



**HAL**  
open science

# Étude des facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à Cytomégalovirus

Lucile Petermann

► **To cite this version:**

Lucile Petermann. Étude des facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à Cytomégalovirus. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02161358

**HAL Id: dumas-02161358**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02161358>**

Submitted on 20 Jun 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 231

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude des facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans en lien  
avec une infection congénitale à cytomégalo virus

Présentée et soutenue publiquement  
le 11 octobre 2018

Par

**Lucile PETERMANN**

Née le 3 juillet 1989 à Vitry-sur-Seine (94)

Dirigée par M. Le Docteur Jean-François Magny, PH

Jury :

M. Le Professeur Alexandre Lapillonne, PU-PH..... Président

Mme La Professeure Nadia Bahi-Buisson, PU-PH

Mme La Professeure Delphine Mitanchez, PU-PH



## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Dr Jean-François MAGNY qui m'a fait l'honneur d'être mon directeur de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide tout au long de cette expérience. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

A Monsieur le Pr Alexandre LAPILLONNE qui me fait l'honneur de présider cette thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Pr Delphine MITANCHEZ qui me fait l'honneur de juger ce travail et qui m'a accueillie dans son service pour ce semestre complémentaire qui m'a permis d'apprendre encore d'avantage sur le plan professionnel et humain.

A Madame le Pr Nadia BAHI-BUISSON, je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de ce jury.

Aux secrétaires du service de néonatalogie de Necker, merci pour l'aide que vous m'avez apportée dans la recherche des dossiers et le prêt de vos ordinateurs et bureaux.

A Monsieur Kevin Zarca qui a créé le logiciel de statistiques en ligne p.value, accessible à une novice des statistiques.

A mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée dans mes projets qu'ils soient personnels ou professionnels.

A mon père qui m'a dit : « pourquoi tu ne tentes pas médecine » et sans qui je ne serais pas là.

A ma mère qui a pris le temps de corriger ma thèse et m'a aidée dans ce travail comme dans tous les autres auparavant.

A Jacques, qui par ses conseils avisés et ses compétences en recherche scientifique, m'a aidée dans la rédaction de ma thèse.

A mon grand-père, parti trop tôt, qui ne me verra pas devenir docteur en médecine. J'espère qu'il aurait été fier de moi et que je serai à sa hauteur dans ma pratique de la médecine.

A Maxime qui me supporte, me soutient et me redonne confiance à chaque moment de ma vie.

A ma sœur, qui est passée par là avant moi, en espérant être aussi brillante qu'elle.

A ma Famille, présente et soutenante malgré mon manque de disponibilité, à mes grands-parents et ma tante Béatrice, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A Valérie, mon amie de toujours.

A tous ceux que j'ai rencontrés pendant mon cursus et qui m'ont fait avancer, à mes co-internes et mes chefs avec qui j'ai eu plaisir à travailler tout au long de mon internat.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	2
RESUME.....	7
MOTS CLES .....	8
I. INTRODUCTION .....	9
II. MISE AU POINT SUR LES INFECTIONS CONGENITALES A CMV .....	10
1. EPIDEMIOLOGIE .....	10
2. TRANSMISSIONS INTERHUMAINE ET MATERNO-FŒTALE DU CMV .....	11
3. DIAGNOSTIC MATERNEL, FŒTAL ET NEONATAL .....	12
3.1. DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION MATERNELLE A CMV AU COURS DE LA GROSSESSE : QUAND ET COMMENT RECHERCHER UNE PRIMO-INFECTION MATERNELLE A CMV ?.....	12
3.2. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FŒTALE A CMV.....	14
3.3. DIAGNOSTIC POSTNATAL .....	16
4. CONSEQUENCES NEONATALES ET A DISTANCE DES INFECTIONS CONGENITALES A CMV.....	17
4.1. SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE : CLINIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE .....	17
4.2. LES ATTEINTES NEUROSENSORIELLES .....	18
5. PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'INFECTION CONGENITALE A CMV .....	19
5.1. PREVENTION DE L'INFECTION A CMV CHEZ LES FEMMES ENCEINTES SERONEGATIVES.....	19
5.2. TRAITEMENTS ANTENATAUX EN CAS DE SEROCONVERSION MATERNELLE AVEC INFECTION FŒTALE AVEREE .....	20
5.3. TRAITEMENTS POSTNATAUX.....	21
6. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	23
III. SUJETS ET METHODES .....	24
1. POPULATION ETUDIEE .....	24
2. RECUEIL DES DONNEES .....	24
3. INVESTIGATIONS ET DEFINITIONS.....	26
4. ETUDES STATISTIQUES .....	27
IV. RESULTATS .....	27
1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS .....	27
1.1. DONNEES ANTENATALES.....	28



1.2. DONNEES POSTNATALES.....	29
2. ANALYSE DES RESULTATS.....	31
2.1. DONNEES DES PATIENTS A 2 ANS .....	31
2.2. RESULTATS UNIVARIES : FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS TOUTES CAUSES CONFONDUES <b>33</b>	
2.3. RESULTATS UNIVARIES : FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS .....	34
2.4. RESULTATS UNIVARIES : FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS .....	35
V. DISCUSSION .....	35
1. FACTEURS PRONOSTIQUES .....	36
1.1. FACTEURS PRONOSTIQUES ANTENATALES .....	37
1.1.1. DATE DE SEROCONVERSION .....	37
1.1.2. SYMPTOMATOLOGIE FOETALE .....	38
1.2. FACTEURS PRONOSTIQUES POST-NATALES .....	39
1.2.1. FACTEURS DE RISQUE POSTNATAL IDENTIFIES .....	39
1.2.2. COMMENT DEFINIR UN NOUVEAU-NE ASYMPTOMATIQUE ? .....	40
2. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : QUELS ENFANTS, QUELS TRAITEMENTS ?.....	41
3. IMPLICATIONS QUANT AU DEPISTAGE ET A LA PREVENTION.....	41
VI. CONCLUSION .....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	46
FIGURES.....	50
FIGURE 1 : ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES INFECTIONS CONGENITALES A CMV ET DE LEURS SEQUELLES EN FRANCE .....	50
FIGURE 2 : FLOW CHART .....	51
FIGURE 3 : DEVENIR A 2 ANS EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE.....	52
TABLEAUX .....	53
TABLEAU I : DONNEES DES ECHOGRAPHIES ANTENATALES .....	53
TABLEAU II : DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE NEONATAL.....	54
TABLEAU III : DONNEES DE L'ETF EN PERIODE NEONATALE .....	55
TABLEAU IV : DONNEES GENERALES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV .....	56
TABLEAU V : DONNEES ANTENATALES DETAILLEES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV.....	57



TABLEAU VI : DONNEES POSTNATALES DETAILLEES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV.....	59
TABLEAU VII : FACTEURS PREDICTIFS ANTENATALS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV .....	61
TABLEAU VIII : FACTEURS PREDICTIFS POSTNATALS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV .....	63
TABLEAU IX : FACTEURS PREDICTIFS ANTENATALS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV .....	65
TABLEAU X : FACTEURS PREDICTIFS POSTNATALS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV .....	67

## RESUME

Objectifs : Le cytomégalovirus (CMV) est la principale cause d'infection congénitale dans le monde avec un risque majeur de séquelles notamment neurologiques et auditives. Le but de l'étude est d'identifier quels sont les facteurs pronostiques permettant de définir les nouveau-nés à risque de développer des séquelles à 2 ans liés à une infection congénitale à CMV.

Design de l'étude : Etude observationnelle rétrospective mono-centrique incluant 220 patients nés entre janvier 2001 et octobre 2015 ayant une infection congénitale à CMV. Nous avons étudié les différents facteurs anté- et postnatals et leur impact sur le devenir à 2 ans des enfants ayant une infection congénitale à CMV.

Résultats : La présence d'au moins une anomalie en postnatal (examen clinique ou examens complémentaires) était un facteur de risque de développer des séquelles à 2 ans ( $p=0,037$ ). La séroconversion maternelle au premier trimestre était associée à un risque accru pour les nouveau-nés de développer des séquelles à 2 ans ( $p < 0,001$ ) par rapport à une séroconversion plus tardive. L'hypotrophie, la microcéphalie, les anomalies de l'examen clinique néonatal et les anomalies à l'échographie transfontanellaire (ETF) étaient des facteurs de risque de séquelles à 2 ans.

Discussion : Chez les enfants strictement asymptomatiques à la naissance, il n'y a aucun handicap à 2 ans mais la définition du caractère symptomatique ou non de l'infection à la naissance doit être revue. Le risque de séquelles ne semble concerner que les contaminations fœtales au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Au vu des données actuelles, un schéma de prévention et de prise en charge de l'infection congénitale à CMV peut être proposé.

## MOTS CLES

Cytomegalovirus

Congenital infection

Symptomatic

Impairment

Handicap

Hearing impairment

Treatment

Prognosis

Systematic serological screening

Neurodevelopmental disorder

Risk factors

## I. INTRODUCTION

Le cytomégalovirus humain (CMV) ou Herpesvirus 5 appartient à la famille des Herpesviridae. C'est un virus à ADN double brin. Il a une haute spécificité d'espèce et l'Homme est son unique réservoir. Il existe de nombreuses souches virales différentes et de ce fait des réinfections sont possibles. L'immunité est acquise mais incomplètement protectrice entraînant un risque de réactivations. [1]

La transmission du CMV au fœtus peut n'entraîner aucune conséquence comme être à l'origine de séquelles neuro-sensorielles graves. En effet, ce virus est la principale cause d'infection congénitale dans les pays développés et c'est également la principale cause de retard mental et de déficit auditif liés aux infections congénitales. Bien que la plupart des nourrissons atteints d'une infection congénitale à CMV soient asymptomatiques à la naissance, une proportion importante d'entre eux développe des séquelles à long terme, telles que la perte auditive neurosensorielle, la paralysie cérébrale, le retard mental et les déficiences visuelles. Les séquelles liées au CMV, en particulier la perte auditive, se développent chez environ 10 à 15% des enfants asymptomatiques à la naissance.[2][3]

Des cas de surdité tardive ont été rapportés, mais on ne sait pas dans quelle mesure les enfants asymptomatiques restent à risque à long terme et quels sont les facteurs pronostiques des périodes anté- et néonatale permettant de définir les nouveau-nés à risque de développer des séquelles à court et moyen terme.

Notre étude a pour objectif de définir les facteurs de risque de séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à CMV.

## II. MISE AU POINT SUR LES INFECTIONS CONGENITALES A CMV

### 1. EPIDEMIOLOGIE

La mesure de la prévalence nationale de cette infection, en particulier chez les femmes en âge de procréer, permet d'estimer le risque d'infection congénitale par le CMV.

La séroprévalence du CMV est variable, de 50 à 90 % selon les pays et les catégories sociales. En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, le pourcentage de femmes en âge de procréer séropositives varie de 40 à 60 %.

De multiples études ont montré que la séroprévalence globale du CMV chez les femmes dépend de l'âge, de la parité, de l'ethnie et du statut social. [4]

En France, un sondage sur la séroprévalence a été réalisé en 2010. L'estimation de la séroprévalence de l'infection à CMV chez les personnes âgées de 15 à 49 ans était de 41,9%. La séroprévalence était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (respectivement 45,6% et 39,3%) et les personnes nées dans un pays non occidental étaient plus susceptibles d'être séropositives au CMV que celles nées en France (93,7% contre 37,7 %).

Il y a donc un pourcentage élevé de femmes en âge de procréer en France qui sont séronégatives pour le CMV et qui sont à risque d'infection primaire pendant la grossesse.[5]

Par ailleurs, le risque de séroconversion pendant la grossesse a été estimé autour de 1,4%. [6]

[7] Il n'existe pas de données de prévalence de l'infection à CMV chez le nouveau-né en France. On estime qu'elle est proche de celle décrite dans d'autres pays soit entre 0,2 et 2 %.

[8]. Le collège national des gynécologues et obstétriciens français a réalisé une estimation de la prévalence des infections congénitales à CMV et de leurs séquelles en France à partir de ces données épidémiologiques et en considérant un taux d'infections congénitales voisin de 1 % (figure 1).



Aux Etats-Unis, le handicap lié à l'infection congénitale par le CMV est aussi fréquent que le handicap lié à d'autres maladies mieux connues telles que le syndrome de Down, le syndrome d'alcoolisme fœtal ou la spina bifida.

Parmi les 30 000 nouveau-nés estimés nés avec une infection congénitale à CMV (soit environ 0,7% de tous les nouveau-nés), près de 20% ont à la naissance, ou développent par la suite, des séquelles permanentes (perte auditive, troubles visuels, troubles du développement ou déficiences cognitives). [9]

## 2. TRANSMISSIONS INTERHUMAINE ET MATERNO-FŒTALE DU CMV

La transmission du CMV est interhumaine après un contact direct des muqueuses avec des fluides corporels infectieux tels que les urines, la salive, les sécrétions oro-pharyngées et endo-cervicales, le sperme [10], le lait maternel, les larmes, les produits sanguins ou encore en cas de transplantation d'organe.[11]

Il y a une élimination prolongée du virus après une infection primaire. La diffusion dans l'organisme se fait par voie hématogène et celle-ci ainsi que la réplication ne sont pas entièrement contrôlées par le système immunitaire de l'hôte.

Par conséquent les personnes à risque de transmission à la femme enceinte sont celles excréant une grande quantité de virus, c'est-à-dire, les enfants, les patients immunodéprimés ou transplantés.[12]

Le contact étroit avec les enfants en bas âge est donc un facteur de risque prépondérant pour la transmission du CMV. Les enfants infectés ont des concentrations élevées de virus sur une longue période dans les sécrétions corporelles telles que l'urine et la salive.

Une autre voie importante de l'infection à CMV chez les adultes est la transmission sexuelle. L'apparition récente d'une activité sexuelle a été identifiée comme un facteur de risque indépendant pour une infection à CMV chez les jeunes femmes. [4]

La transmission materno-fœtale in utero est hématogène transplacentaire et a lieu lors d'une virémie maternelle.[13]

Le taux moyen de transmission intra-utérine est de 37,9%. Ce taux est significativement plus élevé suite à une infection maternelle au troisième trimestre par rapport au premier trimestre.

En effet, le taux de transmission materno-fœtal est linéaire avec l'âge gestationnel.[14] [15]

La transmission materno-fœtale peut avoir lieu en cas de primo-infection et en cas de réactivation. En cas de primo-infection il y a atteinte fœtale dans 30 à 50% des cas et celle-ci est beaucoup plus rare (estimée à 2% des cas) en cas de réactivation. Mais en cas d'atteinte fœtale, le risque de séquelles semble être identique qu'il s'agisse d'une réactivation ou d'une primo-infection. [16]

Au niveau fœtal, la dissémination du virus se fait également par voie hématogène. L'infection des cellules réticulo-endothéliales provoque des lésions de vascularite oblitérante et des foyers inflammatoires dans les tissus périphériques. Au niveau cérébral le virus entraîne une destruction cellulaire avec nécrose focale et lésions inflammatoires.

### 3. DIAGNOSTIC MATERNEL, FŒTAL ET NEONATAL

#### 3.1. DIAGNOSTIC DE LA PRIMO-INFECTION MATERNELLE A CMV AU COURS DE LA GROSSESSE : QUAND ET COMMENT RECHERCHER UNE PRIMO-INFECTION MATERNELLE A CMV ?

La primo-infection à CMV chez la mère est le plus souvent asymptomatique. Dans les cas contraires (20-30% des cas), les symptômes sont aspécifiques à type de syndrome grippal avec fièvre (53,1%), asthénie (50%), céphalée (30%), signes fonctionnels respiratoires (30%), myalgie et malaise (25%).[17][15] Une primo-infection maternelle doit être envisagée et recherchée également en présence d'anomalies échographiques évocatrices (retard de croissance intra-utérin (RCIU), anomalie cérébrale, intestin hyperéchogène...).

La virémie est un marqueur de primo-infection récente mais n'est pas utilisée en pratique courante. Une séroconversion des immunoglobulines G (IgG) est le témoin d'une primo-infection mais elle est rarement mise en évidence en l'absence de dépistage systématique.

