

Etude prospective sur 10 ans de la diminution de l'audition chez les enfants ayant une infection congénitale à cytomégalovirus.

L'infection congénitale à cytomégalovirus (cCMV) est la plus commune des infections virales fœtales, avec une prévalence à la naissance d'approximativement 0,64 %. La cCMV est la principale cause non génétique de la Perte Auditive NeuroSensorielle (PANS). La majorité de ces enfants (approximativement 90 %) ne montre aucun signe d'infection congénitale ; cependant les enfants ayant une infection asymptomatique à CMV peuvent développer ultérieurement des déficits neurologiques, des troubles du comportement et une perte d'audition. Approximativement 10 % des enfants infectés naissent avec des signes cliniques d'infection cCMV. Des déficits neurologiques sévères sont couramment observés dans ce groupe d'enfants. La PANS est une conséquence fréquente des infections cCMV symptomatiques et asymptomatiques. Peu d'études prospectives ont étudié l'incidence de cette perte d'audition. Bien que le diagnostic clinique d'infection symptomatique soit généralement fait, il n'en demeure pas moins, en l'absence d'évaluation de tous les enfants à la naissance (recherche virale néonatale), que la véritable incidence de la PANS causée par une infection asymptomatique reste inconnue.

Dans cette étude nous avons recherché l'incidence et les caractéristiques de la perte d'audition chez 74 enfants avec infection cCMV. Nous avons également évalué la signification d'une primo-infection à CMV et d'une infection récidivante durant la grossesse dans le développement de la perte d'audition.

Méthode :

Le protocole a été approuvé par le Comité d'éthique médicale de l'hôpital universitaire Ziekenhuis de Bruxelles.

Patients :

Entre juin 1996 et novembre 2006, l'hôpital universitaire Ziekenhuis de Bruxelles a mis en place un programme de dépistage des infections congénitales. Ce programme dont les modalités ont été décrites précédemment a consisté en une recherche sérologique chez les femmes enceintes, associée à des cultures urinaires pour le CMV chez tous les enfants nés vivants. Durant cette période, 14 021 enfants non sélectionnés ont eu une recherche d'infection cCMV ; ceci a concerné à peu près 80 % des enfants nés pendant cette période.

Tous les enfants infectés à la naissance ont été examinés par un néonatalogiste qui a noté les signes pouvant correspondre à une infection symptomatique (e.g. hépatosplénomégalie, pétéchies, ictère, microcéphalie).

Virologie :

Les échantillons urinaires ont été recueillis chez tous les enfants dans les 7 premiers jours de vie. Le diagnostic d'infection cCMV a été établi à partir de l'isolement du CMV dans ces échantillons.

Type d'infection maternelle CMV :

Pour chaque enfant infecté à la naissance, le type d'infection maternelle à CMV a été déterminé par la sérologie maternelle. L'infection maternelle a été considérée comme primaire quand la séroconversion maternelle pour les IgG anti-CMV est survenue durant la grossesse ou quand la sérologie initiale CMV était hautement suggestive d'une infection récente à CMV (présence d'un taux élevé d'IgM et d'un taux faible d'IgG dans le premier échantillon sérique, avec augmentation ultérieure des IgG et diminution des IgM). L'infection maternelle a été considérée comme récidivante quand un enfant infecté est né d'une mère ayant une immunité déjà présente avant la grossesse ou quand le profil sérologique de la mère dans le premier trimestre de la grossesse a montré des anticorps IgG à taux élevé ou quand les IgG sans anticorps IgM étaient présents dans les 6 premières semaines de la grossesse sans évolution du profil sérologique dans les échantillons ultérieurs. La séroprévalence maternelle était de 58,9 % dans notre population.

L'infection maternelle a été classée comme indéterminée dans les cas où ni une infection primaire ni une infection récidivante n'a pu être identifiée en utilisant les critères précédents. Ces femmes ont été considérées comme possiblement infectées par le CMV durant la grossesse. Cette infection pouvait être soit primaire soit secondaire.

Evaluation audiolologique :

Les enfants ayant une infection cCMV ont eu une évaluation audiolologique durant le premier mois de vie, à l'âge de 6 mois, à l'âge d'un an et ensuite chaque année. Des tests additionnels ont été réalisés si nécessaire.

