HAL
open science

Infection à CMV chez la femme enceinte : surdité congénitale et rôle de la prévention

Morgane Clabé

To cite this version:

Morgane Clabé. Infection à CMV chez la femme enceinte : surdité congénitale et rôle de la prévention. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02328328

HAL Id: dumas-02328328

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02328328

Submitted on 23 Oct 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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE 2019 THÈSE n° : 63

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

CLABÉ Morgane
Née le 27 Septembre 1994 à Pau

le
22 Juillet 2019

INFECTION À CMV CHEZ LA FEMME ENCEINTE : SURDITÉ CONGÉNITALE ET RÔLE DE LA PRÉVENTION

Directeur de thèse : Dr. GARRIGUE Isabelle

JURY

Madame le Professeur DUBOIS Véronique	Présidente
Madame le Docteur GARRIGUE Isabelle	Jury
Madame le Docteur GAVILAN-CELLIÉ Isabelle	Jury
Madame le Docteur DUPLIN Eve-Marie	Jury

université de BORDEAUX

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidée pendant l'élaboration de ma thèse.

Je voudrais tout d'abord remercier grandement ma directrice de thèse, Madame GARRIGUE Isabelle, pour qui le cytomégalovirus n'a aucun secret. Je suis ravie d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, elle a toujours été là pour me soutenir et me conseiller au cours de la préparation de cette thèse.

Je tiens également à remercier Madame DUBOIS Véronique, d'avoir accepté de présider mon jury.

Mes remerciements s'adressent également à Madame DUPLIN Ève-Marie, qui d'une part a accepté d'être membre de mon jury et qui pendant mon stage hospitalier à la PDMS a fait, sans le savoir, éclore et inspirer mon idée de thèse.

Un grand merci à Madame GAVILAN-CELLIE Isabelle qui me fait l'honneur de faire partie de mon jury, pour son professionnalisme et ses conseils.

J'adresse également une attention particulière à toutes les personnes, familles, amis, collègues et maitres de stage qui m'ont apportée durant ses six années d'études des moments d'échanges, de bonheur ainsi que de nouvelles expériences.

Au terme de ce parcours, je remercie plus particulièrement :

- Mes camarades de Bordeaux : Alice, Caroline, Angélina, Célia, Diana sans qui ces six années universitaires n'auraient pas été les mêmes.

- Mes amies de toujours : Emma, Alisson, Carmen, Manon pour leur constance et leur amitié à toute épreuve même aux quatre coins de la France.

- Ma sœur, colocataire, et meilleure amie : Émilie, pour m'avoir accompagnée et soutenue à tous les niveaux durant toutes ces années.

Et pour finir, je suis certainement le plus redevable à mes parents. Je les remercie avec émotion pour leur soutien moral sans faille, je les remercie de m'avoir fait confiance, je les remercie d'avoir tout mis en œuvre pour que je réussisse tout le long de mes études et je les remercie d'avoir été aussi fiers de leur fille. Je vous aime.

MERCI.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS **2**

TABLE DES ABRÉVIATIONS **6**

INTRODUCTION **8**

I. LE CYTOMÉGALOVIRUS **9**

A. HISTOIRE 9

B. DESCRIPTION/RÉPLICATION/DISSEMINATION 10

a) Description du virus *10*

b) Réplication du virus *11*

c) Cellules cibles et dissémination du virus pendant l'infection *12*

d) Physiopathologie *13*

e) Système immunitaire et CMV *14*

C. ÉPIDÉMIOLOGIE 15

a) Répartition géographique *15*

b) Mode de transmission *15*

D. L'INFECTION À CMV 17

a) Chez la personne immunocompétente *17*

b) Chez la personne immunodéprimée *17*

E. FEMME ENCEINTE, FŒTUS, ET NOUVEAU NÉ 18

a) Infection chez la femme enceinte *18*

b) Transmission materno-foetale du CMV *21*

F. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À CMV 23

a) Outils du diagnostic général *23*

b) Diagnostic de l'infection à CMV materno-fœtale *25*

c) Diagnostic différentiel *29*

G. TRAITEMENT ANTI-VIRAL 29

II. L'ATTEINTE AUDITIVE LORS DE L'INFECTION CONGÉNITALE À CMV **31**

A. L'OREILLE INTERNE 32

a) Organogénèse de l'oreille interne *32*

b) Anatomie de l'oreille interne *35*

c) Développement embryonnaire de l'oreille chez un fœtus infecté par le CMV *38*

B. GÉNÉRALITES SUR LA SURDITÉ 40
a) Surdité de transmission 41
b) Surdité de perception 41
c) Surdité mixte 42
C. PRISE EN CHARGE DE LA SURDITÉ À CMV 43
a) Dépistage néo-natal de la surdité 43
b) Surveillance auditive des enfants infectés par le CMV 45
c) La réhabilitation auditive 47
d) Implants cochléaires au CHU de Bordeaux 52
III. THÉRAPEUTIQUE ET COMMUNICATION PRÉVENTIVE SUR LE CMV 53
A. LE RÔLE GÉNÉRAL DU PHARMACIEN 53
B. LA PLACE DES THÉRAPEUTIQUES DANS L'INFECTION À CMV PENDANT LA GROSSESSE 53
a) Traitement de l'infection fœtale pendant la grossesse 53
b) Traitement du nouveau-né : VALGANCICLOVIR et GANCICLOVIR 55
C. LA PRÉVENTION 62
a) Connaissance du CMV par les professionnels de santé 62
b) Connaissance du CMV par les femmes enceintes 63
c) Recommandation d'un dépistage systématique des femmes enceintes ou des nouveau-nés en France ? 64
d) Prévention de l'infection à CMV 65
D. CAS PRATIQUE EN OFFICINE 71
E. PERSPECTIVE : VACCINATION ? 72
a) Mise en place de stratégies vaccinales 72
b) L'ère des vaccins anti-CMV 73
F. INTERRUPTION MEDICALISÉE DE GROSSESSE 73
CONCLUSION 74
TABLE DES ILLUSTRATIONS 75
BIBLIOGRAPHIE 77
SERMENT DE GALIEN 81

TABLE DES ABRÉVIATIONS

ADN = Acide désoxyribonucléique

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

Ca^{2+} = Calcium

CC = Cellules ciliées

CCE = Cellules ciliées externes

CCI = Cellules ciliées internes

CDV = Cidofovir

CMV = Cytomégalovirus

CTL = Lymphocyte T cytotoxique

CX = Connexine

DB = Décibel

ECP = Eosinophil Cationic Protein

ELISA = Enzyme-Linked Immuno Assay

FE = Femme enceinte

GB = Globuline

GCV = Ganciclovir

GCV-TP = Ganciclovir Triphosphate

HCSP = Haut Conseil de Santé Public

IG = Immunoglobuline

IRM = Imagerie par Résonance Magnétique

IV= Intra-Veineuse

IMG = Interruption médicalisée de grossesse

K^+ = Potassium

NN = Nouveau-né

NK = Natural Killer

OEAA = Oto-Émissions acoustiques automatisés

PCR = Polymerase Chain Reaction

PEAA = Potentiels Évoqués Auditifs automatisés

PI = Primo-infection

PFA = Phosphonoformate

PN = Polynucléaire neutrophile

pp65 = phosphoprotéine 65

SA = Semaine d'aménorrhée

VGCV = Valganciclovir

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Le cytomégalovirus (CMV) est la cause d'infection virale congénitale la plus fréquente dans le monde devant Zika virus. Il s'agit de la première cause de séquelles neurosensorielles d'origine virale chez l'enfant.

Dans un premier temps nous décrirons les généralités sur le virus ainsi que sur l'infection congénitale à CMV : épidémiologie, conséquences observées et moyens de diagnostics.

Puis, après un bref rappel d'embryologie et d'anatomie de l'oreille interne, nous exposerons les atteintes auditives chez le nouveau-né (NN) dues au CMV et les éventuels moyens de réhabilitation.

Enfin, nous introduirons la place des thérapeutiques dans ce contexte ainsi que le niveau de connaissance de ce virus par les professionnels de santé et les femmes enceintes (FE). L'Avis du Haut Conseil de Santé Public (HCSP) [1] publié en 2018 ne recommande pas un dépistage systématique et insiste sur le seul moyen actuel pour réduire la prévalence de cette infection : les mesures de prévention.

I. LE CYTOMÉGALOVIRUS

A. HISTOIRE

Les premières anomalies histologiques dues à une infection par le CMV ont été décrites par trois scientifiques Allemands en 1904. Les premières observations montraient de grandes cellules à inclusions nucléaires en œil de hibou dans les reins, le foie et les poumons d'un fœtus de 8 mois.

Le terme maladie à inclusions cytomégaliques a été introduit en 1920.

Trente ans plus tard, la microscopie électronique a montré les cellules infectées avec des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques (***Figure 1***).

En 1960, le virus prend le nom de « cytomégalovirus » en raison de la morphologie des cellules infectées [2].

Figure 1 Cellules en œil de hibou infectées par le CMV avec halo clair intranucléaire dû aux inclusions virales et présence d'inclusions intracytoplasmiques d'après [3]

B. DESCRIPTION/RÉPLICATION/DISSEMINATION

a) Description du virus

Le CMV humain ou HHV5 (Human Herpesvirus 5) est un virus à ADN (acide désoxyribonucléique) double brin de 240kb appartenant à la famille des *Herpesviridae* ou herpes virus, sous famille des Betaherpesvirinae, du genre Cytomegalovirus. Il est le plus volumineux de sa famille avec un diamètre d'environ 200 nm.

Certains agents physiques l'inactivent comme la chaleur (56°C pendant au moins 30 minutes), les faibles pH, les rayons ultraviolets, les cycles de congélation et décongélation. Il est cependant résistant à la congélation à -80°C.

Chaque virion est constitué par un core central (***Figures 2** et **3***), formé d'un cylindre de protéines fibrillaires, sur lequel est enroulé l'ADN viral double brin. Le tout est enfermé dans la capside icosaédrique en formant la nucléocapside, protégée d'une enveloppe formée à partir des membranes cellulaires.

Entre la nucléocapside et l'enveloppe se trouve le tégument constitué d'au moins cinq protéines phosphorylées, dont la phosphoprotéine 65 (pp65), jouant un rôle important dans la régulation des gènes viraux et du métabolisme cellulaire (***Figure 3***).

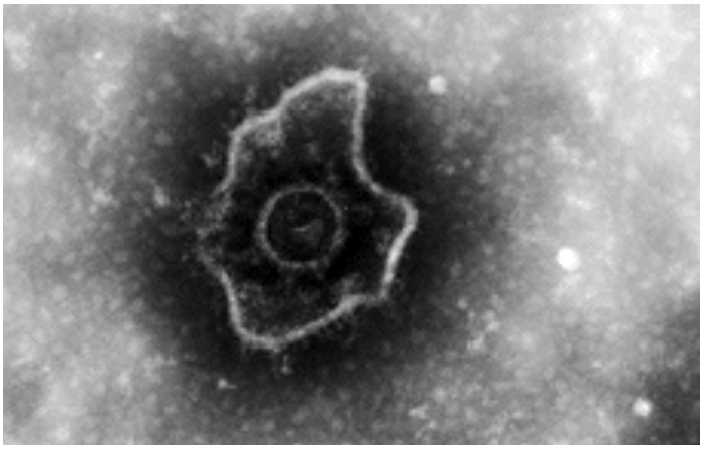

Figure 2 Aspect du virion en microscopie électronique d'après [4]

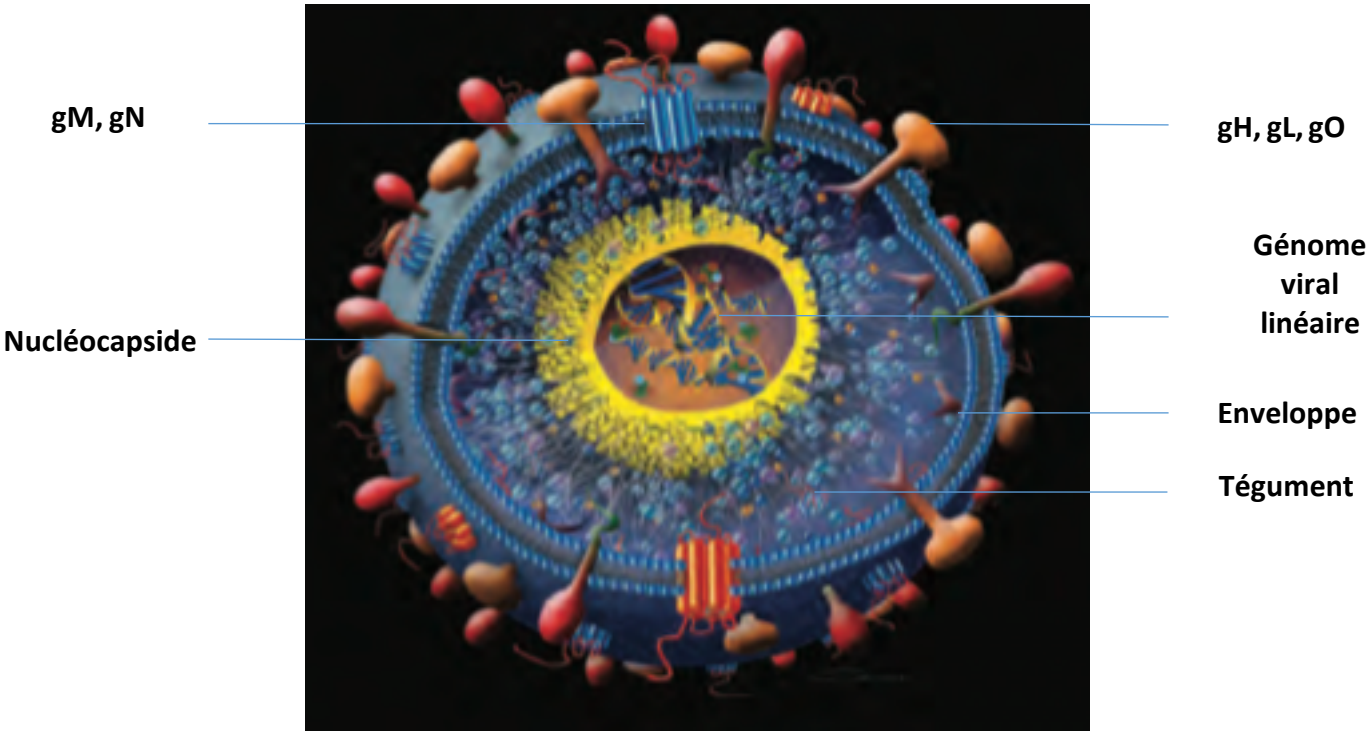

Figure 3 Structure du virion CMV humain d'après [5]

b) Réplication du virus

Le CMV humain ne se réplique que dans les cellules humaines. La réplication suit un mécanisme similaire retrouvé chez tous les Herpesvirus [6].

L'entrée de la particule virale se fait par liaison aux récepteurs de la cellule hôte essentiellement via les glycoprotéines de l'enveloppe gB, gH-gL et éventuellement gO et gM-gN, puis par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire afin de libérer la nucléocapside dans le cytoplasme [7].

Ensuite, il y a l'association de la nucléocapside avec le cytosquelette via les protéines virales UL47/UL48 et translocation de l'ADN viral vers le noyau.

Puis, on distingue 3 phases d'évènements différentes :

- Une phase dite très précoce pendant laquelle les gènes appelés Immediate Early sont transcrits. Leurs protéines régulatrices permettent de détourner l'énergie et les moyens de la cellule au profit de la réplication virale, et le passage en phase suivante.

- Une phase dite précoce au cours de laquelle la plupart du génome viral est disponible pour la transcription. Elle implique au minimum 23 gènes dits Early jouant un rôle crucial pendant

la réplication notamment pour la synthèse de l'ADN.
La synthèse d'ADN viral débute alors [8].

- Une phase tardive, pendant laquelle les gènes Late sont exprimés. Ceux-ci codent essentiellement des protéines structurales : glycoprotéines d'enveloppe et protéines structurales de la capside. Une fois l'ADN synthétisé, il est pris en charge par des protéines d'encapsidation ou terminases favorisant la production de la nucléocapside. Des protéines du tégument en association avec des protéines non structurales permettent la libération du complexe formé dans le cytoplasme [9].
Un enveloppement par la membrane nucléaire cellulaire a lieu, puis les kinases virales vont permettre l'agrégation des complexes protéiques formant le tégument.
L'enveloppe lipidique virale la plus externe provient des systèmes de synthèse protéique de la cellule (réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) [10].

In vitro, sur fibroblastes embryonnaires, le cycle de réplication du CMV dure de 96 à 120 heures.

c) Cellules cibles et dissémination du virus pendant l'infection

Les cibles privilégiées du virus sont les cellules épithéliales, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les cellules souches médullaires et les cellules endothéliales. Ces cellules sont présentes dans les glandes salivaires et le tractus génito-urinaire, ce qui explique l'excrétion parfois prolongée du virus dans la salive et l'urine [11]. Les cellules endothéliales jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de l'infection. Elles forment une interface entre le sang périphérique et les tissus sous-jacents, elles servent donc de réservoir humain.

Au cours de l'infection active, la dissémination du CMV aux différents organes se fait par voie sanguine. Le virus est véhiculé au sein de l'organisme par trois principaux types cellulaires faisant intervenir des contacts de cellule à cellule (***Figure 4***) :

- les polynucléaires (PN) du sang périphérique, par leur présence, indiquent que l'infection est active. La présence d'antigènes et de transcrits viraux au sein de ces cellules est la conséquence d'une phagocytose de particules virales. Ces cellules ne peuvent pas effectuer de réplication virale.

- les monocytes-macrophages non seulement véhiculent le virus latent, mais séquestrent également les virions néoformés dans des vacuoles intracytoplasmiques ; la survie de la cellule infectée est donc favorisée ainsi que sa migration vers les tissus, tout en protégeant le virus du système immunitaire. Les monocytes ne peuvent effectuer la réplication virale qu'une fois passés l'endothélium vasculaire et après s'être transformés en macrophages.

- les cellules endothéliales, une fois infectées par le virus, peuvent le disséminer en se détachant de la paroi vasculaire.