Le diagnostic est généralement confirmé par sérologie avec recherche d'IgG et d'IgM. La présence d'IgG spécifiques est le témoin d'un contact avec le virus mais ne permet pas de dater l'infection à CMV. La positivité des IgM fait suspecter le diagnostic mais n'est pas suffisante pour faire le diagnostic de primo-infection. En effet, les IgM peuvent persister plusieurs mois au décours d'une primo-infection, peuvent voir leur taux augmenter lors d'une réactivation ou d'une réinfection à CMV par une souche différente, ou encore, peuvent être détectées en raison de réactions croisées (avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) par exemple).

Dans ce contexte, le recours à la mesure de l'avidité des IgG doit être systématique ainsi que l'étude comparative des sérums antérieurs et/ou ultérieurs pour rechercher une éventuelle infection post-conceptionnelle. L'index d'avidité des IgG est fonction de l'ancienneté de l'infection et augmente au cours du temps : l'indice d'avidité des IgG est faible en début d'infection et augmente plus on s'éloigne de l'infection. Par conséquent, au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, une avidité élevée ne permettra pas, en général, d'exclure une infection post-conceptionnelle.

Le diagnostic d'infection maternelle secondaire est difficilement réalisable. Les variations du taux des IgG et la réapparition des IgM ne sont pas spécifiques des infections secondaires. De plus, la mesure de l'avidité des IgG n'est pas contributive dans ce cas puisqu'elle sera élevée dans les deux situations. De ce fait, la prévalence de ces infections secondaires (réinfections ou réactivations) n'est pas connue. [18] [19] [20] [21] [22]

En pratique, en cas d'anomalie échographique évocatrice de fœtopathie à CMV avec des IgG spécifiques positives chez la mère, une recherche de CMV dans le liquide amniotique doit se discuter.



### 3.2. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION FŒTALE A CMV

Dans le cas où une primo-infection a eu lieu pendant la grossesse, une amniocentèse pourra être proposée à la patiente pour rechercher une infection fœtale qui repose sur la détection du génome viral dans le liquide amniotique.

L'excrétion du virus dans les urines fœtales après réplication dans l'épithélium tubulaire et donc dans le liquide amniotique permet de confirmer une infection fœtale.

La méthode diagnostique de référence est la détection du CMV par polymérase chain reaction (PCR) dans le liquide amniotique.

La date de l'amniocentèse doit être programmée afin de limiter les risques de faux négatifs. Elle doit être réalisée au moins 6 à 8 semaines après la date présumée de primo-infection maternelle, après 20-22 semaines d'aménorrhée (SA) afin que le système urinaire fœtal soit mature et que la diurèse fœtale soit bien établie et après vérification d'une virémie maternelle négative afin d'éviter tout risque de contamination au cours du geste.

Dans ces conditions la sensibilité du diagnostic prénatal est supérieure à 90%. La spécificité de la PCR pour le CMV dans le liquide amniotique est proche de 100% (entre 90 et 100% selon les études).

Mais un diagnostic prénatal négatif ne dispense pas de rechercher le virus chez le nouveau-né puisque quelques faux négatifs ont été décrits. Ces cas peuvent être liés à une transmission tardive du virus au fœtus ou à une charge virale faible dans le liquide amniotique en dessous des seuils de détection. [12][22]

L'atteinte fœtale est multi-systémique et tous les organes peuvent être touchés.[12] [23] [24]

A noter que la physiopathologie de l'infection à CMV donne des résultats progressifs et parfois transitoires à l'échographie.

Ainsi nous pouvons trouver à l'échographie :

- Une placentite , signe précoce mais transitoire de transmission materno-foetale du CMV, définie échographiquement par une augmentation de l'épaisseur du placenta (> ou égale à 4 cm) et un aspect hétérogène.[25]
- Une atteinte rénale, le CMV ayant un tropisme particulier pour le rein. L'atteinte rénale se manifeste rarement par une modification de son aspect échographique (hyperéchogénicité rénale), mais surtout par une modification de la quantité de liquide amniotique, reflet d'une modification de la diurèse fœtale (oligohydramnios ou polyhydramnios).
- Une atteinte digestive avec une entérocolite virale ayant l'apparence transitoire ou persistante d'un intestin hyper-échogène à l'échographie.[26]
- Une atteinte hépatique avec une hépatite cholestatique se traduisant par une hépatomégalie et éventuellement une ascite, qui peut se compliquer d'une insuffisance hépatique.
- Un œdème généralisé avec ascite ou anasarque est une présentation rare et fait suspecter l'existence d'une anémie fœtale liée à l'insuffisance hépatique associée à une défaillance de la moelle osseuse.[27]
- Une splénomégalie.[28]
- Plus rarement, une cardiomyopathie, avec cardiomégalie et myocarde épais et parfois des calcifications ponctiformes.
- Des calcifications du foie, de la rate et des poumons témoins d'une maladie fœtale systémique.
- Une atteinte cérébrale variable mais qui fait la gravité de l'infection avec notamment : hyperéchogénicité péri-ventriculaire, microcéphalie, dilatation ventriculaire uni- ou bilatérale, hémorragie intraventriculaire, hydrocéphalie, vascularite des vaisseaux

thalamiques, kystes sous-épendymaires, anomalie du corps calleux, anomalie de la substance blanche, anomalie de gyration (lissencéphalie, polymicrogyrie, pachygyrie), micro-calcifications notamment péri-ventriculaires, leucomalacie. [29][30][31][32]

Le retard de croissance intra-utérin peut être lié à l'infection fœtale et/ou à l'infection placentaire avec un mécanisme de type vasculaire. Il peut être le seul signe de l'infection à CMV.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale a une forte valeur prédictive négative pour l'infection congénitale symptomatique à CMV. L'IRM cérébrale fœtale permet notamment une étude de la gyration et de la maturation corticale. Elle permet de confirmer ou d'infirmer la présence d'anomalie cérébrale fœtale. Elle peut être effectuée entre 27 et 33 SA. [33]

### 3.3. DIAGNOSTIC POSTNATAL

Le diagnostic postnatal de l'infection à CMV chez le nouveau-né repose sur l'isolement du virus dans les urines ou la salive en période néonatale.[22] Un prélèvement salivaire négatif élimine le diagnostic mais en cas de positivité, il est nécessaire de faire un prélèvement dans les urines. En effet, il y a risque de faux positifs par contamination par du lait de la mère ou par les sécrétions maternelles en cas de prélèvement postnatal immédiat.

L'excrétion virale est constante et persiste plusieurs mois chez tous les nouveau-nés infectés. Il faut se méfier d'un prélèvement positif après les premières semaines de vie qui peut être le témoin d'une infection per ou postnatale (lors du passage de la filière génitale ou de l'allaitement). Ainsi, en cas de suspicion d'infection congénitale à CMV, le prélèvement salivaire ou urinaire doit être fait dans les 30 premiers jours de vie.

En cas de diagnostic néonatal non réalisé et devant un enfant présentant des signes cliniques compatibles avec une infection congénitale à CMV (signes neurologiques, surdité) un

diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale par PCR sur sang séché de la carte de Guthrie est une technique efficace et est le seul moyen de certitude pour le diagnostic rétrospectif. En France les cartes de Guthrie sont conservées entre six mois et trois ans suivant les centres. Cette technique a une sensibilité de 96 % et une spécificité de 99 % lorsqu'elle a été comparée à la technique de référence (PCR sur échantillon d'urines). [22]

#### 4. CONSEQUENCES NEONATALES ET A DISTANCE DES INFECTIONS CONGENITALES A CMV

Les nouveau-nés infectés peuvent être symptomatiques (signes cliniques et/ou biologiques et/ou échographiques) ou asymptomatiques à la naissance (90% des cas). Mais 10 à 15 % des nouveau-nés asymptomatiques vont développer des séquelles secondaires durant les premières années de vie (perte auditive le plus souvent unilatérale, trouble des apprentissages).[12][34]

##### 4.1. SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE : CLINIQUE, BIOLOGIQUE, RADIOLOGIQUE

Les signes cliniques qui peuvent être observés sont l'hépatosplénomégalie, l'ictère, les pétéchies, les anomalies neurologiques (hypotonie, trouble de la succion, convulsion), la microcéphalie, les anomalies ophtalmologiques (choriorétinite, atrophie optique, rétinopathie pigmentaire et strabisme), la surdité uni-ou bilatérale, une pneumopathie.[12]

Les anomalies biologiques les plus fréquentes sont l'augmentation des transaminases, la thrombopénie, l'hyperbilirubinémie et l'anémie.

A l'échographie transfontanellaire, les anomalies les plus fréquentes sont les kystes sous-épendymaires et l'hyperéchogénicité des vaisseaux thalamiques. On observe plus rarement des calcifications. Des anomalies de la gyration, de la substance blanche, du système



ventriculaire peuvent être retrouvées et plus rarement des atteintes du corps calleux ou de la fosse postérieure

#### 4.2. LES ATTEINTES NEUROSENSORIELLES

Les infections congénitales à CMV sont la cause de déficiences à long terme dans de multiples domaines (développement psychomoteur, développement cognitif et langage, audition) avec un impact sur la qualité de vie des enfants et de leurs parents. [35] [36]

La surdité est la complication isolée la plus fréquente des foetopathies à CMV et l'infection congénitale à CMV est la première cause de surdité neurosensorielle d'origine non génétique.

Elle est responsable de 0,5 surdité/1000 naissances soit 8% des surdités. Il s'agit d'une surdité de perception avec atteinte de l'oreille interne (en particulier la strie vasculaire, la membrane de Reissner et les cellules sombres du labyrinthe). Elle peut être uni- ou bilatérale, légère à profonde. Elle est présente dès la naissance ou apparaît secondairement, parfois tardivement, elle peut également s'aggraver dans les premières années de vie. Les formes néonatales symptomatiques se compliquent dans 63 % des cas d'une perte auditive contre 8% des cas pour les formes asymptomatiques à la naissance. [37][38] [39]

La fonction vestibulaire peut être atteinte. Une association entre les déficits vestibulaires et auditifs est fréquente, bien que la gravité ne soit pas nécessairement corrélée. Elle a un retentissement significatif sur le développement posturo-moteur avec une hypotonie et un retard pour les différentes étapes du développement moteur (tenue de tête tardive, retard à l'acquisition de la position assise, retard à la marche) qui peuvent être très importants.[40]

Les atteintes visuelles se traduisent par une baisse de l'acuité visuelle et un strabisme. Le déficit visuel peut être modéré à sévère et peut être causé par la chorioretinite, la rétinite pigmentaire, une cataracte, l'atrophie optique et/ou les anomalies corticales centrales. [41]

L'infection congénitale à CMV chez un enfant peut être également la cause d'incapacités, en lien avec une atteinte neurologique, telles que, un retard mental, des difficultés d'apprentissage, une paralysie cérébrale ou une épilepsie. Les atteintes neurologiques secondaires sont présentes chez 10 % à 20 % de tous les enfants ayant une infection congénitale à CMV et sont plus fréquentes chez les enfants symptomatiques à la naissance (60 % des cas) que chez les enfants asymptomatiques (6,5 %). [42] La microcéphalie est un signe de gravité de l'atteinte neurologique et un facteur de mauvais pronostic sur le plan cognitif. [43] Des troubles du comportement pouvant aller jusqu'à l'autisme peuvent être retrouvés dans les cas les plus sévères mais, malgré l'association observée, le rôle de l'infection congénitale à CMV en tant que facteur de risque de trouble du spectre autistique reste à définir. [44][45][46]

## 5. PREVENTION ET TRAITEMENT DE L'INFECTION CONGENITALE A CMV

### 5.1. PREVENTION DE L'INFECTION A CMV CHEZ LES FEMMES ENCEINTES SERONEGATIVES

Des mesures d'hygiène préventive simple (telles que le lavage des mains après avoir changé la couche, nourri, baigné, mouché un enfant ; ne pas partager la cuillère) et donc l'évitement du contact direct avec les fluides corporels des enfants en bas âge potentiellement contaminés sont des moyens efficaces pour prévenir la séroconversion du CMV. Mais ces mesures sont difficiles à appliquer en pratique et l'adhésion maternelle est un facteur limitant. [4] [47] Les populations les plus à risque sont les femmes ayant un enfant aîné en collectivité et les professionnelles de la petite enfance.

Un vaccin pourrait prévenir de façon efficace les infections materno-foetales à CMV en diminuant le risque de séro-conversion au cours de la grossesse des femmes séronégatives mais le projet n'est pour le moment qu'en phase d'étude.[48]

## 5.2. TRAITEMENTS ANTENATALS EN CAS DE SEROCONVERSION MATERNELLE AVEC INFECTION FŒTALE AVERÉE

Il n'existe actuellement aucun traitement anténatal validé de l'infection congénitale à CMV. Deux pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation pour prévenir ou réduire la gravité des symptômes en lien avec une infection fœtale par le CMV : les antiviraux et les injections d'immunoglobulines spécifiques.

Les antiviraux utilisés pour le traitement curatif des infections à CMV sont virostatiques et ne permettent pas d'éradiquer le CMV de l'organisme. Les seules molécules anti-CMV qui aient largement été utilisées durant la grossesse sont l'aciclovir et son dérivé le valaciclovir. Les autres molécules actives contre le CMV (ganciclovir, foscavir et cidofovir) sont contre-indiquées pendant la grossesse en raison de leur toxicité et de leur potentielle tératogénicité.

Le valaciclovir est bien toléré et présente une bonne biodisponibilité chez la femme enceinte et le fœtus, avec obtention de concentrations efficaces de valaciclovir dans le liquide amniotique et dans le sang fœtal. Il a été montré que l'administration du valaciclovir chez la femme enceinte dont le fœtus est infecté par le CMV permet de faire baisser de façon significative la charge virale sanguine de ce dernier. [24] [47] [49] Dans une étude récente, Leruez-ville et al ont montré que le valaciclovir administré à forte dose pendant la grossesse est efficace pour améliorer le pronostic des nouveau-nés en cas d'infection fœtale symptomatique. [50]

Les injections d'immunoglobulines spécifiques ont également fait l'objet de plusieurs études afin de tester leur efficacité dans la prévention de la transmission materno-fœtale du CMV, ainsi que pour le traitement du fœtus infecté avec des résultats divergents. Les données actuellement disponibles ne permettent pas la mise en place de recommandations définitives concernant l'utilité des Ig spécifiques. [47] [51]

### 5.3. TRAITEMENTS POSTNATAUX

Le ganciclovir et sa prodrogue le valganciclovir sont les seuls traitements ayant une indication dans les infections congénitales à CMV. Ils permettent une diminution transitoire de la charge virale. Le ganciclovir est un analogue acyclique de la désoxyguanosine. Le ganciclovir est actif sous forme triphosphate. Il est phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale UL97, cette phosphorylation dépendante de la kinase virale se produit donc préférentiellement, dans les cellules infectées par le virus. Le ganciclovir monophosphate est ensuite di- puis triphosphorylé par des kinases cellulaires.

L'activité virostatique du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN polymérase et incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral provoquant l'arrêt de celui-ci. Le valganciclovir, prodrogue du ganciclovir, est rapidement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques après son administration orale. La biodisponibilité atteint 60%, ce qui permet d'atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues par le ganciclovir administré par voie intraveineuse. [52]

Le valganciclovir permet une baisse transitoire de la charge virale avec une ré-ascension de celle-ci à l'arrêt du traitement. De plus, un traitement prolongé peut entraîner une sélection de mutants résistants au traitement.

Certains essais cliniques randomisés et contrôlés 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 SNC, avec une diminution du risque d'aggravation des surdités sévères et avec un devenir neurologique plus favorable à 1 an. 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). [53][54] Le bénéfice d'un traitement prolongé de



6 mois n'a été montré que sur une étude dont la puissance est faible.[55] Le choix de réaliser un traitement prolongé de 6 mois est arbitraire et aucune autre durée de traitement n'a été étudiée.

Les études de pharmacocinétique ont montré que le valganciclovir administré par voie orale était d'une efficacité comparable au ganciclovir administré par voie intraveineuse.[56]

Cependant, les indications de traitement ne sont pas identiques dans tous les centres. La seule indication consensuelle de ces traitements reste le nouveau-né infecté et symptomatique, notamment celui présentant une atteinte du SNC. Le traitement n'est habituellement pas recommandé chez les nouveau-nés asymptomatiques ou avec des signes légers tels que la thrombopénie transitoire modérée ou l'hépatomégalie isolée. [24][57]

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

Par ailleurs, le suivi régulier sur le plan audiolinguistique, ophtalmologique et du développement psychomoteur est recommandé jusqu'à l'âge de 4 à 6 ans au minimum, même en cas de nouveau-né asymptomatique à la naissance car la survenue d'atteintes secondaires peut être tardive. Le dépistage et la prise en charge précoces de ces atteintes restent les meilleures thérapeutiques proposées actuellement.

