

Infection congénitale à Cytomégalovirus et déficience auditive. Etat des lieux.

JOURNÉE RÉGIONALE DU DÉPISTAGE NÉONATAL DES TROUBLES DE L'AUDITION

10 SEPTEMBRE 2021

DR MARIE-GABRIELLE VIGUÉ

Généralités

- ❖ L'infection à CMV est une infection banale
 - ❖ Cliniquement : asymptomatique -> tableau de mononucléose infectieuse
 - ❖ Séroprévalence : 40 à 60% des adultes en France

- ❖ 2 populations à risque :
 - ❖ Le patient immunodéprimé
 - ❖ L'embryon ou le fœtus -> infection congénitale à CMV

- ❖ Une femme enceinte peut transmettre le CMV à son bébé
 - ❖ soit au cours d'une primo-infection
 - ❖ soit lors d'une réinfection/réactivation.

= 0,6% des naissances

Diagnostic : PCR CMV urinaire + avant j21 de vie

Infection congénitale à CMV : Tableau clinique

❖ Asymptomatique : 90% des NN

❖ Atteintes de type infection « TORSCH »

❖ **En premier lieu : la surdité**

❖ Autre atteinte neurosensorielle : chorioretinite; atteinte neurologique.

❖ Atteinte hépatique

❖ Cytopénie

❖ Trouble de la coagulation

Atteintes de gravité très variable pouvant s'associer

Tableau historique : maladie des inclusions cytoplasmiques (défaillance multiviscérale, CIVD, hépatite, cytopénie, microcéphalie, convulsions...)

❖ MFIU, IMG, décès NN : 300 par an

Surdité et infection congénitale à CMV

❖ le CMV :

- ❖ 2^{ème} cause de surdité (après les causes génétiques).
- ❖ Responsable de 20 % des surdités de perception d'origine indéterminée de l'enfant

TABLE 2 Newborn Hearing Screen Referral Rates for Infants by CMV Status, Overall and by Nursery

CMV Screen	No. Screened	No. Referred	Hearing Screen Referral Rates, % (95% CI)	<i>P</i>
CMV positive	443	31	7.0% (4.8%–9.8%)	<.0001
CMV negative	99 502	930	0.9% (0.8%–1.0%)	
Well-Infant Nursery				
CMV positive	400	22	5.5% (3.5%–8.2%)	<.0001
CMV negative	96 336	768	0.8% (0.7%–0.9%)	
NICU				
CMV positive	43	9	20.9% (10.0%–36.0%)	<.001
CMV negative	3166	162	5.1% (4.4%–5.9%)	

¹Fowler et al. A targeted approach for congenital Cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics, 2017.

⁵Goderis et al. Hearing loss and congenital CMV infection: A systematic review. Pediatrics 2014.

Surdité et infection congénitale à CMV

❖ Surdité : l'atteinte « classique » du CMV²

	NN asymptomatiques (784 NN)	NN symptomatiques (242 NN)
Surdité	8,9 %	44,2%

p<0,0001

❖ FdR de développer une surdité³ :

❖ Nb de copies initiale (seuil de 10 000 copies/ml sang ou 5 000PFU)

❖ RCIU

❖ Le risque semble plus important si l'infection maternelle est une primo-infection à CMV.

² Riga et al. Congenital CMV infection inducing non-congenital sensorineural hearing loss during childhood; a systematic review. Inter J Ped ORL.2018.

³Teissier et al. Audiovestibular consequences of congenital CMV infection. European Annals of ORL, Head and Neck diseases. 2016.

Particularités de la surdité

Uni ou bilatérale

Asymétrique

	Symptomatic cCMV	Asymptomatic cCMV
Patients	n = 123	n = 256
Normal hearing	46 (37.4%)	235 (91.8%)
HL	77 (62.6%)	21 (8.2%)
Unilateral HL	37 (30.1%)	15 (5.9%)
Bilateral HL	40 (32.5%)	6 (2.3%)

