



Intérêt et impact du diagnostic des infections materno-fœtales à **CMV** dans le cadre du dépistage de la surdité

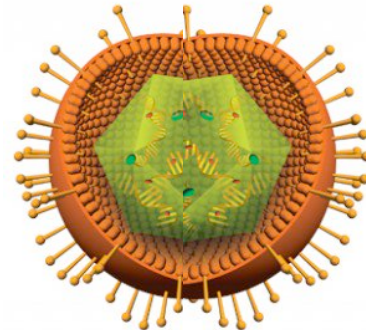
Pr N Teissier
Hôpital Robert Debré

université
PARIS
DIDEROT

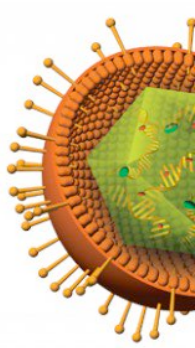
Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



GRIG



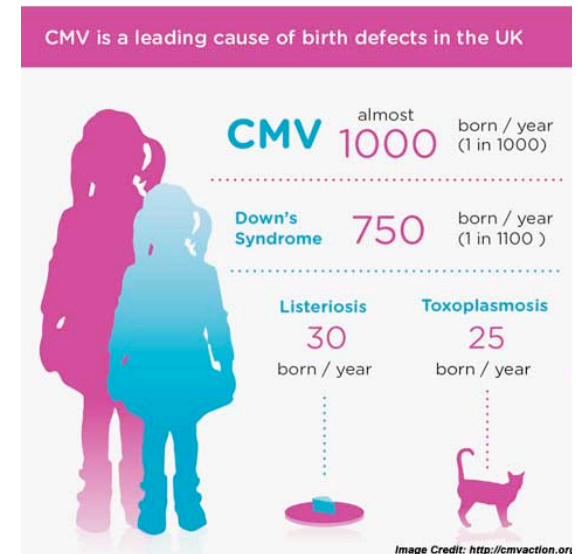
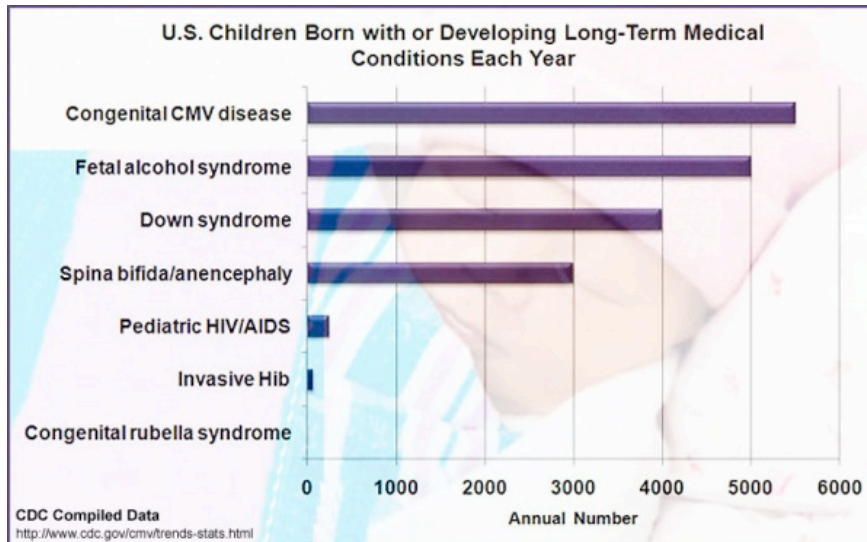
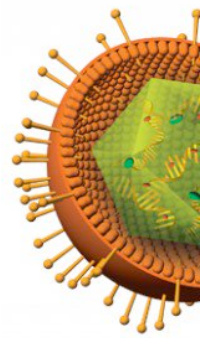
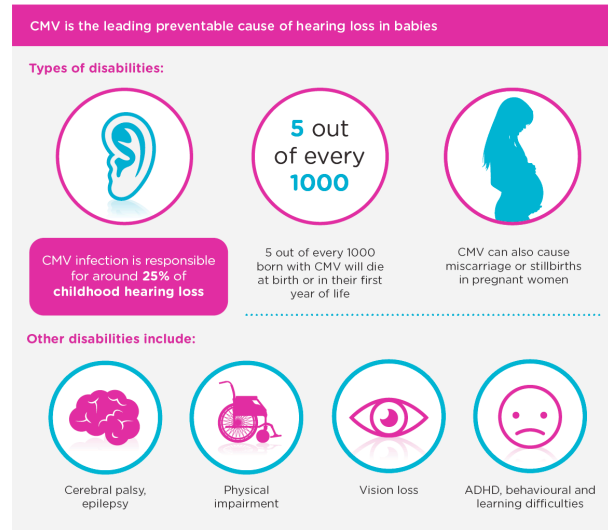
CMV et surdité



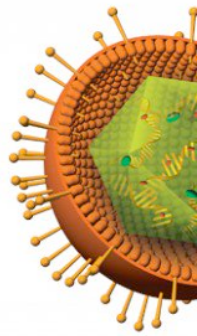
- Pr valence surdité 1   2/1000 toutes causes confondues
- 60% g n tiques
- 40% acquises
 - CMV : 36% des surdités?
 - Méningites
 - traumatismes
 - iatrogène (médicaments)

CMV

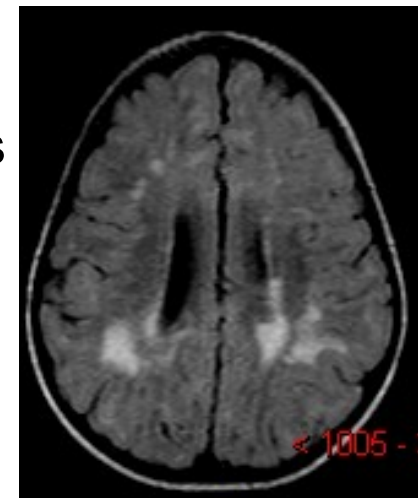
- Virus à ADN ubiquitaire
- Famille des β herpès virus
- Barrière d'espèce
- Infection d'un adulte immuno-compétent: syndrome grippal
- Infection materno-foetale:
 - 0,5 à 1% des grossesses
 - principale cause de retard mental et de surdité



