

# INFECTIONS NEONATALES A CYTOMEGALOVIRUS

Dr Boumahni  
Service de néonatalogie Saint Pierre

LE 18/04/2019

# OBSERVATION 1

- Mère 41 ans, G6P6, HTA Chronique sous aldomet
- Gs: DDG: 27/9/11, suivie, hospitalisée à 21SA: prurit sans fièvre, ASAT 887, ALAT 900, GGT205, bili T 72, bili C 55
- sérologies (parvo, EBV, HAV HVB HCV HIV leptospirose syphilis, CMV: IgG et IgM nég).
- Cc: cholestase gravidique, hépatite médicamenteuse ou virale (arrêt Aldomet et mise sous Trandate): évolution favorable, retour à domicile avec suivi en externe.

- Accouchement: 11/06/12: 39SA: RCIU
- Poids 2150g, taille 44 cm, PC 31cm.
- CMV salivaire +, IgG et IgM +, PCR urine +, sang nég, ASAT ALAT FO PEA ETF IRM normaux.
- Mère: IgG IgM +
- Suivi CAMPS: pas de surdité, bon développement neurologique.
  
- Commentaire: la sérologie

# Observation2

- Mère 22ans, G1P0
- Gs: DDG:11/03/2016
- Hospit: 15/09/16: pneumopathie fébrile traitée par ATB, CMV IgG + IgM +, PCR sang CMV +,
- 25/10/16: excès liquide, hyperéch int, PLA CMV neg, IRM cerveau Nle.
- Accouchement: 24/11/2016:38SA, poids 3270g, T 51cm, PC 33,5cm.

- Bilan: CMV salive neg, urine +,
- Sang: 5600 UI/ml, 1 mois: 48 UI/ml, ASAT ALAT NFS FO ETF.
- Suivi CAMSP: pas de surdité.
- Commentaire: virémie.
- Revello MG et al, J Inf Disease 2008;197: 593-6

# Observation 3

- Mère 36ans, suivie à Anjouan puis arrive à Mayotte pour grossesse triple, bich triamniotique, sérologie CMV immunisée
- Accouchement: 29SA, par césarienne pour bradycardie T2,
- T1: P: 978g( 6p), taille 36cm, PC 24cm (1,7p)
- T2: P: 860g (4p), taille 35,5cm, PC 23cm(0,3p)
- T3: P 1130g, T 39cm, PC 25cm(4p),

# bilan

- T1: plaquettes, CMV urine sang, IgG IgM, LCR, ETF IRM
- Traitement: ganciclovir 15j, valganciclovir 4 semaines po IRM nle.
- T2: plaquettes, CMV urine<sup>+</sup>, sang<sup>+</sup>, IgG IgM +, LCR neg, ETF nle. IRM normale
- Traitement: ganciclovir 15 iv, 4 semaines po, IRM nle
- T3: plaquettes normales, CMV urine neg.

- Bilan: T1 et T2 : IMF à CMV salive, urine, sang, LCR neg,
  - TRT: Ganciclovir iv 15jours et Valganciclovir per os 4semaines
  - Arrêt temporaire traitement pour le T2: neutropénie à 1 mois
  - Evolution: favorable, retour à Mayotte
  - Commentaire: séroprévalence à Anjouan, RCIU et grossesse triple
- 
- [Reinhard Altmann, Ultrasound Int Open](#). 2018 Apr; 4(2): E52–E53,
  - Tiziano Lozzarotto, Pediatrics 2003, 4(2):E52-E53
  - [Egana-Ugrinovic G J Matern Fetal Neonatal Med](#). 2016 Nov;29(21):3439-44]
  - Schneeberger PM, et al, Acta Pediatr 1994;83:986-9
  - Gumbo H, et al. PLoS One. 2014;9(12):e114870 Epub 2014/12/19.

# Fréquence

- Le cytomégalovirus (CMV) est la principale cause de surdité après les causes génétique (connexine), et responsable de trouble de développement neurologique.
- L' infection congénitale a été rapportée de **0,15 à 2,2% selon les pays**
- **En France:0,5 % = 4000 cas/an** dont 400 symptomatiques
- Aux États-Unis (4 millions de ns), la prévalence de l' infection congénitale à CMV est estimée à **0,5%**.
- Pays en voie de développement: **1 à 5 %**
- Un problème de santé publique
  
- AFDPHE 2017: Mucoviscidose 180/an
- : Hypothyroïdie 230/an
- : Phénylcétonurie 50/an