Il a été noté la présence de facteurs de risque additionnels pour la PANS, incluant la prématurité (âge gestationnel < 37 semaines), un petit poids de naissance, une ventilation mécanique pendant au moins 10 jours, un traitement par antibiotiques intraveineux, une méningite bactérienne, une malformation crânio-faciale, des antécédents familiaux de modification de l'audition. Un examen otoscopique et une tympanométrie ont été réalisés pour exclure les anomalies de l'oreille moyenne. Durant les 4 premières années de vie, la fonction audiologique a été évaluée par la méthode ABR (Auditory Brainstem Response).

Classification des pertes d'audition :

L'audition normale a été définie comme la capacité d'entendre des sons compris entre 0 et 20 dBHL (dB Hearing Loss) ; les pertes d'audition faibles étaient définies comme la capacité de percevoir des sons à partir d'un niveau compris entre 21 et 30 dBHL, les pertes d'audition modérées entre 31 et 60 dBHL, les pertes d'audition sévères entre 61 et 90 dBHL. La perte d'audition était considérée comme profonde au-delà de 91 dBHL. Chez les patients ayant une PANS bilatérale nous avons utilisé les résultats de la meilleure oreille pour classer la perte d'audition.

Une perte progressive d'audition était définie pour un seuil de diminution du niveau d'audition ≥ 10 dBHL entre deux examens. Une perte d'audition fluctuante était définie comme une diminution suivie par une amélioration d'au moins 10 dBHL entre deux examens. Une perte d'audition a été définie comme de survenue tardive quand l'audition était initialement normale, et diminuée ultérieurement. Des combinaisons des différents types de pertes d'audition ont été observées.

Analyses statistiques :

Les différences de prévalence de la PANS suivant les types d'infections maternelles ont été analysées utilisant le test exact de Fisher.

Résultats :

Parmi les 14 021 enfants nés et explorés à l'hôpital Universitaire Ziekenhuis de Bruxelles entre juin 1996 et novembre 2006, une infection cCMV a été diagnostiquée chez 74 d'entre eux (0,53 %) (33 garçons et 41 filles). Quatre de ces enfants (5,4 %) avaient une infection symptomatique et 70 (94,6 %) une infection asymptomatique. Treize enfants ont été perdus de vue, un enfant ayant une infection cCMV symptomatique est décédé avant qu'un test d'audition ait pu être réalisé. Les tests d'audition ont été conduits chez les 60 enfants infectés à la naissance restants (3 symptomatiques, 57 asymptomatiques). L'âge médian à la fin du suivi de l'étude était de 33 mois. Aucun des enfants n'a reçu un traitement antiviral.

Type de l'infection CMV maternelle :

Des 60 enfants suivis, 26 sont nés après une primo-infection maternelle, 14 sont nés après une infection maternelle récidivante. Chez 20 enfants, le type d'infection maternelle n'a pas pu être déterminé.

Perte d'audition :

Parmi les 60 enfants, 13 (22 %) étaient atteints d'une PANS allant de légère à profonde. Des PANS unilatérales et bilatérales ont été observées (tableau I). Une PANS unilatérale est survenue chez 5 enfants (8,3 %). La perte d'audition était modérée dans un cas, sévère dans 3 cas et profonde dans 1 cas. Une PANS bilatérale a été observée chez 8 enfants (13,3 %) ; chez ces enfants, la perte d'audition était minime chez 2, modérée chez 3, sévère chez 2 et profonde chez un.