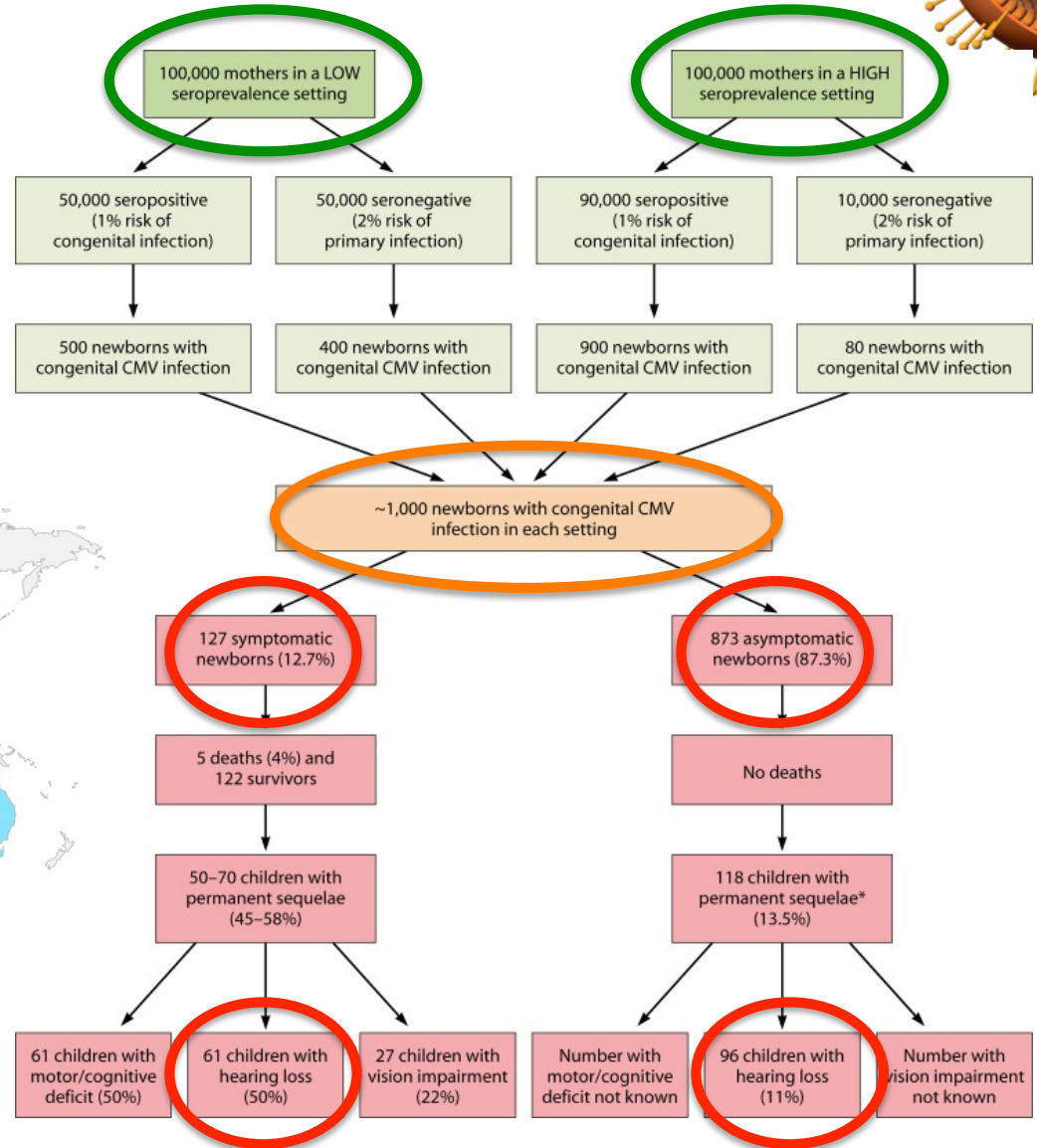
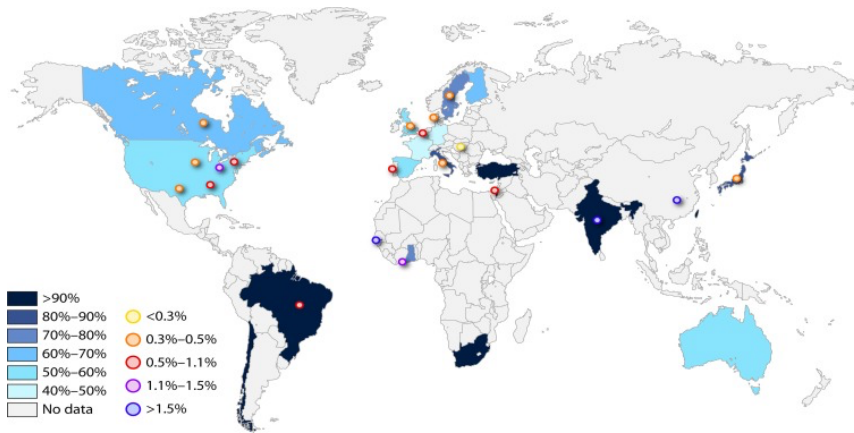
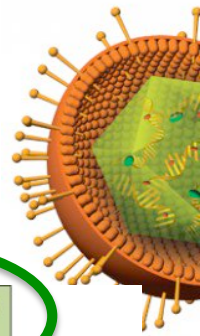
CMV et tableaux cliniques



- 10% de formes symptomatiques à la naissance :
 - 20-30 % des enfants décèdent
 - 60% développent lésions cérébrales avec handicap neuro
 - Microcéphalie, convulsions, hypotonie, troubles de déglutition, hyperprotéinorachie (>120 mg/dL)
 - Séquelles neurosensorielles: Chorioretinites, **surdité**
 - Retard de croissance
 - Ictère, hépatosplénomégalie
 - Thrombocytopénie
- 8-15% des enfants asymptomatiques à la naissance auront séquelles neuro et surdité
- Prévalence infection CMV plus importante chez bébés hypotrophes et préma

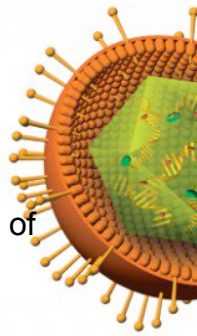


Séroprévalence et séquelles



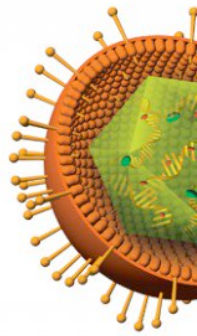
CMV et surdité

I Foulon. A 10yr prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital CMV infection. Journal of Pediatrics 2008



- Etude prospective sur 10 ans sur incidence et devenir des infections congénitales à CMV
- 74 enfants avec infection congénitale sur 14021 (0.53%)
 - 4 (5.4%) de symptomatiques à la naissance
- 60 ont eu tests auditifs (PEA, Produits de distorsion, audio)
 - Surdité chez 21% des asympto } **22% des enfants infectés**
 - 33% des enfants sympto }
 - Surdité de **survenue tardive** chez 5%
 - Surdité **progressive** chez 11%
 - Surdité **fluctuante** chez 16%
 - Selon statut sérologique de la mère:
 - 4 enfants/26 (15%) séroconversion maternelle,
 - 1/14 (7 %) après infection maternelle récurrente
 - 8/20 (40%) sérologie indéterminée
- Par extrapolation: **36% des surdités seraient liées au CMV**

Données récentes



J Goderis. Hearing loss and congenital CMV Infection: a systematic review . 2014

J Goderis. Hearing loss in children with congenital CMV Infection: results of a longitudinal study. 2016

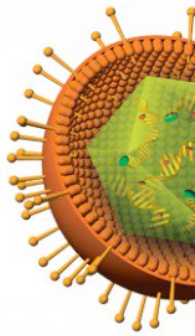
K Fowler. Congenital CMV infection and hearing deficit. Journal of clinical virology. 2006

- Surdité
 - 32,8% des enfants symptomatiques
 - 9,9% des enfants asymptomatiques
 - soit 12,6% des enfants infectés
 - surdité liée au CMV dans la population: 0,5/1000 enfants
 - CMV
 - 21% des surdités congénitales
 - 25% des surdités des enfants de 4 ans (surdités progressives)
- Délai d'apparition de la surdité
 - 15 mois quand sympto(+/- 12)
 - 20 mois quand asympto (+/- 19)
 - 50% des enfants ont aggravation de la surdité avec le temps

Table IV. Age at diagnosis of delayed-onset HL

	Total group	Symptomatic cCMV	Asymptomatic cCMV
Mean age at diagnosis, mo (\pm SD)	17.9 (\pm 16.4)	14.6 (\pm 11.5)	20 (\pm 18.8)
25th percentile	5	4.5	5
50th percentile	14	12	15
75th percentile	23.8	21.5	37
Range, mo	1-61	2-42	1-61

Surdité et CMV



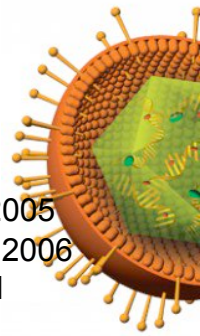
symptomatiques

- bilatérale dans 71,2%
- unilatérale 28,8%
- surtout sévère à profonde
- appareillage/implant cochléaire
- 18,1% de surdité d'apparition secondaire
- 18% surdité progressive
- 20% surdité fluctuante

asymptomatiques

- bilatérale 43%
- unilatérale 57%
- surtout sévère à profonde (mais moins d'enfants sourds bilat sévères à prof)
- 42,6% d'appareillage auditif
- 9% de surdité d'apparition secondaire
- 20% surdité progressive
- 25% de surdité fluctuante