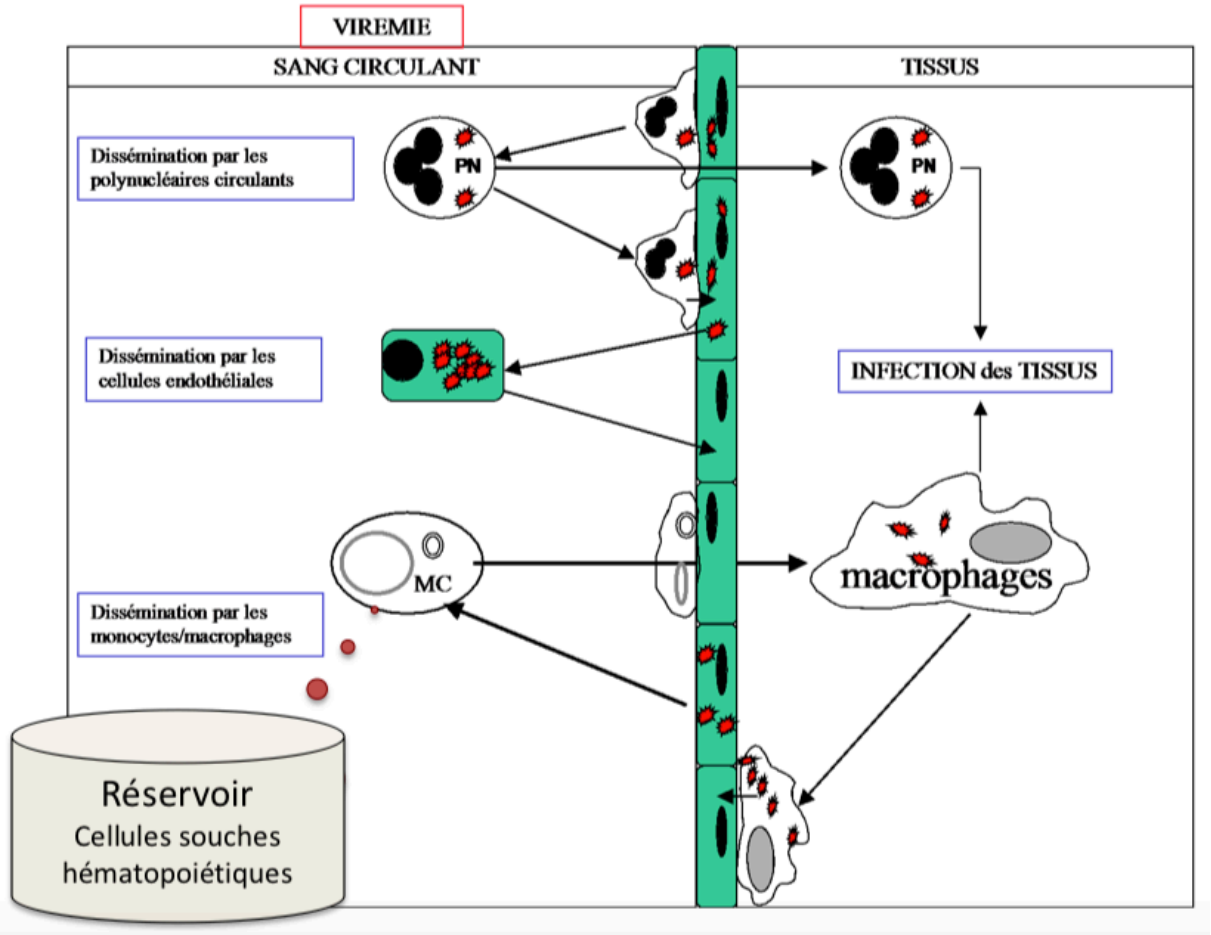

Figure 4 La dissémination sanguine du CMV d'après [12]

d) Physiopathologie

Après la primo-infection (PI), le virus persiste à l'état latent de préférence dans les monocytes, les cellules endothéliales des vaisseaux et les progéniteurs CD34+ de la moelle osseuse[13][6]. Les mécanismes moléculaires de maintien de la latence sont peu connus.

Par la suite, le virus pourra être réactivé, on parle de réactivation. Un sujet séropositif pourra aussi être infecté par une nouvelle souche virale, on parle alors de réinfection.

e) *Système immunitaire et CMV*

i. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire contre le CMV est, à l'instar des autres *Herpesviridae*, essentiellement à médiation cellulaire. La destruction des cellules infectées se fait en grande partie par les lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL). Les lymphocytes T CD4 contribuent à l'activation des effecteurs cytotoxiques.

Cette réponse est aussi basée sur l'activité phagocytaire des macrophages, sur l'activité antivirale des interférons et sur l'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK).

Les antigènes immunodominants du CMV induisent la synthèse d'anticorps, qui ne protègent cependant pas des réactivations ni des réinfections.

ii. Rôle immunosubversif du CMV

Les Herpesvirus ont développé différentes stratégies leur permettant d'échapper au système immunitaire pour persister dans l'organisme : le « pouvoir d'immunosubversion ».

Voici quelques exemples parmi les nombreux mécanismes d'immunomodulation utilisés par le CMV :

- l'échappement à la réponse adaptative par anticorps est obtenu par l'adoption d'un mode de diffusion du virus cellule à cellule, ne l'exposant pas à la neutralisation dans le sang. De plus, la fixation de la bêta-2-microglobuline à la surface du virion masque les sites antigéniques ;

- le défaut d'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I entraîne un défaut d'activation des sous-populations NK ;

- la lyse des cellules infectées par les cellules NK, qui pourraient relayer efficacement l'action des CTL, est également diminuée ;

- l'activité des CTL est inhibée par la surexpression des récepteurs de mort cellulaire (PD1...) ;

- les mécanismes d'inflammation sont limités avec la séquestration des chimiokines de l'environnement cellulaire, diminuant le chimiotactisme de ces dernières qui permettrait d'attirer les effecteurs de l'inflammation.

C. ÉPIDÉMIOLOGIE

a) Répartition géographique

Ce virus est très présent dans la population : sa prévalence varie selon le niveau socio-économique.
Dans les pays d'Europe de l'Ouest et dans les pays industrialisés, la prévalence atteint 50% chez l'adulte, mais dans les pays en voie de développement, en Afrique ou en Asie du Sud-Est, le virus est présent chez 90 à 100% de la population. En France, la séropositivité à CMV est estimée à environ 60% chez l'adulte, et 50% chez les femmes en âge de procréer.

b) Mode de transmission

i. Transmission naturelle directe et indirecte

Les modes de transmission naturelle regroupent la transmission par les liquides biologiques d'un individu infecté, c'est-à-dire la salive, les larmes, les sécrétions sexuelles, les sécrétions pharyngées, les urines, le lait maternel, le sang et les selles. Les contaminations sont essentiellement oro-pharyngées, elles sont aussi possibles par voie sanguine et sexuelle.

Deux périodes de vie sont donc particulièrement concernées pour l'acquisition du virus :

- le premier pic de contamination a lieu au cours des premières années de vie. Il correspond tout d'abord à l'acquisition de l'infection au cours du passage de la filière génitale ou par le lait maternel. Dans les pays à ressources limitées, l'infection est surtout acquise pendant l'accouchement ou par l'allaitement. On observe une séroprévalence de 90% à l'âge de deux ans.

La transmission verticale, contamination de la mère à l'enfant, peut se faire :

- *in utero ;* seule la contamination *in utero* est à l'origine d'un risque grave chez le fœtus et le NN (Cf. FEMME ENCEINTE, FŒTUS, ET NOUVEAU NÉ) ;
- à l'accouchement, lors du passage de la filière génitale ;

- après l'accouchement, par des liquides biologiques tels que le lait ou les sécrétions oro-pharyngées.

Le CMV est présent dans le lait des mères séropositives avec une excrétion maximale de la troisième à la quatrième semaine post-natale. La pasteurisation du lait de la mère permet d'inactiver le CMV, mais implique également la diminution de multiples substances bioactives du lait importantes pour le NN. Par ailleurs, des cycles de congélation–décongélation du lait pendant trois jours réduirait le risque de transmission au sein des unités de néonatalogie, tout en favorisant la poursuite de l'allaitement maternel. Ce procédé est plus respectueux des qualités nutritionnelles du lait maternel que la pasteurisation.

Dans les pays industrialisés, la cause majeure d'infection est l'entrée de l'enfant en bas âge en collectivité notamment dans les crèches. Les nourrissons représentent l'un des plus grands réservoirs de virus contaminant ;

- le début de la vie sexuelle est associé au deuxième pic de contamination dans les pays industrialisés, avec l'accroissement du taux de séroconversion entre 16 et 25 ans [4].

Le virus reste de façon prolongée, environ plusieurs heures, sur les supports comme les mains, les jouets ou le linge. Il est donc possible de s'infecter par le biais d'objets contaminés. On parle de transmission indirecte.

ii. Transmission iatrogène

La transmission peut être iatrogène par des transfusions ou des allogreffes :

- Une transmission peut avoir lieu au cours des transfusions sanguines, avec un facteur de risque compris entre 0,5 et 2,5% par unité de sang transfusé non déleucocyté. Avec les mesures hospitalières prises de nos jours, ce risque est devenu très faible.
- La possibilité d'être contaminé au cours d'une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques d'un donneur séropositif a été reconnue assez tôt, les cellules cibles du virus étant ubiquitaires.

D. L'INFECTION À CMV

a) Chez la personne immunocompétente

Chez l'immunocompétent, la PI, plutôt silencieuse, est symptomatique dans 10% des cas après une durée d'incubation de quatre semaines environ. On peut retrouver une fièvre prolongée avec polyadénopathie, des céphalées ou une hépato-splénomégalie.

Chez l'enfant, l'infection à CMV est le plus souvent asymptomatique malgré quelques adénopathies.

Biologiquement, on retrouve un syndrome mononucléosique sanguin, associé à une cytolyse hépatique avec élévation des transaminases (ALAT>ASAT) ainsi qu'une thrombopénie [14].

Plus rarement, lors d'une infection sévère à CMV, des complications telles qu'une hépatite, une méningo-encéphalite, une polyradiculonévrite de Guillain Barré ou une pneumopathie peuvent apparaître.

b) Chez la personne immunodéprimée

i. Receveur d'allogreffe

Dans cette population, l'infection à CMV peut se limiter à la réplication active du virus dans divers sites ou se compliquer d'une maladie symptomatique à CMV.
La maladie à CMV se manifeste sous forme de syndrome fébrile avec leuconeutropénie ou par l'atteinte d'un organe pouvant entraîner une pneumonie, une atteinte digestive, une hépatite, une encéphalite dont l'intensité dépend du type de greffe, du traitement immunosuppresseur et du statut sérologique du donneur et du receveur. Chez les transplantés d'organes solides, l'atteinte concernera plus fréquemment l'organe greffé.

Outre ses effets directs, l'infection à CMV par ses interactions avec le système immunitaire, est associée aux réactions du greffon contre l'hôte, au rejet de greffe et favorise la survenue d'infections virales (EBV, BK virus, HHV6) bactériennes et fungiques [15].

ii. Patient infecté par le VIH

Du fait des modes de transmission communs, plus de 80% des personnes contaminés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont séropositives pour le CMV. Depuis l'avènement des traitements antirétroviraux, les infections à CMV sont moins fréquentes chez les patients séropositifs pour le VIH. Les manifestations cliniques du CMV s'observent à un stade avancé de l'immunodépression, caractérisé par un nombre de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm^3 et d'autant plus lorsqu'il est inférieur à 50/mm^3.
Les signes les plus fréquents sont des chorio-rétinopathies, une œsophagite, une méningo-encéphalite ainsi que des pneumopathies souvent associées à une infection par Pneumocystis jirovecii.

iii. Patient sous immunosuppresseurs

Les patients traités par immunosuppresseurs au long cours pour des maladies chroniques sont exposés à l'infection à CMV (personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI, patients traités pour lymphomes ou atteints d'anomalie d'immunité cellulaire,…). La PI à CMV peut être sévère, des réactivations sont possibles de même que des réinfections.

E. FEMME ENCEINTE, FŒTUS, ET NOUVEAU NÉ

a) Infection chez la femme enceinte

La séropositivité à CMV chez la femme augmente avec l'âge, la parité et les conditions socio-économiques faibles. En effet, la prévalence chez les femmes en âge de procréer dans les pays en voie de développement comme en Afrique ou Asie du Sud-Est est supérieure à 90% avec des taux d'infection congénitale qui vont de 0,5 à plus d'1,5%. Dans les pays industrialisés, la séroprévalence est de 50% avec un taux d'infection congénitale de 0,6 à 0,7% (**Figure *5***).

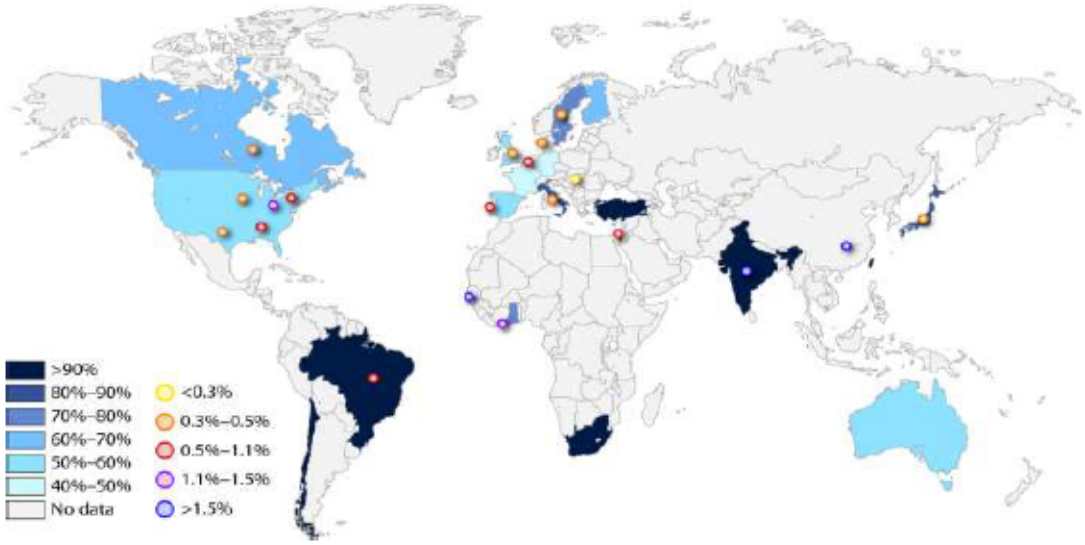

Figure 5 Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et prévalence de l'infection congénitale à CMV (cercles) d'après [16]

Les femmes les plus exposées à la PI sont les femmes séronégatives ayant un enfant en bas âge à la maison, travaillant au contact d'enfants de moins de trois ans ou faisant garder leur enfant en collectivité ; 50 % d'entre elles s'infectent dans l 'année [17].

i. La primo-infection

La PI maternelle survient chez 0,6 à 1,4% des FE séronégatives. 75% sont asymptomatiques ou avec des manifestations aspécifiques (fièvre, asthénie, céphalées, rhinites) et la prévalence globale de la transmission materno-fœtale est de 30 à 40% (***Figure 6***).

Par ailleurs, une infection précédant de quelques semaines la conception ne permet pas d'exclure totalement un risque d'infection congénitale puisque la virémie peut être persistante. Un délai de quatre à huit semaines en moyenne après la contamination maternelle est nécessaire pour que s'établisse l'infection placentaire ou placentite puis la transmission virale au fœtus. À partir de la 21eme semaine d'aménorrhée (SA), du fait de la maturation rénale, le fœtus infecté excrète du virus dans le liquide amniotique ce qui permet le diagnostic d'infection fœtale par analyse de ce dernier.

Le taux de transmission augmente au troisième trimestre et inversement le taux d'anomalies congénitales est majeur lors des deux premiers trimestres. En effet, les infections du premier trimestre (36%) entraînent plus de séquelles que celles du second trimestre (25%) ou du troisième trimestre (8%).

ii. La réactivation/réinfection

La réactivation d'une infection à CMV latente ou la réinfection avec une nouvelle souche virale sont aussi possibles pendant la grossesse et peuvent entraîner une transmission dans moins de 2% des cas (***Figure 6***).

Au total, la plupart des enfants infectés est asymptomatique à la naissance (90%). Cependant jusqu'à 15% de ces enfants présenteront des signes durant l'enfance comme l'atteinte neurosensorielle (surdité et atteinte vestibulaire) qui peut survenir jusqu'à l'âge de six ans justifiant une surveillance prolongée des enfants infectés (***Figure 6***).

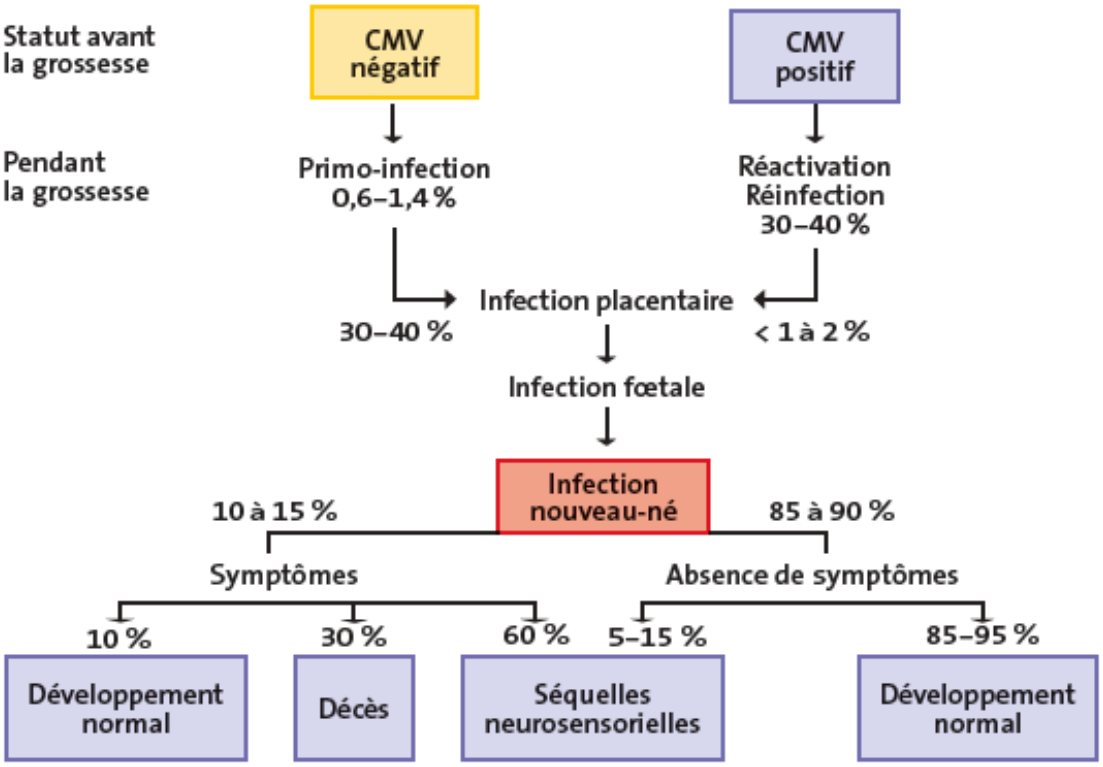

Figure 6 Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV d'après [18]

b) Transmission materno-foetale du CMV

L'infection placentaire succède à la virémie maternelle, le placenta se comporte comme un réservoir dans lequel le virus est amplifié avant d'être transmis au fœtus. Cependant les tissus placentaires peuvent être infectés sans que le fœtus ne soit contaminé grâce à un rôle de filtre protecteur du placenta.

L'infection peut s'effectuer par deux voies :

- au niveau des espaces intervilleux, le virus présent dans le sang maternel peut infecter le cytotrophoblaste via le syncytiotrophoblaste avant d'infecter les tissus fœtaux ;
- au niveau des vaisseaux utérins, le CMV peut infecter les cellules endothéliales vasculaires puis le cytotrophoblaste des villosités ancrées qui forment un pont entre le compartiment maternel et fœtal *(**Figure 7**)*.

Lors d'une réactivation virale dans les macrophages utérins, une infection du fœtus via l'infection du cytotrophoblaste peut apparaître [2].

