes légers tels que la thrombocytopénie transitoire modérée ou l'hépatomégalie isolée [13]. L'éventuel bénéfice chez les enfants avec une déficience auditive néonatale isolée n'est pas démontré. Dans notre équipe, nous traitons les nouveau-nés ayant une atteinte systémique, une atteinte du SNC, une chorioretinite évolutive ainsi que ceux avec un déficit auditif isolé dans le but de sauvegarder l'audition résiduelle.

Les effets secondaires du valganciclovir à court terme sont la neutropénie, la thrombocytopénie et l'hépatotoxicité. L'apparition de ces effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire ou définitive du traitement ou peuvent survenir à tout moment du traitement, imposant une surveillance régulière de la numération formule sanguine et du bilan hépatique pendant toute sa durée. Les effets à long terme sont peu connus avec toutefois des risques théoriques gonadotoxiques et cancérogènes, constatés chez l'animal.

Suivi des enfants ayant une cCMV

La possibilité de voir apparaître des déficits auditifs retardés impose la surveillance de tous les nouveau-nés atteints de cCMV, y compris les asymptomatiques, au cours de la petite enfance.

Des tests auditifs adaptés à l'âge de l'enfant et un examen neurodéveloppemental sont réalisés tous les 3 à 6 mois au cours de la première année, à 18 mois, 2 ans puis une fois par an si le bilan est normal à 2 ans, plus souvent en cas d'anomalie dépistée.

Les tests auditifs doivent être réalisés sur « oreilles séparées » et un examen des tympans doit vérifier l'absence d'otite séreuse éventuelle pouvant perturber ces tests. Ils doivent être pratiqués par des audiophonologistes formés à la pédiatrie et ayant une connaissance spécifique des cCMV.

Un bilan vestibulaire est réalisé en cas de déficit auditif sévère et/ou en cas de retard d'acquisition motrice.

La surveillance du fond d'œil n'est pas nécessaire si l'examen néonatal est de bonne qualité et qu'aucune anomalie n'a été dépistée.

La surveillance est poursuivie jusqu'à l'âge de 4 à 7 ans, selon les équipes, chez les enfants asymptomatiques à la naissance. En cas d'atteinte auditive, même partielle ou unilatérale, la surveillance est organisée jusqu'à l'âge adulte.

Une prise en charge multidisciplinaire spécialisée est nécessaire en cas de troubles du développement neurosensorielle.

Conclusion

La prévention de l'infection congénitale à CMV repose sur l'information par les professionnelles (médecins généralistes, gynécologues obstétriciens, pédiatres, personnels de crèche) des couples en désir d'enfants sur les précautions d'hygiène à respecter au contact de jeunes enfants, en particulier s'ils sont gardés en collectivité. Cette information est encore très insuffisante.

Le diagnostic de l'infection congénitale à CMV au cours de la période fœtale et/ou néonatale, doit permettre de mettre en place des actions précoces de dépistage et de prise en charge des éventuelles complications et d'améliorer ainsi, le pronostic fonctionnel des enfants atteints.

Les thérapeutiques antivirales ante et post-natales peuvent avoir un intérêt. Cependant, de nombreuses inconnues persistent concernant les indications et le bénéfice réel de ces traitements.

L'amélioration des connaissances concernant les facteurs pronostiques permet de mieux répondre à l'attente des parents souhaitant connaître le risque réel pour leur enfant, et de ne pas traiter des enfants qui possiblement ne développeraient aucune séquelle, avec des traitements ayant des effets indésirables potentiels à court et long terme.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening: a silent revolution. *N Engl J Med* 2006;354(20):2151–64.
- [2] Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17(5):355–63.
- [3] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006;35(2):226–31.
- [4] Stagno S, Dworsky ME, Torres J, Mesa T, Hirsh TL. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *J Pediatr* 1982;10:897–900.
- [5] Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26(1):86–102.
- [6] Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1232–9.
- [7] Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148(3):332–6.
- [8] Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55–60.
- [9] Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac Mde L, Amaral FR, Carvalho CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1043–6.
- [10] ANAES. Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte en France; 2004.
- [11] Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:96.
- [12] Fowler KB, McCollister FP, Sabo DL, Shoup AG, Owen KE, Woodsurf JL, et al. A targeted approach for congenital cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. *Pediatrics* 2017;139(2), <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2128> [pii : e20162128, Epub 2017 Jan 3].
- [13] Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):e177–88.
- [14] Lereux-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castet C, Avettand-Fenoel V, et al. Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):575–81.
- [15] Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997;130(4):624–30.
- [16] Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93–9.
- [17] Dreher AM, Arora N, Fowler KB, Novak Z, Britt WJ, Boppana SB, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014;164(4):855–9.
- [18] Peterman L, Magny JF. Études des facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans, en lien avec une infection congénitale à CMV; 2018 [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine].
- [19] Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WL, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002;110(4):762–7.
- [20] Fowler KB, Stagno S, Pass FR, Britt WL, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cmv infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663–7.