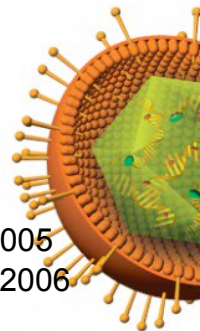
Facteurs de risques de surdité



Boppana S. Congenital CMV infection : association between virus burden in infancy and hearing loss. J Pediatr. 2005
Ross. Hearing loss in children with congenital CMV infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 2006
Forner G. High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy. *The Journal of infectious diseases*. 2015

- Importance de la **charge virale** à la naissance
 - Excrétion virale urinaire importante et prolongée souvent associée à surdité
 - Incidence significativement plus importante de surdité néonatale quand charge virale élevée ($p < 0,05$)
 - Seuil à 5,1 ($1,25 \times 10^5$ copies/ml d'urine)
 - Sensibilité à 54% et spécificité de surdité à 100%
 - < 5000 PFU dans urines et < 10000 copies/ml dans sang \Rightarrow moins de risque de surdité
 - $< 10^3$ copies/ 10^5 polynucléaires \Rightarrow VPP de bon développement de 95%
 - risque élevé séquelles tardives et progressives de quand **> 12000 copies/ml**
 - risque augmente de manière linéaire entre 3000 et 30000 copies/ml
 - risque $> 50\%$ quand > 17000 copies/ml
- Retard de croissance intra-utérin
- Prématurité

Facteurs de risques de surdité



K Fowler. Congenital CMV infection and hearing deficit. Journal of clinical virology. 2006

Boppana S. Congenital CMV infection : association between virus burden in infancy and hearing loss. J Pediatr. 2005

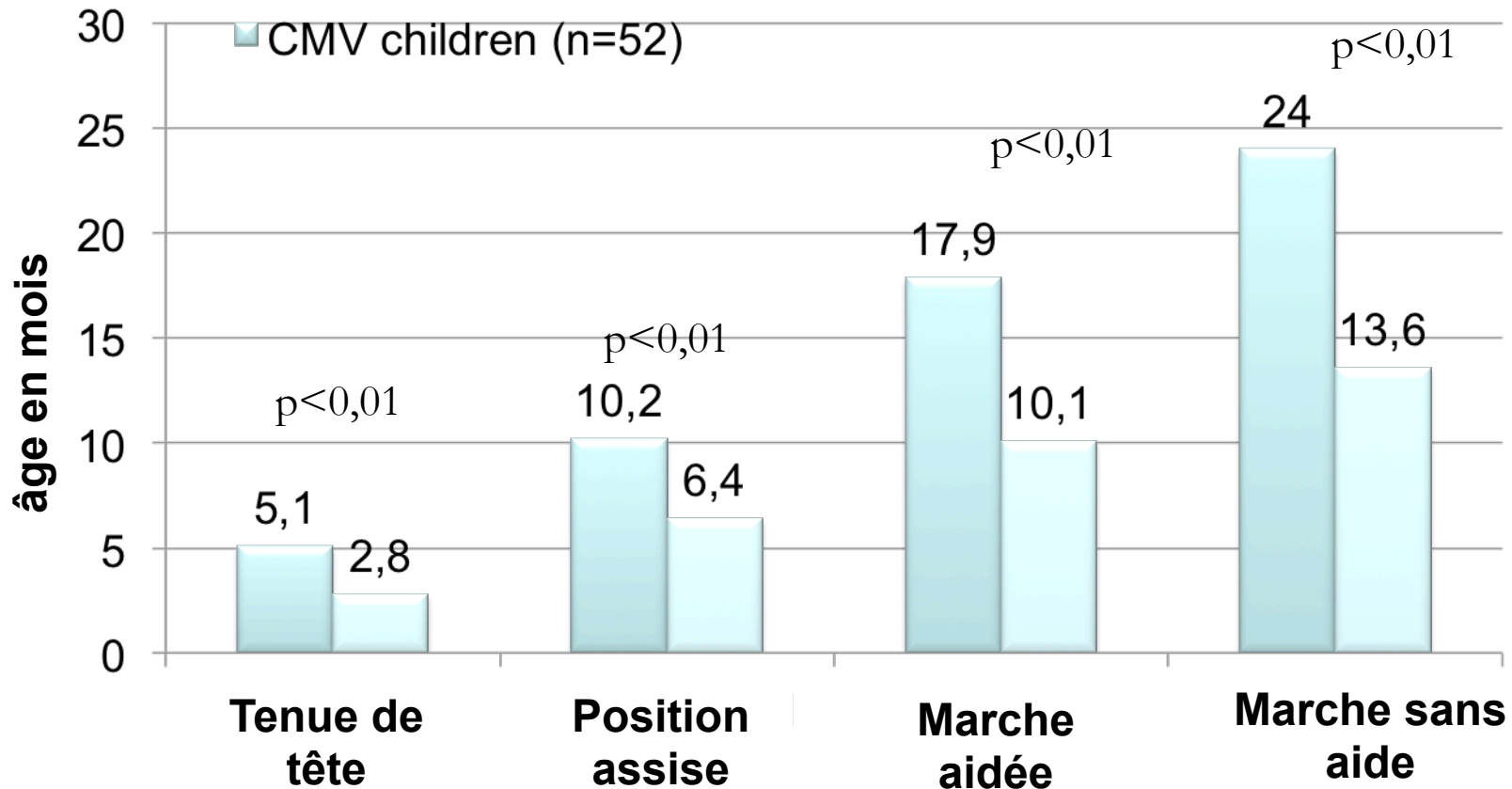
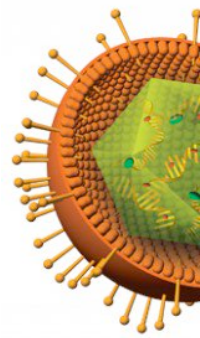
Ross. Hearing loss in children with congenital CMV infection born to mothers with preexisting immunity. J Pediatr 2006

- Pas de corrélation à surdité:
 - **Primo-infection vs récurrence**
 - Pas de différence significative pour le nombre d'enfants sourds entre primo-infection maternelle et récurrence (12% vs 11,8%)
 - hépatosplénomégalie, hépatite, thrombopénie, calcifications intracérébrales

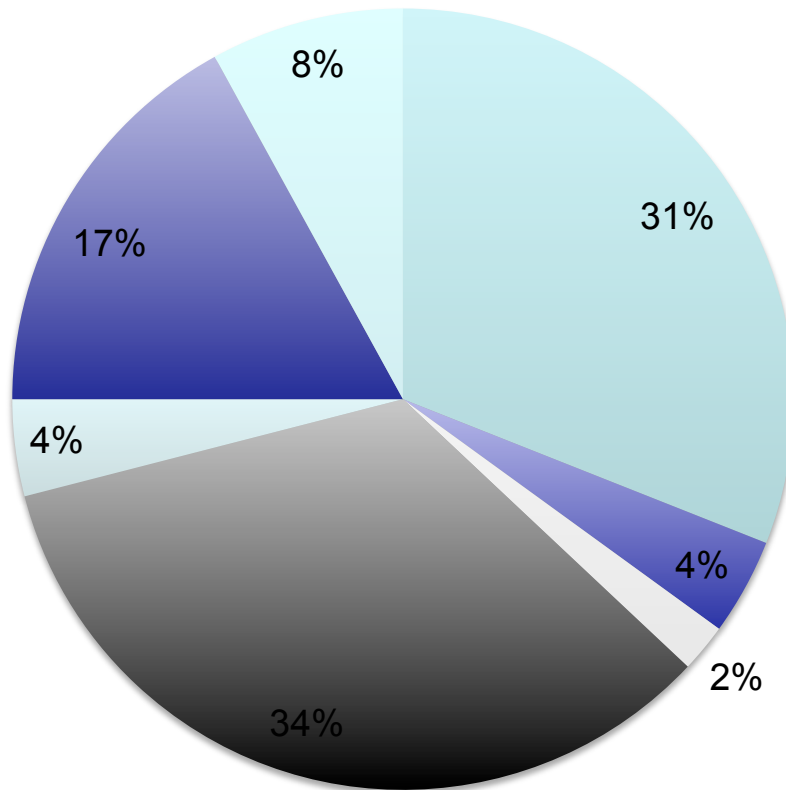
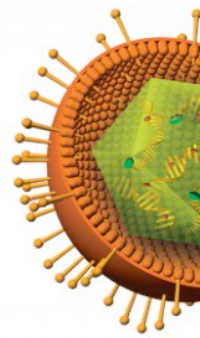
TABLE 3 Hearing Loss According to Type of Infection^{24,25,27–29,40,71,72}