# Transmission du CMV par la mère

- • Période de préconception (deux mois à trois semaines avant la date de conception) : **5,2%**
- • Période périconceptionnelle (trois semaines avant et trois semaines après la date de conception) : 16,4%
- • Premier trimestre : 36,5%
- • Deuxième trimestre : 40,1%
- • Troisième trimestre : **65%**
- Picorne O et al, Prenat Diagn 2013;33:751

# Diagnostic clinique en néonatalogie

- Formes asymptomatiques: 90%
- Formes symptomatiques: 10%
- - RCIU, microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications, hyperéchogénicité des vx thalamiques (en candélabre)  
lissencéphalie, pachygyrie, microphthalmie, cataracte, chorioretinite, ictère précoce et grave, purpura, hépatosplénomégalie, convulsions, hypotonie, troubles de succion déglutition, pneumopathie interstitielle, surdité (OEA, PEA)
- - Bio: thrombopénie, neutropénie, cytolysé hépatique, cholestase.

# Diagnostic biologique

- 1) infection **maternelle**: clinique, sérologie
- 2) infection **foétale**: échographie (formes cérébrales ou extracérébrales), PLA: **PCR CMV , traitement ou non valacyclovir, immunoglobuline**
- 3) infection **néonatale**: avant 15 jours de vie
- Sang du cordon
- Salive: à distance du biberon
- Urine
- Sang
- LCR ?
- Lait
- Carton de Guthrie sang ou salive sur Guthrie (Boppana)

# charge virale et pronostic:

- Risque de séquelles neurologique  $> 12\ 000$  copies /ml
- Risques de séquelles auditives  $> 17\ 000$  copies/ml
- G Forner et al. JID 2015; 212: 67
- Une CV  $> 3500$ copies/ml: mauvaise valeur prédictive positive pour la survenue d'une surdité et  $< \text{à } 3500$  une valeur prédictive négative de survenue de la surdité de 95%
- Ross SA, et al Pediatr Infect Dis J 2009;28: 588-92
- Actuellement: la CV n'est pas un facteur prédictif de gravité, ni un critère pour traiter

# traitement

- Ganciclovir:
- Valganciclovir:
- Informations et ou consentement des parents ?

# Indications du traitement

- 1) **formes symptomatiques:**

- Pneumopathie
- Chorioretinite
- Cholestase
- Hépatite
- RCIU / thrombopénie
- Atteinte cérébrale
- Dans 20 à 60 % (séquelles auditives, rétinite, paralysie cérébrale, troubles vestibulaires, autisme)

1. 2) **formes asymptomatiques:** les plus fréquentes: pas de traitement: 15 % développent une surdité [Fowler et al, J Pediatr 1997;130:624]

# Début 90

- Diagnostic: clinique, sérologie, culture virale.
- 5 mg kg x 2 /j en iv 15j à 21 jours iv.
- Suivi NFS, centre de surdité et en neurologie.

# Traitement 6 semaines IV

- Ganciclovir IV sur KT central: 12 mg kg j : **6 semaines**
- **Ind: forme symptomatique et atteinte cérébrale**
- **Essai clinique contrôlé randomisé (100 Nnés)**
- Amélioration ou stabilisation des PEA dans 84% contre 60% des cas non traités à 1 an, meilleure croissance du PC
- A 2ans: non significative
- .
- Kimberlain DW, et al J Pediatr 2003;143;16-25
- (GCAS: collaborative antiviral study group)
- **Toxicité** : hématologique: NFS: 7 – 10 j
- : chez l'animal: génotoxicité, induction de cassure chromosomique  
risque carcinogène , fertlité
- Kimberlin DW et al, J Infect dis 2008;198: 836-45

- Une étude pharmacocinétique / pharmacodynamique réalisée ultérieurement par le GCAS a montré que 16 mg / kg / dose de valganciclovir (VGCV), le promédicament oral du GCV, administré par voie orale deux fois par jour, permettait une exposition systémique au GCV comparable à celle obtenue lors de l'essai de phase III du **GCV par voie intraveineuse, évitant ainsi la nécessité de l'accès par voie intraveineuse**
- Kimberlin DW, et al. J Infect Dis 2008;197:836–45.
- Sur la base du fait que l'excrétion virale prolongée se produit chez les nouveau-nés infectés, qu'ils peuvent présenter des séquelles tardives et que l'ADN du CMV a été **détecté dans la périlymphe d'enfants implantés dans une cochlée pour une surdité induite par le CMV jusqu'à l'âge de 4 ans**
- Bauer PW. Laryngoscope. 2005; 115 : 223–5.