- [21] Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening will children with hearing due to congenital cmv infection be missed? *J Pediatr* 1999;135:60–4.
- [22] Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, Taber LH, Catlin FI, Weaver TG. Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. *Am J Dis Child* 1982;136(10):902–5.
- [23] Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WL, Pass RFL. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cmv. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283–90.
- [24] Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cmv infection. *Pediatrics* 1992;90:862–6.
- [25] Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis* 2013;57:182–4.
- [26] Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, Lindstrom K, Westblad ME, Fahnehjelm KT, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr* 2014;03(11):165–77, <http://dx.doi.org/10.1111/apa12745> [Epub 2014].
- [27] Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2015;136(4):e887–95.
- [28] Zagólski O. Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Laryngol Otol* 2008;122(6):574–9.
- [29] Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR, et al. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Congenital Cytomegalovirus Longitudinal Study Group. Pediatrics* 2017;140(5) [10.1542/peds2017-15117. pii : e20171517].
- [30] Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: a systematic review. *Rev Med Virol* 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1938>.
- [31] Stubbs EG, Ash E, Williams CP. Autism and congenital cytomegalovirus. *J Autism Dev Disord* 1984;14(2):183–9.
- [32] Gentile I, Zappulo E, Riccio MP, Binda S, Bubbs L, Pellegrinelli L, et al. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection assessed through viral genome detection in dried blood spots in children with autism spectrum disorders. *In Vivo* 2017;31(3):467–73.
- [33] Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, Yoshioka M, Takagi Y, Kato T, et al. Congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2018;48(5):1483–91.
- [34] Capretti MG, Marsico C, Guidelli Guidi S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2017;97:59–63.
- [35] Gindes L, Teperberg-oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG* 2008;115(7):830–5.
- [36] Stagno S, Pass R, Cloud G, Britt WL, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904–8.
- [37] Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy 2019;69(9):1526–32, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy.1128>.
- [38] Benoist G, Nizard J, Ville Y. Cytomegalovirus and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(1):10–6.
- [39] Lipitz S, Hoffmann C, Feldman B, tepperberg-Tikawa M, Schiff E, Weisz B. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36(6):709–17.
- [40] Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(7):900–5.
- [41] Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(3):342.
- [42] Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985;313(20):1270–4.
- [43] Boppana S, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cmv infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005;146:817–23.
- [44] Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis* 2009;28(7):588–92.
- [45] Amir J, Schwarz M, Levy L, Haimi-Cohen Y, Pardo J. Is lentículostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? *Arch Dis Child* 2011;96(9):846–50.
- [46] Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi T, Tripadalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007;150(2):157–61.
- [47] Farkas N, Hoffmann C, Ben Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn* 2011;31(4):360–6.
- [48] Kwak M, Yum MS, Yeh HR, Kim HJ, Ko TS. Brain magnetic resonance imaging findings of congenital cytomegalovirus infection as a prognostic factor for neurological outcome. *Pediatr Neurol* 2018;83:14–8.
- [49] Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Soon S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836–45.
- [50] Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Daukner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46(4):S22–6. DOI: 20.1016/j.jcv.2009.08.012. Epub Sep 18.
- [51] Kimberlin DW, Jester PM, Sanchez P, Ahmed A, Arav-bagu R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015;372(10):933–43.