Type of Infection	Estimated Proportion, %	95% CI	I^2 , %	<i>P</i> of Heterogeneity
Hearing loss in case of primary infection	12.1	8.6–16	18.8	.2814
Hearing loss in case of nonprimary infection	11.8	7.5–16.8	21.7	.2568

Développement postural



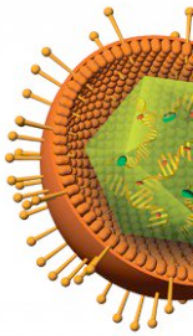
Fonction vestibulaire globale



- Atteinte bilatérale complète
- Atteinte partielle canalaire bilatérale
- Atteinte partielle otolithique bilatérale
- Atteinte partielle bilatérale et otolithique
- Atteinte partielle unilatérale canalaire
- Atteinte partielle unilatérale canalaire et otolithique

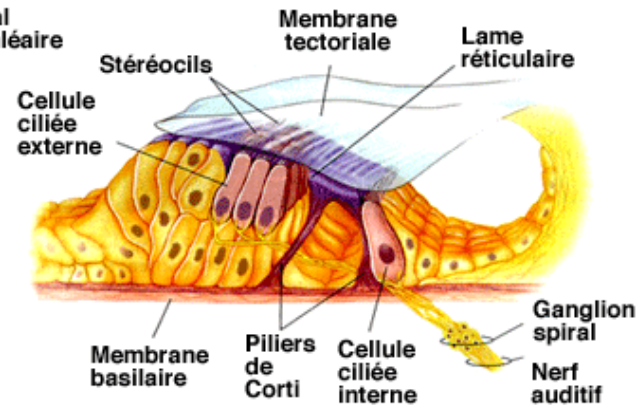
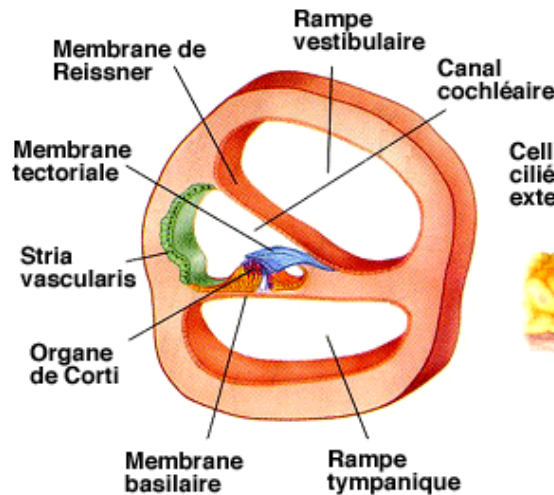
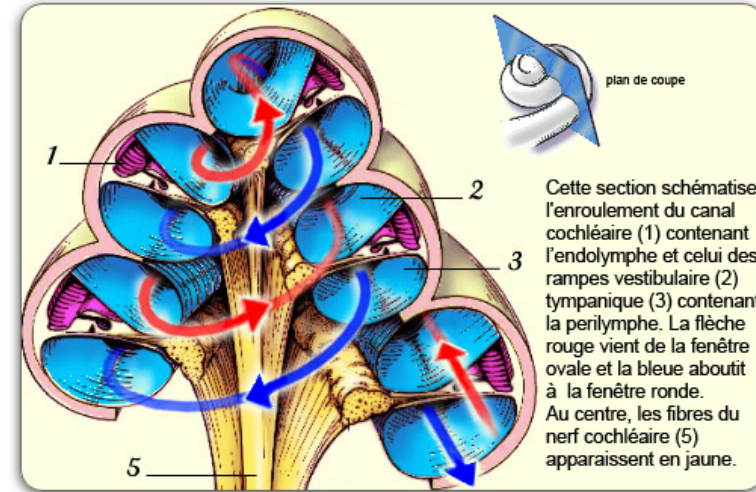
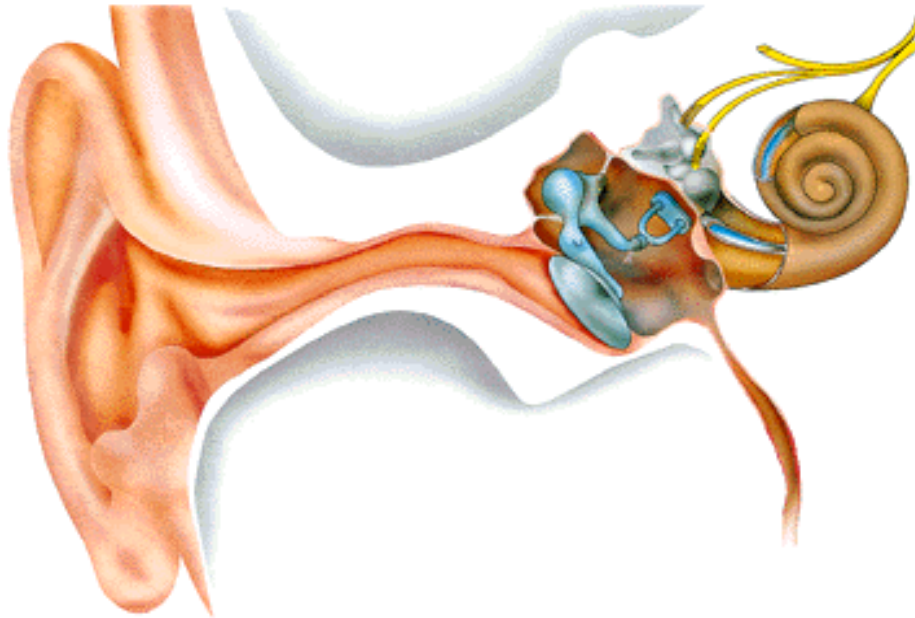
92% des enfants ont une atteinte vestibulaire

Données foetales

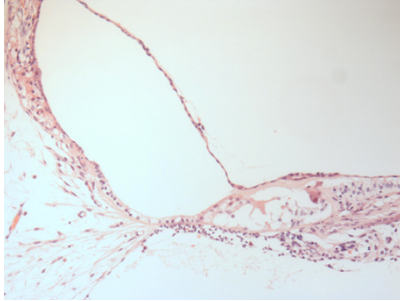
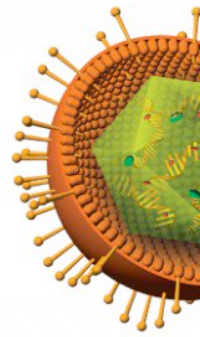


- Etude prospective sur 6 fœtus dont la grossesse a été interrompue devant suspicion d'infection congénitale à CMV
 - Suspicion sur échographie systématiques (12, 22 et 32 SA)
 - PCR CMV positive sur liquide amniotique
- Après examen foetopathologique -> prélèvement des rochers et des cerveaux
- Colorations standards, immunohistochimie et hybridation in situ (sonde ARN CMV)