Particularités de la surdité

Degré : plutôt modérée à sévère

- Surdité légère : 35%
- Surdité modérée à profonde : 65%

Table II. Hearing results at final evaluation

	Symptomatic cCMV	Asymptomatic cCMV
Patients	n = 123	n = 256
Normal hearing	46 (37.4%)	235 (91.8%)
HL	77 (62.6%)	21 (8.2%)
Unilateral HL	37 (30.1%)	15 (5.9%)
Bilateral HL	40 (32.5%)	6 (2.3%)
Patients with HL	n = 77	n = 21
Unilateral HL	37 (48.1%)	15 (71.4%)
Bilateral HL	40 (51.9%)	6 (28.6%)
Degree of BEST ear		
Normal hearing	37 (48%)	15 (71.4%)
Mild HL	7 (9.1%)	4 (19%)
Moderate HL	9 (11.7%)	1 (4.8%)
Severe HL	2 (2.6%)	0
Profound HL	22 (28.6%)	1 (4.8%)
Ears	n = 246	n = 512
Normal hearing	129 (52.4%)	485 (94.7%)
HL	117 (47.6%)	27 (5.3%)
Ears with HL	n = 117	n = 27
Mild HL	11 (9.4%)	13 (48.1%)
Moderate HL	18 (15.4%)	3 (11.1%)
Severe HL	12 (10.3%)	2 (7.4%)
Profound HL	76 (65%)	9 (33.3%)

HL, hearing loss.

¹Fowler et al. A targeted approach for congenital Cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics, 2017.

⁴Goderis et al. Hearing in children with congenital Cytomegalovirus infection : results of a longitudinal study. J Pediatr, 2016.

Particularités de la surdité

Apparition souvent retardée

Table 1. Numbers and proportions of cCMV-infected newborns per 1,000,000 births (with/without symptoms, not allowing/allowing clinical diagnosis, that will develop SNHL at birth or at late-onset up to 72 months of age) according to proportions calculated in [20].

Newborns	cCMV	Symptoms				Sensorineural Hearing Loss		
		Clinical Diagnosis		At Birth	Late Onset	Sum		
1,000,000	6000	Yes	768	192	53	22	74	
	0.6%		12.8%	25%	27.4%	11.2%	38.6%	
		No		576	158	65	222	
			75%	27.4%	11.2%	38.6%		
			5232		293	382	675	
		No	87.2%		5.6%	7.3%	12.9%	
				Sum	503	468	971	

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

¹Fowler et al. A targeted approach for congenital Cytomegalovirus screening within newborn hearing screening. Pediatrics, 2017.

⁴Goderis et al. Hearing in children with congenital Cytomegalovirus infection : results of a longitudinal study. J Pediatr, 2016.

Particularités de la surdité

Fluctuante

- Fluctuation de la surdité :
 - 20% des enfants⁵
 - Plutôt vers l'aggravation

Table V. Threshold variability in affected ears

	Total of ears with HL, n = 144	Symptomatic cCMV: ears with HL, n = 117	Asymptomatic cCMV: ears with HL, n = 27
Progression	37 (25.7%)	33 (28.2%)	4 (14.8%)
Improvement	12 (8.3%)	11 (9.4%)	1 (3.7%)
Stable	95 (66%)	73 (62.4%)	22 (81.5%)

⁵Goderis et al. Hearing loss and congenital CMV infection: A systematic review. Pediatrics 2014.

⁶Bartlett A, et al. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital CMV infection : a systematic review. Rev. Med.Virol. 2017.

⁴Goderis et al. Hearing in children with congenital Cytomegalovirus infection : results of a longitudinal study. J Pediatr, 2016.

Particularités de la surdité

Atteinte vestibulaire fréquemment associée

- L'atteinte vestibulaire
 - Fréquemment associée
 - Participe au retard postural et moteur

Consequences for postural development

➤ Mean age (months) for each postural-motor milestone in CMV-infected and normal children

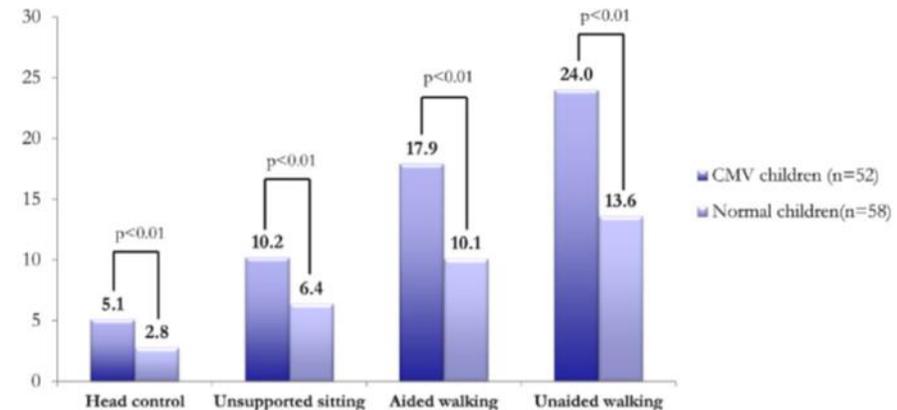


Fig. 3. Age at acquisition (months) of the main developmental postural-motor milestones in children congenitally infected by the CMV compared to normal children [24].