## 6. FACTEURS PRONOSTIQUES

Le dépistage systématique de l'infection à CMV chez la femme enceinte est controversé et n'est pas recommandé dans la plupart des pays développés du fait de la fréquence des formes asymptomatiques, de la difficulté d'établir le pronostic fœtal, de l'absence de traitements validés que cela soit pour la prévention de la transmission materno-fœtale ou en curatif en cas d'infection avérée (*Rapport ANAES 2004*).[58]

Malgré l'absence de recommandations nationales, ce dépistage est de plus en plus fréquemment prescrit afin d'identifier les femmes séronégatives et de proposer des mesures de prévention primaires d'une part, et d'évaluer au mieux la gravité et le pronostic en cas d'infection fœtale d'autre part, et ainsi proposer une éventuelle interruption médicale de grossesse dans les cas les plus sévères.[59]

En effet, une fois l'infection fœtale à CMV prouvée, la question du pronostic se pose afin d'essayer de déterminer au mieux le risque de survenue de séquelles éventuelles.

La gravité de l'infection fœtale est principalement liée à l'atteinte cérébrale.

Le plus souvent (90 % des cas), les nouveau-nés ayant été infectés in utero par le CMV sont asymptomatiques, mais dans le cas de nouveau-nés asymptomatiques il peut y avoir des séquelles neurosensorielles modérées à sévères qui peuvent apparaître de façon différée.

L'objectif de notre étude est d'identifier des facteurs de risques de séquelles entraînant une déficience et/ou un handicap à 2 ans chez les enfants suivis pour une infection congénitale à CMV.

### III. SUJETS ET METHODES

#### 1. POPULATION ETUDIEE

Nous avons réalisé une étude rétrospective mono-centrique, observationnelle sur les patients nés entre janvier 2001 et octobre 2015 et ayant une infection congénitale à CMV.

Les critères d'inclusions étaient :

- infection congénitale à CMV symptomatique ou non
- infection confirmée en période néonatale (âge <1mois) par un prélèvement salivaire ou urinaire ou sur étude du sang séché (Guthrie), ayant eu un suivi dans le service de néonatalogie de l'Institut de Puériculture de Paris puis de l'hôpital Necker-enfants malades par la même équipe
- pour lesquels les données de l'examen clinique et des tests auditifs étaient connues à 2 ans (suivi régulier des patients sur le plan audiolgique, du développement psychomoteur, visuel et de la croissance)

#### 2. RECUEIL DES DONNEES

Les données médicales ont été recueillies dans le cadre du suivi clinique standardisé d'une cohorte d'enfants nés avec une infection congénitale à CMV.

Les données anténatales et postnatales immédiates ont été recueillies sur dossier médical.

Le suivi à 2 ans a été recueilli sur dossier médical ou par contact téléphonique auprès des parents en cas d'arrêt de suivi à l'hôpital Necker.

Les données concernant les périodes anténatales et néonatales ont été collectées et classées en plusieurs catégories :

- Données anténatales : circonstances et date de l'infection maternelle, données du bilan réalisé en anténatal (amniocentèse, cordocentèse, échographies, IRM), traitement anténatal



- Données biométriques de naissance : poids, taille et périmètre crânien de naissance avec les percentiles, âge gestationnel et sexe
- Examen clinique néonatal : anomalie en lien avec une infection congénitale à CMV
- Examens complémentaires réalisés en période néonatale : échographie transfontanellaire (ETF), fond d'œil (FO), bilan sanguin (bilan hépatique (BH) et numération formule sanguine (NFS)) et tests auditifs (Oto-Emission Acoustique (OEA) ou Potentiels Evoqués Auditifs (PEA) automatisés)

Dans le cadre du suivi régulier des enfants avec infection congénitale à CMV nous avons recueilli les données suivantes à 2 ans :

- atteinte auditive en lien avec le CMV : audition clinique, confirmation par des tests auditifs
- développement psychomoteur : retard des acquisitions motrices, retard de langage, trouble du comportement
- atteinte visuelle
- données biométriques
- nécessité d'une prise en charge spécialisée : kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophonie

Les données ont été recueillies dans le cadre du suivi de patients ayant une infection congénitale à CMV et une déclaration à la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés), dans le cadre de collecte de données des patients suivis dans le service de néonatalogie de l'hôpital Necker-Enfants malades, a été réalisée.

### 3. INVESTIGATIONS ET DEFINITIONS

Nous avons étudié les différents facteurs anté- et postnataux et leur impact sur le devenir à 2 ans des enfants ayant une infection congénitale à CMV symptomatique ou non.

Les nouveau-nés étaient considérés comme asymptomatique à la naissance s'ils ne présentaient pas d'anomalie à l'examen clinique, avec une audition normale confirmée par un dépistage auditif systématique et des paramètres biométriques de naissance supérieurs au 10<sup>e</sup> percentile (poids de naissance, taille de naissance et périmètre crânien de naissance) et que les examens complémentaires (échographie transfontanellaire, fond d'œil, bilan biologique) étaient normaux.

Les patients étaient considérés comme sans séquelles à 2 ans si leur développement psychomoteur était normal pour l'âge, sans anomalie auditive (confirmée par des tests auditifs), sans anomalie visuelle (confirmée par un examen ophtalmologique).

Le terme handicap désigne la limitation des possibilités d'interaction d'un individu avec son environnement, causée par une déficience provoquant une incapacité, permanente ou non.

Dans notre étude nous avons considéré comme handicap : la surdité uni ou bilatérale avec appareillage et/ou implant, les atteintes motrices entraînant une incapacité à la marche (avec ou sans aide) et les troubles graves de la communication.

La déficience regroupe les enfants présentant des anomalies du développement psychomoteur et/ou une atteinte auditive et/ou visuelle ne rentrant pas dans la définition du handicap.

L'atteinte auditive a été évaluée sur la base des oto-émissions acoustiques (OEA) ou des potentiels évoqués auditifs automatisés (PEAA), ou des tests audiométriques selon l'âge. Les deux oreilles ont été testées indépendamment. En cas d'anomalies de ces tests, des potentiels évoqués complets ont été pratiqués pour confirmer et préciser le niveau de l'atteinte auditive.

L'atteinte auditive était classée selon le degré de gravité sur l'oreille la plus sévère et sur l'audition globale :

- atteinte auditive légère (20-40 dB)
- atteinte auditive moyenne (40-70dB)
- atteinte auditive sévère (70-90dB)
- atteinte auditive profonde (>90dB)
- cophose

Le suivi du développement psychomoteur a été effectué par un médecin néonatalogue.

#### 4. ETUDES STATISTIQUES

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant un logiciel de statistiques médicales en ligne, pvalue.io (<https://www.pvalue.io/>).

La description des variables quantitatives s'est faite sous forme de moyenne, médiane et premier et troisième quartiles. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de nombre d'individus et de pourcentages relatifs.

La comparaison des moyennes a été faite par le test de Mann-Whitney.

Le test exact de Fisher et le test de Chi2 ont été utilisés pour comparer les différences dans les caractéristiques de base entre les différents groupes.

L'analyse univariée a été effectuée par le test du Chi2 et le test exact de Fisher. Une valeur de  $p < 0,05$  a été utilisée comme seuil de signification statistique.

## IV. RESULTATS

### 1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Au total, nous avons 281 patients éligibles (nés entre janvier 2001 et octobre 2015 avec infection congénitale à CMV confirmée) et parmi eux, les données à 2 ans ont été recueillies

pour 232 patients (sur dossier ou suite à un entretien téléphonique), soit 49 perdus de vue à 2 ans.

Sur ces 232 patients 12 ont été exclus en raison de l'absence de tests auditifs à 2 ans (audition clinique normale mais non confirmée par tests auditifs) soit 220 patients étudiés. (Figure 2)

### 1.1. DONNEES ANTENATALES

Le diagnostic de séroconversion maternelle a été mis en évidence par une sérologie systématique (suivi de la sérologie CMV en cas de séronégativité en début de grossesse) pour 136 cas (62%), par sérologie maternelle réalisée devant dans un contexte de syndrome grippal maternel chez 26 cas (12%), par sérologie maternelle réalisée devant une anomalie échographique anténatale (hyper-échogénicité intestinale (15%), dilatation/asymétrie ventriculaire (15%), RCIU (55%), hydramnios (5%), RCIU associé à un oligoamnios (5%), ascite fœtale (5%)) dans 20 cas (9.2%), par sérologie maternelle devant un diagnostic postnatal d'infection congénitale à CMV chez le nouveau-né dans 30 cas (14%) ou par sérologie maternelle réalisée pour un autre motif (contage familial, syndrome grippal paternel, hépatite paternelle, hépatite maternelle). Le diagnostic postnatal d'infection congénitale à CMV a été fait devant une anomalie de l'audition chez 4 enfants (13,3%), une hypotrophie chez 10 enfants (33,3%), une hypotrophie avec thrombopénie et choléstase chez 2 enfants (6,7%), une hypotrophie avec pétéchies chez un enfant (3,3%), une anomalie à l'ETF réalisée dans le cadre d'un bilan de toxoplasmose congénitale chez un enfant (3,3%) ou dans le cadre d'un dépistage systématique chez 3 enfants (10%).

La séroconversion maternelle (primo-infection) a eu lieu au premier trimestre pour 85 patientes (38,6%), au deuxième trimestre pour 61 patientes (27,7%) et au 3e trimestre pour 29 patientes (13,2 % des cas). Sept femmes (soit 3,2%) ont eu une réactivation du CMV

(sérologies positives en début de grossesse) et le trimestre de séroconversion n'était pas connu ou incertain pour 38 patientes (17,3%)

Une amniocentèse a été faite pour 87 cas soit 40% et elle était positive pour 74 cas soit 85% et négative pour 13 cas (15%).

Les données des échographies anténatales étaient manquantes pour 3 cas. Les échographies étaient anormales pour 60 cas soit 28% (au moins une anomalie). Les anomalies constatées étaient : les anomalies cérébrales retrouvées chez 20 fœtus (9,2%), le RCIU chez 29 fœtus (13%) et l'intestin hyper-échogène retrouvé chez 18 fœtus (8,3%). (Tableau I)

Une IRM fœtale a été réalisée dans 85 cas (39%) et elle était anormale pour 17 cas (21%). Les anomalies retrouvées étaient des kystes sous-épendymaires, une dilatation/asymétrie ventriculaire, une anomalie de la substance blanche.

Un traitement anténatal par valaciclovir a été réalisé chez 29 patientes (13,5%)

## 1.2. DONNEES POSTNATALES

Au total, 20 nouveau-nés présentaient au moins une anomalie à l'examen clinique néonatal (hors microcéphalie et hypotrophie) dont 10 avec une anomalie de l'examen clinique neurologique (hypotonie axiale, hypertonie périphérique, absence de succion efficace). Sur le plan morphométrique, 49 nouveau-nés avaient une hypotrophie (poids de naissance (PN) <10<sup>e</sup> percentile) soit 23% dont 36 patients avec PN < au 5<sup>e</sup> percentile soit 73,5 % des patients hypotrophes, 40 patients (18%) avaient une microcéphalie (périmètre crânien de naissance (PCN) < 10<sup>e</sup> percentile ) dont 24 patients avec PCN < 5<sup>e</sup> percentile soit 60% des patients avec microcéphalie et dont 6 patients avec microcéphalie vraie définie par un PCN < 5<sup>e</sup> percentile avec un PN et une taille de naissance (TN) normaux (> 10<sup>e</sup> percentile) soit 15% des patients avec microcéphalie. Sur le plan auditif, 20 nouveau-nés avaient une atteinte auditive



néonatale (9,2%) dont 75% avec une atteinte unilatérale et 35 % avec une atteinte bilatérale.  
(Tableau II)

Au moins une anomalie à l'ETF a été retrouvée pour 90 patients soit 42 %. Les anomalies retrouvées étaient les calcifications, l'hyperéchogénicité des vaisseaux thalamiques (aspect en chandelier), les kystes sous épendymaires, les dilatations ventriculaires. (Tableau III)

Les résultats du FO n'étaient pas connus pour 50 patients (23%) (examen non réalisé de façon systématique) et il était normal pour 164 patients (97%). Une chorio-rétinite unilatérale a été retrouvée chez un patient, et un foyer cicatriciel unilatéral chez 3 patients. Deux patients avaient une anomalie au FO (hémorragie rétinienne) non en lien avec l'infection congénitale à CMV.

Le bilan sanguin (NFS et/ou bilan hépatique) a été réalisé chez 154 patients soit 70% des patients.

Parmi les 154 bilans réalisés, 35 soit 22,7% présentaient au moins une anomalie : cholestase (7 patients), cytolyse (15 patients), thrombopénie (26 patients), anémie hémolytique (2 patients).

La charge virale sanguine au moment du diagnostic était connue pour 50 nouveau-nés (examen non réalisé de façon systématique), avec une charge virale moyenne au diagnostic à 3,78 log.

Un traitement post natal a été réalisé chez 31 patients (soit 14,3%).

Ces 31 patients ont été traités par :

- valganciclovir pour 22 patients
- ganciclovir pour une durée variable (entre 2 et 28 jours) puis par valganciclovir pour 7 patients
- aciclovir puis valganciclovir pour 1 patient
- aciclovir pour 1 patient

Les deux patients traités par aciclovir étaient des enfants grands prématurés chez qui le traitement par ganciclovir est contre-indiqué. La durée moyenne de traitement était de 5,68 semaines. L'âge de début du traitement était de 31,1 jours en moyenne. Un effet indésirable du traitement ayant nécessité un arrêt temporaire ou définitif du traitement (neutropénie) a été rapporté pour 3 patients (10,3%).

## 2. ANALYSE DES RESULTATS

### 2.1. DONNEES DES PATIENTS A 2 ANS

A deux ans, 33 patients (15%) avaient une déficience et 10 patients (4,5%) présentaient un handicap imputable à l'infection congénitale à CMV :

- Déficience psychomotrice dans 11 cas (25,6%)
- Déficience sensorielle auditive pour 14 patients (32,6%)
- Déficience sensorielle visuelle pour 2 patients (4,7%)
- Déficience sensorielle auditive et psychomotrice pour 6 patients (13,9%)
- Déficience sensorielle auditive et handicap psychomoteur pour 1 patient (2,3%)
- Handicap sensoriel auditif pour 6 patients (13,9%)
- Handicap psychomoteur pour 2 patients (4,7%)
- Handicap sensoriel auditif et psychomoteur pour 1 patient (2,3%).

Sur le plan auditif, 27 patients avaient une atteinte auditive à 2 ans en lien avec le CMV, dont 19 patients (8,6%) avec une atteinte auditive entraînant une déficience et 8 patients (3,6%) avec une atteinte auditive entraînant un handicap à 2 ans. Sur les 27 patients, 19 avaient une atteinte auditive unilatérale (70%) et 8 une atteinte auditive bilatérale (30%).

Sur l'oreille la plus atteinte, 1 patient (4%) avait une atteinte auditive légère, 5 patients (20%) avaient une atteinte auditive moyenne, 2 patients (8%) avaient une atteinte auditive sévère, 6



patients (24%) avaient une atteinte auditive profonde et 11 patients (44%) avaient une cophose.

Chez les 7 patients ayant une audition considérée comme normale en période néonatale, l'âge moyen d'apparition de l'atteinte auditive secondaire était de 10, 3 mois.

L'audition globale (non appareillée) était conservée chez 18 patients (75%). En audition globale, 2 patients (8,3%) présentaient une surdité légère, 2 patients (8,3%) une surdité moyenne, 1 patient (4,2%) une surdité sévère et 1 patient (4,2%) une cophose.

Parmi les patients avec une atteinte auditive à 2 ans : 20 (74%) n'avaient pas d'appareillage ni d'implant, 2 patients (9%) avaient un appareillage unilatéral, 2 patients (9%) avaient un appareillage bilatéral, 2 patients (9%) avaient un implant unilatéral et 1 (4,5%) avait des implants bilatéraux.