Anatomie de l'oreille

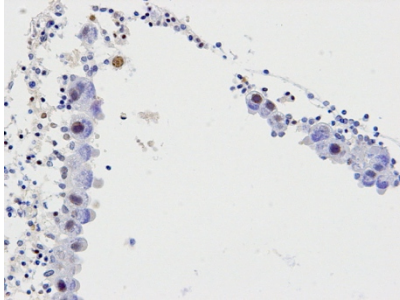


Atteinte de l'oreille interne

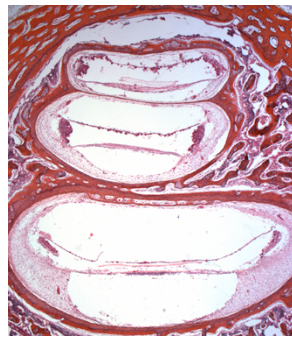
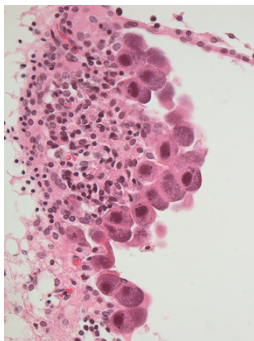


Inclusions dans les cellules marginales et membrane de Reissner

2/6

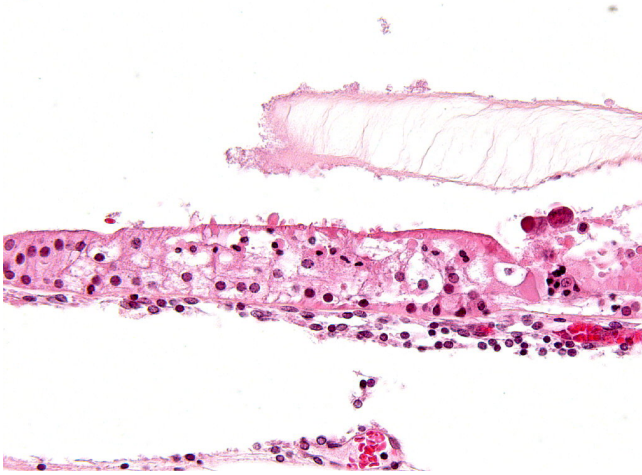
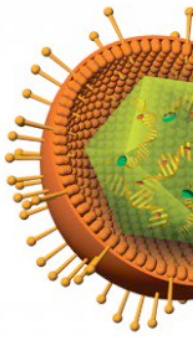


2/6

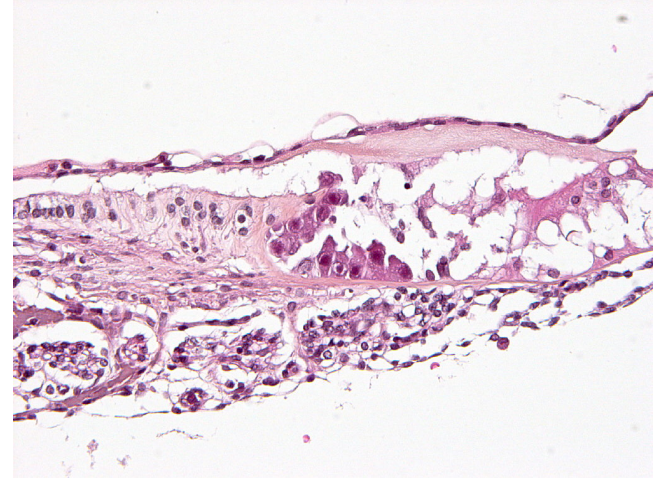


2/6

Atteinte de l'oreille interne

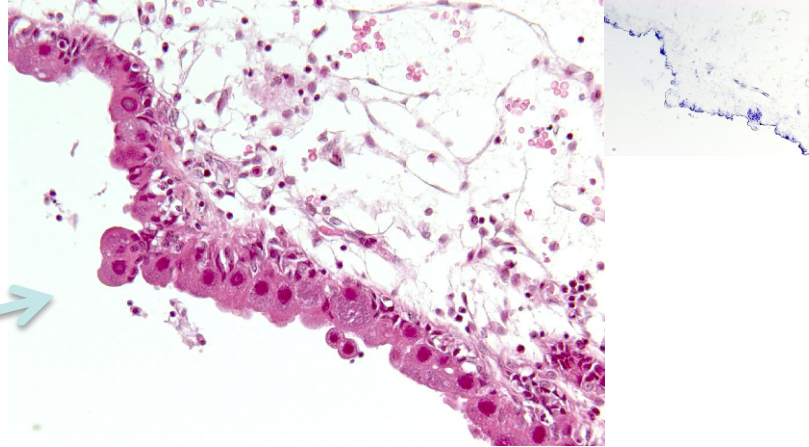
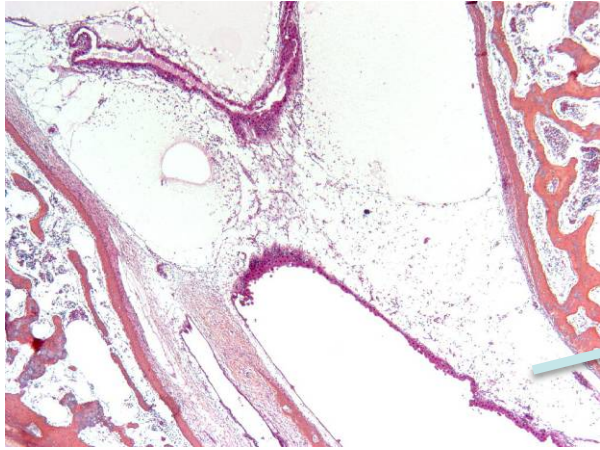
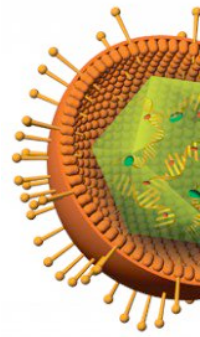


Inclusions CMV dans
les cellules de soutien
(2/6)