Tableau I : Incidence et sévérité de la PANS chez les enfants qui ont eu une infection cCMV

Degré de surdité	PANS bilatérale, n (%)	PANS unilatérale, n (%)
Faible	2 (3.3 %)	0
Modéré	3 (5.0 %)	1 (1.6 %)
Sévère	2 (3.3 %)	3 (5.0 %)
Profond	1 (1.6 %) *	1 (1.6 %)
Total	8 (13.3 %)	5 (8.3 %)

* Surdité observée lors d'une infection cCMV symptomatique

Facteurs de risques pour la PANS :

Parmi les enfants avec une PANS, 4 avaient des facteurs de risque additionnels pour la PANS, 2 des 4 étaient prématurés (32 et 35 semaines de gestation), 1 avait reçu un traitement par aminoside pendant plus de 5 jours, et un avait eu une méningite à *Streptococcus pneumoniae* à l'âge de 8 mois. Chez les enfants sans PANS, 5 avaient des facteurs de risques pour une PANS, 2 étaient nés prématurément (à 33 et 35 semaines de gestation), 2 avaient une histoire familiale de trouble de l'audition, et 1 avait reçu des aminosides intraveineux.

Evolution de la perte de l'audition :

Trois enfants (5 %), 2 avec une perte d'audition unilatérale et 1 avec une perte d'audition bilatérale, ont eu un diagnostic de PANS de survenue tardive (à 8, 15 et 79 mois). Parmi ces enfants ayant une PANS unilatérale, un avait une perte d'audition sévère (70 dBHL), et l'autre avait une perte d'audition modérée (60 dBHL).

Les tests d'audition multiples ont pu être réalisés chez 44 enfants.

Parmi ces enfants, 7 (16 %) avaient un seuil d'audition fluctuant, 5 (11 %) avaient une perte progressive d'audition (2 bilatérales et 3 unilatérale). L'amélioration du déficit auditif a été notée chez 8 enfants (1 perte bilatérale et 7 pertes unilatérales ; 18 %) ; chez 4 de ces enfants, l'amélioration était supérieure à 20 dBHL.

Relation entre le type d'infection maternelle et la PANS :

Le tableau II montre l'incidence des PANS unilatérales et bilatérales selon le type d'infection maternelle. Des 26 enfants nés après une primo-infection maternelle, 4 (15 %) ont développé une PANS (2 unilatérales et 2 bilatérales). La perte d'audition unilatérale a été sévère (> 60 dB), et 1 de ces enfants avec perte d'audition bilatérale a nécessité une intervention pour infirmité.

Parmi les 14 enfants nés après une infection maternelle récidivante, 1 enfant (7 %) a montré une PANS bilatérale sévère nécessitant une intervention (7 %). La mère de cet enfant était séropositive avant la grossesse.

Tableau II : Incidence de la PANS selon le type d'infection maternelle

Audition	Type de l'infection maternelle		
	Primo- Infection n (%)	Récidivante n (%)	Indéterminée n (%)
Normale	22 (85 %)	13 (93 %)	12 (60 %)
PANS unilatérale	2 (7.5 %)	0	3 (15 %)
PANS bilatérale	2 (7.5 %)	1 (7 %)	5 (25 %)
Total	26 (100 %)	14 (100 %)	20 (100 %)

Parmi les 20 enfants nés de mères dont le statut infectieux restait non précisé dans le temps, 8 (40 %) avaient une PANS (3 unilatérales et 5 bilatérales).

Les différences entre les types de PANS parmi les enfants nés issus des 3 types d'infections maternelles n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,072$).

Discussion :

Parmi les 14 000 enfants nés vivants non sélectionnés étudiés dans cette étude prospective sur une période de 10 ans dans un seul hôpital, l'incidence des cCMV était de 0,53 %, avec 5,4 % de cas symptomatiques. La perte d'audition a été trouvée chez 22 % des enfants infectés par le CMV (21 % de ceux qui étaient asymptomatiques et 33 % de ceux qui étaient symptomatiques). Les études précédentes ont trouvé une incidence de la PANS de 6 % à 25 % chez les enfants avec une infection cCMV asymptomatique et 22 % à 65 % chez les enfants avec une infection cCMV symptomatique.

L'incidence de la PANS chez les enfants asymptomatiques dans cette étude (21 %) est proche des plus hautes prévalences trouvées pour la PANS.

La forte incidence de la PANS chez les enfants nés après une infection maternelle à une période indéterminée (40 %) est surprenante. Cependant ce groupe comprend principalement des enfants nés de mère qui avaient une positivité à la fois IgM et IgG dans leur premier échantillon sérique et chez qui une primo-infection récente était donc possible. Dans ces cas, les primo-infections ont pu survenir très précocement durant la grossesse ; une infection maternelle précoce est un facteur de risque connu pour une PANS.