Infection congénitale à CMV. Le point de vue de l'ORL

- Surdité d'apparition souvent retardée
 - Risque d'aggravation dans le temps et/ou de bilatéralisation
 - Possible atteinte vestibulaire associée
- = Suivi prolongé jusqu'à 6 ans

Protocole de surveillance



- PEA seuils vers 4 mois
 - Audiométrie comportementale entre 9 mois et 1 an
 - Audiométrie comportementale/6 mois jusqu'à 3 ans
 - Audiométrie comportementale/an jusqu'à 6 ans
- +/- évaluation vestibulaire en cas de surdité

Infection congénitale à CMV. Le point de vue du pédiatre

- Atteintes de type infection « TORSCH »
 - En premier lieu : la surdité
 - Autre atteinte neurosensorielle : chorioretinite; atteinte neurologique.
 - Atteinte hépatique
 - Cytopénie
 - Trouble de la coagulation

- Bilan initial élargi
 - Examen clinique
 - Biologique
 - Echographie abdominale, FO, ETF, IRMc
- Suivi prolongé jusqu'à 6 ans
 - Réseau des enfants vulnérables
 - +/- kiné, orthophoniste, CAMPS, neuropédiatre

	NRS asymptomatiques	NRS symptomatiques
Séquelles	15%	90%
Séquelles neurologiques	0% ??	30-66%

⁶Bartlett A, et al. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital CMV infection : a systematic review. Rev. Med.Virol. 2017.

⁷Lopez AS, et al. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Congenital cytomegalovirus longitudinal study group. Pediatrics 2017;140.

Infection congénitale à CMV. Le point de vue de l'infectiologue

❖ Intérêt d'un traitement antiviral en période néonatale. Ganciclovir iv 6 semaines

Table III. Unadjusted analyses of change in BSER

	Change between baseline and 6 months				Change between baseline and ≥ 1 year			
	Best ear assessment		Total ear assessment		Best ear assessment		Total ear assessment	
	Ganciclovir (n = 25)	No treatment (n = 17)	Ganciclovir (n = 49)	No treatment (n = 36)	Ganciclovir (n = 24)	No treatment (n = 19)	Ganciclovir (n = 48)	No treatment (n = 36)
Improved hearing between baseline and follow-up*	6 (24%)	5 (29%)	11 (22%)	6 (17%)	4 (17%)	0 (0%)	12 (25%)	0 (0%)
No change—normal hearing at baseline and follow-up	15 (60%)	5 (29%)	23 (47%)	8 (22%)	8 (33%)	5 (26%)	11 (23%)	8 (22%)
No change—same degree of hearing loss at both baseline and follow-up	4 (16%)	0 (0%)	15 (31%)	7 (19%)	7 (29%)	1 (5%)	15 (31%)	6 (17%)
Worsening hearing between baseline and follow-up*	0 (0%)	7 (41%)	0 (0%)	15 (42%)	5 (21%)	13 (68%)	10 (21%)	22 (61%)
	Improved + no change (normal to normal) vs other: P = .086		Improved + no change (normal to normal) vs other: P = .011		Improved + no change (normal to normal) vs other: P = .133		Improved + no change (normal to normal) vs other: P = .080	
	Worsening vs other: P < .001		Worsening vs other: P < .001		Worsening vs other: P = .002		Worsening vs other: P = .002	

*Improved or worsening hearing indicates changes in decibel, which result in movement to a different category of hearing (eg, normal to mild hearing, moderate to severe, moderate to mild, etc).

Infection congénitale à CMV. Le point de vue de l'infectiologue

❖ Intérêt d'un traitement antiviral en période néonatale. Valganciclovir po 6 mois.