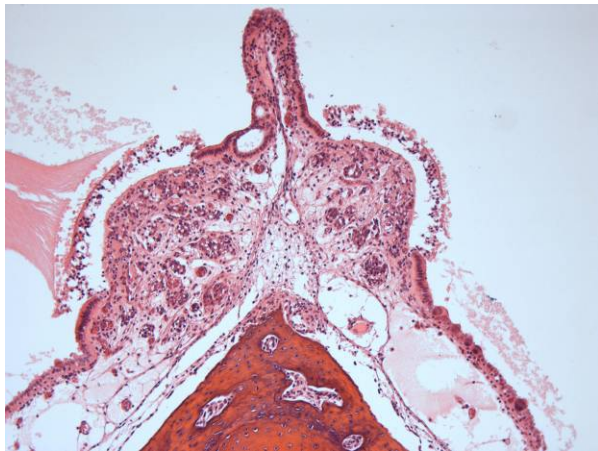


Dégénérescence de l'organe
de Corti

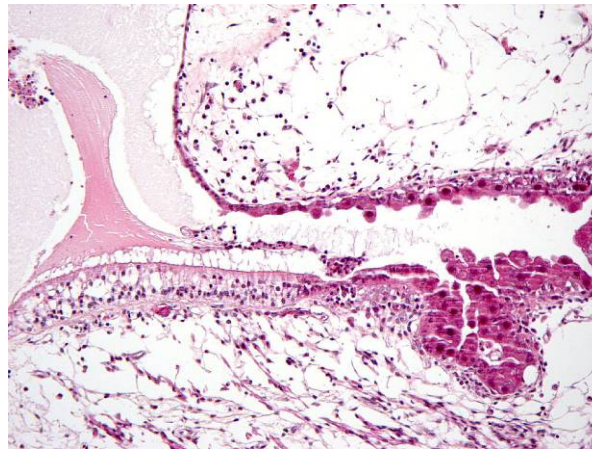
Atteinte de l'oreille interne



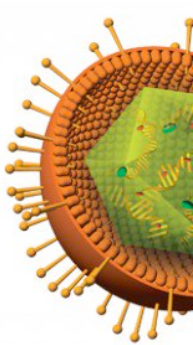
Epithelium sacculaire and utriculaire



Crista ampullaris

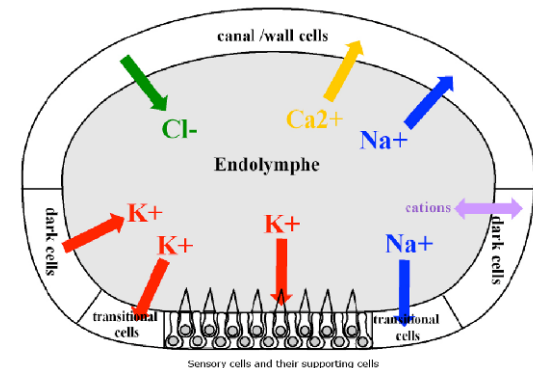
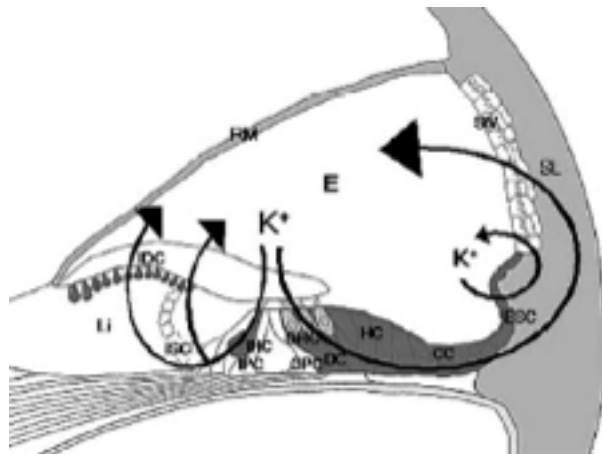


Macula sacculaire

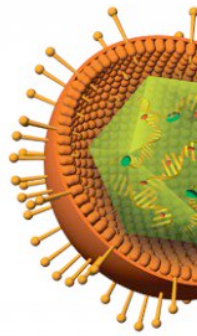


Possible mécanisme des lésions

- **Stria vascularis:**
 - Génère le potentiel endocochléaire par excrétion du K^+
 - possible altération des gap/tight junctions et/ou les pompes ioniques
- **Membrane de Reissner :**
 - Sépare les compartiments endo et périlymphatique de concentrations K^+ différentes
 - altération de l'imperméabilité
- **Cellules sombres:**
 - Responsable de l'homéostasie du K^+ dans le vestibule
 - dérégulation du recyclage du K^+

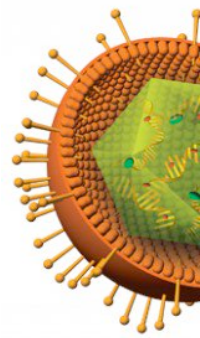
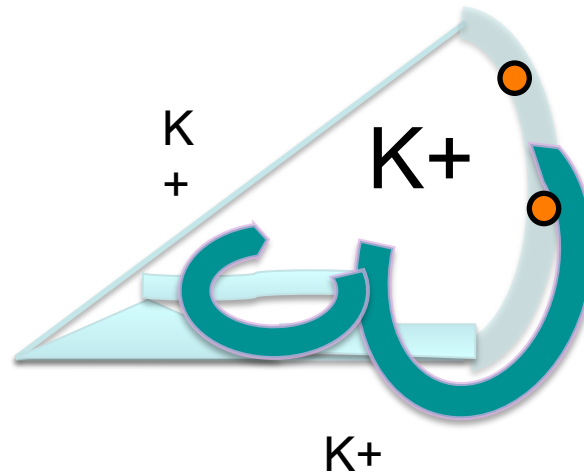


Discussion: recyclage K

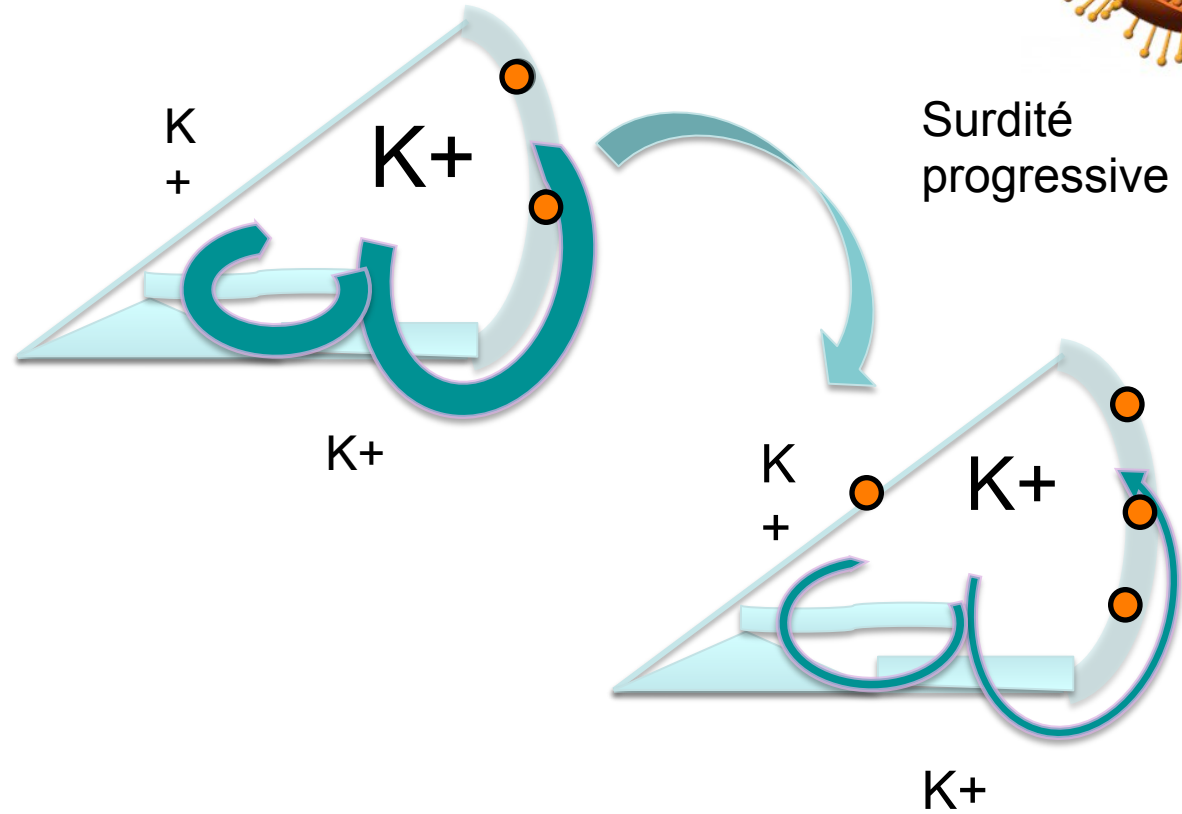
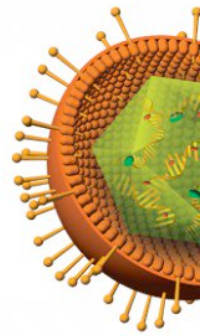


- Si le différentiel $[K^+]$ entre endolymphe et périlymphe est modifié :
 - Cochlée
 - Dissipation du potentiel électrique
 - Surdité par impossibilité de dépolarisation des cellules ciliées internes
 - A terme -> dégénérescence des cellules sensorielles de l'organe de Corti
 - Vestibule:
 - Mêmes mécanismes -> atteinte vestibulaire
- Parallélisme avec surdité par atteinte Connexine