Le bilan vestibulaire a été réalisé sur indication clinique. A 2 ans ce bilan a été fait chez 15 patients (6,8%) et 11 d'entre eux (73%) présentaient une anomalie : atteinte unilatérale pour 5 patients (45%) et atteinte bilatérale pour 6 patients (55%).

Sur le plan visuel, 3 (1,4%) patients avaient une anomalie visuelle imputable au CMV à 2 ans, dont 1 patient avec strabisme associé à une hypermétropie, 1 patient avec strabisme seul et un patient avec une cicatrice maculaire.

Parmi ces 3 patients, 1 avait des lunettes correctrices à 2 ans.

Les anomalies du développement psychomoteur en lien avec l'infection congénitale à CMV ont entraîné une déficience chez 23 patients (11%) et un handicap chez 4 patients (1,8%). Il y avait 5 patients (18,5%) avec retard de langage, 1 patient (3,7%) avec trouble du comportement, 2 patients (7,4%) avec retard de langage et trouble de la communication, 9 patients (33,3%) avec retard de langage et retard des acquisitions psychomotrices, 4 patients (14,8%) avec retard des acquisitions psychomotrices, 1 patient avec retard de langage (3,7%), trouble de la communication et trouble de la socialisation, 1 patient (3,7%) avec retard de

langage, hémiplégie, retard des acquisitions psychomotrices et déficits cognitifs, 2 patients (7,4%) avec retard des acquisitions psychomotrices, retard de langage et trouble de la communication, 1 patient (3,7%) avec hypertonie des extenseurs, 1 patient (3,7%) avec retard des acquisitions psychomotrices, hémiparésie et trouble du comportement.

L'âge moyen au diagnostic des premiers troubles du développement psychomoteur était de 13,6 mois.

## 2.2. RESULTATS UNIVARIÉS : FACTEURS PRÉDICTIFS DE SÉQUELLES À 2 ANS TOUTES CAUSES CONFONDUES

La présence d'une ou plusieurs anomalies aux échographies anténatales n'apparaît pas comme un facteur de risque de séquelles à 2 ans.

En revanche, la présence d'au moins une anomalie en postnatal (ETF, bilan sanguin, FO, examen clinique néonatal) était un facteur de risque de développer des séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à CMV. (Tableau IV, Figure 3)

Les nouveau-nés dont les mères avaient fait leur séroconversion au premier trimestre avaient plus de risque de développer des séquelles à 2 ans ( $p < 0,001$ ) par rapport à la séroconversion plus tardive. Le reste des données anténatales (échographie, charge virale fœtale et dans le liquide amniotique et la thrombopénie fœtale) n'apparaissent pas comme facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans. (Tableau V)

En ce qui concerne les données postnatales (tableau VI) : l'hypotrophie et la microcéphalie sont des facteurs de risque de séquelles à 2 ans toutes causes confondues ( $p < 0,01$ ).

Les anomalies à l'examen clinique (anomalies neurologiques, hépatomégalie, splénomégalie et pétéchies) sont statistiquement associées ( $p = 0,024$ ) à un risque de séquelles à 2 ans.

Au moins une anomalie ETF était présente chez 24% des nouveau-nés ayant une déficience à 2 ans en lien avec leur infection congénitale à CMV et chez 7,8% des nouveau-nés avec un

handicap à 2 ans. Les anomalies ETF statistiquement associées à des séquelles à 2 ans étaient les kystes sous-épendymaires multiples ( $p < 0,001$ ), les calcifications intracrâniennes dont le nombre est supérieur ou égal à 3 ( $p = 0,033$ ), les chandeliers bilatéraux et le kyste sous-épendymaire unique s'ils sont associées à une autre anomalie échographique.

La charge virale (sanguine, salivaire ou urinaire) n'était pas associée à un risque de séquelles à 2 ans.

### 2.3. RESULTATS UNIVARIÉS : FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS

Une séroconversion au premier trimestre était plus à risque de séquelles auditives à 2 ans ( $p < 0,001$ ).

Les anomalies échographiques anténatales, la thrombopénie fœtale, la charge virale fœtale et dans le liquide amniotique n'étaient pas associées à un risque de séquelles auditives à 2 ans. (Tableau VII)

Les anomalies à l'examen clinique n'étaient pas des facteurs de risques de séquelles auditives en dehors de l'atteinte auditive néonatale ( $p < 0,001$ ).

La présence d'au moins une anomalie à l'ETF était associée à un risque de séquelles auditives ( $p < 0,001$ ). Les anomalies ETF statistiquement associées à un risque de séquelles auditives étaient les mêmes que celles associées à un risque de séquelles toutes causes confondues. Les anomalies biologiques néonatales (anémie, thrombopénie, cytolyse) et les charges virales (sanguine, urinaire ou salivaire) n'étaient pas associées à une augmentation du risque de séquelles auditives. (Tableau VIII)



## 2.4. RESULTATS UNIVARIÉS : FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS

Une séroconversion au premier trimestre était plus à risque de séquelles en lien avec des anomalies du développement psychomoteur à 2 ans ( $p = 0,016$ ).

Le retard de croissance intra-utérin était retrouvé chez 72% des patients avec une déficience en lien avec une anomalie du développement psychomoteur et chez 24% des patients avec un handicap et était statistiquement associé à un risque de séquelles à 2 ans en lien avec une anomalie du développement ( $p = 0,025$ ). (Tableau IX)

L'hypotrophie et la microcéphalie sont des facteurs de risque de séquelles en lien avec une anomalie du développement psychomoteur à 2 ans ( $p < 0,01$ ) ainsi que la présence d'au moins une anomalie à l'examen clinique (examen neurologique ( $p < 0,01$ ), hépato-splénomégalie ( $p < 0,01$ ), ictère ( $p = 0,23$ ) et pétéchies ( $p < 0,001$ )).

La présence d'au moins une anomalie à l'ETF était associée à un risque d'anomalie du développement psychomoteur ( $p < 0,001$ ).

L'anémie et la thrombopénie apparaissaient également comme facteurs de risque d'anomalie du développement psychomoteur à 2 ans. (Tableau X)

## V. DISCUSSION

Ces données soulèvent un certain nombre de questions relatives à l'identification des facteurs de risque, en période anténatale comme en période postnatale, ainsi qu'à leurs conséquences quant aux stratégies de dépistage et de prise en charge préventive ou thérapeutique.



## 1. FACTEURS PRONOSTIQUES

L'objet de cette étude observationnelle, menée sur des données rétrospectives, est l'identification de facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à CMV. Elle comporte néanmoins des limitations méthodologiques qui doivent être prises en considération dans l'interprétation des données analysées.

Notre cohorte est issue de données collectées à partir d'enfants suivis dans le service de néonatalogie de l'Institut de Puériculture de Paris puis de l'Hôpital Necker-Enfants malades. Il s'agit donc d'une cohorte pédiatrique, et non materno-fœtale. Nous n'avons pas les données des fœtus avec atteintes sévères qui ont conduit à une interruption médicale de grossesse, ce qui est à prendre en compte en analysant les facteurs pronostiques prénataux.

De plus, il s'agit d'une analyse rétrospective incluant des patients traités et non traités, en période anté- ou postnatale, ce qui influence la corrélation entre facteur prédictif et séquelles en cas de réponse favorable au traitement, qu'il soit pré- ou postnatal. Enfin, nous avons peu de perdus de vue, mais tout comme les patients exclus, il est probable que les enfants n'ayant pas continué le suivi soient des enfants cliniquement asymptomatiques.

Enfin avec un recul de seulement deux ans, nous ne pouvons pas mettre en évidence le spectre complet des difficultés cognitives que pourront présenter ces enfants. Beaucoup de symptômes cognitifs potentiellement imputables à une infection fœtale par le CMV ne s'expriment et ne se détectent que plus tard au cours du développement psychomoteur.

Tenant compte de ces limitations, les données issues de notre étude suggèrent que les principaux facteurs pronostiques de séquelles à deux ans sont l'existence de symptômes postnataux et la séroconversion durant le premier trimestre de gestation.

## 1.1. FACTEURS PRONOSTIQUES ANTENATALS

### 1.1.1. DATE DE SEROCONVERSION

La séroconversion au premier trimestre de grossesse apparaît dans notre étude comme un facteur pronostic important de la survenue de séquelles à l'âge de 2 ans. Les enfants atteints d'une infection congénitale par le CMV après une séroconversion maternelle au premier trimestre sont plus susceptibles d'avoir des séquelles neurologiques, notamment une perte auditive, que les enfants dont les mères ont été infectées plus tard pendant la grossesse. En effet, le risque d'infection par le cytomégalovirus intra-utérin (CMV) et la maladie chez le fœtus ou le nouveau-né dépend en grande partie du temps d'infection maternelle primaire pendant la grossesse [14], résultats que nous retrouvons dans notre étude. Nous avons seulement 4 patients (2 avec une séroconversion au T2 et 2 avec une réactivation et dont le terme de l'infection fœtale ne peut être précisé) qui présentent une déficience à 2 ans et aucun patient ne présentant un handicap, tandis que 24 patients (28%) avec une séroconversion au T1 vont développer des séquelles à 2 ans (pour 20 patients (23,5% des cas) une déficience et pour 4 patients (4,7%) un handicap). Ces résultats se confirment si l'on sépare les atteintes auditives et psychomotrices. Aucun enfant avec une séroconversion en dehors du premier trimestre n'a développé de séquelle auditive (ni déficience ni handicap).

En ce qui concerne les atteintes du développement psychomoteur, nous avons des enfants avec des séquelles à 2 ans dont la mère a fait une séroconversion en dehors du premier trimestre (T2 ou réactivation). Mais parmi eux, il y a par exemple un nouveau né grand prématuré issu d'une grossesse gémellaire monochoriale, ce qui pose la question de l'imputabilité du CMV. D'autant que les séquelles psychomotrices sont difficilement appréciables à un âge peu avancé (2 ans) et il peut s'agir d'un simple décalage des acquisitions résolutif avec l'âge. Nous ne retrouvons pas de séquelles psychomotrices nettes et imputables au CMV chez les enfants dont la mère a eu une séroconversion en dehors du





T1. Dans tous les cas, dans notre étude, aucun enfant ne développe de séquelles après une séroconversion maternelle au T3.

### 1.1.2. SYMPTOMATOLOGIE FOETALE

Sur les données anténatales de notre étude, les anomalies retrouvées sur les échographies fœtales n'apparaissent pas être des facteurs de risque de séquelles à 2 ans, contrairement à ce qui est établi dans la littérature. [60][61] Cette discordance s'explique par le fait que notre étude porte sur une population pédiatrique et non fœtale. Les formes les plus sévères d'infection fœtale à CMV avec atteinte cérébrale débouchent dans la majorité des cas sur la réalisation d'une interruption médicale de grossesse. Dans ce contexte, une population pédiatrique, dont les grossesses ont été correctement prises en charge, ne comporte pas de formes avec séquelles graves. L'échographie fœtale est sans aucun doute un outil essentiel afin de donner des informations sur le pronostic après confirmation de l'infection fœtale, cependant les résultats échographiques ne sont pas toujours parfaitement corrélés avec les résultats post-nataux. [62] Certaines études ont montré que la normalité des échographies anténatales cérébrales n'était pas garante d'un pronostic favorable.

La charge virale fœtale et la thrombopénie fœtale n'apparaissent pas comme des facteurs de risques de séquelles à 2 ans mais nous avons de nombreuses données manquantes concernant ces dosages car ces prélèvements ne sont faits que depuis récemment et ne sont pas réalisés de façon systématique. De plus, comme discuté plus haut, notre cohorte est une cohorte pédiatrique et non materno-fœtale et nous n'avons donc pas les données des fœtus avec atteintes sévères qui ont conduit à une interruption médicale de grossesse.

Dans leur étude, Benoist et al. montrent une corrélation entre devenir à long terme et thrombopénie fœtale [34], tout comme une charge virale élevée dans le liquide amniotique pourrait être informatif sur la survenue de formes symptomatiques.

Les facteurs pronostiques maternels ne sont pas connus et ni une primo-infection symptomatique, ni les paramètres virologiques de la mère ne semblent associés à un risque plus élevé de transmission verticale. Toutefois, comme cela est évoqué plus haut, notre étude est une analyse rétrospective incluant des patients traités et non traités, en période anté- ou postnatale, ce qui peut influencer les résultats en cas de réponse favorable au traitement, qu'il soit pré ou postnatal.

## 1.2. FACTEURS PRONOSTIQUES POST-NATALS

Une fois l'infection congénitale à CMV prouvée et les investigations néonatales standard réalisées, la question du pronostic se pose afin d'essayer de déterminer au mieux le risque que l'enfant développe des séquelles à court, moyen et long terme, afin de mettre en place une surveillance adaptée et une prise en charge la plus précoce possible.

### 1.2.1. FACTEURS DE RISQUE POSTNATAL IDENTIFIES

Dans notre étude nous avons mis en évidence des facteurs de risque postnatals de séquelles à 2 ans : l'atteinte auditive néonatale, les anomalies de l'examen clinique néonatal, l'hypotrophie, la microcéphalie, certaines anomalies à l'ETF (les calcifications cérébrales si leur nombre est supérieur ou égal à 3 et les kystes sous-épendymaires multiples) ainsi que les anomalies au FO.

Nos résultats confirment les connaissances actuelles sur le devenir des enfants ayant une infection congénitale à CMV. En effet, 6,2 % des enfants asymptomatiques à la naissance vont développer des séquelles à 2 ans dans notre étude.

Les risques de séquelle sont plus importants chez les nouveau-nés symptomatiques avec 20% d'entre eux qui vont développer une déficience et 7% un handicap.

Nous n'avons pas 100% des enfants strictement asymptomatiques (examen clinique, bilan sanguin, ETF, tests auditifs et FO normaux) à la naissance qui ne vont pas développer de séquelles à 2 ans car parmi eux 6,2 % vont développer une déficience à 2 ans. En revanche, il n'y a aucun cas de handicap à 2 ans chez les nouveau-nés strictement asymptomatiques.

### 1.2.2. COMMENT DEFINIR UN NOUVEAU-NE ASYMPTOMATIQUE ?

Se pose la question de la définition du nouveau-né asymptomatique à la naissance. Dans la majorité des études, les nouveau-nés sont dits asymptomatiques lorsqu'ils ont un examen clinique normal à la naissance. Les anomalies retrouvées dans le cadre du bilan complémentaire ainsi que l'hypotrophie ne sont pas prises en compte. Compte-tenu de nos résultats, il serait peut-être nécessaire de revoir cette définition. En effet, les anomalies ETF, les anomalies biométriques et du bilan sanguin sont des facteurs de risques de séquelles à deux ans et devraient être pris en compte. Il est par ailleurs difficile de considérer comme « asymptomatique » un enfant ayant un déficit auditif présent à la naissance à une époque où le dépistage des troubles de l'audition en maternité est obligatoire et systématique.

Les anomalies à l'ETF réalisé en période néonatale sont fréquentes car elles concernent près de la moitié des enfants mais toutes les anomalies ne sont pas associées à un risque de séquelles à 2 ans. Les calcifications cérébrales sont des anomalies spécifiques des foetopathies virales mais elles ne sont significativement associées à une augmentation de l'incidence des séquelles à 2 ans que si leur nombre est supérieur ou égal à 3. De plus, les calcifications ne sont pas fréquemment retrouvées, elles ne concernent que 2,3% des nouveau-nés de notre cohorte. L'hyperéchogénicité des vaisseaux thalamiques (chandelier) est fréquemment retrouvée puisqu'elle touche 25,5% des nouveau-nés de notre cohorte (unilatérale ou bilatérale, isolée ou associée à une autre anomalie à l'ETF) et n'apparaît pas comme un facteur péjoratif si elle est isolée.



Un bilan systématique avec examen clinique, dépistage auditif, ETF, FO et bilan sanguin (bilan hépatique et NFS) en cas de diagnostic d'infection congénitale à CMV devrait être réalisé de façon systématique pour mieux préciser les facteurs pronostiques.

## 2. IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : QUELS ENFANTS, QUELS TRAITEMENTS ?

L'identification des facteurs pronostiques permettrait également de définir de façon consensuelle quels nouveau-nés bénéficieraient d'un traitement néonatal précoce afin de prévenir le risque de séquelles.