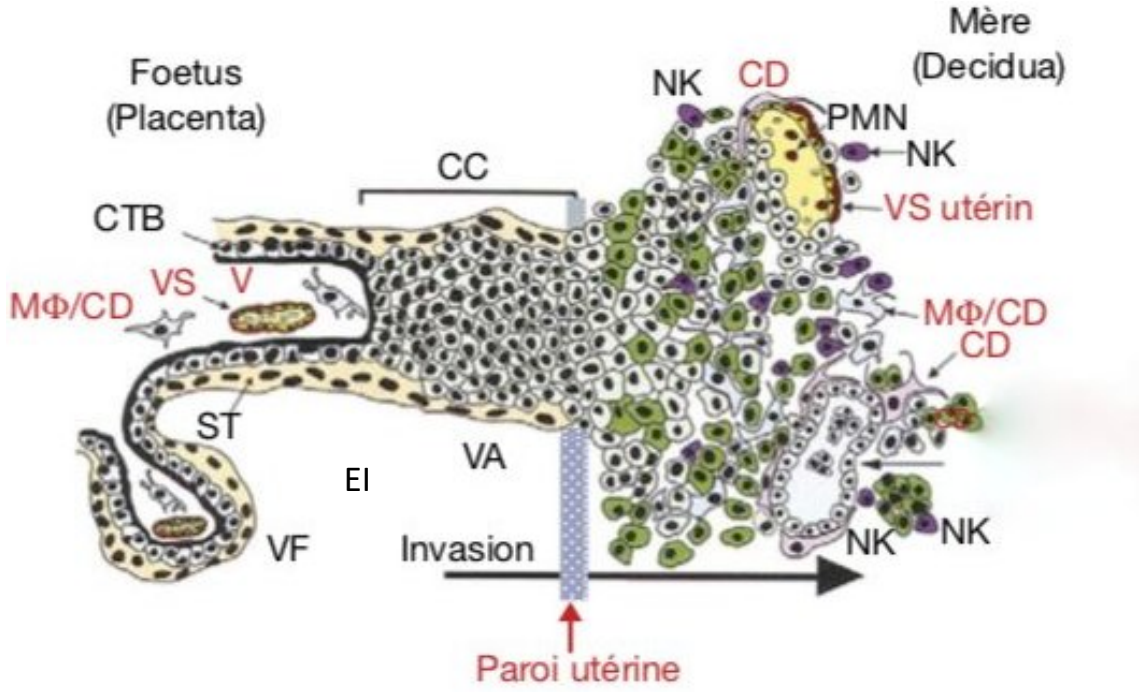

Figure 7 Diagramme de l'interface placenta (fœtal)/decidua (maternel) vers la fin du premier trimestre.

La villosité ancrée (VA) fonctionne comme un pont entre le compartiment maternel et le compartiment fœtal. Les cellules cytotrophoblastiques (CTB) envahissent la decidua et les vaisseaux utérins (VS) ancrant, d'une part, le placenta et donnant, d'autre part, accès à la circulation maternelle.

syncytiotrophoblaste (ST), cellules déciduales (CD), macrophage/cellules dendritiques (MΦ/CD), PN (PMN), cellules natural killer (NK), espace intervilleux (EI). D'après [19]

Lors d'une PI, une réponse immunitaire se met en place avec des Ac neutralisants dirigés contre les glycoprotéines de l'enveloppe du virus, par la suite gardés en mémoire. De ce fait, le taux de transmission au fœtus lors d'une réactivation est très inférieur à celui des PI. Cette immunité est partielle et non protectrice.

La pathologie placentaire est caractérisée par :

- un remodelage des villosités infectées qui sont œdématiées, nécrosées, siège d'un infiltrat lympho-monocytaire appelé villite. Ce défaut de remodelage est responsable de phénomènes ischémiques avec fibrose et occlusion de la micro-vascularisation placentaire. L'accès du fœtus aux nutriments est diminué ce qui est responsable de pré-éclampsie, d'un retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré et d'asphyxie per-partum;
- une modification de la caduque ainsi que des membranes amniotiques.

Entre octobre 2009 et juillet 2018, une étude a été réalisée à l'hôpital universitaire de Kobe sur les placentas des FE présentant une infection à CMV. Des cellules infectées par le CMV ont été détectées dans les villosités du placenta, la membrane amniotique, la decidua, le chorion et les progéniteurs trophoblastiques, en nombre inversement proportionnel à l'âge gestationnel [20]*(**Figure 8**).*

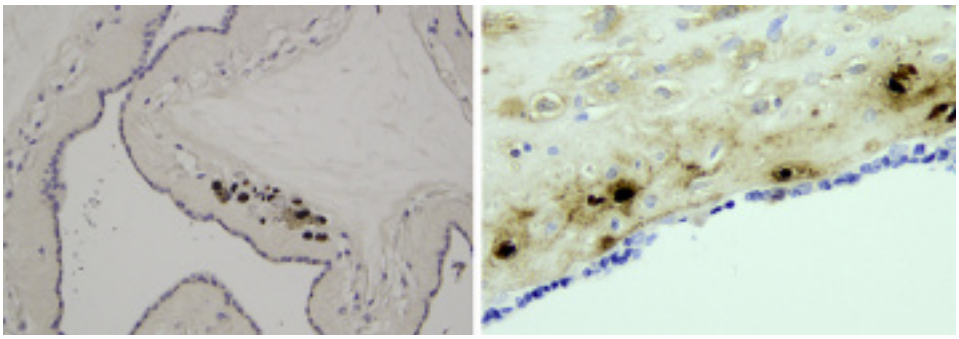

Figure 8 Cellules infectées par le CMV marquées en marron dans le tissu amniotique (à gauche) et chorion (à droite) d'après [20]

Cette infection des progéniteurs des trophoblastes *in vitro* induit une dérégulation de protéines clés requises pour l'autorenouvellement et la différenciation et empêche la division correcte de ces cellules ainsi que leur développement en cellules placentaires matures. Ceci interfère avec les premiers stades de croissance des néovillosités.

Chez le fœtus, le système nerveux central en développement est particulièrement vulnérable au CMV. Parmi ces affections on observe l'infection du ganglion spiralé de Corti.

F. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À CMV

a) Outils du diagnostic général

i. Diagnostic indirect

La recherche d'anticorps spécifiques se fait le plus souvent par des techniques de type *enzyme-linked immunosorbent assay (*ELISA). Lorsque des Immunoglobulines (Ig) M sont détectées, il est impératif de recourir à des analyses complémentaires pour dater l'infection. Les IgM peuvent être détectées rapidement lors d'une primo-infection, persister longtemps au décours d'une primo-infection, jusqu'à plusieurs mois (***Figure 9***). Il peut y avoir une ré-ascension du taux d'IgM à l'occasion d'une réactivation ou d'une réinfection. Il peut aussi y avoir des réactions croisées. Ceci est donc non spécifique et impose de la prudence dans l'interprétation des dossiers.

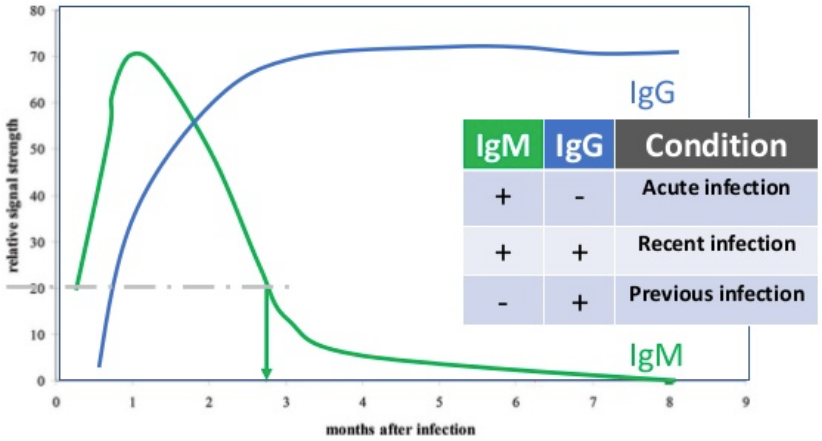

Figure 9 Cinétique des IgG et des IgM d'après [21]

La présence d'IgG signe un contact avec le virus sans présager de date de l'infection.

Il existe des tests d'avidité des IgG anti-CMV qui mesurent la force de liaison entre des antigènes viraux (contenus dans le réactif) et les anticorps polyclonaux de la classe IgG présents dans le sérum de la patiente.

L'indice d'avidité dépend de l'ancienneté de l'infection. Il augmente au cours de la réponse immunitaire : il est faible en début d'infection puis s'élève à distance de la primo-infection. Son évolution varie aussi d'un individu à l'autre.

Lors d'une suspicion d'infection materno-fœtale à CMV, l'index d'avidité des IgG permet de dater l'infection supérieure ou inférieure à trois mois (***Figure 10***).

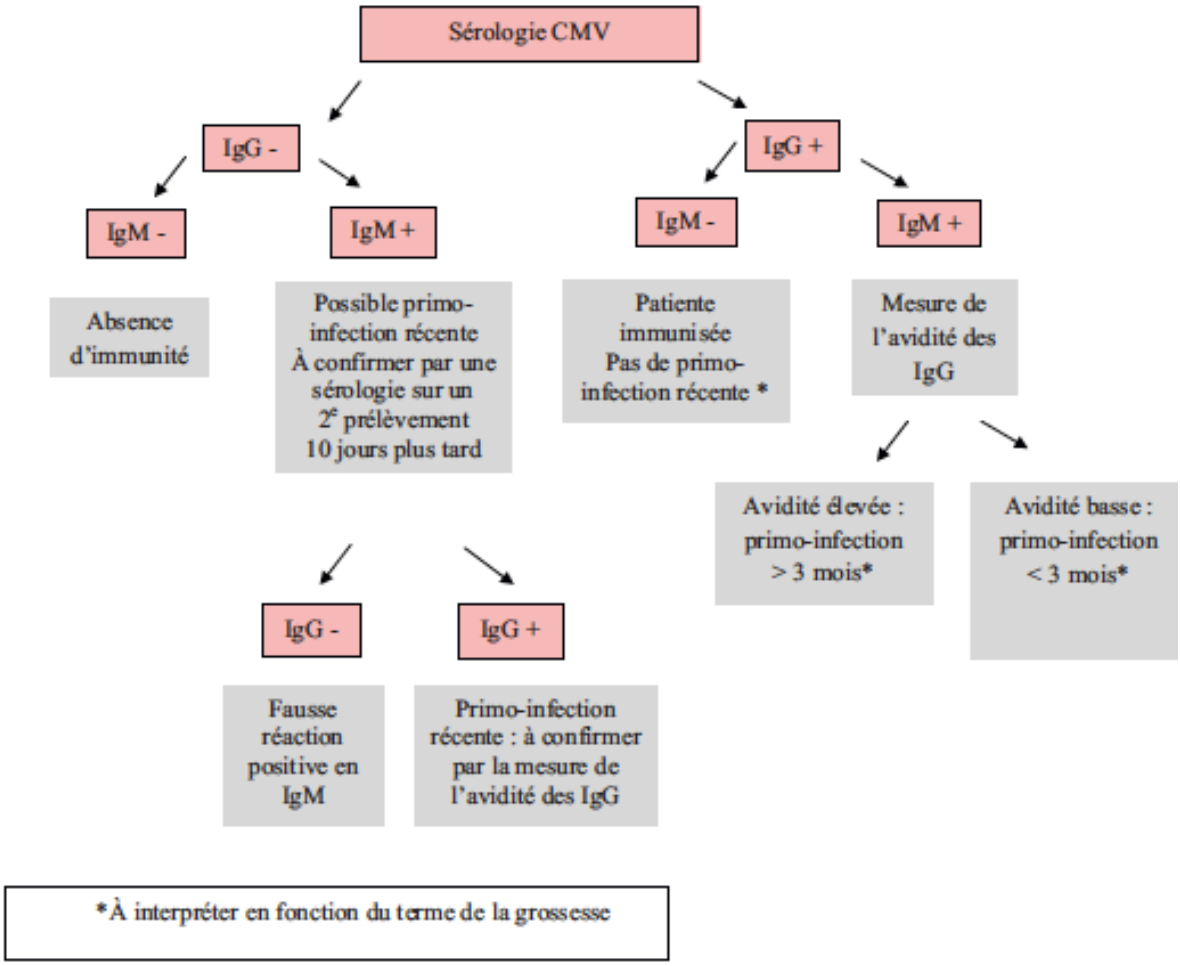

Figure 10 Algorithme d'interprétation de la sérologie de CMV humain pendant la grossesse d'après [22]

Si l'échantillon de sérum testé a été prélevé au premier trimestre de grossesse, il sera donc souvent possible d'exclure ou d'affirmer la survenue d'une primo-infection pendant la grossesse.

Dans environ 20% des cas l'indice d'avidité est intermédiaire et ininterprétable. Il est donc parfois nécessaire de manipuler des sérums antérieurs prélevés en tout début de grossesse pour les dosages des bêta-HCG ou pour le dépistage de la trisomie 21, afin de déterminer si l'infection est survenue en période péri-conceptionnelle ou au cours de la grossesse [23].

La manipulation de ces sérums est également revendiquée lorsqu'il existe des anomalies échographiques et des IgG anti-CMV, même sans IgM spécifiques qui peuvent avoir disparues.

Dans l'état actuel des connaissances, il est impossible de repérer et de diagnostiquer une réinfection ou une réactivation ainsi que de faire la distinction entre les deux.

ii. Diagnostic direct

Le diagnostic direct peut être effectué à partir de liquides biologiques tels que le liquide amniotique, le liquide céphalo-rachidien, la salive, l'urine, le sang ou à partir de tissus infectés.

On utilise différentes techniques qui peuvent être :

- une recherche génome viral ou charge virale dans le sang ou le plasma par Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitative en temps réel ;
- une recherche de virus par culture classique (10-20 jours) ou rapide (24 heures) ;
- une recherche de l'antigène pp65 avec mise en évidence par immunofluorescence de la protéine pp65 du CMV dans le noyau après cytocentrifugation de 200000 PN ;
- un examen histo-cytologique avec une mise en évidence par coloration de cellules de grandes tailles montrant des inclusions nucléaires [23].

b) Diagnostic de l'infection à CMV materno-fœtale

i. Chez la femme enceinte

Le diagnostic de l'infection chez la FE repose principalement sur les sérologies en fonction des signes d'appels cliniques, qui sont souvent trompeurs car aspécifiques, et/ou échographiques. Il n'est pas recommandé chez les infirmières, les puéricultrices et les institutrices maternelles pourtant considérées comme profession à risques.

ii. Chez le fœtus

Les signes les plus évocateurs mis en évidence par échographie sont :

- Une hyperéchogénicité de l'intestin grêle
- Une hépatosplénomégalie
- Un retard de croissance global
- Des anomalies cérébrales avec hydrocéphalie, une microcéphalie, des dilatations ventriculaires et des calcifications cérébrales… Le halo ventriculaire sera alors très évocateur de l'atteinte cérébrale liée au CMV.

En cas de contamination précoce, des anomalies auditives, oculaires et neurologiques peuvent survenir.

Six à huit semaines après l'infection maternelle, le fœtus excrètera du virus dans ses urines. Si des points d'appels échographiques sont perçus, une PCR CMV sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse pourra être réalisée.
Pour ne pas s'exposer à un risque de faux négatif, l'amniocentèse doit être réalisée après 21 SA, terme après lequel la maturation urinaire fœtale est acquise, et au moins sept semaines après la présumée date d'infection maternelle. Dans ces conditions, la sensibilité du diagnostic est supérieure à 90% et la spécificité de 100%.
Quelques faux négatifs sont cependant décrits, avec une PCR négative dans le liquide amniotique en prénatal et une PCR positive dans les urines à la naissance. Ces cas sont de bon pronostic. Leur non détection est due à une transmission tardive du virus de la mère au fœtus, après la réalisation de l'amniocentèse [2].
La charge virale dans le liquide amniotique n'est pas prédictive de la sévérité de l'infection.
L'utilisation du sang fœtal est à proscrire à cause de sa sensibilité insuffisante.

Lorsqu'une infection fœtale à CMV a été diagnostiquée, une surveillance échographique doit être mise en place, incluant une évaluation de l'anatomie et de la croissance fœtale. La surveillance échographique mensuelle ou bimensuelle du fœtus par un échographiste spécialisé permet la mise en évidence de signes d'atteinte cérébrale (microcéphalie ou stagnation du périmètre crânien, calcifications intra-crâniennes).

Devant des anomalies échographiques, le risque de handicap et le niveau de leur sévérité ne sont pas connus ce qui rend l'information à transmettre aux parents difficile [24].

La réalisation d'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du cerveau fœtal vers 32 SA permet d'affiner le pronostic en repérant les anomalies de migration neuronale et de giration.
En cas d'infection fœtale prouvée, la présence d'anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM a une valeur prédictive positive de risque de lésions cérébrales de 100% et l'absence sur les deux tests exclue le risque à 88% [22].

Lors de paramètres échographiques normaux, le NN sera probablement asymptomatique à la naissance et nécessite une simple surveillance tout le long de la grossesse du fait du risque de séquelles tardives.

iii. Chez le NN

La maladie cytomégalique est rare. Elle se manifeste par un ictère cholestatique, un purpura, une pneumopathie interstitielle, une atteinte neurologique. Le plus souvent les signes sont cutanés, hématologiques (pâleur, pétéchies), hépatiques (hépatomégalie, ictère, splénomégalie), neurologiques et sensoriels avec la surdité. Les signes biologiques sont la cholestase, cytolyse hépatique, thrombopénie.
Les enfants symptomatiques à la naissance ont un risque élevé de séquelles neuro-développementales.

À la naissance, parmi les NNs infectés, seuls 12% ont des symptômes dont 60% ont des atteintes de gravité variable. Les NNs présentant une surdité à la naissance sont considérés comme symptomatiques.

Le diagnostic d'infection congénitale doit être posé dans les 15 jours post-natal par PCR CMV des urines du NN. Au-delà de 15 jours, une distinction entre infection acquise *in utero* et une infection périnatale ou post-natale n'est plus possible.

Une alternative avec le prélèvement de salive chez le NN est proposée. Pour éviter le faux positif lié à la présence de CMV dans le lait maternel, cette PCR CMV salivaire doit être réalisée à distance des tétées et si elle est positive, elle devra être confirmée par une PCR

CMV urinaire.

La sensibilité et la spécificité du test PCR salivaire sont respectivement de 95,5 à 100% et de 99,7 à 100%. La sensibilité et la spécificité du test PCR urinaire sont de 95,7 à 100% et de 84,1 à 100% [1].

Tout NN d'une mère ayant eu une PI pendant la grossesse doit bénéficier d'une prise en charge avec recherche du virus par PCR urinaire ou salivaire.

La sérologie virale ne présente aucun intérêt chez le NN car les IgM anti-CMV ne sont présentes que chez 70% des NNs infectés. De même, la quantification d'ADN CMV dans le sang n'est pas adaptée car seulement 80% des NNs infectés sont virémiques.

Lorsque le diagnostic néonatal n'a pas été pratiqué et qu'un enfant présente des signes cliniques faisant penser à une infection congénitale à CMV (signes neurologiques ou surdité), le seul moyen pour faire le diagnostic rétrospectif de l'infection congénitale à CMV est de tester le sang séché, conservé sur les cartes de Guthrie (***Figure 11***), en sachant qu'en France les cartes de Guthrie sont gardées entre un et trois ans en fonction des régions. Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, leur durée de conservation est de trois ans.

Cette technique de PCR CMV sur sang séché sur carte de Guthrie a été développée au Centre national de référence du CMV depuis 2005. L'analyse des résultats en prospectif a permis de montrer que 10 % des cas de surdités bilatérales de l'enfant de moins de deux ans étaient liés à une infection congénitale à CMV, qui était ainsi la seconde cause de surdité de l'enfant après les mutations du gène de la connexine (CX) [25].

Figure 11 Élaboration d'une carte de Guthrie d'un NN

c) *Diagnostic différentiel*

D'autres agents peuvent être responsables de syndromes mononucléosidiques (EBV, HIV, toxoplasmose..).

Dans le cadre d'une grossesse, la rubéole, le Parvovirus B19 ou toute maladie provoquant des anomalies fœtales comparables à l'infection *in utero* au CMV doivent être écartées.

G. TRAITEMENT ANTI-VIRAL

À l'heure actuelle, plusieurs molécules sont disponibles pour le traitement des infections à CMV :

- un analogue nucléosidique : Ganciclovir (GCV) et son promédicament le Valganciclovir (VGCV)
- un analogue nucléosidique monophosphaté, le Cidofovir (CDV)
- un analogue de pyrophosphate inorganique, le Foscarnet ou Phosphonoformate (PFA).

Toutes ces molécules inhibent l'activité de l'ADN polymérase virale et sont donc sans action sur le virus latent. Une ADN polymérase est une enzyme cellulaire ou virale qui lie les nouveaux nucléotides au brin d'ADN naissant lors du processus de la réplication de l'ADN. En plus de participer à l'élongation, ils remplissent une fonction correctrice et restauratrice grâce à leur activité 3' exonucléase, ce qui leur permet de dégrader l'ADN lors d'erreurs de synthèse.