Table 2. Improvement and Protection in Best-Ear and Total-Ear Hearing between Baseline and Follow-up.*

Analysis	No. of Participants or Ears	Comparison of Hearing at Baseline and Follow-up				Unadjusted Analysis†				Adjusted Analysis‡	
		Improved Hearing at Follow-up	Normal Hearing at Baseline and Follow-up	Same Degree of Hearing Loss at Baseline and Follow-up	Worsened Hearing at Follow-up	Odds Ratio (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)	Rate-Ratio Difference (95% CI)	P Value	Odds Ratio (95% CI)	P Value
6-Mo analyses											
Primary analysis: best ear						1.51 (0.62 to 3.68)	1.15 (0.84 to 1.58)	0.09 (-0.11 to 0.29)	0.50	1.75 (0.69 to 4.43)	0.24
6-Mo group	43	2 (5)	28 (65)	8 (19)	5 (12)						
6-Wk group	43	3 (7)	23 (53)	14 (33)	3 (7)						
Secondary analysis: total ears						1.45 (0.67 to 3.15)	1.17 (0.85 to 1.61)	0.09 (-0.10 to 0.28)	0.34	1.69 (0.76 to 3.73)	0.20
6-Mo group	82	6 (7)	46 (56)	19 (23)	11 (13)						
6-Wk group	84	7 (8)	39 (46)	29 (35)	9 (11)						
12-Mo analyses											
Best ear						2.13 (0.80 to 5.67)	1.25 (0.93 to 1.67)	0.16 (-0.04 to 0.35)	0.15	2.81 (0.99 to 7.99)	0.05
6-Mo group	41	2 (5)	30 (73)	6 (15)	3 (7)						
6-Wk group	40	2 (5)	23 (58)	10 (25)	5 (12)						
Total ears						2.18 (0.92 to 5.18)	1.32 (0.97 to 1.79)	0.18 (-0.01 to 0.37)	0.08	3.04 (1.26 to 7.35)	0.01
6-Mo group	79	6 (8)	52 (66)	15 (19)	6 (8)						
6-Wk group	77	4 (5)	40 (52)	23 (30)	10 (13)						
24-Mo analyses											
Best ear						2.62 (0.77 to 8.87)	1.22 (0.94 to 1.58)	0.16 (-0.04 to 0.35)	0.14	3.28 (0.91 to 11.9)	0.07
6-Mo group	37	2 (5)	30 (81)	2 (5)	3 (8)						
6-Wk group	31	2 (6)	20 (65)	7 (23)	2 (6)						
Total ears						1.99 (0.82 to 4.83)	1.23 (0.93 to 1.62)	0.14 (-0.04 to 0.33)	0.13	2.61 (1.05 to 6.43)	0.04
6-Mo group	70	6 (9)	48 (69)	8 (11)	8 (11)						
6-Wk group	58	2 (3)	35 (60)	16 (28)	5 (9)						

⁹Kimberlin et al. Valganciclovir for symptomatic congenital CMV disease. N Engl J Med. 2015.

Infection congénitale

Le point de vue de l'

❖ Intérêt d'un traitement antiviral en période néonatale

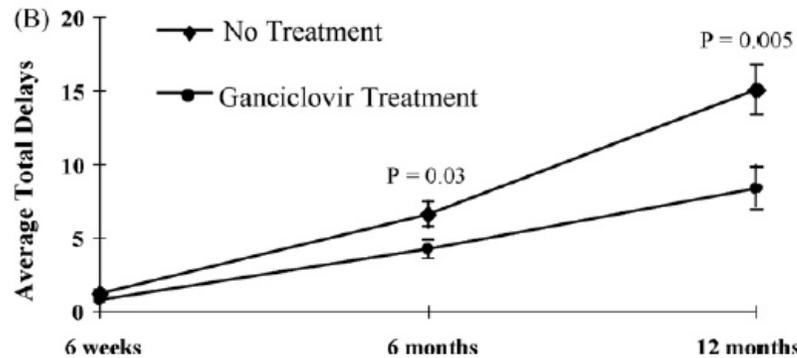


Fig. 1. (A) Total delays, including Personal/Social, Fine Motor, Language, and Gross Motor components of the Denver II developmental test (mean ± SE). (B) Total delays, including Personal/Social, Fine Motor, and Gross Motor components of the Denver II developmental test but excluding the Language component (mean ± SE).