Actuellement, les indications de traitement ne sont pas identiques dans tous les centres. La seule indication consensuelle de ces traitements reste le nouveau-né infecté et symptomatique, notamment celui présentant une atteinte du SNC. 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. [24] [57]

Lackner et al suggère que le traitement par ganciclovir pourrait être une option thérapeutique pour prévenir l'atteinte auditive chez les enfants ayant une infection congénitale asymptomatique [63] mais d'autres études de plus forte puissance sont nécessaires. En effet, il serait intéressant d'étudier l'efficacité du traitement sur la prévention de la survenue de déficience/handicap sensoriel auditif chez les nouveau-nés sans atteinte auditive néonatale, en identifiant ceux qui sont à risque de développer des séquelles auditives.

## 3. IMPLICATIONS QUANT AU DEPISTAGE ET A LA PREVENTION

Le dépistage du CMV pendant la grossesse est sujet à discussion depuis de nombreuses années sans qu'aucun consensus ne se dégage pour l'instant. Dans son rapport en 2004, l'ANAES ne recommande pas un dépistage systématique, d'une part parce qu'en cas de mise en évidence d'une séroconversion en dehors de toute manifestation clinique maternelle ou

foetale, la conduite à tenir reste difficile à déterminer car les risques pour l'enfant ne sont pas prévisibles, et d'autre part il n'existait aucun traitement efficace et consensuel pouvant réduire les séquelles éventuelles.

Compte tenu des nouveaux éléments de ces dernières années sur le plan pronostic et thérapeutique, la question du dépistage systématique chez la femme enceinte est à revoir.

La prévention primaire visant à diminuer l'incidence de l'infection pourrait être mise en place en cas de connaissance du statut sérologique de la femme. Cette prévention simple passe par des mesures d'hygiène afin d'éviter le contact avec les fluides corporels de personnes potentiellement contaminantes.

Dans un deuxième temps, chez les femmes enceintes réputées séronégatives en début de grossesse, la réalisation d'une sérologie à la fin du premier trimestre (12-14 semaines d'aménorrhée) permettrait de diagnostiquer les infections du 1<sup>er</sup> trimestre grâce à l'étude des IgG et IgM et surtout de l'avidité des IgG en cas de découverte d'une séropositivité. Comme nos résultats le montrent, la période critique pour le risque de séquelles à 2 ans est le premier trimestre.

En cas de séroconversion maternelle avérée, un diagnostic prénatal doit être proposé ainsi que l'identification des fœtus présentant des lésions sévères, afin d'envisager avec le couple une éventuelle interruption médicale de grossesse en cas de risque de naissance d'un enfant présentant un handicap grave. Il permettrait également de mieux dépister et de prendre en charge de façon précoce les nouveau-nés ayant des risques de séquelles neurosensorielles.

La confirmation de l'infection foetale après le diagnostic prénatal permet également de proposer un traitement anténatal par valaciclovir qui a montré son efficacité pour l'amélioration du pronostic des nouveau-nés en cas d'infection foetale symptomatique. [50]

En cas de séroconversion maternelle avérée, il est nécessaire de faire un dépistage systématique chez le nouveau-né avec une recherche de CMV dans la salive ou les urines

même en cas de négativité du diagnostic prénatal. En effet, comme nous le voyons dans nos résultats, une amniocentèse négative (15% dans notre cohorte) n'élimine pas le diagnostic. Ceci est probablement lié à une contamination fœtale survenue entre le terme de l'amniocentèse et la naissance, soit parce que l'amniocentèse a été réalisée de façon trop précoce par rapport à la séroconversion maternelle, soit du fait d'une 2<sup>ème</sup> virémie maternelle. Le diagnostic d'une surdité à la naissance est déjà en vigueur en France avec la réalisation systématique d'un dépistage auditif en sortie de la maternité. Il permet une prise en charge précoce afin d'éviter les retards intellectuels et retards de langage par surdité non diagnostiquée.

L'identification d'une séroconversion maternelle au cours de la grossesse permet également de diagnostiquer les nouveau-nés avec une infection congénitale à CMV en cas de refus des explorations anténatales ou en l'absence d'anomalie de celles-ci (refus de l'amniocentèse permettant de confirmer l'atteinte fœtale, échographies anténatales normales) en réalisant de façon systématique un prélèvement salivaire et/ou urinaire chez tous les nouveau-nés issus d'une grossesse marquée par une séroconversion maternelle à CMV. En cas d'infection congénitale confirmée, le bilan néonatal avec bilan sanguin, ETF et FO pourra être réalisé de façon précoce afin de discuter de l'indication d'un traitement par valganciclovir.

Le frein à la mise en place d'un dépistage systématique des infections congénitales à CMV est le fait que plus de 80% des patients ne vont pas avoir de séquelles à court et long terme. Ce dépistage, avec l'annonce aux parents du risque potentiel de séquelles mineures à majeures, entraîne un stress important qui peut sembler injustifié, d'où la nécessité d'établir des facteurs pronostiques afin de mieux répondre à l'attente des parents qui sont dans la demande de connaître le risque réel pour leur enfant. Le second risque est de traiter des enfants qui n'auraient possiblement développé aucune séquelle avec des traitements ayant des effets indésirables potentiels à court et long terme.

## VI. CONCLUSION

Selon les données de notre étude réalisée sur une population de nouveau-nés avec une infection congénitale à CMV, le risque de développer à l'âge de 2 ans un trouble du développement neurosensoriel est de 19,5 % dont 4,5 % de troubles constituant un handicap. La fonction auditive est la plus touchée avec 12,6% de déficit mais seulement 3,6 % de handicap.

Chez les enfants strictement asymptomatiques à la naissance, il n'y a aucun handicap à 2 ans. La définition du caractère symptomatique ou asymptomatique de l'infection à la naissance doit être revue. Un nouveau-né est considéré comme asymptomatique (strictement) si son examen clinique, son échographie cérébrale, ses tests auditifs, son FO et son bilan sanguin sont normaux.

Le risque de séquelles ne semble concerner que les contaminations fœtales au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse.

Les facteurs néonataux associés à la constitution d'un handicap sont : l'hypotrophie, la microcéphalie, les anomalies cliniques, les anomalies de l'échographie cérébrale à l'exception de l'hyperéchogénicité des vaisseaux thalamiques, des kystes sous-épendymaires isolés et des calcifications en nombre < 3.

Le schéma suivant de prévention et de prise en charge de l'infection congénitale à CMV peut être proposé :

- Dépistage des femmes séronégatives avant le début de grossesse et délivrance de conseils de prévention de la contamination en particulier dans les populations à risque
- Sérologie maternelle en fin du 1<sup>er</sup> trimestre pour les femmes séronégatives
- Suivi spécifique, diagnostic anténatal, en cas de primo-infection du 1<sup>er</sup> trimestre et traitement éventuel par valaciclovir en cas d'atteinte fœtale
- Bilan néonatal comportant examen clinique, ETF, FO, bilan sanguin et tests auditifs et

discussion de l'indication d'un traitement néonatal par valganciclovir

- Suivi du développement neurosensoriel et en particulier de la fonction auditive jusqu'à l'âge de 4 ans minimum.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cook CH. Cytomegalovirus Reactivation in ‘ Immunocompetent ’ Patients : A Call for Scientific Prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;196:1273–5
- [2] Fowler KB, Mccollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of Pediatrics* 1997; 130:624-30
- [3] Percy K, Daniel W, Demmler GJ, et al. Progressive Hearing Loss in Infants Cytomegalovirus With Asymptomatic Infection Congenital. *Pediatrics* 1992;90:862-866
- [4] Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Eurosurveillance*. 2009; 14(12)
- [5] Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010. *Epidemiol. Infect.* (2017), 145, 1471–1478.
- [6] Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection : a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *Journal of Clinical Virology* 21 (2001) 47–55.
- [7] Naessens A, Casteels A, Decatte L, et al. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of Pediatrics* 2005;146:194-7
- [8] Stagno S, Dworsky ME, Torres J, et al. Prevalence and importance of congenital cytomegalovirus infection in three different populations. *The Journal of Pediatrics* 1982; 101: 897–900.
- [9] Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus ( CMV ) epidemiology and awareness. *Journal of Clinical Virology* 46S (2009) S6–S10
- [10] Kapranos N, Ph D, Petrakou E, et al. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility* 2003; 79(Suppl 3):1566–70
- [11] Britt W. Virus entry into host, establishment of infection, spread in host, mechanisms of tissue damage. *Human Herpesviruses: Biology, therapy, and Immunoprphylaxis*, Chapter 41
- [12] Benoist G, Jacquemard F, Leruez-ville M, Ville Y. CytomégaloVirus (CMV) congenital infection. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 248–260.
- [13] Loh H, Kiew L. Pathogenesis and vertical transmission of a transplacental rat cytomegalovirus. *Virology Journal* 2006, 3:42.
- [14] Enders G, Daiminger A, Bäder U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011;52(3):244–6.
- [15] Picone O, Cordier AG, Guitton S, Senat M V, Fuchs F, Ayoubi JM. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy : description and outcome. *Prenatal Diagnosis* 2013, 33, 751–758
- [16] Ornoy A, Diav-citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2006; 21: 399–409
- [17] Revello MG, Zavattoni M, Furione M, et al. Diagnosis and Outcome of



- Preconceptional and Periconceptional Primary Human Cytomegalovirus Infections. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:553–7
- [18] Vauloup-fellous C, Bouthry E. Prescription et interprétation des bilans sérologiques dans le cadre d'infections maternelles à risque de transmission fœtale. *Presse Med* 2015; 44: 621–630.
- [19] Duff P. A thoughtful algorithm for the accurate diagnosis of primary CMV infection in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; 196–197.
- [20] Leruez-ville M, Sellier Y, Salomon LJ, et al. Prediction of Fetal Infection in Cases With Cytomegalovirus Immunoglobulin M in the First Trimester of Pregnancy: A Retrospective Cohort. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(10):1428–35
- [21] Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Rozenberg F. CytomégaloVirus et grossesse. *Virologie* 2009, 13 (3) : 145-58
- [22] Avettand-fenoel V, Magny JF, Ville Y, et al. Virological tools for the diagnosis, the prognosis and the surveillance of congenital cytomegalovirus infections. *Archives de Pédiatrie* 2013; 20: 204–208.
- [23] Leruez-ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 38 (2017) 97-107
- [24] Leruez-ville M, Ville Y. Infection à cytomégaloVirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Presse Med.* 2014; 43: 683–690
- [25] Torre R La, Nigro G, Mazzocco M, et al. Placental Enlargement in Women with Primary Maternal Cytomegalovirus Infection Is Associated with Fetal and Neonatal Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2006;43:994–1000
- [26] Macgregor SN, Tamura R, Sabbagha R, et al. Isolated hyperechoic fetal bowel : Significance and implications for management. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1254-8
- [27] Watt-morse ML, Laifer SA, Hill LM. The natural history of fetal cytomegalovirus infection as assessed by serial ultrasound and fetal blood sampling: a case report. *Prenatl diagnosis* 1995; 15: 567–570.
- [28] Chaoui R, Wisser J. Marked splenomegaly in fetal cytomegalovirus infection : detection supported by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 299–302
- [29] Malinger G, Lev D, Zahalka N, et al. Fetal Cytomegalovirus Infection of the Brain : The Spectrum of Sonographic Findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24:28–32
- [30] Nigro G, Torre R La, Sali E, et al. Intraventricular haemorrhage in a fetus with cerebral cytomegalovirus infection. *Prenatal Diagnosis* 2002; 22: 558–561
- [31] Malm G, Gro EH. Congenital Cytomegalovirus Infection : A Retrospective Diagnosis in a Child With Pachygyria. *Pediatr Neurol* 2000;22:407-408
- [32] Chiappini E, Galli L, Paganelli S, De Martino M. Congenital Cytomegalovirus Infection Associated with Corpus Callosum Agenesis.
- [33] Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, et al. Congenital cytomegalovirus infection : contribution and best timing of prenatal MR imaging. *Eur Radiol* 2016; 3760–3769.
- [34] Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, et al. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;115:823–829

- [35] Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes A, Vossen A, De Melker HE. Congenital Cytomegalovirus Infection: Child Development, Quality of Life and Impact on Daily Life. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017; 36: 1141–1147
- [36] Loundon N, Marlin S. La foetopathie à Cytomégalovirus. 2007; 17–19.
- [37] Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H and al. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics* 2014;134:972–982
- [38] Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *Journal of Clinical Virology* 35 (2006) 226–231
- [39] Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study. *J Pediatr* 2016; 172: 110–115
- [40] Teissier N, Bernard S, Quesnel S, et al. Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 133 (2016) 413–418
- [41] Jin HD, Demmler-harrison GJ, Coats DK, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients With Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:877–882
- [42] Uematsu M, Haginoya K, Kikuchi A, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection with neurological sequelae: A retrospective study using umbilical cord. *Brain & Development* 38 (2016) 819–826
- [43] Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138:325-31
- [44] Sakamoto A, Moriuchi H, Matsuzaki J, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in children with autism spectrum disorder but no other major neurologic deficit. *Brain & Development* 37 (2015) 200–205
- [45] Gentile I, Zappulo E, Pia Riccio M, et al. Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection Assessed Through Viral Genome Detection in Dried Blood Spots in Children With Autism Spectrum Disorders. *In vivo* 31:467-473 (2017)
- [46] Maeyama K, Tomioka K, Nagase H, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in Children with Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders* (2018) 48:1483–1491
- [47] Hamilton ST, Zuylen W Van, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev. Med. Virol.* 2014; 24: 420–433
- [48] Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2009;360:1191-9.
- [49] Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113–1121
- [50] Leruez-ville M, Ghout I, Bussièrès L, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 462.e1-10
- [51] Rawlinson WD, Hamilton ST, Zuylen WJ Van. Update on treatment of cytomegalovirus infection in pregnancy and of the newborn with congenital

- cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:615–624
- [52] Hantz S, Mazon M, Alain S, Leruez-ville M. Traitement des infections à cytomégalo­virus humain. 2009;15(Cmv):211–222
- [53] Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *Journal of Clinical Virology* 46S (2009) S22–S26 Contents
- [54] Kimberlin D, Lin C, Sanchez P et al. Effect of Ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital Cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16-25
- [55] Kimberlin D, Jester P, Sanchez P et al. Valganciclovir for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *N Engl J Med* 2015;372:933-43
- [56] Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197:836–45
- [57] Lim Y, Lyall H. Congenital cytomegalovirus – who , when , what-with and why to treat ? *Journal of Infection* (2017) 74, S89—S94
- [58] Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo­virus chez la femme enceinte en France. Rapport ANAES, septembre 2004
- [59] Benachi A, Picone O, Dumez Y. CMV infection : when should medical termination of pregnancy be discussed ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 521–524
- [60] Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, et al. Outcome of Pregnancies With Vertical Transmission of Primary Cytomegalovirus Infection. *Obstet Gynecol* 2002;100: 428–33
- [61] Liesnard C, Donner C, Rodesch F. Prenatal Diagnosis of Congenital Cytomegalovirus Infection : Prospective Study of 237 Pregnancies at Risk. *Obstet Gynecol* 2000;95:881–8
- [62] Leyder M, Vorsselmans A, Done E, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 638.e1-638.e-8
- [63] Lackner A, Acham A, Alborno T, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection : four to 10 year follow up. *The Journal of Laryngology & Otology* (2009), 123, 391–396.