Les effets secondaires principaux sont des lésions de la moelle osseuse (GCV, VGCV et CDV) et des lésions graves du rein (CDV et PFA).

De nouveaux traitements antiviraux sont en train d'émerger :

- un inhibiteur du complexe ADN terminase du CMV : MK-8228 ou Letermovir disponible par Autorisation Temporaire d'Utilisation [26]
- un inhibiteur direct de la kinase UL97, disponible également par ATU : le Maribavir.

Chez la FE, le GCV, le PFA et le CDV sont contre-indiqués en raison de leur toxicité et de leur potentielle tératogénicité.

Chez le NN, on utilise le VGCV par voie orale ou le GCV par voie intraveineuse (IV) (cf Partie III).

II. L'ATTEINTE AUDITIVE LORS DE L'INFECTION CONGÉNITALE À CMV

L'oreille externe comprend le pavillon, le méat acoustique externe et la membrane externe du tympan. L'oreille moyenne comprend la cavité tympanique qui contient les osselets de l'ouïe (marteau-enclume-étrier) ainsi que la trompe auditive d'Eustache qui s'ouvre dans le nasopharynx, égalisant les pressions de part et d'autre de la membrane tympanique. L'oreille interne ou labyrinthe, associe la cochlée pour l'audition et le vestibule pour l'équilibre.

A. L'OREILLE INTERNE

a) Organogénèse de l'oreille interne

Le développement de l'oreille interne fait intervenir deux feuillets embryonnaires : l'ectoblastique et le mésoblastique.

Vers la troisième semaine embryonnaire, l'ectoderme de surface s'épaissit de part et d'autre du rhombencéphale pour constituer les placodes auditives.

Ces placodes vont s'invaginer dans le mésenchyme pour former les vésicules auditives ou otiques (***Figure 12*** : A). À la fin du premier mois, ces vésicules se détachent de l'ectoderme formant une sphère creuse entourée de mésenchyme (***Figure 12*** : B)[27].

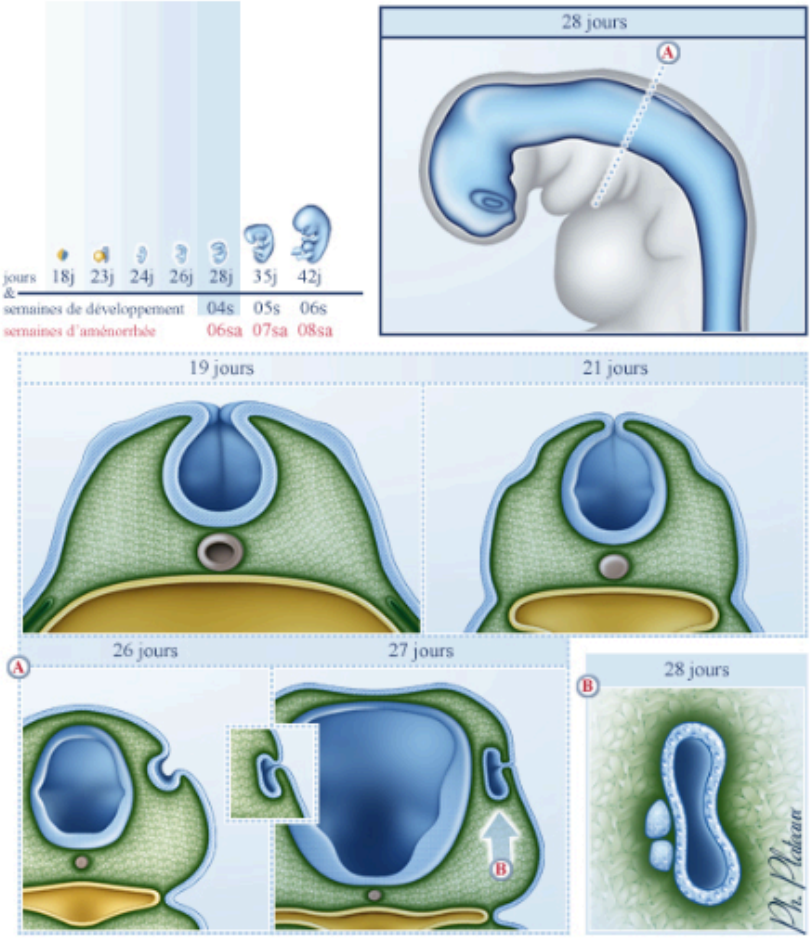

Figure 12 Développement et détachement de la vésicule auditive d'après [27]
A = invagination pour former les vésicules auditives
B = détachement des vésicules auditives

i. Formation du labyrinthe

A partir du 28ème jour, ces vésicules vont se développer et se transformer pour former le labyrinthe membraneux. En effet, dès la quatrième semaine, la vésicule subit un étranglement isolant utricule et saccule, ventral et dorsal tandis qu'un diverticule à la face interne forme le canal endo-lymphatique.

L'utricule donne naissance aux trois canaux semi-circulaires qui se placent progressivement dans les trois directions de l'espace. Leur paroi s'accole au niveau de leur partie centrale puis se résorbe par apoptose pour finalement constituer trois canaux dont les extrémités dilatées donneront les ampoules. Au 49ème jour, la morphogénèse des canaux est terminée (***Figure 13***).

Figure 13 Développement du labyrinthe membraneux d'après [28]

Lors de la 6ème semaine de développement, la partie sacculaire de la vésicule émet une évagination par son pôle antérieur, c'est le canal cochléaire qui s'enroule en spirale dans la profondeur du mésenchyme. La cochlée a acquis ses 2,5 tours à la neuvième semaine. Ce

mésenchyme se différencie bientôt en cartilage qui donnera ultérieurement une ossification pour former le labyrinthe osseux, puis se creuse de deux espaces périlymphatiques : les rampes vestibulaires et tympaniques (***Figure 14***).

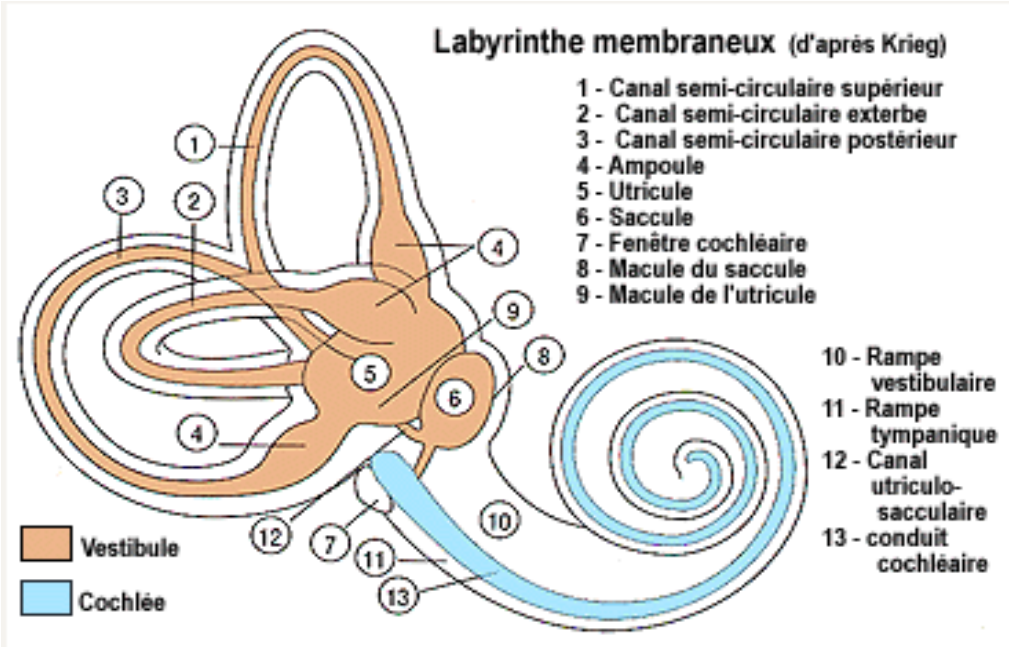

Figure 14 Labyrinthe membraneux (d'après Krieg)

ii. Les ganglions stato-acoustiques

Les ganglions stato-acoustiques réunissent les corps cellulaires des cellules qui assurent la transmission au système nerveux central des influx générés par les cellules transductrices. Ces dernières sont :

- des cellules nerveuses issues des crêtes ganglionnaires de l'équilibre qui migrent et forment le ganglion vestibulaire de SCARPA ;
- des cellules nerveuses de l'audition qui migrent pour former le ganglion spiral de CORTI situé au centre de la cochlée.

Les dendrites des ganglions rejoignent les épithéliums sensoriels de l'oreille interne. Les axones progressent vers le métencéphale et se regroupent en une huitième paire de nerfs crâniens. L'influx provenant des cellules neuroépithéliales des crêtes ampullaires et des macules utriculaire et sacculaire est transmis à l'encéphale par cette huitième paire. Après relai, les fibres gagnent le cervelet pour l'équilibre et les corps genouillés médiaux pour l'audition, le troisième neurone étant thalamo-cortical temporal [29].

Les cellules neurosensorielles se différencient à partir de la huitième semaine.

b) Anatomie de l'oreille interne

i. Anatomie de la cochlée

La cochlée est subdivisée en trois parties dans le sens de la longueur, séparées par deux membranes. Ces trois parties sont :

-la rampe vestibulaire séparée du canal cochléaire par la membrane de Reissner

-la rampe tympanique séparée du canal cochléaire par la membrane basilaire

-le canal cochléaire, situé entre la rampe vestibulaire et la rampe tympanique, et qui contient l'endolymphe. Il renferme l'organe sensoriel auditif, ou organe de Corti supporté par la membrane basilaire (***Figure 15***).

L'audition est liée à la vibration tympanique sous l'effet des ondes de pressions aériennes, sonores transmises à la cochlée par la chaine des osselets. L'étrier, dernier osselet situé sur la fenêtre ovale qui le relie à l'oreille interne, transmet la vibration au compartiment périlymphatique de la rampe vestibulaire.
Les ondes hydrauliques se propagent le long de la rampe vestibulaire jusqu'à la périlymphe de la rampe tympanique.

Comme les ondes déplacent la périlymphe, cette dernière déplace aussi la membrane de Ressneir ainsi que la membrane basilaire qui font par la suite varier la pression de l'endolymphe dans le canal cochléaire.

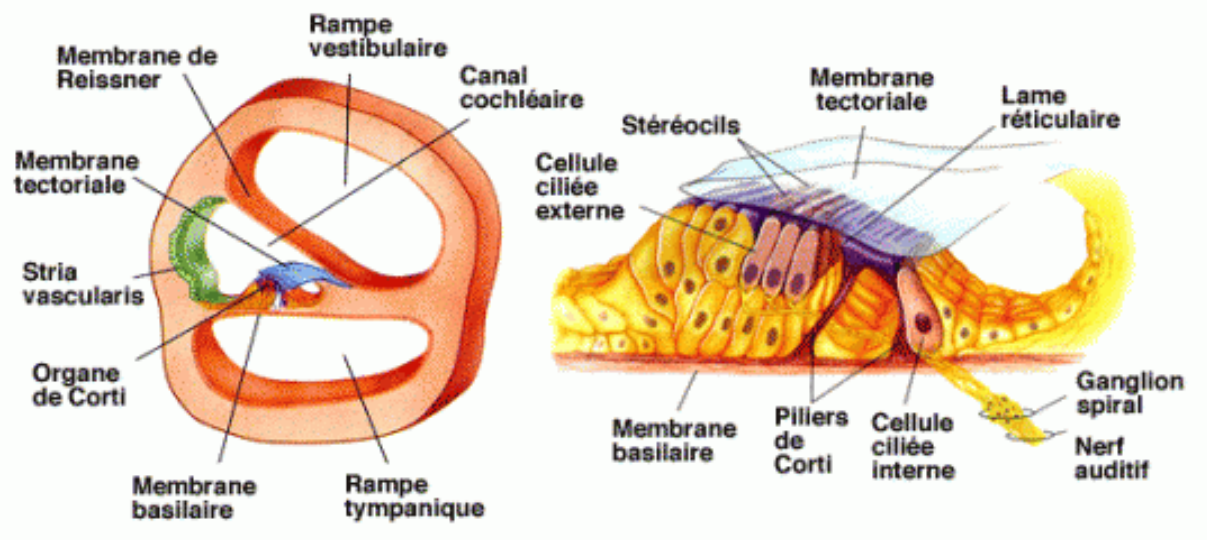

Figure 15 Coupe de l'oreille interne d'après [30]

ii. Les cellules ciliées

Chez l'homme, on dénombre environ 3.500 cellules ciliées internes (CCI) et 12.000 cellules ciliées externes (CCE) composant l'organe de Corti.

Le nombre des cellules ciliées (CC) est fixé très tôt dans le développement, dès la 10ème semaine de gestation chez l'homme. Les cellules ciliées endommagées au cours de la vie ne sont donc pas remplacées.

Les CCI sont les véritables cellules sensorielles de la cochlée qui assurent la transduction. Elles sont connectées à la quasi-totalité des neurones dont les axones constituent 95% du nerf auditif.

Disposées en trois rangées du côté externe du tunnel de Corti, les CCE ne semblent transmettre aucun codage du stimulus sonore au cerveau ***(Figure 16)***. Au contraire, un mécanisme actif de transduction inverse leur permet d'augmenter la sensibilité et la sélectivité en fréquence.

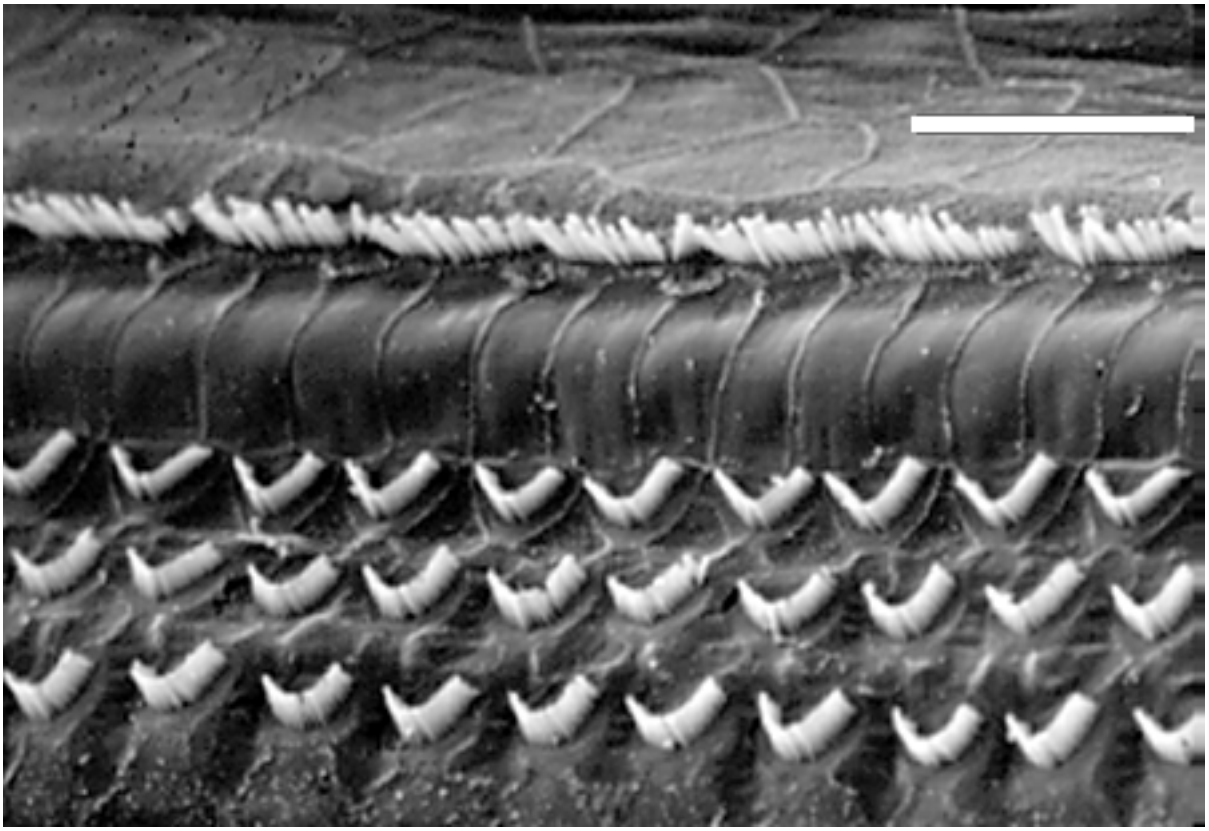

Figure 16 Surface organe de Corti au microscope électronique à balayage avec une rangée supérieure de CCI et trois rangées inferieures de CCE d'après [31]

Les stéréocils présents sur les CC sont le siège de la transduction mécano-électrique, c'est-à-dire de la transformation de la vibration sonore en message nerveux interprétable par le cerveau.

En effet, ces variations de pressions de l'endolymphe dans le canal cochléaire déplacent légèrement la membrane tectoriale qui fait varier l'inflexion des cils des CC de l'organe de Corti. Les fréquences aigües opèrent à la base de la cochlée et les fréquences graves à l'apex. C'est ce qu'on appelle la tonotopie cochléaire.

iii. Potentiel électrique

Les stéréocils baignent dans l'endolymphe, un milieu riche en potassium (K^+) et caractérisé par un potentiel endocochlaire de +80 mV. Le corps cellulaire des CC est quant à lui entouré de périlymphe, un milieu riche en sodium. Le potentiel de membrane des CC se situe entre -70 mV à -55 mV [32].

La déviation des stéréocils ouvre les canaux cationiques : le K^+ entre dans la cellule par un réseau de jonctions communicantes composées de CX. Les CX 26 et 30 sont les plus exprimées. Des mutations des gènes de ces deux CX sont les causes les plus fréquentes des surdités non syndromiques prélinguales chez l'Homme.

La cellule ciliée se dépolarise entraînant l'ouverture des canaux Calcium (Ca^{2+}) ; le Ca^{2+} entre lui aussi (***Figure 17***).

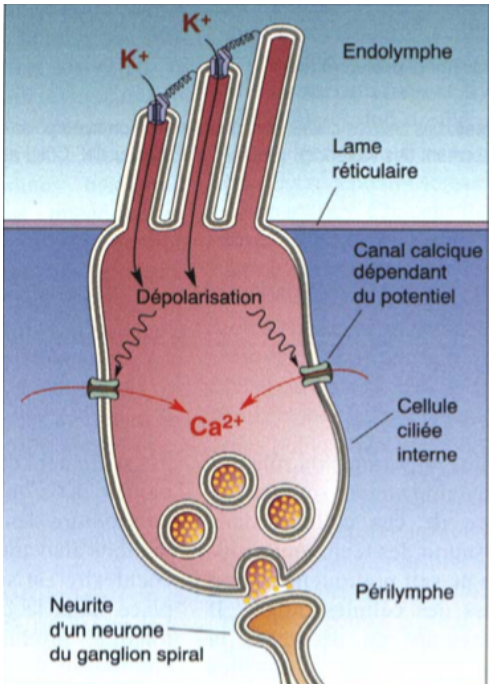

Figure 17 Cellule Ciliée Interne d'après [33]

Cette entrée d'ions Ca^{2+} déclenche la libération d'un neurotransmetteur à la base de la cellule : le glutamate. Il se fixe sur les récepteurs spécifiques des fibres nerveuses afférentes et déclenche des potentiels d'action dans le nerf. De cette manière, le bruit mécanique est transformé en signal électrique transmis jusqu'aux aires auditives du cerveau.

c) Développement embryonnaire de l'oreille chez un fœtus infecté par le CMV

i. Atteintes histopathologiques

Les cibles préférentielles du CMV au sein de l'oreille interne ont été établies chez l'homme à la suite d'analyse histologique des rochers de fœtus dont la grossesse a été interrompue et des enfants décédés à la suite d'une infection sévère. Les structures endolymphatiques en particulier la strie vasculaire, la membrane de Reissner et les cellules sombres du labyrinthe semblent être fortement infectées. Les CC semblent épargner mais peuvent dégénérer secondairement quand l'homéostasie endocochléaire n'est plus assurée.
Le virus persistera de longues années, au sein de l'oreille interne dans le liquide périlymphatique.

ii. Hypothèses sur les mécanismes éthiopathologiques

La première hypothèse découle des constatations chez le fœtus et l'animal (modèle murin et porcin). Elle décrit l'atteinte des structures régulatrices du K^+ du secteur endolymphatique de l'oreille interne : la strie vasculaire de la cochlée et les cellules sombres vestibulaires.
La survenue tardive ou fluctuante de la surdité vient de l'échappement progressif de K^+. La dépolarisation des cellules sensorielles auditives peut être entravée par une altération du secteur endolymphatique par défaut de recyclage du K^+ ainsi qu'une chute de potentiel endolymphatique [34](***Figure 18***).