Table 3. Treatment Effects on Neurologic Outcomes According to Study Group.*

Bayley-III Component†	12-Mo Follow-up			24-Mo Follow-up		
	6-Mo Group	6-Wk Group	P Value	6-Mo Group	6-Wk Group	P Value
Cognitive composite			0.01			0.02
No. of participants	43	45		42	41	
Mean	89.6±3.0	79.5±2.8		84.4±2.6	76.0±2.6	
Range	55–115	9.5–120		55–135	55–110	
Language composite			0.009			0.004
No. of participants	41	43		41	41	
Mean	87.6±3.0	76.8±2.9		84.6±2.9	72.5±2.9	
Range	47–118	11–112		47–121	47–103	
Receptive-communication scale			0.05			0.003
No. of participants	41	43		41	41	
Mean	7.5±0.5	6.1±0.5		7.3±0.5	5.2±0.5	
Range	1–14	1–12		1–14	1–10	
Expressive-communication scale			0.02			0.02
No. of participants	41	44		41	41	
Mean	8.0±0.5	6.5±0.5		7.3±0.5	5.5±0.5	
Range	1–13	1–13		1–13	1–11	
Motor composite			0.03			0.01
No. of participants	42	44		41	40	
Mean	82.6±3.2	73.2±3.0		85.5±3.3	74.1±3.2	
Range	46–112	11–112		46–121	46–121	
Fine-motor scale			0.11			0.06
No. of participants	41	44		42	40	
Mean	7.3±0.6	6.0±0.6		8.0±0.6	6.4±0.6	
Range	1–11	0.1–13		1–15	1–19	
Gross-motor scale			0.07			0.02
No. of participants	42	44		42	40	
Mean	6.7±0.5	5.4±0.5		7.0±0.5	5.3±0.5	
Range	1–14	0.1–15		1–13	1–12	

*Kimberlin et al. Valganciclovir for symptomatic congenital CMV disease. N Engl J Med. 2015.

¹⁰Oliver et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. J Clin Virol. 2009

Prise en charge d'une infection congénitale à CMV.

❖ Confirmation diagnostique :

PCR CMV urinaire + avant j21

Recherche de CMV en cas de surdité
Même unilatéral
Dès la suspicion



❖ Bilan des atteintes

Bilan biologique, PEA, FO, Echo abdo, ETF, IRMc

❖ Discussion d'un traitement antiviral :

VALGANCICLOVIR pendant 6 mois

Hors AMM

❖ Sirop, toutes les 12h

❖ Surveillance : NFS (neutropénie ++), bilan hépatique et rénal initialement toutes les semaines puis espacés

❖ Surveillance neuro-sensorielle jusqu'à 6 ans

Panel 2: Definitions of congenital cytomegalovirus infection and disease

Moderately to severely symptomatic congenital cytomegalovirus disease

- Multiple manifestations attributable to congenital cytomegalovirus infection: thrombocytopenia, petechiae, hepatomegaly, splenomegaly, intrauterine growth restriction, hepatitis (raised transaminases or bilirubin), or
- Central nervous system involvement such as microcephaly, radiographic abnormalities consistent with cytomegalovirus central nervous system disease (ventriculomegaly, intracerebral calcifications, periventricular echogenicity, cortical or cerebellar malformations), abnormal cerebrospinal fluid indices for age, chorioretinitis, sensorineural hearing loss, or the detection of cytomegalovirus DNA in cerebrospinal fluid

Mildly symptomatic congenital cytomegalovirus disease

- Might occur with one or two isolated manifestations of congenital cytomegalovirus infection that are mild and transient (eg, mild hepatomegaly or a single measurement of low platelet count or raised levels of alanine aminotransferase). These might overlap with more severe manifestations. However, the difference is that they occur in isolation

Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with isolated sensorineural hearing loss

- No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, but sensorineural hearing loss (≥ 21 decibels)

Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection

- No apparent abnormalities to suggest congenital cytomegalovirus disease, and normal hearing

Definitions as published by Kimberlin and colleagues,⁴ with minor emendation from discussions of the International Congenital Cytomegalovirus Recommendations Group

Et après 1 mois de vie... ??

Table 1
Antiviral therapy and hearing outcomes.