FIGURES

FIGURE 1 : ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES INFECTIONS CONGENITALES A CMV ET DE LEURS SEQUELLES EN FRANCE

Figure 1

Estimation de la prévalence des infections congénitales à CMV et de leurs séquelles en France (cette estimation est maximaliste, voir texte)

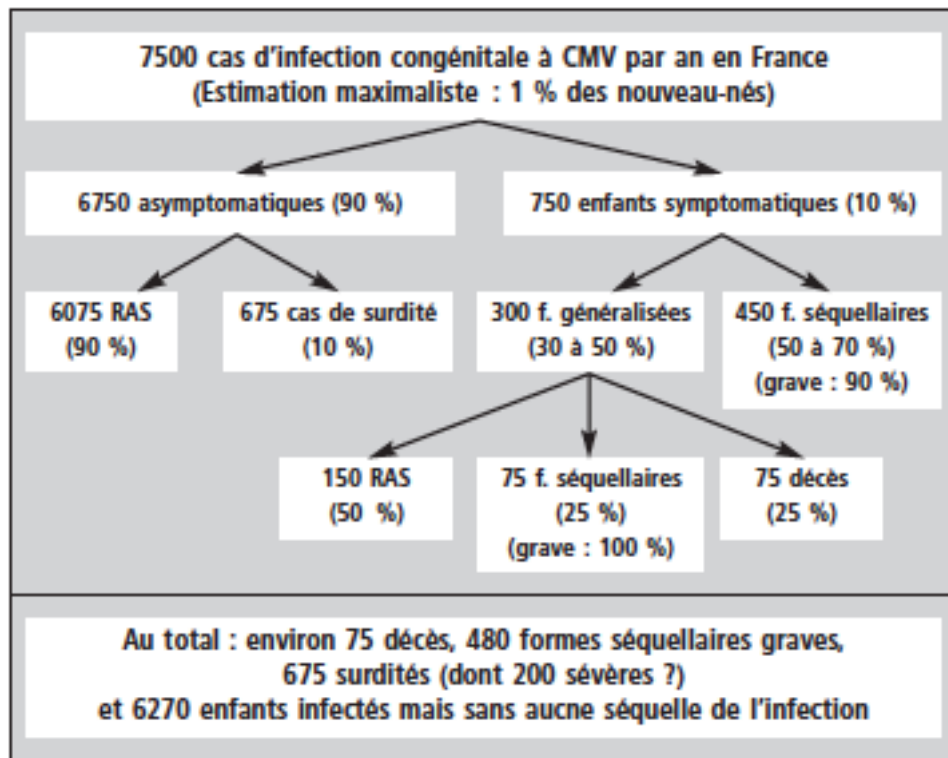


FIGURE 2 : FLOW CHART

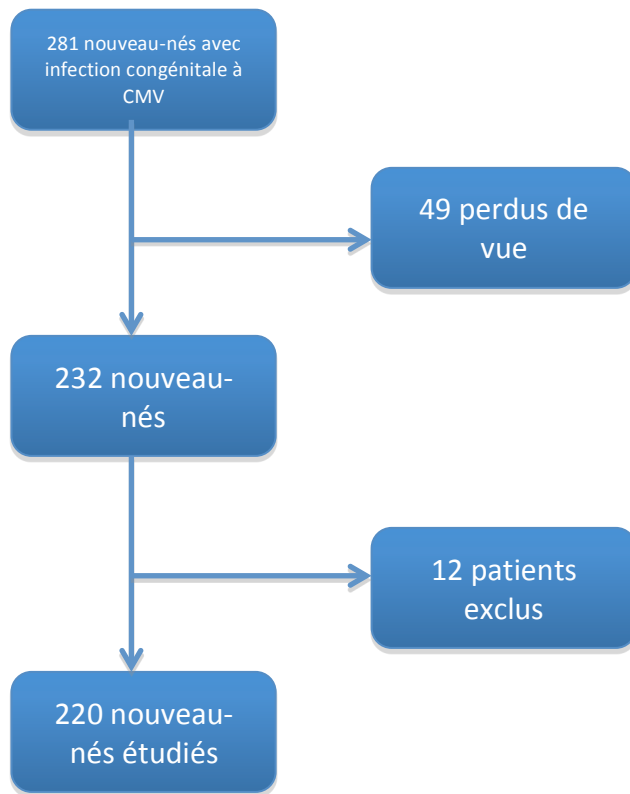
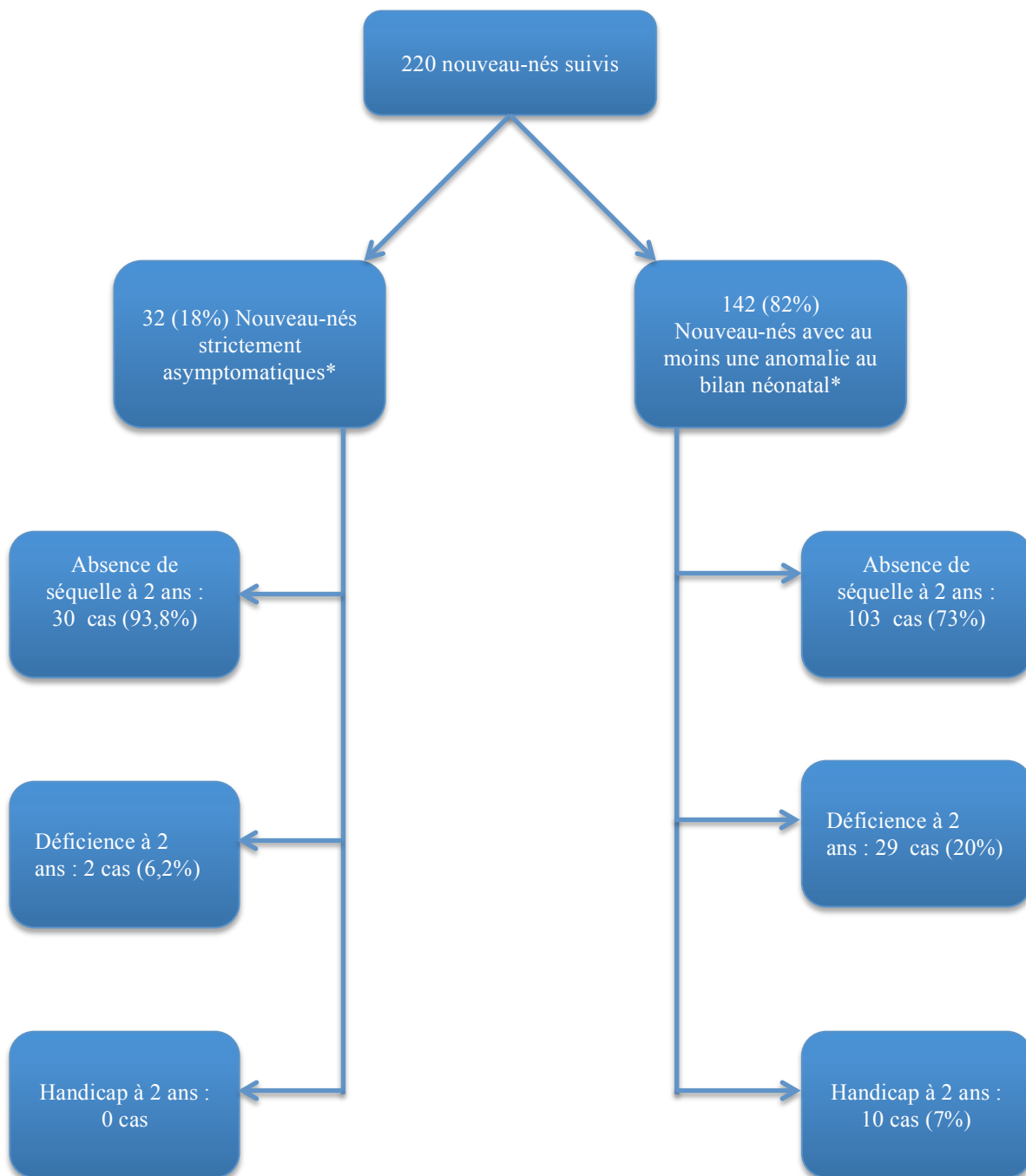


FIGURE 3 : DEVENIR A 2 ANS EN FONCTION DE LA SYMPTOMATOLOGIE NEONATALE



\* 46 nouveau-nés avec absence de résultats du FO et/ou du bilan

TABLEAUX

TABLEAU I : DONNEES DES ECHOGRAPHIES ANTENATALES

n = 217

3 données manquantes (1,4%)

	absence	présence
Toutes anomalie(s)	157 (72%)	<b>60 (28%)</b>
Anomalie(s) cérébrale(s)	197 (90.8%)	20 (9.2%)
Dilatation ventricule(s)	205 (94.5%)	12 (5.5%)
Hyper-échogénicité de la substance blanche	215 (99.08%)	2 (0.92%)
Kyste(s) sous-épendymaire(s)	209 (96.3%)	8 (3.7%)
Micro-calcification(s) péri-	215 (99.08%)	2 (0.92%)
Microcéphalie isolée	215 (99.08%)	2 (0.92%)
Vascularite des vaisseaux	213 (98.2%)	4 (1.8%)
Porencéphalie	217 (100%)	0 (0%)
Leucomalacie	217 (100%)	0 (0%)
RCIU	188 (87%)	29 (13%)
Anomalie du placenta	217 (100%)	0 (0%)
Calcifications autres que cérébrales	216 (99.54%)	1 (0.46%)
Ascite	216 (99.54%)	1 (0.46%)
Hydramnios	216 (99.54%)	1 (0.46%)
Oligoamnios	213 (98.2%)	4 (1.8%)
Hépatomégalie	212 (97.7%)	5 (2.3%)
Splénomégalie	210 (96.8%)	7 (3.2%)
Intestin hyper-échogène	199 (91.7%)	18 (8.3%)
Anarsaque	217 (100%)	0 (0%)
Cardiomégalie	217 (100%)	0 (0%)



TABLEAU II : DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE NEONATAL

n = 220

Pas de données manquantes

	absent	présent
Anomalie(s) examen clinique néonatal (hors microcéphalie/hypotrophie)	200 (90.9%)	20 (9,1%)
Anomalie de l'examen neurologique *	210 (95.5%)	10 (4.5%)
Hépatomégalie	214 (97.3%)	6 (2.7%)
Splénomégalie	214 (97.3%)	6 (2.7%)
Pétéchies	212 (96.4%)	8 (3.6%)
Ictère cholestatique	213 (96.8%)	7 (3.2%)
Pneumopathie	220(100%)	0(0%)
Hypotrophie : PN < 10 <sup>e</sup> percentile**	171 (78%)	49 (22%)
Microcéphalie : PCN < 10 <sup>e</sup> percentile***	180 (82%)	40 (18%)
Atteinte auditive néonatale****	197 (90,8%)	20 (9,2%)

\* hypotonie axiale (7); hypotonie axiale+hypertonie périphérique+trémulations (1); trémulations (1); hypotonie axiale et périphérique+absence succion efficace (1)

\*\* dont 36 patients avec PN < au 5<sup>e</sup> percentile soit 73,5 % des patients hypotrophes

\*\*\* dont 24 patients avec PCN < 5<sup>e</sup> percentile soit 60% des patients avec microcéphalie et dont 6 patients avec microcéphalie vraie (PCN < 5<sup>e</sup> percentile avec PN > 10<sup>e</sup> percentile) soit 15% des patients avec microcéphalie

\*\*\*\* dont 5 patients (25%) avec une atteinte unilatérale gauche, 8 patients (40%) avec une atteinte auditive unilatérale droite et 7 patients (35%) avec une atteinte auditive bilatérale

Dépistage auditif non réalisé pour 3 patients



TABLEAU III : DONNEES DE L'ETF EN PERIODE NEONATALE

n = 214

Données manquantes : 6 (2,7%)

	Absent	Présent
Anomalie(s) ETF	124 (58%)	<b>90 (42%)</b>
Calcifications intra-craniennes <3	211 (98.6%)	3 (1.4%)
Calcifications intra-craniennes > ou = 3	212 (99.07%)	2 (0.93%)
Chandelier unilatéral	203 (94.9%)	11 (5.1%)
Chandelier bilatéral associé à une autre anomalie	191 (89%)	23 (11%)
Chandelier bilatéral isolé	192 (90%)	22 (10%)
Kyste sous-épendymaire unique/unilatéral	195 (91.1%)	19 (8.9%)
Kystes sous-épendymaires multiples/bilatéraux	188 (88%)	26 (12%)
Autres anomalies à l'ETF *	182 (86%)	29 (14%)

\* hyper-échogénicité de la SB (6); ectasie de la corne frontale gauche (1); asymétrie ventriculaire (9); HIV grade 1 (uni ou bilatérale) (2); dilatation ventriculaire (6); HIV grade 2+hyper-échogénicité de la SB (1); HIV grade 2+asymétrie ventriculaire+hyperéchogénicité de la SB (1); HIV grade 2 (1); image lacunaire latéro-frontale gauche+dilatation biventriculaire (1); augmentation espace péricérébraux (1)



TABLEAU IV : DONNEES GENERALES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

	n	Pas de séquelle à 2 ans	Déficiência à 2 ans	Handicap à 2 ans	p
<b>Anomalie(s) échographies anténatales</b>					
absent	157 (72%)	132 (84%)	20 (13%)	5 (3,2%)	0.13
présent	60 (28%)	44 (73%)	11 (18%)	5 (8,3%)	
<b>Anomalie(s) cérébrale(s) échographies anténatales</b>					
absent	197 (90,8%)	159 (81%)	28 (14%)	10 (5,1%)	0.8
présent	20 (9,2%)	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	
<b>Toutes anomalies postnatales</b>					
aucune	32 (18%)	30 (93,8%)	2 (6,2%)	0 (0%)	<b>0.037</b>
anomalie					
au moins une anomalie	142 (82%)	103 (73%)	29 (20%)	10 (7%)	-
<b>Anomalies postnatales hors bilan</b>					
aucune	54 (28%)	52 (96,3%)	2 (3,7%)	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
anomalie					
au moins une anomalie	142 (72%)	103 (73%)	29 (20%)	10 (7%)	-
<b>Atteinte auditive néonatale</b>					
absent	197 (90,8%)	174 (98,8%)	20 (10%)	3 (1,5%)	<b>&lt;0.001</b>
présent	20 (9,2%)	1 (5%)	13 (65%)	6 (30%)	
<b>Anomalie(s) examen clinique néonatal</b>					
Absent	200 (90,9%)	165 (82%)	26 (13%)	9 (4,5%)	<b>0.024</b>
Présent	20 (9,1%)	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	
<b>Anomalie examen clinique neurologique néonatal</b>					
absent	210 (95,5%)	173 (82%)	28 (13%)	9 (4,3%)	<b>&lt;0.01</b>
présent	10(4,5%)	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	
<b>Hypotrophie</b>					
absent	171 (78%)	145 (85%)	22 (13%)	4 (2,3%)	<b>&lt;0.01</b>
présent	49 (22%)	32 (65%)	11 (22%)	6 (12%)	
<b>Microcéphalie</b>					
absent	180 (82%)	151 (84%)	24 (13%)	5 (2,8%)	<b>&lt;0.01</b>
présent	40 (18%)	26 (65%)	9 (22%)	5 (12%)	
<b>Anomalie(s) ETF</b>					
absent	124 (58%)	114 (91,9%)	9 (7,3%)	1 (0,81%)	<b>&lt;0.001</b>
présent	90 (42%)	61 (68%)	22 (24%)	7 (7,8%)	
<b>Anomalie(s) FO</b>					
absent	164 (97%)	136 (83%)	23 (14%)	5 (3%)	<b>&lt;0.01</b>
présent	5 (3%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	

TABLEAU V : DONNEES ANTENATALES DETAILLEES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

	n	Pas de séquelle à 2 ans	Déficiences à 2 ans	Handicap à 2 ans	p
Trimestre de séroconversion					
1 <sup>er</sup> trimestre	85 (47%)	61 (71,8%)	20 (23,5%)	4 (4,7%)	<0.001
2 <sup>e</sup> trimestre	61 (34%)	59 (96,7%)	2 (3,3%)	0 (0%)	-
3 <sup>e</sup> trimestre	29 (16%)	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Réactivation	7 (3,8%)	5 (71%)	2 (29%)	0 (0%)	-
Anomalie(s) échographies anténatales					
absent	157 (72%)	132 (84%)	20 (13%)	5 (3,2%)	0.13
présent	60 (28%)	44 (73%)	11 (18%)	5 (8,3%)	
Anomalie(s) cérébrale(s) échographies anténatales					
absent	197 (90.8%)	159 (81%)	28 (14%)	10 (5,1%)	0.8
présent	20 (9.2%)	17 (85%)	3 (15%)	0 (0%)	-
Micro calcification(s) péri-ventriculaire(s)					
Absent	215(99,08%)	175 (81%)	30 (14%)	10 (4,7%)	0.34
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Dilatation 1 ou des ventricule(s) cérébral(aux)					
Absent	205 (94,5%)	166 (81%)	29 (14%)	10 (4,9%)	0.83
Présent	12 (5,5%)	10 (83%)	2 (17%)	0 (0%)	-
Hyperéchogénicité de la substance blanche					
Absent	215 (99,08%)	175 (81%)	30 (14%)	10 (4,7%)	0.34
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Kyste(s) sous-épendymaire(s)					
Absent	209 (96,3%)	170 (81%)	29 (14%)	10 (4,8%)	0.55
Présent	8 (3,7%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	-
Vascularite des vaisseaux thalamiques					
Absent	213 (98,2%)	172 (81%)	31 (15%)	10 (4,7%)	1
Présent	4 (1,8%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Microcéphalie isolée					
Absent	215 (99,08%)	175 (81%)	30 (14%)	10 (4,7%)	0.34
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Retard de croissance intra-utérin					
Absent	188 (87%)	155 (82%)	26 (14%)	7 (3,7%)	0.19
Présent	29 (13%)	21 (72%)	5 (17%)	3 (10%)	-
Splénomégalie anténatale					
Absent	210 (96,8%)	170 (81%)	30 (14%)	10 (4,8%)	1
Présent	7 (3,2%)	6 (86%)	1 (14%)	0 (0%)	-
Hépatomégalie anténatale					
Absent	212 (97,7%)	172 (81%)	30 (14%)	10 (%)	0.65
Présent	5 (2,3%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	-
Intestin hyperéchogène					
Absent	199 (91,7%)	165 (83%)	26 (13%)	8 (4%)	0.054
Présent	18 (8,3%)	11 (61%)	5 (28%)	2 (11%)	-