En Belgique (données provenant de la région des Flandres qui représente 60 % de la population belge), un programme de dépistage néonatal des PANS a été mis en place depuis 1997. Ce programme touche plus de 95 % des enfants nés dans cette région. L'incidence des PANS bilatérales (> 40 dBHL) détectées à la naissance était de 0,1 %. Dans notre étude, 5 enfants infectés à la naissance avaient une PANS bilatérale (> 40 dBHL) à leur premier test d'audition.

La survenue tardive d'une surdité, la progression, la fluctuation, et l'amélioration des PANS sont importants pour le pronostic. Les valeurs rapportées dans la littérature varient considérablement. Il y a eu des observations de surdité de survenue tardive jusqu'à l'âge de 6 ans et parfois plus. Dans notre population 3 enfants (5 %) ont eu une surdité de survenue tardive. Bien que la prévalence de surdité tardive (5 %) soit plus basse que celle rapportée par d'autres auteurs (18 à 50 %), la possibilité de leur survenue est importante à prendre en compte parce que les programmes de dépistage systématique en période néonatale peuvent méconnaître ces enfants.

Une perte d'audition fluctuante a été détectée chez 16 % des enfants ; une perte d'audition progressive chez 11 %. Les deux sont survenues chez des enfants ayant des infections asymptomatiques. Ces valeurs sont plus basses que celles rapportées par Dahle et al, qui ont trouvé une surdité fluctuante chez 54 % des enfants asymptomatiques, chez 29 % des enfants symptomatiques et une surdité progressive chez 54 % des enfants. Ces différences peuvent être dues à des différences dans les critères d'inclusion ou dans la durée du suivi. Dans notre étude, les infections congénitales ont été diagnostiquées dans un programme de dépistage néonatal. Un suivi prolongé et la réalisation de tests audiologiques plus nombreux peuvent aussi avoir contribué à la plus grande fréquence des fluctuations de l'audition.

Une amélioration du seuil d'audition a été trouvée chez 18 % des enfants, la moitié d'entre eux avait une amélioration > 20 dB. Dahle et al ont aussi rapporté une amélioration des seuils pour une ou plusieurs fréquences chez 48 % des enfants asymptomatiques et 21 % des enfants infectés symptomatiques.

Les raisons de ces fluctuations ne sont pas claires, en tenant compte du fait que des problèmes temporaires et communs de l'oreille moyenne comme une otite moyenne séreuse ont été soigneusement éliminés. La détérioration des seuils d'audition peut possiblement être attribuée à la réactivation du virus ou à une réponse inflammatoire de l'hôte.

L'incidence élevée des PANS chez les enfants ayant une infection asymptomatique renforce la nécessité d'un programme de dépistage néonatal de bonne qualité. En plus de la possibilité de sélectionner les enfants requérant un suivi audiométrique, le dépistage néonatal pourrait donner la possibilité d'évaluer l'intérêt d'un traitement antiviral. Même si elle n'est pas justifiée pour les cas asymptomatiques, la thérapeutique avec ganciclovir intraveineux

pendant 6 semaines a montré sa capacité à réduire l'incidence des cas infection cCMV symptomatique.

Malheureusement, un certain nombre d'enfants nés après une infection maternelle récidivante doivent rester avec un statut infectieux indéterminé. Bien que généralement considérée comme moins sévère, l'infection cCMV liée à une infection maternelle récidivante peut être sous estimée. Dans notre étude, un enfant avec une surdité bilatérale nécessitant une intervention est né d'une mère ayant une immunité préalable. Des études précédentes avaient démontré que l'infection récidivante peut provoquer une infection infantile sévère et que la présence d'anticorps n'empêche pas la PANS. Une méthode de dépistage néonatal facile à mettre en œuvre est hautement recommandée.

Actuellement, il n'est pas possible de prédire l'avenir auditif de ces enfants. Un suivi doit être maintenu pour tous les cas diagnostiqués. Des recommandations concernant la durée de période de surveillance et la fréquence des tests audiométriques restent difficiles à proposer.