Patient	Confirmed congenital CMV infection	Age at the beginning of any antiviral therapy (months)	Treatment with GCV ^a	Duration of VGCB ^b treatment (months)	BAER threshold (dB) at baseline ^c		BAER threshold (dB) at 6 months		BAER threshold (dB) at 12 months ^d	
					Rt ear	Lt ear	Rt ear	Lt ear	Rt ear	Lt ear
1	Yes	2.2	Yes	6	40	≥80	30	≥80	30	≥80
2	Yes	3	Yes	6	≤20	40	≤20	≤20	≤20	≤20
3	Yes	4.5	No	7	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90
4	No	2	Yes	6	40	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
5	Yes	7	No	7.5	50	≥90	20	60	20	50
6	Yes	2	No	8	40	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
7	Yes	8	No	7.5	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20
8	Yes	5	No	12	50	80	50	80	40	80
9	Yes	8	No	4	30	80	30	90	30	90
10	Yes	8.8	No	3.5	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100	≥100
11	No	1.8	Yes	4	30	30	30	30	-	-
12	No	3	No	6	50	≤20	30	30	≤20	≤20
13	Yes	3	No	6	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20	≤20

^a Ganciclovir.

^b Valganciclovir.

^c Brainstem-evoked response.

^d Patient 11 was lost to follow-up after the 6-month visit.

11 sourds (85%)
69% des oreilles

6 sourds (50%)
46% des oreilles

Amélioration : 7 oreilles dont 6 des groupes léger-moderé
Pas de détérioration à 1 an

Et après 1 mois de vie... ??

❖¹²Amir et al :

- ❖ Inclusion de 21 enfants présentant une surdité secondaire soit 35 oreilles atteintes/42.
- ❖ Traitement antiviral pendant 9 mois. Age au début du traitement : 10,3 mois +/- 7,8.
- ❖ Amélioration de l'audition 29/42 oreille (69%) et stable 6/42. Aucune pause d'implant (objectif I)
- ❖ Amélioration plus significative dans le groupe léger à modéré.

❖ Etudes en cours

- ❖ Valganciclovir 6 semaines chez des NRS âgé > 12 sem avec surdité isolée (essai phase III non randomisé)

Objectif : éviter la détérioration de l'audition à 20 mois;

- ❖ Valganciclovir 6 semaines pour des enfants de 6 mois à 12 ans avec surdité (40 à 90dB) (APHP. Résultats en attente)

Objectif : évaluation auditive et de l'équilibre

- ❖ Valganciclovir 6 semaines chez des enfants âgés de 1 à 48 mois avec surdité (étude randomisée, contre placebo, multicentrique phase II)

Objectif : évaluation de l'audition (globale) à 6 mois (stabilisation?).

Prise en charge d'une infection congénitale à CMV après M1 .

- ❖ Y penser : **Surdité**, retard psychomoteur, hépatite...
- ❖ Confirmation de l'infection congénitale à CMV : PCR CMV sur Guthrie
- ❖ Bilan pédiatrique : Bilan biologique, PEA, FO +/- IRMc
- ❖ Discussion d'un traitement antiviral : VALGANCICLOVIR (6 semaines/6 mois?)
- ❖ Surveillance neuro-sensorielle jusqu'à 6 ans

PCR CMV sur papier-buvard

- possible jusqu'à 18/24 mois selon les régions
- autorisation parentale nécessaire pour récupérer le papier-buvard au Grepam
- adresser le papier-buvard en virologie pour une PCR CMV

Spécificité 99%. Sensibilité 95%.¹²

Cohorte suivie au CHU de Montpellier

Données exploitables pour 33
enfants depuis 2015 :

-18 asymptomatiques

-15 symptomatiques

Durée moyenne du suivi : 38 mois

Traitement : 25 enfants (2/3 période NN)

❖ Surdité :

❖ Au bilan initial : 9

❖ Surdité bilatérale : 3 (= patients S)

❖ Surdité sévère : 6 (3 patients S et 3 dépistage NN)

◦ Sur 1 oreille : 4

◦ Sur 2 oreilles : 2

❖ Evolution :

❖ Stable : 26

❖ 23 stable normal

❖ 3 stable anormal (surdité profonde)

❖ Amélioration : 2

❖ Patients traités tardivement avec surdité moyenne

❖ Aggravation : 2

❖ 1 apparition retardée (surdité légère chez une enfant S ++)

❖ 1 aggravation sur 1 oreille chez un enfant traité tardivement (60 ->90 dB)

❖ Non class e (3)

} 84%

En résumé...

Infection congénitale à CMV

❖ Risque de surdité évolutive

= Suivi ORL adapté

❖ Risque d'atteintes associées en particulier neurologique

=Prise en charge globale et prolongée pédiatrique

❖ Possibilité de traitement antiviral à débiter le plus précocément possible

=Avis infectieux semi-urgent

MERCI DE VOTRE ATTENTION

mg-vigue@chu-montpellier.fr