Calcification(s) autre que cérébrale					
Absent	216 (99,54%)	175 (81%)	31 (14%)	10 (4,6%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ascite					
Absent	216 (99,54%)	175 (81%)	31 (14%)	10 (4,6%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Oligoamnios					
Absent	213 (98,2%)	174 (82%)	29 (14%)	10 (4,7%)	0.16
Présent	4 (1,8%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	-
Hydramnios					
Absent	216 (99,54%)	175 (81%)	31 (14%)	10 (4,6%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Thrombopénie fœtale					
Absent	21 (81%)	17 (81%)	3 (14%)	1 (4,8%)	0.32
Présent	5 (19%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	-
Charge virale fœtale (log)					
moyenne	13	4.07 ( $\pm$ 1.05)	5.15 ( $\pm$ -)	4.40 ( $\pm$ -)	0.53
Charge virale liquide amniotique (log)					
moyenne	15	6.45 ( $\pm$ 1.63)	8.32( $\pm$ )	4.13 ( $\pm$ -)	0.22

TABLEAU VI : DONNEES POSTNATALES DETAILLEES DES FACTEURS PREDICTIFS DE SEQUELLES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

	n	Pas de séquelle à 2 ans	Déficiência à 2 ans	Handicap à 2 ans	p
<b>Hypotrophie</b>					
Absent	171 (78%)	145 (85%)	22 (13%)	4 (2,3%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	49 (22%)	32 (65%)	11 (22%)	6 (12%)	-
<b>Hypotrophie &lt; 5<sup>e</sup> percentile</b>					
Absent	182 (83%)	151 (83%)	25 (14%)	6 (3,3%)	<b>0.036</b>
Présent	36 (17%)	24 (67%)	8 (22%)	4 (11%)	-
<b>Microcéphalie</b>					
Absent	180 (82%)	151 (84%)	24 (13%)	5 (2,8%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	40 (18%)	26 (65%)	9 (22%)	5 (12%)	-
<b>Microcéphalie &lt; 5<sup>e</sup> percentile</b>					
Absent	196 (89%)	160 (82%)	28 (14%)	8 (4,1%)	0.28
Présent	24 (11%)	17 (71%)	5 (21%)	2 (8,3%)	-
<b>Microcéphalie vraie</b>					
Absent	214 (97,3%)	171 (80%)	33 (15%)	10 (4,7%)	0.69
Présent	6 (2,7%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
<b>Anomalie(s) examen clinique néonatal</b>					
Absent	200 (90,9%)	165 (82%)	26 (13%)	9 (4,5%)	<b>0.024</b>
Présent	20 (9,1%)	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	-
<b>Anomalie(s) examen clinique neurologique néonatal</b>					
Absent	210 (95,5%)	173 (82%)	28 (13%)	9 (4,3%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	10(4,5%)	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	-
<b>Hépatomégalie post-natale</b>					
Absent	214 (97,3%)	175 (82%)	30 (14%)	9 (4,2%)	<b>0.015</b>
Présent	6 (2,7%)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	-
<b>Splénomégalie post-natale</b>					
Absent	214 (97,3%)	176 (82%)	29 (14%)	9 (4,2%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	6 (2,7%)	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	-
<b>Ictère cholestatique</b>					
Absent	213 (96,8%)	172 (81%)	32 (15%)	9 (4,2%)	0.34
Présent	7 (3,2%)	5 (71%)	1 (14%)	1 (14%)	-
<b>Pétéchies</b>					
Absent	212 (96,4%)	175 (83%)	28 (13%)	9 (4,2%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	8 (3,6%)	2 (25%)	5 (62%)	1 (12%)	-
<b>Anomalie(s) ETF</b>					
Absent	124 (58%)	114 (91,9%)	9 (7,3%)	1 (0,81%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	90 (42%)	61 (68%)	22 (24%)	7 (7,8%)	-
<b>ETF: chandelier unilatéral</b>					
Absent	203 (94,9%)	167 (82%)	29 (14%)	7 (3,4%)	0.29
Présent	11 (5,1%)	8 (73%)	2 (18%)	1 (9,1%)	-
<b>ETF: Chandelier bilatéral isolé</b>					
Absent	192 (90%)	158 (82%)	27 (14%)	7 (3,6%)	0.54
Présent	22(10%)	17 (77%)	4 (18%)	1 (4,5%)	-

ETF: Chandelier bilatéral associé à une autre anomalie ETF					
Absent	191 (89%)	163 (85%)	22 (12%)	6 (3,1%)	<0.01
Présent	23 (11%)	12 (52%)	9 (39%)	2 (8,7%)	-
ETF: Kyste sous-épendymaire unique isolé					
Absent	206 (96,3%)	170 (83%)	29 (14%)	7 (3,4%)	0.11
Présent	8 (3,7%)	5 (62%)	2 (25%)	1 (12%)	-
ETF: Kyste sous-épendymaire unique associé à une autre anomalie ETF					
Absent	203 (94,9%)	169 (83%)	27 (13%)	7 (3,4%)	0.034
Présent	11 (5,1%)	6 (55%)	4 (36%)	1 (9,1%)	-
ETF: kystes sous-épendymaires multiples					
Absent	188 (88%)	161 (86%)	23 (12%)	4 (2,1%)	<0.001
Présent	26 (12%)	14 (54%)	8 (31%)	4 (15%)	-
ETF: calcification(s) intra-craniennes <3					
Absent	211 (98,6%)	173 (82%)	31 (15%)	7 (3,3%)	0.16
Présent	3 (1,4%)	2 (67%)	0 (0%)	1 (33%)	-
ETF: calcifications intra-craniennes > ou=3					
Absent	212 (90,07%)	175 (83%)	29 (14%)	8 (3,8%)	0.033
Présent	2 (0,93%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	-
ETF: Autre(s) anomalie(s)					
Absent	182 (86%)	153 (84%)	22 (12%)	7 (3,8%)	0.068
Présent	29 (14%)	20 (69%)	8 (28%)	1 (3,4%)	-
Anomalie(s) FO					
Absent	164 (97%)	136 (83%)	23 (14%)	5 (3%)	<0.01
Présent	5 (3%)	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)	-
Charge virale salivaire néonatale (log)					
Moyenne	9	7.3 (±1.08)	7,32 (±-1,72)		1
Charge virale sanguine néonatale (log)					
Moyenne	50	3.85 (±1.29)	3.49 (±1.80)	4.21 (±0,846)	0.86
Charge virale urinaire néonatale (log)					
Moyenne	39	6.31 (±1.08)	7.4 (±1.41)	8.60 (±-1.41)	0.027
Anémie					
Absent	149 (98.7%)	116 (78%)	26 (17%)	7 (4,7%)	0.022
Présent	2 (1.3%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	-
Thrombopénie					
Absent	125 (83%)	99 (79%)	20 (16%)	6 (4,8%)	0.23
Présent	26 (17%)	17 (65%)	7 (27%)	2 (7,7%)	-
Cytolyse					
Absent	116 (89%)	89 (77%)	22 (19%)	5 (4,3%)	0.47
Présent	15 (11%)	10 (67%)	4 (27%)	1 (6,7%)	-

TABLEAU VII : FACTEURS PREDICTIFS ANTENATALS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

		Pas de séquelle auditive	Déficiance à 2 ans liée à l'audition	Handicap à 2 ans lié à l'audition	p
Trimestre de séroconversion maternelle Contamination					
T1	85 (47%)	68 (80%)	13 (15,3%)	4 (4,7%)	<b>&lt;0.001</b>
T2	61 (34%)	61 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
T 3	29 (16%)	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Réactivation	7 (3,8%)	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Anomalie(s) aux échographies anténatales					
Absent	157 (72%)	141 (90%)	11 (7%)	5 (3,2%)	0.49
Présent	60 (28%)	51 (85%)	6 (10%)	3 (5%)	
Anomalie(s) cérébrale(s) aux échographies anténatales					
Absent	157 (72%)	173 (88%)	16 (8,1%)	8 (4,1%)	1
Présent	60 (28%)	19 (95%)	1 (5%)	0 (0%)	
Micro-calcification(s) péri-ventriculaire(s)					
Absent	215 (99,08%)	191 (89%)	16 (7,4%)	8 (3,7%)	0.22
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Dilatation d'un (des) ventricule(s) cérébral(aux)					
Absent	205 (94,5%)	180 (988%)	17 (8,3%)	8 (3,9%)	0.75
Présent	12 (5,5%)	12 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Hyperéchogénicité de la substance blanche					
Absent	215 (99,08%)	190 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	2 (0,92%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Kyste(s) sous-épendymaire(s)					
Absent	209 (96,3%)	184 (88%)	17 (8,1%)	8 (3,8%)	1
Présent	8 (3,7%)	8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Vascularite des vaisseaux thalamiques					
Absent	213 (98,2%)	188 (88%)	17 (18%)	8 (3,8%)	1
Présent	4 (1,8%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Microcéphalie isolée					
Absent	215 (99,08%)	190 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	2 (0,92%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Retard de croissance intra-utérin					
Absent	188 (87%)	169 (90%)	13 (6,9%)	6 (3,2%)	0.19
Présent	29 (13%)	23 (79%)	4 (14%)	2 (6,9%)	-
Hépatomégalie anténatale					
Absent	212 (97,7%)	187 (88%)	17 (8%)	8 (3,8%)	1
Présent	5 (2,3%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Splénomégalie anténatale					
Absent	210 (96,8%)	185 (88%)	17 (8,1%)	8 (3,8%)	1
Présent	7 (3,2%)	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Intestin hyper-échogène					
Absent	199 (91,7%)	178 (89%)	14 (7%)	7 (3,5%)	0.17
Présent	18 (8,3%)	14 (78%)	3 (17%)	1 (5,6%)	-



Calcification(s) autre que cérébrale					
Absent	216 (99,54%)	191 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (7,9%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ascite					
Absent	216 (99,54%)	191 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Hydramnios					
Absent	216 (99,54%)	191 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Oligoamnios					
Absent	213 (98,2%)	188 (88%)	17 (8%)	8 (3,8%)	1
Présent	4 (1,8%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Thrombopénie fœtale					
Absent	21 (81%)	18 (86%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	0.6
Présent	5 (19%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	-
Charge virale dans le liquide amniotique (log)					
Moyenne	15	6.58 ( $\pm$ 1.64)	4.13 ( $\pm$ -)		0.27
Charge virale fœtale (log), moyenne					
Moyenne	13	4.07 ( $\pm$ 1.05)	5.15 ( $\pm$ -)	4.40 ( $\pm$ -)	0.53

TABLEAU VIII : FACTEURS PREDICTIFS POSTNATALS DE SEQUELLES AUDITIVES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

		Pas de séquelle auditive	Déficiance à 2 ans liée à l'audition	Handicap à 2 ans lié à l'audition	p
Toute(s) anomalie(s) postnatale(s) (anomalie à l'examen clinique/ETF/FO/Bilan)					
aucune	32 (18%)	30 (93,8%)	2 (6,2%)	0 (0%)	0.39
au moins une anomalie	142 (82%)	118 (83%)	16 (11%)	8 (5,6%)	-
Anomalie(s) postnatale(s) hors bilan (anomalie à l'examen clinique/ETF/FO)					
aucune	54 (28%)	52 (96,3%)	2 (3,7%)	0 (0%)	<b>0.038</b>
au moins une anomalie	142 (72%)	118 (83%)	16 (11%)	8 (5,6%)	
Hypotrophie					
Absent	171 (78%)	153 (89%)	14 (8,2%)	4 (2,3%)	0.12
Présent	49 (22%)	40 (82%)	5 (10%)	4 (8,2%)	-
Hypotrophie < 5eP					
Absent	182 (83%)	161 (88%)	15 (8,2%)	6 (3,3%)	0.12
Présent	36 (17%)	30 (83%)	4 (11%)	2 (5,6%)	-
Microcéphalie					
Absent	180 (82%)	161 (89%)	14 (7,8%)	5 (12%)	0.16
Présent	40 (18%)	32 (80%)	5 (2,8%)	3 (7,5%)	-
Microcéphalie < 5eP					
Absent	196 (89%)	173 (88%)	16 (8,2%)	7 (3,6%)	0.48
Présent	24 (11%)	20 (83%)	3 (12%)	1 (4,2%)	-
Microcéphalie vraie					
Absent	214 (97,3%)	187 (87%)	19 (8,9%)	8 (3,7%)	1
Présent	6 (2,7%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Atteinte auditive néonatale					
Absent	197 (90,8%)	188 (95,4%)	7 (3,6%)	2 (1%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	20 (9,2%)	3 (15%)	12 (60%)	5 (25%)	-
Anomalie(s) à l'examen clinique néonatal					
Absent	200 (90,9%)	175 (88%)	17 (8,5%)	8 (4%)	0.86
Présent	20 (9,1%)	18 (90%)	2 (10%)	0 (0%)	-
Anomalie à l'examen clinique neurologique					
Absent	210 (95,5%)	185 (88%)	17 (8,1%)	8 (80%)	0.47
Présent	10(4,5%)	8 (80%)	2 (20%)	0 (0%)	-
Hépatomégalie post-natale					
Absent	214 (97,3%)	189 (88%)	17 (7,9%)	8 (3,7%)	0.16
Présent	6 (2,7%)	4 (67%)	2 (33%)	0 (0%)	-
Splénomégalie post-natale					
Absent	214 (97,3%)	188 (88%)	18 (8,4%)	8 (3,7%)	0.55
Présent	6 (2,7%)	5 (83%)	1 (17%)	0 (0%)	-
Ictère cholestatique					
Absent	213 (96,8%)	186 (87%)	19 (8,9%)	8 (3,8%)	1
Présent	7 (3,2%)	7 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Pétéchies					
Absent	212 (96,4%)	186 (88%)	18 (8,5%)	8 (3,8%)	0.66
Présent	8 (3,6%)	7 (88%)	1 (12%)	0 (0%)	-