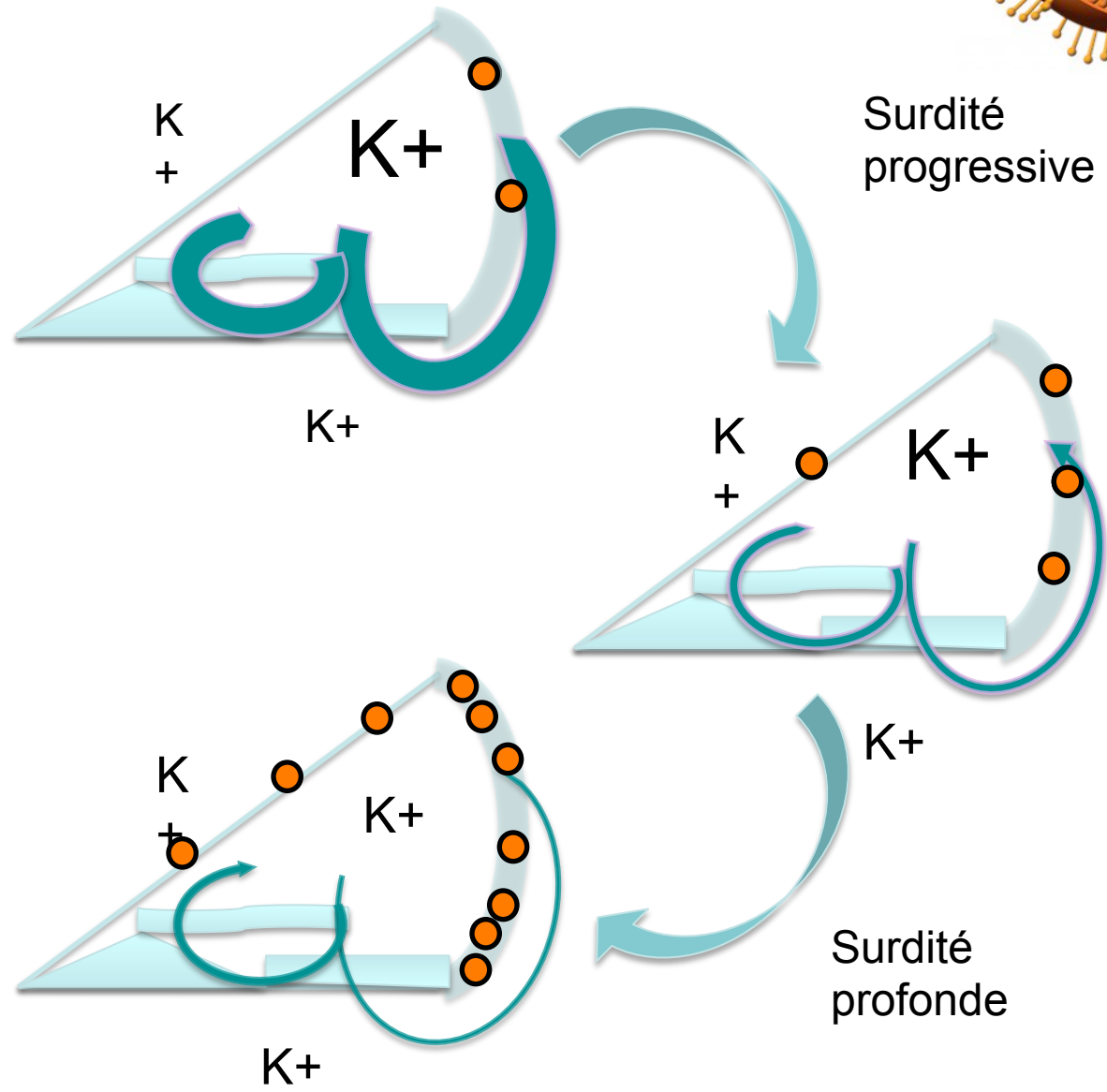
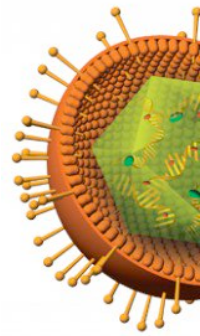
Evolution de la surdité



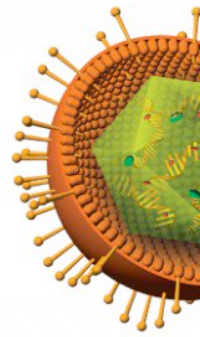
Evolution de la surdité



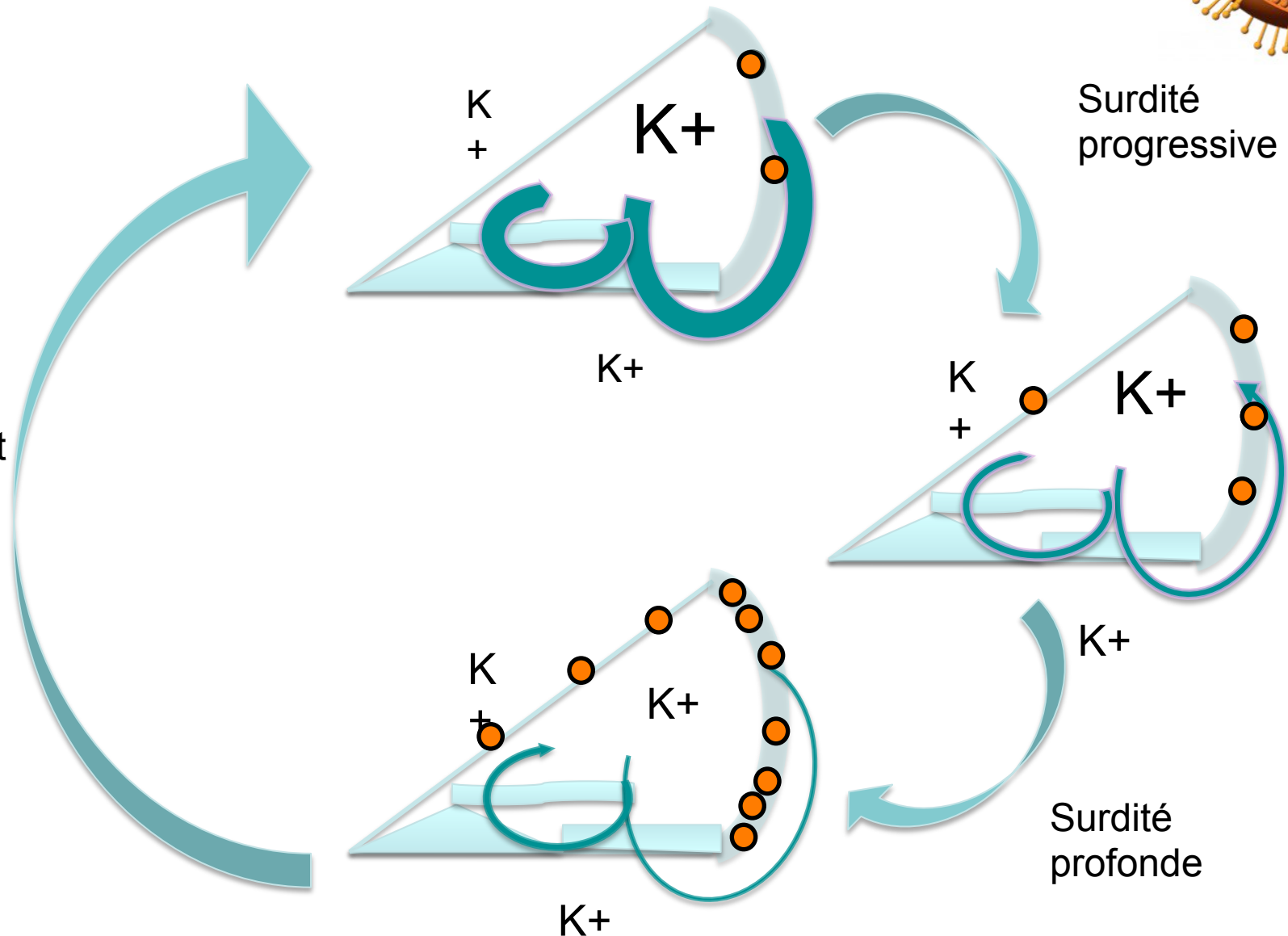
Evolution de la surdité



Evolution de la surdité



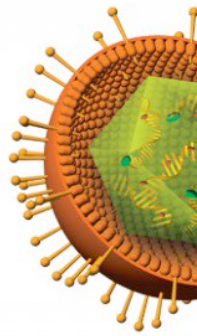
Traitement
antiviral ?