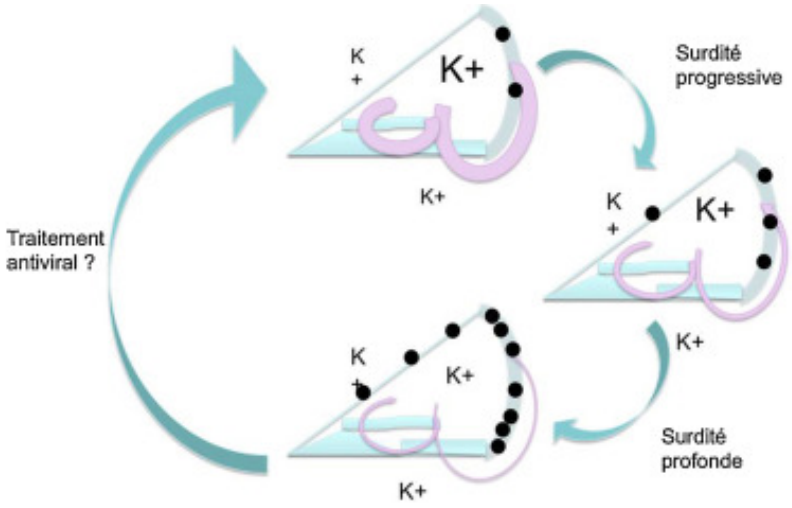

Figure 18 Schématisation de l'atteinte de l'oreille interne par le CMV et la dérégulation progressive du K^+ d'après [34]

La seconde hypothèse découle de l'observation d'une infection du ganglion spiralé de Corti. Les lésions cochléaires sont modérées à ce niveau sous forme principalement d'œdème et d'infiltrat inflammatoire. Cette inflammation sans cytolyse explique la possibilité d'améliorations auditives spontanées potentiellement consécutives à une diminution de la réaction inflammatoire de l'hôte. Le rôle majeur de l'inflammation dans la genèse de la surdité est souligné par l'efficacité de thérapeutiques immunosuppressives et anti-inflammatoires dans des modèles animaux de labyrinthites à CMV.

iii. Participation génétique

Il a été mis en évidence une association fréquente entre l'existence de mutations de certaines protéines de jonction cellulaire comme les gap-junction et la présence virale.

Ces protéines, telles que les CX et particulièrement les CX 26 et 30 jouent un rôle important dans le recyclage potassique au niveau de l'oreille interne.

Selon N. Teissier, S.Bernard, S. Quesnel & al.[34], la mutation de la CX 26 participe à la perméabilité de la cochlée au virus. Par ailleurs, ils ont montré que le virus pouvait entraîner des fractures sur le chromosome 1 hébergeant les gènes responsables de surdités neurosensorielles. Il est difficile d'imputer la participation génétique mais cette association est troublante.

B. GÉNÉRALITES SUR LA SURDITÉ

La surdité (ou hypoacousie) est un terme désignant la diminution de l'acuité auditive.

Une surdité peut être d'origine :

- génétique : l'atteinte des CX est reconnue comme la première cause de surdité congénitale d'origine génétique ;
- acquise au cours de la vie à cause d'une pathologie : traumatisme acoustique, infection, intoxication, vieillissement, prédisposition génétique.

Il existe deux types de surdité : la surdité de transmission et la surdité de perception. Les deux simultanément donnent les surdités mixtes. La surdité peut apparaître de manière brutale, progressive ou bien être fluctuante.

Il existe aussi différents niveaux de surdité selon l'intensité de perte. Cette intensité de perte est exprimée en décibels (dB). Plus la surdité est importante, plus l'intensité sonore pour entendre est élevée. L'audition est considérée normale entre 0 et 20 dB d'intensité moyenne sur les fréquences comprises entre 20Hz (fréquences graves) et 20000 Hz (fréquences aigues). En cas d'absence de perception sonore, la surdité est dite totale, on parle alors de cophose (***Figure 19***).

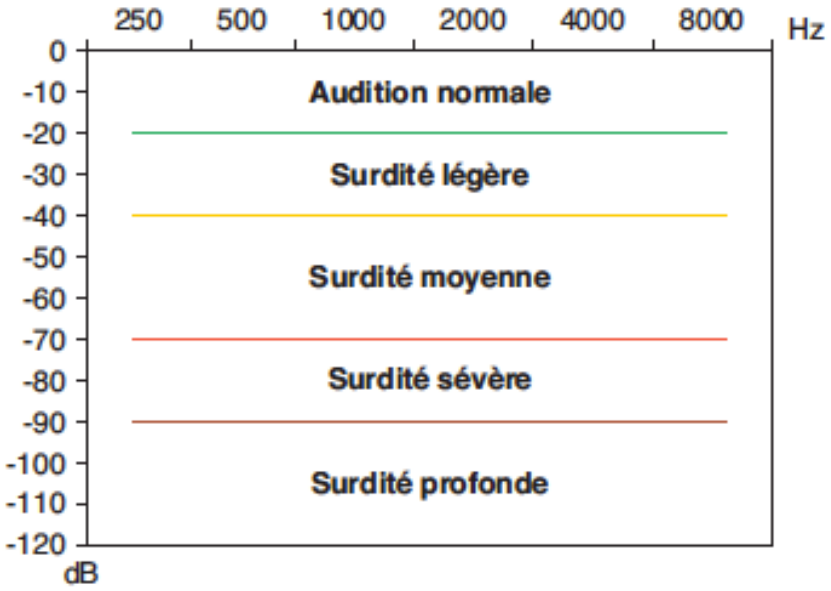

Figure 19 Niveaux sonores et différents degrés de surdité d'après [35]

a) Surdité de transmission

Les surdités de transmission sont les surdités les plus fréquentes chez l'enfant. Elles résultent d'une atteinte de l'oreille externe et/ou moyenne. La cochlée n'étant pas touchée, la perte auditive ne dépasse pas 60 dB. La pose d'un diagnostic est aisée et les pathologies sont susceptibles d'être traitées par médicaments ou par chirurgie.
Les surdités d'oreille externe peuvent être causées par les bouchons de cérumen, les otites externes, les corps étrangers dans le conduit auditif externe. Parmi celles qui touchent l'oreille moyenne, les causes les plus fréquentes sont les otites moyennes aiguës, otites séromuqueuses (95% des surdités de transmission), les otites chroniques et les traumatismes (luxations ou fractures ossiculaires, perforation du tympan) [36].

b) Surdité de perception

Les surdités de perception, aussi qualifiées de surdités neurosensorielles, sont le signe d'une atteinte uni ou bilatérale de l'oreille interne, des voies cochléaires ou des centres nerveux auditifs. Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour les surdités de perception. La correction auditive ou l'implantation sont les solutions de remédiation actuelles [37].

i. Surdité de perception à la naissance

La prévalence de la surdité bilatérale congénitale est de 1,2 cas sur 1000 naissances dont 50% correspondent à des surdités profondes et sévères, soit 0,6 cas sur 1000 naissances.
Une cause génétique est responsable des trois quarts des surdités profondes à la naissance. Le reste correspond à des surdités acquises au cours de la grossesse ou dans la période périnatale (***Figure 20***).

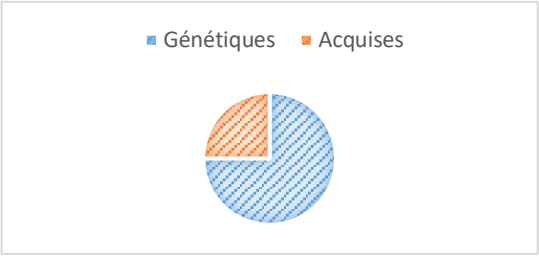

Figure 20 Surdités de perception profondes à la naissance

Nous pouvons aussi regrouper les surdités selon le moment de leur apparition. La littérature évoque les termes de surdité prénatale, de surdité néonatale ou de surdité post-natale. Notre prochain paragraphe s'intéresse seulement aux surdités acquises *in utero*, c'est-à-dire prénatale.

ii. Les surdités de perception prénatales acquises

Les surdités prénatales acquises surviennent au cours de la grossesse dans le cadre d'une embryopathie ou d'une fœtopathie. Parmi les facteurs de risques les plus fréquents, nous avons :

- les causes toxiques : lors de la prise de médicaments comme le Thalidomide par exemple ;
- les causes physiques : par irradiation au cours du premier trimestre de la grossesse ;
- les causes infectieuses.

Parmi les causes infectieuses identifiées les plus fréquentes sont :

- l'infection à CMV, cause infectieuse de surdités acquises congénitales la plus fréquente ;
- la toxoplasmose congénitale concernant une grossesse sur 3000. Seuls 10% des enfants sont symptomatiques à la naissance dont 14 à 26% développeront une surdité neurosensorielle, fréquemment progressive ;
- la rubéole congénitale, dont la vaccination a permis de réduire nettement la prévalence, entraînant une surdité évolutive et profonde ;
- la syphilis congénitale, rare mais en augmentation dans les pays sous-développés. Il s'agit d'une surdité à début brutal, évoluant par poussées successives avec une évolution fréquente vers la surdité totale.

c) Surdité mixte

Ce type de surdité associe un obstacle à la transmission des sons à une atteinte de l'oreille interne. La solution fréquente pour aider ce type de surdité est l'appareillage.

C. PRISE EN CHARGE DE LA SURDITÉ À CMV

Dans le cas d'une réactivation ou d'une réinfection à CMV pendant la grossesse, les enfants infectés sont généralement asymptomatiques à la naissance et la perte d'audition congénitale est la séquelle la plus sévère observée par la suite.

a) Dépistage néo-natal de la surdité

i. Généralités sur le dépistage néo-natal de la surdité

Plusieurs années après les autres pays européens, le dépistage néonatal de la surdité se généralise en France à la suite de l'arrêté relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale d'avril 2012 qui le rend obligatoire, les enjeux du diagnostic et du traitement de la surdité de l'enfant étant considérables. Il permet de repérer une partie des NNs infectés qui ont dès la naissance un trouble de l'audition.

Les recommandations actuelles suivent un calendrier en trois étapes : 1, 3 et 6 mois. Le dépistage doit être effectué avant l'âge d'un mois, le diagnostic et la réhabilitation par appareils auditifs ou orthophonie avant trois mois [35]. Le bilan étiologique et l'orientation vers une éventuelle implantation cochléaire doivent se faire aux alentours de l'âge des six mois.

Les surdités congénitales ou présentes dès les premiers mois sont les plus graves. En effet, plus la surdité survient tardivement dans l'enfance, meilleur sera le développement du langage.

ii. Méthodes

Le recueil automatisé des otoémissions acoustiques

Ce test repose sur le principe physique des OEAA (Oto-Émissions Acoustiques automatisés) : les CCE à l'intérieur de la cochlée génèrent une énergie mécanique propagée vers l'extérieur, la vibration de la membrane tympanique lors d'un bruit produit un signal acoustique pouvant être enregistré. Si les CCE sont endommagées, absentes ou ne fonctionnent pas correctement la provocation des émissions acoustiques devient difficile.

La technique consiste à placer dans le conduit auditif externe de l'enfant une sonde composée d'un émetteur et d'un microphone. De brèves impulsions électriques sont envoyées. En réponse si les oto-émissions acoustiques sont présentes, la cochlée du NN ne présente pas de surdité supérieure à 30-40 dB. La très grande majorité des surdités étant d'origine cochléaire, ce test peut être suffisant s'il est concluant.

Ce test est généralement effectué en quelques minutes au troisième jour de vie, rapidement et sans douleur, lors du sommeil de l'enfant dans un environnement calme. Il semble être le plus adapté à la maternité [35].
Cependant quelques facteurs responsables de faux positifs persistent comme par exemple l'obstruction du conduit auditif, le bruit de fond ou encore l'immaturité du NN.

Chez les NNs en service de néonatalogie, le dépistage doit obligatoirement s'accompagner des PEAA (Potentiels Évoqués Auditifs automatisés) même si le test des OEAA a été concluant, du fait du risque de neuropathie auditive quasi-spécifique des prématurés.

Le recueil automatisé de potentiels évoqués positifs précoces : PEAA

L'examen consiste à recueillir l'activité électrique des centres auditifs du tronc cérébral en plaçant trois électrodes sur le vertex et les lobes auriculaires. Les réponses sont déclenchées par une stimulation sensorielle auditive, comme des « clics », très courte à 35dB. Ces PEAA ont une spécificité fréquentielle limitée aux fréquences supérieures à 1500Hz.

Plus sensible et plus spécifique, cette méthode nécessite toutefois plus de temps à utiliser.

Les PEAA sont généralement utilisés en complément des OEAA, secondairement en service de maternité, si le premier test avec les OEAA n'a pas été concluant.

Un dépistage non concluant ne signifie pas une surdité car dans 9 cas sur 10 l'enfant a une audition normale lors de la phase diagnostique.

b) Surveillance auditive des enfants infectés par le CMV

Après le dépistage réalisé en période néonatale, il est indispensable de rester vigilant quant à l'installation possible d'une surdité au cours des premières années de vie chez tous les enfants.

Environ la moitié des NNs infectés asymptomatiques ne développera une surdité que tardivement qui ne peut être repérée par le test auditif néonatal. De ce fait, tous les NNs diagnostiqués CMV-positifs à la naissance doivent être suivis régulièrement. En effet, l'âge moyen d'apparition de la surdité congénitale à CMV est de 27 mois.

Des recommandations de surveillance auditive, à travers différents tests (OEAA, PEAA, tests audiométriques, tests à la voix) pour ces enfants sont proposées tous les six mois jusqu'à trois ans, puis tous les 12 mois jusqu'à cinq-six ans pour les formes symptomatiques et tous les 12 mois de la naissance jusqu'à cinq-six ans pour les formes asymptomatiques [35]. Ce n'est qu'à l'âge de quatre à sept ans qu'une issue défavorable peut être écartée et que les parents peuvent être rassurés.

Le repérage des signes d'appel est crucial : anomalies de réactions aux sons, retard de parole et de langage, troubles du comportement, difficultés scolaires.

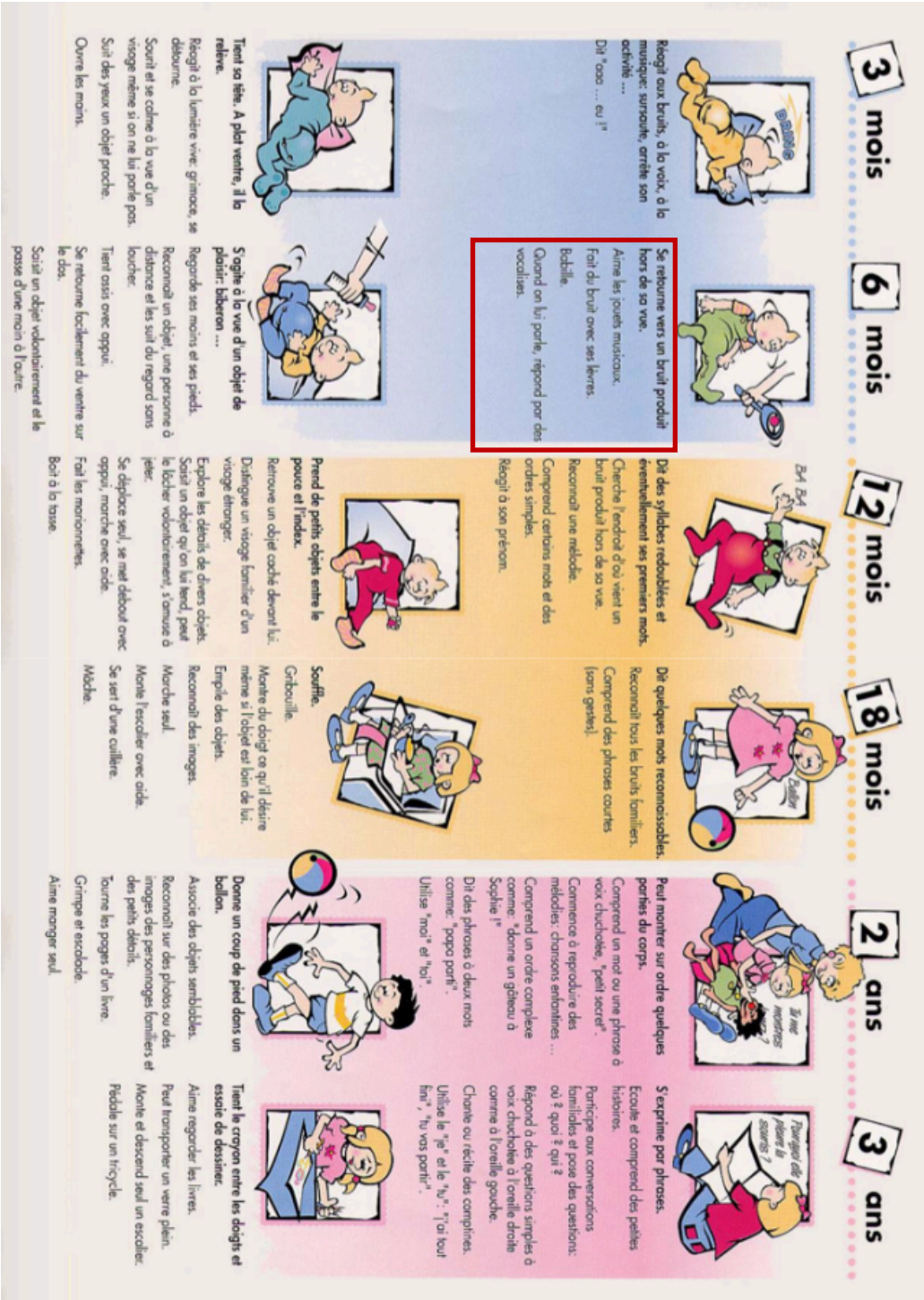

Figure 21 Le développement psychomoteur de l'enfant d'après [38]

La prise en charge précoce de la surdité améliore les scores de langage lorsque les diagnostics de surdité sont faits avant six mois. Cependant en l'absence de dépistage systématique du CMV à la naissance, ces NNs infectés sont la plupart du temps non diagnostiqués.