Anomalie(s) ETF néonatale					
Absent	124 (58%)	118 (95,2%)	6 (4,8%)	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	90 (42%)	72 (80%)	11 (12%)	7(7,8%)	
ETF: chandelier unilatéral					
Absent	203 (94,9%)	180 (89%)	17 (8,4%)	6 (3%)	0.35
Présent	11 (5,1%)	10 (90,9%)	0 (0%)	1 (9,1%)	-
ETF : Chandelier bilatéral isolé					
Non	192 (90%)	172 (90%)	14 (7,3%)	6 (3,1%)	0.35
Oui	22(10%)	18 (82%)	3 (14%)	1 (4,5%)	-
ETF : Chandelier bilatéral associé à une autre anomalie ETF					
Absent	191 (89%)	174 (91.1%)	13 (6,8%)	4 (2,1%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	23 (11%)	16 (70%)	4 (17%)	3 (13%)	-
ETF : Kyste sous-épendymaire unique isolé					
Absent	206 (96,3%)	183 (89%)	16 (7,8%)	7 (3,4%)	0.62
Présent	8 (3,7%)	7 (88%)	1 (5.9%)	0 (0%)	-
ETF : Kyste sous-épendymaire unique associé à une autre anomalie ETF					
Absent	203 (94,9%)	182 (90%)	15 (7,4%)	6 (3%)	0.13
Présent	11 (5,1%)	8 (73%)	2 (18%)	1 (9,1%)	-
ETF: kystes sous-épendymaires multiples/bilatéraux					
Absent	188 (88%)	173 (92%)	13 (6,9%)	2 (1,1%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	26 (12%)	17 (65%)	4 (15%)	5 (19%)	-
ETF: calcifications intra-craniennes <3					
Absent	211 (98,6%)	188 (89%)	17 (8,1%)	6 (2,8%)	0.11
Présent	3 (1,4%)	2 (67%)	0 (0%)	1 (33%)	-
ETF: calcifications intra-craniennes > ou = 3					
Absent	212 (90,07%)	190 (90%)	15 (7,1%)	7 (3,3%)	<b>0.012</b>
Présent	2 (0,93%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	-
ETF: autre(s) anomalie(s) à l'ETF					
Absent	182 (86%)	163 (90%)	14 (7,7%)	5 (2,7%)	0.43
Présent	29 (14%)	25 (86%)	2 (6,9%)	2 (6,9%)	
Anomalie(s) FO					
Absent	164 (97%)	146 (89%)	13 (7,9%)	5 (3%)	1
Présent	5 (3%)	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Charge virale salivaire néonatale (log)					
Moyenne	9	7.14 (±1.19)	8.60 (±)		0.24
Charge virale sanguine néonatale (log)					
Moyenne		3.84 (±1.34)	3.35 (±1.86)	4.02 (±1.24)	0.72
Charge virale urinaire néonatale (log)					
Moyenne		6.54 (±1.23)	6.97 (±1.28)	9.60 (±)	0.18
Anémie					
Absent	149 (98.7%)	127 (85%)	16 (11%)	6 (4%)	1
Présent	2 (1.3%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Thrombopénie					
Absent	125 (83%)	107 (86%)	13 (10%)	5 (4%)	1
Présent	26 (17%)	22 (85%)	3 (12%)	1 (3,8%)	-
Cytolyse					
Absent	116 (89%)	100 (86%)	12 (10%)	4 (3,4%)	0.8
Présent	15 (11%)	13 (87%)	2 (13%)	0 (0%)	-

TABLEAU IX : FACTEURS PREDICTIFS ANTENATALS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

		Pas d'anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	Déficience en lien avec anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	Handicap en lien avec anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	p
Trimestre séroconversion maternelle					
T1	83 (47%)	71 (86%)	11 (13%)	1 (1,2%)	<b>0.016</b>
T2	61 (34%)	59 (96,7%)	2 (3,3%)	0 (0%)	-
T3	29 (16%)	29 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Réactivation	7 (3,8%)	5 (71%)	2 (29%)	0 (0%)	-
Anomalie(s) échographie(s) anténatale(s)					
Absent	156 (72%)	143 (91,7%)	11 (7,1%)	2 (1,3%)	<b>0.012</b>
Présent	60 (28%)	46 (77%)	12 (20%)	2 (3,3%)	-
Anomalie(s) cérébrale(s) échographie(s) anténatale(s)					
Absent	196 (90,8%)	171 (87%)	21 (11%)	4 (2%)	1
Présent	20 (9,2%)	18 (90%)	2 (10%)	0 (0%)	-
Micro-calcification(s) péri-ventriculaire(s)					
Absent	214 (99,08%)	187 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	2 (0,92%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Dilatation d'un ou des ventricule(s) cérébral(aux)					
Absent	204 (94,5%)	179 (88%)	21 (10%)	4 (2%)	0.7
Présent	12 (5,5%)	10 (83%)	2 (17%)	0 (0%)	-
Hyperéchogénicité de la substance blanche					
Absent	214 (99,08%)	188 (88%)	22 (10%)	4 (1,9%)	0.23
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Kyste(s) sous-épendymaire(s)					
Absent	208 (96,3%)	183 (88%)	21 (10%)	4 (1,9%)	0.32
Présent	8 (3,7%)	6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)	-
Vascularite des vaisseaux thalamiques					
Absent	212 (98,2%)	185 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	4 (1,8%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Microcéphalie isolée					
Absent	214 (99,08%)	188 (88%)	22 (10%)	4 (1,9%)	0.23
Présent	2 (0,92%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
Retard de croissance intra-utérin					
Absent	187 (87%)	168 (90%)	16 (8,6%)	3 (1,6%)	<b>0.025</b>
Présent	29 (13%)	21 (72%)	7 (24%)	1 (3,4%)	-
Hépatomégalie anténatale					
Absent	211 (97,7%)	185 (88%)	22 (10%)	4 (1,9%)	0.49
Présent	5 (2,3%)	4 (80%)	1 (20%)	0 (0%)	-
Splénomégalie anténatale					
Absent	209 (96,8%)	183 (88%)	22 (11%)	4 (1,9%)	0.61
Présent	7 (3,2%)	6 (86%)	1 (14%)	0 (0%)	-



Intestin hyper-échogène					
Absent	198 (91,7%)	176 (89%)	19 (9,6%)	3 (1,5%)	0.083
Présent	18 (8,3%)	13 (72%)	4 (22%)	1 (5,6%)	-
Calcification(s) autre(s) que cérébrale(s)					
Absent	215 (99,54%)	188 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ascite					
Absent	216 (99,54%)	188 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Hydramnios					
Absent	215 (99,54%)	188 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	1 (0,46%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Oligoamnios					
Absent	212 (98,2%)	187 (88%)	21 (9,9%)	4 (1,9%)	0.13
Présent	4 (1,8%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	-
Thrombopénie fœtale					
Absent	21 (81%)	18 (86%)	3 (75%)	0 (0%)	0.21
Présent	4 (19%)	3 (14%)	0 (0%)	1 (25%)	-
Charge virale dans le liquide amniotique (log)					
Moyenne	15	6.45 ( $\pm$ 1.63)	6.22 ( $\pm$ 2.96)		0.93
Charge virale fœtale (log)					
Moyenne	13	4.07 ( $\pm$ 1.05)	4.77 ( $\pm$ 0.532)		0.41

TABLEAU X : FACTEURS PREDICTIFS POSTNATALS DE SEQUELLES PSYCHOMOTRICES A 2 ANS EN LIEN AVEC UNE INFECTION CONGENITALE A CMV

		Pas d'anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	Déficiência en lien avec anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	Handicap en lien avec anomalie du développement psychomoteur à 2 ans	p
Anomalie(s) postnatale(s) (anomalie à l'examen clinique/FO/ETF/bilan)					
aucune	32 (18%)	32 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>0.016</b>
au moins une anomalie	140 (82%)	114 (81%)	22 (16%)	4 (2,9%)	-
Anomalie(s) postnatale(s) hors bilan (anomalie à l'examen clinique/FO/ETF)					
aucune	54 (28%)	54 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
au moins une anomalie	142 (72%)	114 (81%)	22 (16%)	4 (2,9%)	-
Hypotrophie					
Absent	169 (78%)	159 (94,1%)	9 (5,3%)	1 (0,59%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	49 (22%)	32 (65%)	14 (29%)	3 (6,1)	-
Hypotrophie < 5e percentile					
Absent	180 (83%)	165 (91,7%)	13 (7,2%)	2 (1,1%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	36 (17%)	24 (67%)	10 (28%)	2 (5,6%)	-
Microcéphalie					
Absent	178 (82%)	163 (91,6%)	14 (7,9%)	1 (0,56%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	40 (18%)	28 (70%)	9 (22%)	3 (7,5%)	-
Microcéphalie < 5e percentile					
Absent	194 (89%)	173 (89%)	18 (9,3%)	3 (1,5%)	0.01
Présent	24 (11%)	18 (75%)	5 (21%)	1 (4,2%)	-
Microcéphalie vraie					
Absent	214 (97,3%)	185 (87%)	23 (11%)	4 (1,9%)	1
Présent	6 (2,7%)	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Atteinte auditive néonatale					
Absent	197 (90,8%)	177 (90,3%)	17 (8,7%)	2 (1%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	20 (9,2%)	12 (63%)	5 (26%)	2 (11%)	-
Anomalie(s) à l'examen clinique néonatal					
Absent	198 (90,9%)	179 (90,4%)	16 (8,1%)	3 (1,5%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	20 (9,1%)	12 (60%)	7 (35%)	1 (5%)	-
Anomalie(s) à l'examen neurologique néonatal					
Absent	208 (95,5%)	187 (90%)	18 (8,7%)	3 (1,4%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	10(4,5%)	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	-
Hépatomégalie post-natale					
Absent	212 (97,3%)	189 (89%)	20 (9,4%)	3 (1,4%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	6 (2,7%)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	-
Splénomégalie post-natale					
Absent	212 (97,3%)	189 (89%)	20 (9,4%)	3 (1,4%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	6 (2,7%)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	-
Ictère cholestatique					
Absent	211 (96,8%)	187 (89%)	21 (10%)	3 (1,4%)	<b>0.023</b>
Présent	7 (3,2%)	4 (57%)	2 (29%)	1 (14%)	-
Pétéchies					
Absent	202 (96,4%)	188 (90%)	19 (9%)	3 (1,4%)	<b>&lt;0.001</b>

Présent	8 (3,6%)	3 (38%)	4 (50%)	1 (12%)	-
Anomalie(s) ETF					
Absent	124 (58%)	119 (96%)	4 (3,2%)	1 (0,81%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	88 (42%)	69 (78%)	17 (19%)	2 (2,3%)	-
ETF: chandelier unilatéral					
Absent	201 (94,9%)	179 (89%)	19 (9,5%)	3 (1,5%)	0.41
Présent	11 (5,1%)	9 (82%)	2 (18%)	0 (0%)	-
ETF: Chandelier bilatéral isolé					
oui	190 (90%)	169 (89%)	18 (9,5%)	3 (1,6%)	0.62
non	22(10%)	19 (86%)	3 (14%)	0 (0%)	-
ETF: Chandelier bilatéral associé à une autre anomalie ETF					
Absent	190 (89%)	176 (92,6%)	11 (5,8%)	3 (1,6%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	22 (11%)	12 (55%)	10 (45%)	0 (0%)	-
ETF : Kyste sous-épendymaire unique isolé					
Absent	204 (96,3%)	181 (89%)	21(10%)	2 (0,98%)	0.14
Présent	8 (3,7%)	7 (88%)	0 (0%)	1 (12%)	-
ETF: Kyste sous-épendymaire associé à une autre anomalie ETF					
Absent	201 (94,9%)	181 (90%)	18 (9%)	2 (1%)	<b>0.018</b>
Présent	11 (5,1%)	7 (64%)	3 (27%)	1 (9,&%)	-
ETF: kystes sous-épendymaires multiples/bilatéraux					
Absent	187 (88%)	172 (92%)	12 (6,4%)	3 (1,6%)	<b>&lt;0.001</b>
Présent	26 (12%)	16 (64%)	9 (36%)	0 (0%)	-
ETF: calcifications intra-craniennes <3					
Absent	210 (98,6%)	187 (89%)	21 (10%)	2 (0,95%)	<b>0.038</b>
Présent	3 (1,4%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	-
ETF : calcifications intra-craniennes > ou = à 3					
Absent	212(90,07%)	187 (89%)	20 (9,5%)	3 (1,4%)	0.21
Présent	2 (0,93%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	-
ETF : Autre(s) anomalie(s)					
Absent	180 (86%)	163 (90,6%)	15 (8,3%)	2 (1,1%)	0.0503
Présent	29 (14%)	22 (76%)	6 (21%)	1 (3,4%)	-
Anomalie(s) FO					
Absent	163 (97%)	144 (88%)	17 (10%)	2 (1,2%)	<b>0.043</b>
Présent	5 (3%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	-
CV sanguine log, moyenne					
Moyenne	50	3.72 (±1.39)	3.90 (±1.6)	4.39 (±0.689)	0.71
Charge virale salivaire log, moyenne					
Moyenne	9	7.22 (±1.27)	8.00 (±-)		0.84
Charge virale urinaire log, moyenne					
Moyenne	39	6.40 (±1.18)	7.93 (±1.43)	7.60 (±-)	0.1
Anémie					
Absent	149 (98.7%)	127 (86%)	18 (12%)	3 (2%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	2 (1.3%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	-
Thrombopénie					
Absent	124 (83%)	110 (89%)	11 (8,9%)	3 (2,4%)	<b>&lt;0.01</b>
Présent	26 (17%)	17 (65%)	8 (31%)	1 (3,8%)	-
Cytolyse					
Absent	115 (89%)	99 (86%)	13 (11%)	3 (2,6%)	0.12
Présent	15 (11%)	10 (67%)	4 (27%)	1 (6,7%)	-

Etude des facteurs prédictifs de séquelles à 2 ans en lien avec une infection congénitale à Cytomégalo­virus

**Résumé :** Objectifs : Le cytomégalo­virus (CMV) est la principale cause d'infection congénitale dans le monde avec un risque majeur de séquelles notamment neurologiques et auditives. Le but de l'étude est d'identifier quels sont les facteurs pronostiques permettant de définir les nouveau-nés à risque de développer des séquelles à 2 ans liés à une infection congénitale à CMV.

Design de l'étude : Etude observationnelle rétrospective mono-centrique incluant 220 patients nés entre janvier 2001 et octobre 2015 ayant une infection congénitale à CMV. Nous avons étudié les différents facteurs anté- et postnatals et leur impact sur le devenir à 2 ans des enfants ayant une infection congénitale à CMV.

Résultats : La présence d'au moins une anomalie en post natal (examen clinique ou examens complémentaires) était un facteur de risque de développer des séquelles à 2 ans ( $p=0,037$ ). La séroconversion maternelle au premier trimestre était associée à un risque accru pour les nouveau-nés de développer des séquelles à 2 ans ( $p < 0,001$ ) par rapport à une séroconversion plus tardive. L'hypotrophie, la microcéphalie, les anomalies de l'examen clinique néonatal et les anomalies à l'échographie transfontanellaire (ETF) étaient des facteurs de risque de séquelles à 2 ans.

Discussion : Chez les enfants strictement asymptomatiques à la naissance, il n'y a aucun handicap à 2 ans mais la définition du caractère symptomatique ou non de l'infection à la naissance doit être revue. Le risque de séquelles ne semble concerner que les contaminations fœtales au cours du 1er trimestre de grossesse.

Au vu des données actuelles, un schéma de prévention et de prise en charge de l'infection congénitale à CMV peut être proposé.

**Mots clés :** Cytomégalo­virus, Infection congénitale, Symptomatique, Déficience, Handicap, Déficience auditive, Traitement, Pronostic, Dépistage sérologique systématique, Trouble neuro-développemental, Facteurs de risques

Study of predictors of sequelae at 2 years related to congenital Cytomegalovirus infection.

**Abstract:** Objectives: Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of congenital infection in the world with a major risk of sequelae including neurological and auditory. The aim of the study is to identify what are the prognostic factors for defining neonates at risk of developing sequelae at 2 years related to congenital CMV infection.

Design of the study: Monocentric retrospective observational study including 220 patients born between January 2001 and October 2015 with congenital CMV infection. We studied various pre- and postnatal factors and their impact on the outcome at 2 years of age for children with congenital CMV infection.

Results: The presence of at least one postnatal abnormality (clinical examination or additional investigations) was a risk factor for developing sequelae at 2 years ( $p = 0.037$ ). Neonates with maternal seroconversion in the first trimester were more likely to develop sequelae at 2 years ( $p < 0.001$ ) than later seroconversion. Hypotrophy, microcephaly, abnormalities of neonatal clinical examination and Cranial ultrasound abnormalities are risk factors for 2-year sequelae from all causes.

Discussion: In children strictly asymptomatic at birth, there is no disability at 2 years, but the definition of symptomatic or non-symptomatic infection at birth should be revisited. The risk of sequelae appears restricted to fetal infections during the first trimester of pregnancy.

In view of current data, a scheme for the prevention and management of congenital CMV infection may be proposed.

**Keywords :** Cytomegalovirus, Congenital infection, Symptomatic, Impairment, Handicap, Hearing impairment, Treatment, Prognosis, Systematic, Serological screening, Neurodevelopmental disorder, Risk factors

**Université Paris Descartes  
Faculté de Médecine Paris Descartes  
15, rue de l'Ecole de Médecine  
75270 Paris cedex 06**



Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>