# Traitement 6 mois: valganciclovir po

- Une seule étude: entre 2008-2013: le groupe a mené un essai en phase III randomisé et contrôlé contre placebo comprenant 6 semaines VG po et 6 mois VG po. Amélioration de l'audition à 24 mois mais non à 6 mois.
- Risque à court terme: moins de thrombopénie que le GC iv, neutropénie, hépatite.
- **risque à long terme: cancérigène, tératogène et toxique**
- .
- Kimberlin DW N Engl J Med 2015;372:933-43

# Traitement 12 mois

- 23 enfants: infection cong symptomatique à CMV: 6 semaines IV et valganciclovir per os → 12 mois,
- Résultat: à 1 an: résultat meilleur au niveau auditif, audition normale dans 76 % des cas contre 54 % au début de l'étude
- 4 enfants: retard mental
- Effet II: neutropénie transitoire

• Amir J, et al Eur J Pediatr 2010;169:1061-7

•

•

# International Congenital Cytomegalovirus Recommandations Group 2017

- Indication: forme symptomatique modérée ou sévère:  
Valganciclovir 16 mg/kg 2fois/jour, per os, 6 mois.
- NFS ASAT ALAT/semaine (8semaines) puis chaque mois. FO  
au début du traitement. Suivi auditif/6mois pendant 3ans  
puis chaque année- → **19ans**
- (examen neurologique, IRM cérébrale, centre d'autisme,  
bilan vestibulaire, bilan neuropsychomoteur) en fonction de  
l'évolution et du suivi CAMSP.

# Dépistage néonatal du CMV ?

- **Les critères de l'OMS (Wilson et Jungner):**

- -la maladie doit être un problème important de santé
- -l'histoire naturelle de la maladie doit être comprise
- - un traitement efficace: efficacité du ganciclovir: sans doute mais, toxicité à long terme ? Faut-il traiter les surdités bilatérales isolées ou unilatérales isolées ?
- - la maladie doit être reconnue au stade pré symptomatique
- -méthode de dépistage simple: peu de faux positifs et peu de faux négatifs
- - confirmation du diagnostic avec un protocole thérapeutique précis
- -disponibilité des moyens
- -le dépistage doit être accepté par la population
- -coûts proportionnels au bénéfices
- -pérennité du programme doit être assurée: DGS, HAS

# Dépistage néonatal universel ou ciblé ?

- Salive: faux positif (contamination par le lait): refaire dans les urines [Hamprecht K., et al, Lancet. 2001;357:513–518]
- Salive: sensibilité 100%, spécificité 99,9% [ Boppana S.B., et al, N. Engl. J. Med. 2011;364:2111–2118.]
- Papier buvard: 20 448 nouveaux-nés dépistés: une sensibilité de 28,3% et une spécificité de 99,9%[Boppana S.B.,et al. JAMA. 2010;303:1375–1382]
- Essai clinique multicentrique prospectif, 6348 nourrissons ont été soumis à un dépistage universel basé sur des dosages PCR de l'ADN du CMV dans l'urine. 32 nnés (0,5%) CMV + dans les urines et 16 avaient une forme symptomatique[Nishida K., et al, Brain Dev. 2016;38:209–216.]

# Vaccin

- Il n'y a pas de vaccination disponible à ce jour mais un vaccin est actuellement à l'étude aux Etats-Unis.
- But: protéger les femmes séronégatives et renforcer la réponse immunitaire des femmes séropositives pour prévenir la réinfection ou réactivation.

- Anderholm KM, et al *Drugs* 2016;76(17):1625-45.
- Pass RF, et al. *N Engl J Med* 2009;360(12):1191-9.
- Bialas KM, et al *PLoS Pathog* 2016;12(2):e1005355

# Prévention +++

- Malgré sa fréquence et ses conséquences importantes, **le CMV congénital est moins connu de la population que d'autres affections de moindre prévalence telles que le syndrome de Down, le syndrome d'alcoolisme fœtal et le spina bifida.**
- Ce manque de conscience est problématique étant donné que le seul moyen actuellement de prévenir l'infection **fœtale est la prévention, de bonnes pratiques d'hygiène consistant à se laver les mains et à éviter les sources potentielles de CMV.**
- Pas de dépistage systématique anté ou post natal recommandé en France
- (HAS 2004 et Haute autorité de santé 2018),
- Résultats encourageant: valacyclovir en anténatal et valganciclovir en post natal

Merci