c) *La réhabilitation auditive*

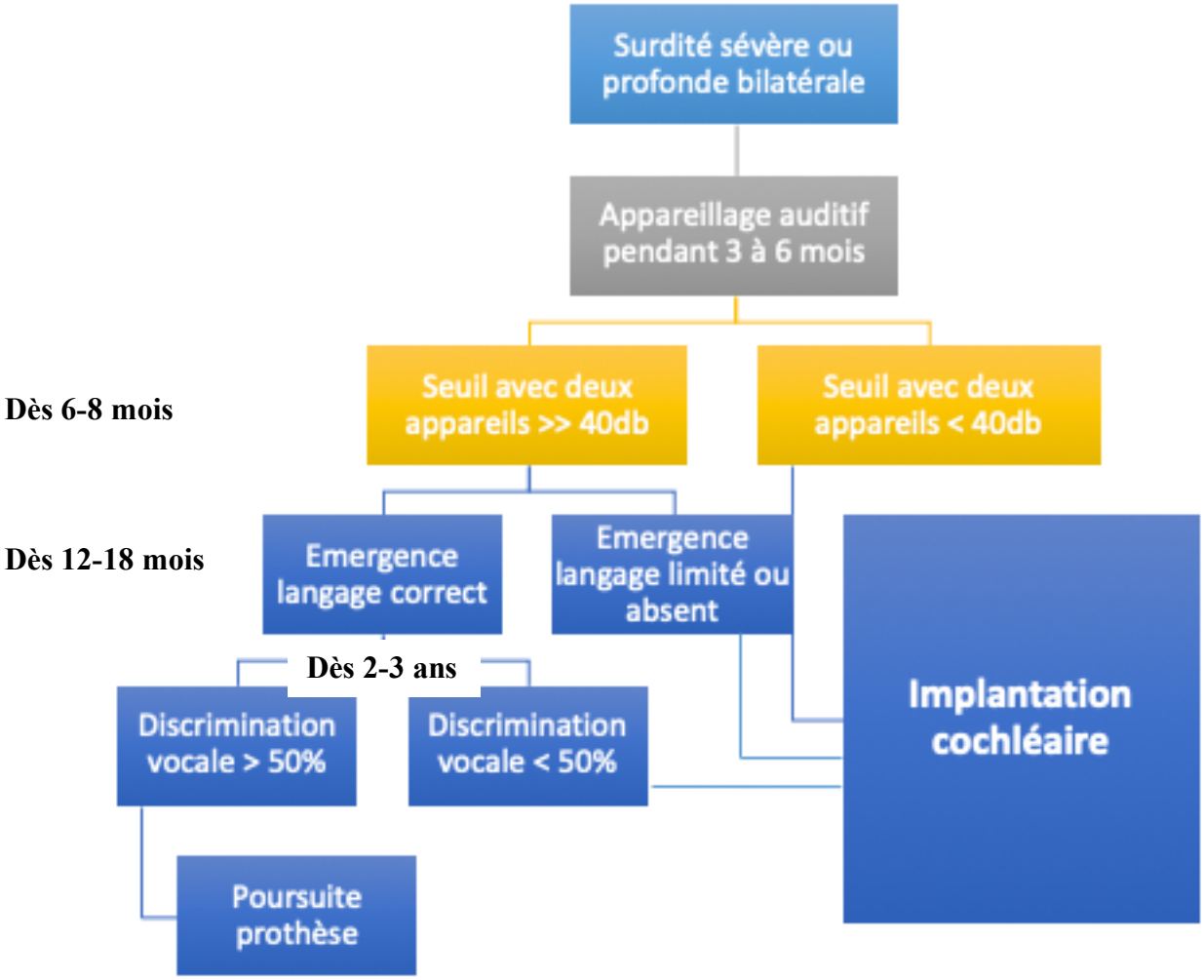

Figure 22 Stratégie thérapeutique devant une surdité de l'enfant d'après [35]

i. La prothèse auditive

Les prothèses sont adaptées à tout type de surdité à condition qu'elle ne soit pas trop sévère. Quelle que soit la prothèse sa composition reste identique : un microphone pour la captation du signal, un amplificateur pour son amplification avec des filtres réglables et un transducteur de sortie pour sa restitution.

Cependant, la prothèse auditive a des résultats limités. En effet, l'implant permet de comprendre 80% des phrases contre 10% avec la prothèse auditive, de mieux entendre dans un environnement bruyant et de retrouver des sons manquants.

Figure 23 Enfant portant une prothèse auditive

Les surdités à CMV étant le plus souvent profondes, un implant cochléaire est directement préconisé.

ii. L'implant cochléaire

L'implant cochléaire est le premier implant arrivé sur le marché dans les années 80. Ce système électronique stimule directement les terminaisons nerveuses du nerf auditif dans la cochlée en transformant le son capté en impulsions électriques stimulantes. Pour ce type d'implant, il faut donc que le nerf auditif fonctionne.

L'implant cochléaire se compose de deux parties : une partie implantée placée sous la peau de la mastoïde avec à son extrémité une électrode qui est glissée dans la cochlée et un appareillage auditif externe tenu par magnétisme en regard de l'implant derrière l'oreille.

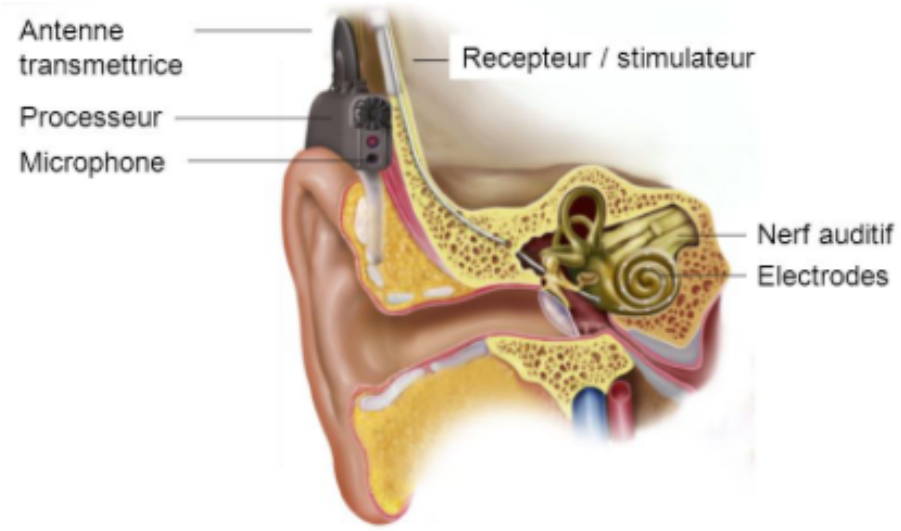

Figure 24 Système d'implant cochléaire d'après [39]

L'appareil auditif externe est un contour d'oreille composé d'un microphone dans un processeur. Les sons sont captés par le microphone et le processeur filtre, analyse et numérise en signaux codés. Les stimulations électriques sont envoyées à l'antenne et transmises à travers la peau à l'implant (***Figure 24***). Ce dernier envoie les stimulations aux électrodes intra-cochléaires. Le nerf auditif reçoit les signaux électriques et les envoie aux centres auditifs du cerveau. Le cerveau reconnait alors des stimulations comme des sons.
Le choix du modèle de l'implant se fait souvent en fonction des habitudes de chaque équipe d'implantation. L'intervention, sous anesthésie générale, dure entre une et deux heures et nécessite quelques jours d'hospitalisation [40].

Indications audiométriques de l'implantation chez l'enfant

Dans le cas d'une surdité profonde, l'implantation cochléaire est indiquée lorsque la prothèse auditive ne permet pas le développement du langage et dans le cas d'une surdité sévère lorsque la discrimination est inférieure ou égale à 50% lors de l'exécution des tests d'audiométrie vocale à 60 dB (désignation d'images, répétitions de mots) adaptés à l'âge de l'enfant.
En cas de fluctuations, une implantation cochléaire est indiquée lorsque les critères ci-dessus sont atteints à plusieurs reprises par mois et/ou lorsque les fluctuations retentissent sur le langage de l'enfant.
L'implant est contre-indiqué chez le sujet non motivé pour la communication orale ou en cas de troubles psychologiques ne permettant pas, par exemple, l'adhésion à une rééducation.

Âge de l'implantation

Chez les sourds prélinguaux, l'implantation doit être la plus précoce possible. Une implantation précoce donne des résultats plus concluants et rapides sur la compréhension et le langage qu'une implantation tardive.

En cas de surdité congénitale, l'implantation peut avoir lieu dès 10 à 12 mois ou parfois même plus tôt.

Après cinq ans, en cas de surdité congénitale profonde ou totale, l'implantation n'est indiquée que si l'enfant a développé un goût pour la communication orale.

Les enfants qui ont un implant cochléaire auront toujours un certain déficit auditif ; l'enfant devra suivre une formation intensive au long cours avec l'aide d'orthophonistes qualifiés pour atteindre un niveau durable de la parole.

Selon la Haute Autorité de Santé [25], les implants cochléaires sont indiqués en cas de surdité neurosensorielle sévère à profonde bilatérale. L'implantation est majoritairement unilatérale, mais une implantation bilatérale peut être indiquée.

Une implantation bilatérale peut être indiquée chez l'enfant avec une infection congénitale à CMV comme pour d'autres pathologies, lors :

- de surdité de perception bilatérale profonde (plus de 50% des surdités à CMV), selon les modalités de l'implantation unilatérale
- d'un syndrome d'Usher
- d'une méningite bactérienne, d'une fracture du rocher bilatérale et d'autres causes de surdité risquant de s'accompagner à court terme d'une ossification cochléaire bilatérale.

Elle offre l'accès à une écoute stéréophonique et à un développement plus naturel et plus rapide du langage oral surtout dans un environnement bruyant chez les enfants sourds sévères ou profonds qu'avec un implant unilatéral ou des appareils auditifs.

Efficacité

Une amélioration est constatée sur les facultés auditives, la communication verbale ainsi qu'une meilleure intégration dans le monde des entendants. Néanmoins, l'implantation

cochléaire ne guérit pas la surdité.

Par conséquent, l'enfant sera suivi jusqu'à l'âge adulte par une équipe pluridisciplinaire (médecin, orthophoniste, audioprothésiste) afin de l'aider et de l'accompagner.

iii. Rééducation orthophonique

Les orthophonistes travaillent depuis toujours dans les équipes pluridisciplinaires avec plusieurs objectifs :

- Mettre en place une éducation auditive et déclencher un intérêt pour le monde sonore ;
- Favoriser la reconstitution des données manquantes de la parole par la lecture labiale ;
- Créer ou optimiser les associations entre la sensation sonore et la signification du mot ;
- Accompagner et valoriser les parents.

L'étape ultime est la compréhension des messages oraux par la seule utilisation du canal auditif.

Les implants cochléaires ont donc globalement révolutionné la prise en charge des enfants naissant avec des déficits auditifs, et ont déclenché certains remous dans la communauté des sourds. La Fédération Nationale des Sourds de France est de plus en plus préoccupée car les parents des enfants implantés ne reçoivent pas une information documentée concernant la Langue des Signes Française et la culture des sourds. Ces enfants ont accès à l'éducation, dans la langue appropriée et sans barrière linguistique. Cependant, l'enseignement bilingue en Langue des Signes Française et langue française écrite est préconisé par la fédération et doit, pour elle, au travers des médecins et des travailleurs sociaux être connu chez les parents des implantés. En effet, l'enfant porteur d'un implant cochléaire peut bénéficier d'un soutien scolaire spécialisé par des enseignants et des éducateurs formés se déplaçant au sein de l'école de l'enfant et travaillant en partenariat avec l'enseignant de l'enfant. Sans ce soutien supplémentaire, l'enfant peut se trouver en difficulté dans une classe d'entendants.

d) Implants cochléaires au CHU de Bordeaux

En moyenne, 50 à 70 implantations cochléaires ont lieu chaque année dans le service d'ORL-chirurgie cervico-faciale et ORL pédiatrique du CHU.

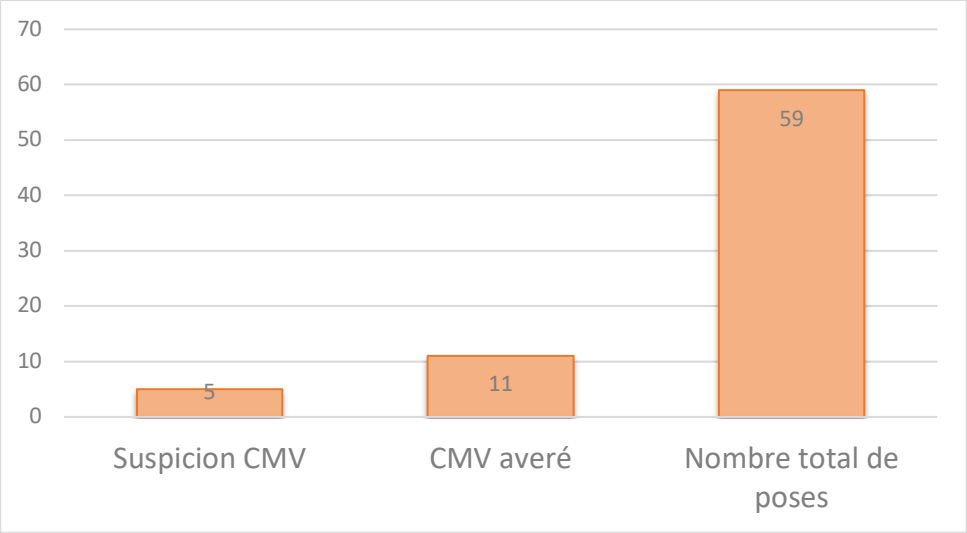

Figure 25 Nombre d'implants cochléaires lié au CMV par rapport au nombre de poses total chez les enfants sur le CHU de Bordeaux entre juin 2016 et 2018

En deux ans, sur 59 implantations pédiatriques, 16 ont été associées au CMV, dont 11 ont été confirmées par test de Guthrie.
Dans ces dossiers, l'infection n'a pas été suspectée *in utero* mais à distance de la naissance. Afin d'identifier l'étiologie de la surdité, une sérologie maternelle a été demandée dans la majorité des cas. Si elle s'avérait positive, une demande d'étude par PCR CMV du sang séché du buvard de Guthrie de l'enfant était effectuée afin de confirmer l'infection congénitale.

L'étiologie d'infection par le CMV a été confirmée en moyenne à l'âge de 17,7 mois. La totalité des enfants implantés présentait une surdité bilatérale. L'âge de la primo-implantation se situait pour la majorité entre un et quatre ans (huit mois - 11 ans). Les implantations ont été unilatérales mais quatre enfants sur 11 avaient déjà bénéficié d'une implantation sur l'oreille opposée dans le passé, les autres en bénéficieront peut-être dans le futur.

Les données présentées ci-dessus sont le fruit d'un travail personnel et sont issues des dossiers patients du CHU de Bordeaux.

III. THÉRAPEUTIQUE ET COMMUNICATION PRÉVENTIVE SUR LE CMV

A. LE RÔLE GÉNÉRAL DU PHARMACIEN

Les rôles du pharmacien sont multiples :

- Sensibiliser le public, promouvoir le dépistage et la prévention en participant aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique ou des sujets plus ciblés et en transmettant des informations scientifiquement validées sur les moyens de prévention avec le souci de délivrer un message adapté et accessible au public ;
- Aider le patient à la compréhension de sa maladie et de ses traitements ;
- Promouvoir le bon usage du médicament ;
- Apprendre et renforcer les techniques particulières de prise de certains médicaments ;
- Aider le patient à l'apprentissage de l'auto surveillance ;
- Soutenir et accompagner les patients tout au long de leur traitement ;
- Et bien d'autres.

L'officine peut jouer un rôle majeur, en assurant une présence empathique et de proximité sur le territoire.

B. LA PLACE DES THÉRAPEUTIQUES DANS L'INFECTION À CMV PENDANT LA GROSSESSE

La prise en charge repose sur l'évaluation des risques pour le fœtus.
Les paramètres pris en considération sont l'évaluation statistique de ces risques et les résultats de l'imagerie.

a) Traitement de l'infection fœtale pendant la grossesse

À ce jour, il n'y a pas de thérapie validée disponible pour le traitement de l'infection congénitale à CMV administrable en cours de grossesse. Deux axes thérapeutiques sont en cours d'évaluation : l'administration de Valaciclovir per os pendant la grossesse en cas de

transmission materno-fœtale avec anomalies échographiques non graves et l'administration d'Ig hyperimmunes anti-CMV par voie IV en cas de primo-infection CMV pendant la grossesse.

i. Le Valaciclovir

Les antiviraux du fait de leur toxicité et des inconnues concernant leur tératogénicité chez l'homme ne sont pas tous utilisables en cours de grossesse. Le Valaciclovir apparaît actuellement comme la seule molécule candidate.

En effet, les études effectuées chez l'animal avec cette molécule « n'ont pas montré de toxicité sur la reproduction, et les données des registres de grossesse post commercialisation n'ont à ce jour relevé aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le NN » [24].

Dans ces circonstances, une étude française, de phase II, nommée CYMEVAL II « Traitement *in utero* de l'infection congénitale à CMV par Valaciclovir : essai prospectif multicentrique randomisé contre placebo (CYMEVAL) » a été menée en 2015.

Les résultats furent prometteurs montrant 82% d'enfants asymptomatiques à la naissance après traitement *in utero* dans les cas présentant des anomalies fœtales modérées, comparé au taux de 43% d'enfants asymptomatiques sans traitement en regroupant les résultats de trois études historiques.

Il s'agit de la première étude rapportant l'efficacité d'un médicament antiviral pour le traitement des fœtus infectés par le CMV mais en l'absence de groupe de contrôle, la méthodologie de cette étude ne permet pas de conclure.

ii. Les injections d'immunoglobulines spécifiques

Plusieurs études non contrôlées avaient suggéré un bénéfice des Ig spécifiques anti CMV sur la prévention d'une transmission materno-fœtale ou la prévention des séquelles en cas de transmission [41].
Cependant, les espoirs mis dans ce traitement par injection d'Ig hyperimmune anti-CMV toutes les quatre semaines jusqu'à l'accouchement n'ont pas été confirmés par une autre étude randomisée contre placebo. Cette dernière portant sur 123 FE avec PI avant la fin du

deuxième trimestre de grossesse ne retrouve aucun bénéfice sur le risque d'infection congénitale [42].
Les résultats de ces deux études sur les Ig anti-CMV pour la prévention des conséquences de l'infection fœtale sont contradictoires.

À ce jour, aucune intervention médicamenteuse n'a été identifiée comme efficace avec un haut niveau de preuve pour prévenir la transmission materno-fœtale du CMV.

b) Traitement du nouveau-né : VALGANCICLOVIR et GANCICLOVIR

Même si ces médicaments n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour cette indication, le traitement de l'infection congénitale à CMV repose sur l'administration de GCV IV (6mg/kg x 2/j) ou de la forme pédiatrique per os du VGCV (16mg/kg x2/j) pendant six semaines pouvant être prolongé sur six mois.

Selon plusieurs études et une de DW. Kimberlin, CY. Lin, PJ. Sanchez *et al* [43], une cure de six semaines de GCV IV, améliore ou stabilise l'audition à six mois chez 81% des enfants traités alors que seulement 59% chez les témoins. À un an, 21% des enfants traités avaient une détérioration auditive contre 68% dans le groupe non traité. On observe aussi une augmentation significative du poids et du périmètre crânien chez les enfants traités par rapport aux enfants non traités.

Le problème majeur est que la majorité des enfants traités a eu une neutropénie significative en cours de traitement.

Les résultats de ces études suggèrent donc que le traitement dans la période périnatale pourrait modifier la morbidité à long terme de cette infection, ils sont à prendre avec précaution car ces dernières n'incluaient qu'un faible nombre de patients.

L'administration du traitement a été facilitée en 2009 par la mise en place de sirop de VGCV, prodrogue du GCV avec une tolérance hématologique correcte chez plus de 60% des NNs traités [44].

Le traitement des enfants asymptomatiques est discuté en raison de la toxicité des molécules et il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du traitement en cas d'infection congénitale asymptomatique ou peu symptomatique.

i. Chimie thérapeutique

Le GCV issu de la désoxyguanosine est aussi appelé DHPG pour 2-amino-9-{[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl) propoxy] méthyl}-3,9-dihydro-6H-purin-6-one. Sa structure, ainsi que celle du VCGV, sont données dans les ***Figure 26*** et ***Figure 27***. À titre de comparaison la formule de la désoxyguanosine est donnée dans la ***Figure 28***.