Surdité
progressive

Surdité
profonde

Imputabilité du CMV dans la surdité



- Recherche **CMV dans sang, salive ou urines** de l'enfant:
 - valable que les 3 premières semaines de vie
 - ensuite peut être contamination néonatale => pas même pronostic
- Sérologie précoce:
 - perturbée par Ac maternels les premiers mois
- **PCR sur Guthrie**:
 - diagnostic rétrospectif possible
 - mais limité par durée de conservation des cartons (2-8 ans)
 - sensibilité 34-100%: dépend de la technique
 - virémie négative chez asymptomatiques

=> peut être pris à défaut
- Au delà=> pas de moyens d'affirmer responsabilité du CMV dans la surdité
 - sauf recherche CMV dans liquide périlymphatique (pose IC)

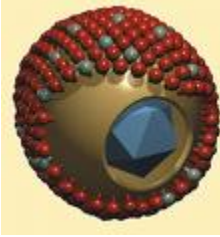


Imputabilité du CMV dans la surdité

En pratique

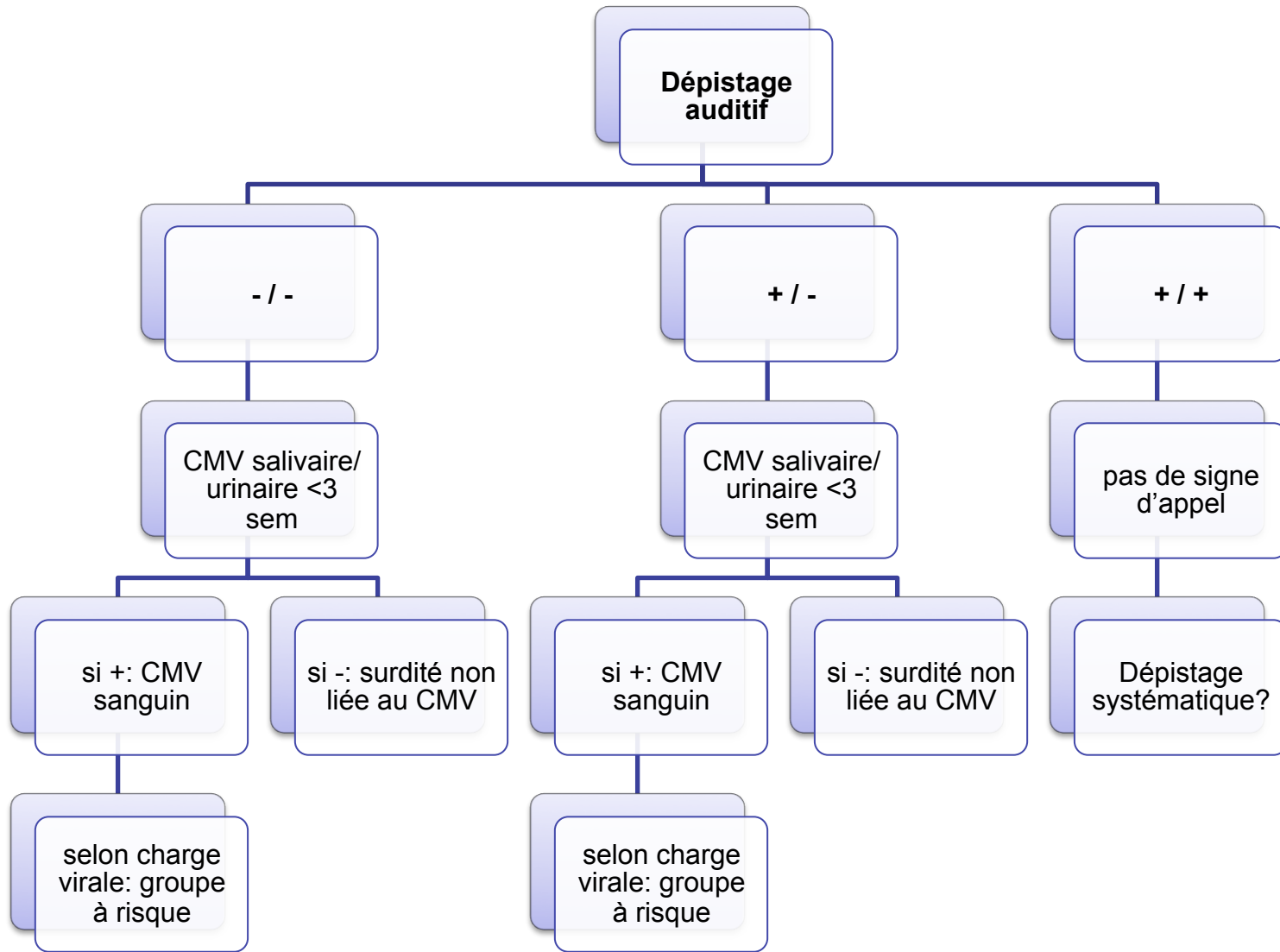
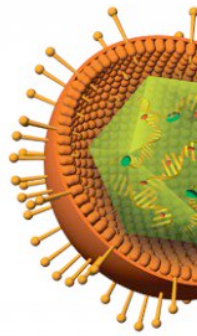
	Naissance (<3 semaines)	3 semaines - 2 ans	> 2 ans
Dépistage	CMV urines/salive	CMV salive jusqu'à 1 an CMV urinaire jusqu'à 2 ans Si négatives => diagnostic exclu	Sérologie CMV : Si IgG - => diagnostic exclu Si IgG + => infection congénitale possible
Confirmation	Charge virale dans le sang	PCR CMV sur Guthrie	-

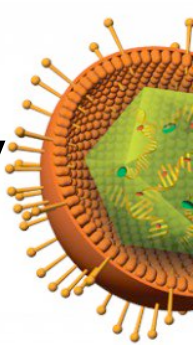
CMV et dépistage auditif



- Profil évolutif variable du CMV => dépistage auditif n'identifie qu'une partie des enfants à risque
 - enfants asymptomatiques...
- **CMV symptomatiques** => suivi ORL
 - 4 mois OEP + ROI
 - 9 mois OEP + ROI
 - 15 mois OEP + ROC; si retard à la marche : ex vestibulaire
 - 20-24 mois OEP + ROC; si retard à la marche : ex vestibulaire
 - 30-36 mois pour une vocale au casque
 - 4 à 6 ans tonale et vocale au casque (1 fois/an)

CMV et dépistage auditif idéalement pour l'instant

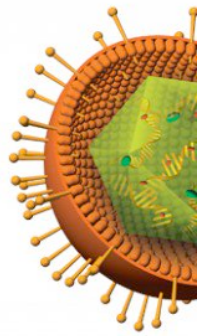




Dépistage systématique CMV

- En cours de grossesse
 - contre:
 - absence de traitement à proposer
 - problème des infections secondaires
 - pour:
 - prise de conscience du CMV
 - identification des primo-infections
- A la naissance
 - contre:
 - coût
 - logistique (pistage des résultats...)
 - stress parental...
 - pour:
 - facilité (CMV salivaire/urinaire)
 - identification des groupes à risques, mise en place de surveillance ciblée
 - possibilités thérapeutiques
 - lever le doute ultérieur si surdité

Conclusion



- Dépistage surdité
 - identification des patients sourds cong nitaux=> prise en charge précoce et adaptée
 - mais ne dépiste pas future surdité liée à CMV
 - problème de l'imputabilité du CMV si surdité dépistée à distance de la naissance
- Dépistage CMV
 - identification des patients avec statut CMV congénital
 - suivi approprié (ORL, ophtalmo, neuro....)

Dépistages surdité + CMV