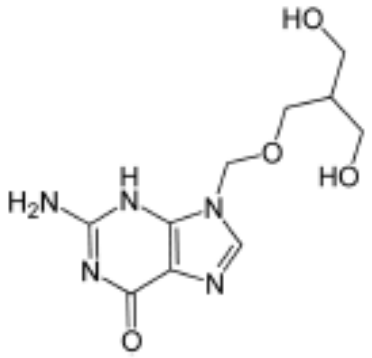

Figure 26 Formule développée du Ganciclovir

Le VGCV correspond à l'estérification du GCV par une valine. Le VGCV est une pro-drogue de valine qui libère le GCV dans l'organisme.

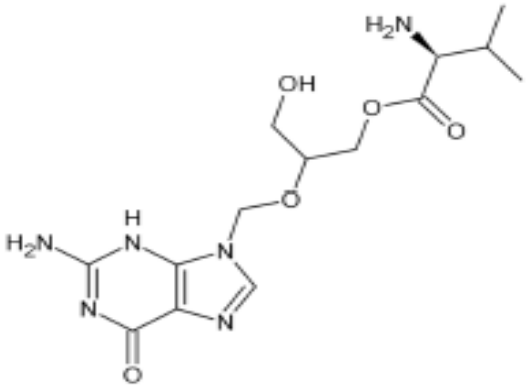

Figure 27 Formule développée du Valganciclovir

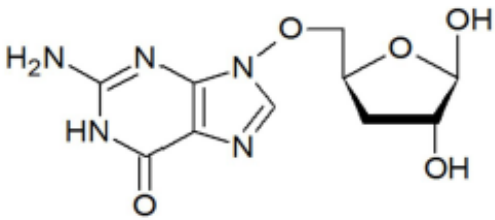

Figure 28 Formule développée de la desoxyguanosine

ii. Pharmacodynamie

Selon le Vidal [45], dès son administration, le VGCV est rapidement métabolisé en GCV par les estérases intestinales et hépatiques. Les estérases sont des enzymes analogues de synthèse de la 2'-désoxyguanosine.

Le GCV est aussi une prodrogue, dans le sens où, elle nécessite d'être triphosphorylée en GCV triphosphate (GCV-TP) pour exercer son action antivirale contre les *Herpesviridae*. La première phosphorylation est effectuée par une kinase virale, les suivantes par les kinases cellulaires non spécifiques. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des cellules infectées par le CMV.

Le fait d'être phosphorylé par une enzyme virale permet au GCV de n'être actif que dans les cellules infectées par le virus.

Le GCV-TP sera par la suite intégré à l'ADN viral car la polymérase virale le reconnaitra à tort comme une base azotée. L'intégration de GCV-TP bloque alors la synthèse de l'ADN provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral, ces molécules sont appelées «terminateurs de chaine».

Il agit préférentiellement sur l'ADN polymérase virale par rapport à celle de l'hôte, par inhibition compétitive.

iii. Pharmacocinétique

Absorption

Le VGCV est absorbé à partir du tube digestif puis rapidement et largement métabolisé en GCV dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au VGCV est transitoire et faible.

La biodisponibilité du GCV issu d'une administration orale de VGCV est d'environ 60% pour l'ensemble des populations étudiées (patients séropositifs VIH et CMV, patients au stade SIDA et présentant une rétinite à CMV, patients transplantés d'organes solides).

Après administration de VGCV sous forme de solution buvable, des expositions systémiques équivalentes aux comprimés de GCV ont été obtenues.

Distribution et Biotransformation

En raison de la conversion rapide du VGCV en GCV, la liaison du VGCV aux protéines n'a pas été déterminée. La prodrogue est rapidement et abondamment métabolisée en GCV qui lui est peu métabolisé.
Le GCV pénètre dans le liquide céphalorachidien.

Élimination

Le GCV est éliminé de la circulation systémique par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90% de la dose de GCV administrée par voie IV est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration ; la demi-vie varie de 0,4 à 2,0 h.

Population pédiatrique :

La pharmacocinétique du GCV après l'administration de VGCV a également été évaluée au cours de deux études menées chez un total de 133 NNs et nourrissons, présentant une infection congénitale symptomatique à CMV.
Une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de VGCV poudre pour solution buvable a démontré une exposition comparable à 6 mg/kg de GCV intraveineux deux fois par jour chez les NNs.

Une étude [46], randomisée contrôlée, a montré qu'un traitement par VGCV pendant six mois était plus efficace qu'un traitement de six semaines pour réduire le risque de surdité à 12 mois et 24 mois.

iv. Indications, conditions de prescription et délivrance

Les indications du VGCV sont :

- Infections sévères à CMV (rétinites, pneumonies, colites et atteintes de l'appareil digestif, éventuellement encéphalites) mettant en jeu la vision ou la vie des patients ayant un déficit sévère de l'immunité cellulaire ;
- Traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

Pour le GCV, on retrouve les mêmes utilisations avec une indication supplémentaire dans la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement pré-emptif chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux.

Le VGCV est disponible en ville sur liste I, remboursé à 65% par la sécurité sociale.
Les médicaments sur listes I et II sont des médicaments soumis à prescription médicale et qui ne peuvent ainsi être obtenus que sur présentation d'une ordonnance. Dans ce cas, seul un médecin peut prescrire ce médicament.
Le GCV quant à lui est uniquement disponible en hospitalier.

In fine, actuellement, le VGCV comme le GCV ne sont règlementairement pas indiqués dans le traitement néonatal de l'infection congénitale à CMV mais sont utilisés hors AMM.

v. Contre-indications

Les contre-indications sont :

- Hypersensibilité à ces produits ou à l'Aciclovir
- Grossesse et Allaitement
- Neutropénie sévère
- Thrombopénie sévère
- Anémie sévère
- Hommes et femmes en âge de procréer en l'absence de contraception efficace pendant le traitement et les trois mois suivants [47].

vi. Effets indésirables

Un effet indésirable est une réaction nocive et non voulue à un médicament utilisé.
Les effets indésirables sont très fréquents avec :

- Une toxicité hématologique dose dépendante
- Des troubles neuropsychiques
- Des troubles digestifs
- Des réactions allergiques
- Et diverses manifestations comme l'élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de l'uricémie ou encore une alopécie, une phlébite.

Dans la population pédiatrique, les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition de diarrhées, de nausées, d'une neutropénie, d'une leucopénie et d'une anémie.

vii. Interactions médicamenteuses et incompatibilités physico-chimiques

Aucune étude *in vivo* n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses. Le VGCV étant métabolisé en GCV, les interactions médicamenteuses observées avec le GCV sont attendues chez sa prodrogue.

Interactions pharmacocinétiques :

Le probénécide entraîne une diminution de l'élimination rénale du GCV. Ces modifications sont dues à un mécanisme d'interaction impliquant une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale.

Le GCV entraîne une augmentation la concentration plasmatique de didanosine sans effet significatif sur la sienne.

Interactions pharmacodynamiques :

L'imipénème-cilastatine peut provoquer des crises d'épilepsie chez les patients recevant du GCV et de l'imipénème-cilastatine de façon concomitante.

La Zidovudine a pour effet indésirable d'induire une toxicité hématologique cumulative avec le GCV.

Interactions potentielles :

Lorsqu'un patient avec une altération de la fonction rénale reçoit des médicaments entraînant un effet myelosuppresseur et du GCV, la toxicité de ce dernier est augmentée. Cela inclut les analogues nucléosidiques (dont zidovudine, didanosine, stavudine), ainsi que les analogues nucléotidiques (dont ténofovir et adéfovir), les immunosuppresseurs, les agents antinéoplasiques et les agents anti-infectieux (triméthoprime/sulfamide, dapsone, amphotéricine B, flucytosine, pentamidine).

Par conséquent, tous ces médicaments induisant des interactions ne doivent être considérés en association avec le GCV que si les bénéfices attendus dépassent les risques ; s'ils sont administrés ils devront être étroitement surveillés.

viii. Mise en garde et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée :

En raison de la similarité de la structure chimique du GCV et de celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible.

Mutagénicité, tératogénicité, carcinogénicité, fertilité, et contraception :

Dans les études chez l'animal, le GCV s'est révélé mutagène, tératogène, carcinogène, ainsi qu'altérant la fertilité. Il est également possible que ce médicament provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse.

Le VGCV est potentiellement carcinogène et toxique à long terme sur la reproduction.

Une grande prudence semble donc nécessaire quant à leur utilisation au cours des premiers mois de vie, un effet délétère sur le développement ne pouvant être exclu à ce stade des connaissances.

Myélosuppression :

Aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu des PN neutrophiles est inférieur à 500 cellules/µl, ou le nombre des plaquettes inférieur à 25 000/µl, ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl.

Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et le nombre des plaquettes très régulièrement durant le traitement. Si ces derniers sont largement insuffisants, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement.

Insuffisance rénale :

Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée.

Le design des études et les résultats obtenus, malgré une efficacité thérapeutique montrée, sont trop limités pour conclure sur les réels bénéfices et la sécurité d'emploi du VGCV et du GCV en population pédiatrique.

C. LA PRÉVENTION

Deux études ont été menées pour déterminer respectivement la connaissance des professionnels de santé et celle des femmes enceintes sur le CMV en France par S. Guitton, AG. Cordier, C. Vauloup-Fellous, *et al* [48][49].

a) Connaissance du CMV par les professionnels de santé

i. Connaissance des professionnels de santé

Selon un état des lieux de 2012, chez les professionnels de santé :

- Seulement 0,70% des sages-femmes connaissent parfaitement les voies de transmission du virus ;
- 20% des sages-femmes, gynéco obstétriciens, médecins généralistes et biologistes considèrent qu'un traitement curatif *in utero* pour les infections congénitales à CMV est disponible ;
- 33% des sages-femmes ignorent l'existence des recommandations sur le CMV et 74% ne donnent aucune information lors d'une grossesse. Le manque d'informations données est, pour la moitié, dû à des connaissances insuffisantes ;
- 69% des médecins ne donnent pas de renseignements sur le CMV pendant la grossesse.

Selon le HCSP, en France, en 2018, il existe une méconnaissance des professionnels de la périnatalité sur l'infection à CMV et de ses risques : seulement 46% des médecins et 35% des sages-femmes connaissent le CMV de façon incomplète et inhomogène.

ii. Discussion

Les connaissances insuffisantes des professionnels de santé sont responsables d'informations et de messages hétérogènes, anxiogènes pour les patientes. En effet, la multiplication de messages d'alarme et de dépistages inappropriés est susceptible de majorer l'anxiété ou à l'inverse de diminuer la mise en œuvre des mesures de précautions.

L'amélioration de la connaissance des professionnels de santé passe par la formation continue obligatoire. Il a été notifié que les personnes travaillant ou ayant travaillé dans une crèche ont une moins bonne connaissance sur le CMV que les professionnels de santé [48].

Le grand public doit être sensibilisé par la répétition de l'information au cours du temps. Avec une meilleure connaissance, les FE adhéreront avec plus de facilité aux mesures d'hygiène permettant de diminuer le nombre d'infections maternelles à CMV. Les professionnels de santé au contact de ces FE jouent un rôle majeur de prévention.

Ni dans cette étude, ni dans aucune autre, la connaissance du pharmacien officinal n'est abordée. Cela aurait été intéressant de la connaître, du fait de la proximité de cette profession avec les FE durant leur grossesse. Aucune formation à la faculté ne leur est dispensée en filière officine, les laissant impuissants et sans connaissance, ni information à apporter aux patientes demandeuses pouvant se présenter au comptoir de la pharmacie.

b) Connaissance du CMV par les femmes enceintes

i. Connaissances des femmes enceintes

Les résultats ont révélé que chez les FE la connaissance du virus est systématiquement associée à la politique d'information de l'hôpital, de l'ethnie, du niveau d'étude, de la profession et de la parité.
Les femmes travaillant dans une crèche, soit les femmes les plus exposées, n'ont pas une meilleure connaissance de l'infection que les autres. Cependant, l'âge des patientes et l'âge gestationnel semblent être associés à une meilleure connaissance.

Parmi celles qui connaissent le virus, l'hôpital est la plus importante source d'information, suivi de l'école (21%), des médias (13%) et des familles (10%). 65% d'entre elles connaissent les mesures d'hygiène contre le CMV avec quelques fois des confusions avec d'autres virus.

ii. Discussion

Dans cette étude [49], 60% des FE ont déjà entendu parler du CMV dans un hôpital qui suit une politique d'information contre 34% des participantes dans un hôpital sans politique

d'information. Mais l'écart entre les femmes ayant entendu parler du CMV, et celles qui savent véritablement de quoi il s'agit est réel. En effet, sur 60 % qui ont déjà entendu parler du CMV, seulement 34 % ont su répondre aux questions correctement.

Les résultats de cette étude diffèrent avec l'avis du HCSP dont les chiffres sont bien moins bons. En effet, que ce soit en France ou en Europe, selon cet avis, seules 15 à 40% des femmes ont entendu parler du CMV par les professionnels de santé ou par les médias [1].

La connaissance du CMV par les femmes enceintes se place au dernier rang de la connaissance des maladies congénitales et contraste avec le bon niveau de connaissance d'autres maladies infectieuses telles que la toxoplasmose, la rubéole ou la listériose, pourtant moins fréquentes.

La différence d'informations en matière de santé, de politique de santé publique au sein des hôpitaux et d'accès aux soins ne cesse d'accroître l'écart entre les femmes enceintes qui connaissent le CMV et les autres.

c) Recommandation d'un dépistage systématique des femmes enceintes ou des nouveau-nés en France ?

Le HCSP a pris en considération, les éléments suivants : l'histoire naturelle de la maladie et l'épidémiologie française ; les mesures de prévention ; les connaissances et pratiques des femmes, des professionnels de santé, des étudiants ; la nature et la performance des outils diagnostiques ; les possibilités thérapeutiques ; l'acceptabilité des interventions et l'éthique avec trois principes qui sont :

- le principe d'autonomie : choix éclairé qui repose sur une information complète et une organisation permettant le temps de la réflexion et l'accès à une information de qualité ;
- le principe de bienfaisance : proposition d'une réponse aux femmes dépistées positives. En l'absence de traitement, l'Interruption Médicalisée de Grossesse (IMG) est la seule réponse pour les cas supposés graves tout en considérant l'incertitude pronostique sur l'existence de séquelles ;

- le principe de non-malfaisance, le dépistage entraîne une anxiété ne pouvant se résoudre que par l'annonce d'une absence de pathologies. De plus, le risque de révélation d'une infection à CMV pendant une grossesse, sans information supplémentaire, pourrait conduire à une demande excessive d'IMG étant donnée l'incertitude pronostique.

L'analyse des recommandations internationales a aussi été prise en compte n'apportant pas d'argument supplémentaire par rapport à la France. Concernant le dépistage du CMV, aucun programme étranger ne recommande le dépistage systématique pendant la grossesse, ni le dépistage néonatal.

En France, le dépistage sérologique systématique de l'infection à CMV chez la FE ou ayant un désir d'enfant n'est donc pas justifié.

On recommandera un dépistage en cas :

- de suspicion ou de diagnostic d'infection maternelle à CMV
- de signe échographique anténatal évocateur d'une infection à CMV
- de point d'appel clinique chez le NN
- de patiente traitée par immunosuppresseurs pendant la grossesse ayant une sérologie CMV avec IgG positive (risque de réactivation).

d) Prévention de l'infection à CMV

i. Conseils d'hygiène

La prévention de l'infection à CMV chez les FE consiste à éviter les contacts avec la salive, les larmes et les urines des sujets infectés. Ces conseils d'hygiène visent toutes les FE séropositives et séronégatives.

La proximité avec des enfants en bas âge, facteur de risque le plus important pour une infection materno-fœtale à CMV, associée à l'absence de traitement efficace et de vaccination disponible, donnent une orientation sur les efforts de prévention à effectuer. Il a été constaté que 44 à 100% des enfants d'un à deux ans excrètent du virus dans les urines et les larmes.

Selon l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANAES 2004), les précautions d'hygiène à mettre en œuvre pour éviter la survenue d'une infection à CMV chez la FE ou ayant un projet de grossesse sont :

- Éviter le contact avec la salive, les larmes, les urines des jeunes enfants ayant moins de trois ans ;
- Bien se laver les mains au savon et à l'eau tiède
    - Après chaque change
    - Après le bain et le repas des enfants
    - Après avoir mouché ou essuyé la bouche des enfants
    - Après avoir manipulé les jouets ;
- Ne pas partager les tasses, couverts, tétine, brosses à dent, nourriture, serviettes et gants de toilettes ;
- Ne pas embrasser les enfants ayant moins de trois ans sur la bouche et sur les joues ;
- Pour les personnes travaillant en contact avec les enfants ayant moins de trois ans, utiliser une solution hydro-alcoolique après contact avec un liquide biologique.

Ces mesures sont à appliquer aussi au conjoint, dont la PI pourrait secondairement se transmettre à la mère porteuse de l'enfant.

De plus, un autre mode de transmission du CMV par voie sexuelle constitue un risque important de séroconversion maternelle en cas de grossesse chez une mère séronégative dont le conjoint est atteint. L'utilisation de préservatif est donc recommandée.

Ces mesures sont récapitulées dans la ***Figure 29*** et ont été rappelées en 2018, par le HCSP, après 14 ans sans changement depuis 2004.

Où peut-on rencontrer le CMV ?	Ne pas faire	Faire
Salive	Embrasser un bébé ou un enfant sur la bouche. Gouter dans l'assiette du bébé Partager l'assiette, la bouteille ou un aliment (gâteau...) Finir le plat du bébé. Sucer la tétine du bébé ou gouter au biberon	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front, ou les cheveux. Ou faire un câlin. Avoir des assiettes, des verres et des couverts individuels. Tester la température du repas avec le dos de la main. Gouter le plat avec une autre cuillère. Avoir une brosse à dent individuelle.
Larmes	Embrasser un bébé ou un enfant qui pleure sur les joues	Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin.
Sécrétions naso-pharyngées	Aspirer le nez d'un bébé enrhumé sans précautions Embrasser un bébé très enrhumé sur les joues	Aspirer les secrétions du bébé avec précautions (et en cas d'utilisation d'un mouche-bébé, le nettoyer immédiatement en suivant la notice) Ou utiliser des mouchoirs en papier et les jeter immédiatement après usage. Se laver les mains 15 à 20 secondes tout de suite après avoir mouché un enfant ou un bébé, et si ce n'est pas possible, nettoyer les mains et utiliser du gel hydro-alcoolique Le prendre dans ses bras. L'embrasser sur le front ou sur les cheveux. Ou lui faire un câlin

Urines	Toucher un pyjama mouillé avec les mains. Prendre un bain avec le bébé (qui risque d'uriner)	Jeter les couches mouillées immédiatement. Se laver les mains 15 à 20 secondes après les changes ou après avoir touché un vêtement mouillé. et si ce n'est pas possible, utiliser du gel hydro-alcoolique Avoir ses propres affaires de toilette.
Sécrétions génitales	Toutes ces précautions concernent aussi le futur père	Utiliser un préservatif si changement de partenaires ou si suspicion d'infection à CMV chez le conjoint.
La survie du virus sur les jouets, les vêtements mouillés ou les aliments secs (biscuits…) peut être de 6 h Se laver les mains après avoir touché ou rangé les jouets. Lavez les jouets régulièrement et en particulier dès qu'un enfant est malade. 		

Figure 29 Mesures d'hygiène pour se protéger du CMV d'après [1]

Le Groupe de Recherche sur les Infections pendant la Grossesse (GRIG) a publié une affiche de prévention pour le grand public (**Figure *30***).

Figure 30 Affiche prévention d'après [50]

Bien que ces conseils soient pertinents, ils ne sont qu'insuffisamment diffusés. L'application des règles d'hygiène proposées est difficile, surtout pour ce qui concerne le contact avec la salive ou les larmes ; 93% des FE ne respectent pas au moins une règle pendant la grossesse. Cependant, l'efficacité de ces mesures est établie, avec une incidence des PI divisée par deux, lorsqu'elles sont appliquées de façon répétée au cours de la grossesse.

Même si certaines mesures peuvent paraitre difficiles à mettre en œuvre ou faire craindre une fragilisation du lien mère-enfant, elles devraient être généralisées à tout l'entourage des FE, les familles et les conjoints.

ii. Les recommandations officielles relatives à la prévention du CMV chez la femme enceinte et le nouveau-né

D'après l'Avis publié en 2018 du HCSP [1] :

« Étant donné que :

- les mesures d'hygiène (éviter le contact avec la salive, les urines...) sont indispensables pour prévenir l'infection, elles sont recommandées pour toutes les femmes séropositives au CMV ou non (et leurs conjoints) ;
- en cas de transmission materno-fœtale, la fréquence, le risque et la gravité des séquelles sont identiques après primo-infection (mère séronégative en début de grossesse) ou infection secondaire (réinfection ou réactivation, mère séropositive en début de grossesse) ;
- actuellement, aucun traitement n'est disponible ni en prénatal, ni chez le nouveau-né asymptomatique ;
- la plupart des nouveau-nés infectés asymptomatiques à la naissance ne développeront pas de handicap, seuls 10% pourront développer une surdité jusqu'à l'âge de cinq ans.

Le HCSP recommande :

- de diffuser largement les informations sur ces mesures d'hygiène par tous les canaux (professionnels de santé, campagnes de communication) ;
- de ne pas dépister l'infection à CMV, ni chez la femme enceinte ni chez le nouveau-né ;

- de renforcer le repérage de ces infections chez la femme enceinte et le nouveau-né, et en particulier en cas de test douteux d'une seule oreille lors du dépistage néonatal systématique de la surdité. »

D. CAS PRATIQUE EN OFFICINE

Une patiente se présente à l'officine et veut être dépistée pour le CMV, comment la conseiller ?

Tout d'abord, un questionnement est nécessaire afin de savoir :

- si cette patiente a déjà entendu parler du CMV : « Avez-vous déjà entendu parler du CMV ? »
- quelles sont ses connaissances : « Que savez-vous sur ce virus ? »
- les raisons de la demande : « Pourquoi pensez-vous avoir besoin d'être dépisté ? ».

Le dépistage avant ou pendant la grossesse ne lui apportera aucune information utile.
Elle devra appliquer les mesures de prévention quels que soient les résultats de la sérologie :

- si elle est séronégative pour éviter une primo-infection,
- si elle est déjà séropositive pour éviter une réinfection.

Les résultats sérologiques ne permettront pas de garantir l'absence de risque pour elle et son bébé, et aucun test n'est capable de distinguer une infection grave d'une infection sans conséquence.

Pour rester rassurant, l'informer que si elle est séropositive pour le CMV, la transmission au fœtus n'est pas systématique ; si ce dernier est malheureusement infecté, il n'a que de faibles risques d'être symptomatique à la naissance.

Les mesures d'hygiène seront le conseil essentiel à prodiguer ainsi que lui proposer d'en parler avec son obstétricien ou avec sa sage-femme.

Pour améliorer la connaissance des FE sur les mesures d'hygiène pendant la grossesse, une plaquette d'information peut être mise à leur disposition lors de leur passage à la pharmacie.

E. PERSPECTIVE : VACCINATION ?

Le vaccin contre le CMV a été défini comme une priorité par le US Institute of Medecine en 2000, et par les recommandations internationales de 2017 du The Lancet Infectious Diseases.

a) Mise en place de stratégies vaccinales

Les stratégies vaccinales doivent être adaptées à chaque population.

Pour les FE, le but serait de prévenir les PI, les réinfections ou la transmission au fœtus par une protection durable, humorale et cellulaire avec une immunité mémoire. On chercherait aussi un renforcement de l'immunité chez les femmes séropositives pour éviter les réinfections ou réactivations. Le ciblage des catégories de femmes reste source de questions pour des raisons économiques et d'utilité : pour toutes les jeunes femmes, les plus exposées ou/et les adolescentes. La vaccination des enfants permettrait de protéger les femmes indirectement.

Pour les patients greffés, le but serait de prévenir la réplication et la maladie à CMV par la mise en place d'une puissante activité cellulaire puis humorale. Dans ce cas-là, une protection puissante et transitoire (pendant la période d'immunosuppression thérapeutique la plus interne) peut suffire mais le ciblage reste aussi compliqué avec le choix du couple donneur/receveur.

Pour les patients séropositifs pour le VIH en phase de restauration immune, le but serait une protection prolongée ou un boost temporaire de l'immunité cellulaire [51].

b) *L'ère des vaccins anti-CMV*

L'ère des vaccins anti-CMV a débuté dans les années 1970, peu après que l'implication du virus dans les transmissions *in utero* et chez les receveurs de greffes soit devenue évidente.

Aucun vaccin n'est encore disponible, mais différentes approches pour obtenir une réponse humorale et cellulaire efficace sont à l'étude :

- des vaccins vivants atténués développés à partir des souches de référence AD169, Toledo et Towne ;
- des vaccins sous-unitaires recombinants avec des protéines telles que la gB, cible majeure des anticorps neutralisants ;
- des vecteurs plasmidiques codant la gB et/ou la pp65 ;
- et plus récemment des vaccins recombinants atténués intégrant en plus des protéines antigéniques majeures, le complexe pentamérique gH/gL/pUL128/pUL130/pUL131.

Ainsi, les vaccins candidats contre le CMV ne manquent pas. Dans l'avenir, probablement seul un vaccin permettra de prévenir efficacement les infections materno-fœtales à CMV.

F. INTERRUPTION MEDICALISÉE DE GROSSESSE

Selon le site officiel de l'administration française, la loi en France autorise l'IMG dans des circonstances bien précises :

- si la grossesse met gravement en danger la santé de la FE
- si l'enfant à naître est atteint d'une affection particulièrement grave et incurable.

Lorsque le diagnostic d'infection fœtale est suspecté, une ponction de liquide amniotique est indiquée. La PCR CMV positive dans le liquide amniotique signe la présence du virus mais ne garantit pas la présence de séquelles pour le NN. Cette recherche par examen invasif est responsable de pertes fœtales de 0,1 à 0,5% [52].

Chaque dossier est étudié au cas par cas en réunion multidisciplinaire. Selon les résultats de l'échographie, de l'IRM fœtale, de la ponction amniotique, une IMG peut être proposée aux parents.

CONCLUSION

Les conséquences d'une infection congénitale à CMV peuvent être graves et une prévention bien qu'imparfaite est possible.

Les femmes enceintes n'ont pas une connaissance suffisante du CMV et de ses risques, ce qui ne leur permet pas d'avoir un comportement adapté pour réduire le nombre d'infections. Le processus d'information sur le CMV est encore insuffisant malgré les recommandations actuelles. L'efficacité des mesures d'hygiène pour limiter les infections est montrée lorsque les professionnels de santé sont engagés dans une importante sensibilisation du public.

Au-delà de la prévention, il est important d'améliorer la prise en charge des cas d'infections congénitales à CMV par la détermination de marqueurs pronostic fiables de l'infection fœtale et en proposant un traitement efficace capable de prévenir la transmission materno-fœtale et de limiter les séquelles chez les enfants atteints.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Cellules en œil de hibou infectées par le CMV avec halo clair intranucléaire dû aux inclusions virales et présence d'inclusions intracytoplasmiques *d'après [3]* 9

Figure 2 Aspect du virion en microscopie électronique *d'après [4]*..... 10

Figure 3 Structure du virion CMV humain *d'après [5]* 11

Figure 4 La dissémination sanguine du CMV *d'après [12]*..... 13

Figure 5 Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et prévalence de l'infection congénitale à CMV (cercles) *d'après [16]*..... 19

Figure 6 Transmission materno-fœtale de l'infection à CMV *d'après [18]* 20

Figure 7 Diagramme de l'interface placenta (fœtal)/decidua (maternel) vers la fin du premier trimestre. 21

Figure 8 Cellules infectées par le CMV marquées en marron dans le tissu amniotique (à gauche) et chorion (à droite) *d'après [20]* 22

Figure 9 Cinétique des IgG et des IgM *d'après [21]* 23

Figure 10 Algorithme d'interprétation de la sérologie de CMV humain pendant la grossesse *d'après [22]*..... 24

Figure 11 Élaboration d'une carte de Guthrie d'un NN..... 28

Figure 12 Développement et détachement de la vésicule auditive *d'après [27]*..... 32

Figure 13 Développement du labyrinthe membraneux *d'après [28]* 33

Figure 14 Labyrinthe membraneux (d'après Krieg)..... 34

Figure 15 Coupe de l'oreille interne *d'après [30]*..... 35

Figure 16 Surface organe de Corti au microscope électronique à balayage avec une rangée supérieure de CCI et trois rangées inferieures de CCE *d'après [31]*..... 36

Figure 17 Cellule Ciliée Interne *d'après [33]* 37

Figure 18 Schématisation de l'atteinte de l'oreille interne par le CMV et la dérégulation progressive du K^+ *d'après [34]*..... 39

Figure 19 Niveaux sonores et différents degrés de surdité *d'après [35]*..... 40

Figure 20 Surdités de perception profondes à la naissance..... 41

Figure 21 Le développement psychomoteur de l'enfant *d'après [38]*..... 46

Figure 22 Stratégie thérapeutique devant une surdité de l'enfant *d'après [35]* 47

Figure 23 Enfant portant une prothèse auditive..... 48

Figure 24 Système d'implant cochléaire *d'après [39]*..... 49

Figure 25 Nombre d'implants cochléaires lié au CMV par rapport au nombre de poses total chez les enfants sur le CHU de Bordeaux entre juin 2016 et 2018 ..... *52*
Figure 26 Formule développée du Ganciclovir *56*
Figure 27 Formule développée du Valganciclovir *56*
Figure 28 Formule développée de la desoxyguanosine *56*
Figure 29 Mesures d'hygiène pour se protéger du CMV *d'après [1]* *68*
Figure 30 Affiche prévention *d'après [50]*..... *69*

BIBLIOGRAPHIE

[1] Haut Conseil de Santé Public. AVIS relatif à la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et le nouveau né. mai 2018.

[2] C. Vauloup-Fellous, L. Grangeot-Keros, et F. Rozenberg. Cytomégalovirus et grossesse. vol. 13, n° 3, p. 14, 2009.

[3] M. Ho. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med. Microbiol, Immunol. (Berl.)*, vol. 197, n° 2, pp. 65-73, juin 2008.

[4] BM. Imbert-Marcille. Histoire naturelle des infections à cytomégalovirus. *Médecine Thérapeutique*, vol. 7, n° 8, pp. 577-84, nov. 2001.

[5] MJ. Reddehase et N. Lemmermann, Éd., *Cytomegaloviruses: from molecular pathogenesis to intervention*. Wymondham, Norfolk, UK, Caister Academic Press, 2013.

[6] V. Descamps. Infection par le cytomégalovirus. *Dermatologie infectieuse*, Elsevier, 2014, p. 27-28.

[7] T. Harwardt, S. Lukas, M. Zenger *et al.* Human Cytomegalovirus Immediate-Early 1 Protein Rewires Upstream STAT3 to Downstream STAT1 Signaling Switching an IL6-Type to an IFNγ-Like Response. *PLoS Pathog.*, vol. 12, n° 7, p. e1005748, juill. 2016.

[8] X. Yu, P. Trang, S.Shah *et al.* Dissecting human cytomegalovirus gene function and capsid maturation by ribozyme targeting and electron cryomicroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, n° 20, pp. 7103-7108, mai 2005.

[9] TC. Mettenleiter, BG. Klupp, et H. Granzow. Herpesvirus assembly: an update. *Virus Res.*, vol. 143, n° 2, pp. 222-234, août 2009.

[10] PA. Billat. Relations exposition-effets et pharmacogénétique du ganciclovir chez le patient transplanté. Thèse de Pharmacie, Soutenue à Limoges, 2015.

[11] A. Grefte, N. Blom, M. van der Giessen *et al*. Ultrastructural analysis of circulating cytomegalic cells in patients with active cytomegalovirus infection: evidence for virus production and endothelial origin. *J. Infect. Dis.*, vol. 168, n° 5, pp. 1110-1118, nov. 1993.

[12] S. Alain. CMV : résistance et nouveaux antiviraux. Limoges, janv. 2016.

[13] C. Sweet. The pathogenicity of cytomegalovirus. *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 23, n° 4, pp. 457-482, juill. 1999.

[14] M. Archambaud, D. Clavé, et J. Grosjean. Cytomégalovirus. *Bactériologie et virologie pratique*. Bruxelles, De Boeck, pp. 213-235, 2011.

[15] S. Alain et MC. Mazeron. Cytomégalovirus (CMV). *Remic*, pp. 611-615, 2015.

[16] S. Alain et A. Billette de Villemeur. Prévention infections materno-fœtales : les nouveaux paradigmes: Cytomégalovirus. Quelles recommandations ?. présenté à Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse, déc. 2018.

[17] C. Bertholom. Cytomégalovirus et grossesse : conséquence et prise en charge. *Option/Bio*, vol. 26, n° 525, p. 13-14, avr. 2015.

[18] Institut National de la Recherche Scientifique. L'infection à cytomégalovirus : où en est-on ?. [En ligne]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%2028. [Consulté le: 13-avr-2019].

[19] S. Fisher, O. Genbacev, E. Maidji, *et al*. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J. Virol.*, vol. 74, n° 15, pp. 6808-6820, août 2000.

[20] M. Uenaka, M. Morizane, K. Tanimura *et al.* Histopathological analysis of placentas with congenital cytomegalovirus infection. *Placenta*, vol. 75, pp. 62-67, janv. 2019.

[21] H. Tzu-Chi. Cytomegalovirus-related Guillain-Barre syndrome. présenté à Neurology combined meeting, déc. 2016.

[22] M. Leruez-Ville et Y. Ville. Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge. *Presse Médicale*, vol. 43, n° 6, pp. 683-690, juin 2014.

[23] V. Avettand-Fenoel, JF. Magny, Y. Ville, *et al*. Virological tools for the diagnosis, the prognosis and the surveillance of congenital cytomegalovirus infections. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 20, n° 2, pp. 204-208, févr. 2013.

[24] Haute Autorité de Santé. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus. nov. 2015.

[25] Haute Autorité de Santé. Evaluation du dépistage néonatal systématique de la surdité permanente bilatérale. janv. 2007.

[26] Agence Nationale de Sécurité du Médicament. PUT ATU nominative MK-8228 (Letermovir). janv. 2018.

[27] Université Paris V. Embryologie Humaine Le site , Developpement des organes des sens. [En ligne]. Disponible sur: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh16/OrganCh16D1000.htm. [Consulté le: 21-mai-2019].

[28] Université Paris V. Embryologie humain Le site , Developpement des organes de sens. [En ligne]. Disponible sur: http://cvirtuel.cochin.univ-paris5.fr/embryologie/Organ/OrganCours/OrganCh16/OrganCh16D2100.htm. [Consulté le: 07-juin-2019].

[29] M. Laurentjoye, B. Ella, et P. Caix. Les organes des sens. *Anatomie tête et cou*, Bordeaux, Bergeret, 2011, p. 136.

[30] Neurophysiologie de l'audition : oreille interne. [En ligne]. Disponible sur: http://www.vetopsy.fr/sens/audition/oreille-interne.php. [Consulté le: 21-mai-2019].

[31] Oreille interne, cochlée, vestibule | Cochlea. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cochlea.eu/oreille-generalites/oreille-interne. [Consulté le: 21-mai-2019].

[32] R. Pujol et R. Nouvian. Cellules cilliées internes : généralités. *Voyage au centre de l'audition*, sept. 2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cochlea.eu/cellules-ciliees.

[33] JF. Vibert Saint Antoine. L'audition. Faculté de Medecine P&M Curie, site Saint-Antoine. mars. 2007.

[34] N. Teissier, S. Bernard, S. Quesnel *et al*. Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.*, vol. 133, nº 6, pp. 413-418, déc. 2016.

[35] G. Lina-Granade et E. Truy. Stratégie diagnostique et thérapeutique devant une surdité de l'enfant. *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 30, nº 5-6, pp. 228-248, nov. 2017.

[36] M. Mondain, C. Blanchet, F. Venail, *et al*. Classification et traitement des surdités de l'enfant. *EMC - Oto-Rhino-Laryngol.*, vol. 2, nº 3, pp. 301-319, août 2005.

[37] P. Dulguerov et M. Remacle. *Précis d'audiophonologie et de déglutition. Tome II.* Marseille, Solal, 2009.

[38] Bureau International d'Audiophonologie. Recommandation 24/1 : développement du langage chez l'enfant de 0 à 3 ans. [En ligne]. Disponible sur: https://www.biap.org/fr/bureau-international-d-audiophonologie. [Consulté le: 09-juin-2019].

[39] Fondation Adolphe de Rothschild. Prise en charge des troubles de l'audition. [En ligne]. Disponible sur: http://www.fo-rothschild.fr/soins/orl/informations-medicales/prise-en-charge-des-troubles-de-l-audition.html. [Consulté le: 09-juin-2019].

[40] A. Mudry. Implant cochléaire. *L'oreille : ses maladies et ses traitements*, août 2015.[En ligne]. Disponible sur: https://www.oreillemudry.ch/structure-d'un-appareil-auditif/ [Consulté le: 09-juin-2019].

[41] G. Nigro, SP. Adler, R. La Torre, *et al*. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, nº 13, pp. 1350-1362, sept. 2005.

[42] MG. Revello, T. Lazzarotto, B. Guerra *et al.* A Randomized Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus. *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, nº 14, pp.

1316-1326, avr. 2014.

[43] DW. Kimberlin, CY. Lin, PJ. Sanchez *et al.* Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J. Pediatr.*, vol. 143, n° 1, pp. 16-25, juill. 2003.

[44] S. Hantz, MC. Mazeron, S. Alain *et al.* Traitement des infections à cytomégalovirus humain (CMV). vol. 15, n° 3, 2009.

[45] Valganciclovir. *Vidal*, 2019. [En ligne]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/rovalcyte_450_mg_cp_pellic-19934.html.

[46] ST. Hamilton, W. van Zuylen, A. Shand *et al.* Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review: Prevention and treatment of congenital CMV. *Rev. Med. Virol.*, vol. 24, n° 6, pp. 420-433, nov. 2014.

[47] Valganciclovir. *Thériaque*, 2019.

[48] AG. Cordier, S. Guitton, C. Vauloup-Fellous *et al*. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *J. Clin. Virol.*, vol. 55, n° 2, pp. 158-163, oct. 2012.

[49] AG. Cordier, S. Guitton, C. Vauloup-Fellous *et al.* Awareness of cytomegalovirus infection among pregnant women in France. *J. Clin. Virol.*, vol. 53, n° 4, pp. 332-337, avr. 2012.

[50] Groupe de Recherche sur les Infection pendant la Grossesse. Prévention du CMV, quelles précautions prendre?. Affiche de prévention. [En ligne]. Disponible sur: https://www.infections-grossesse.com/cytomegalovirus-cmv.

[51] S. Alain. Vaccination CMV. JNI, Nantes, 2018.

[52] Haute Autorité de Santé. Recommandation en santé publique. Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 fœtale. avr. 2017.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les meurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

TITRE en anglais :

CMV INFECTION DURING PREGNANCY : CONGENITAL DEAFNESS AND ROLE OF PREVENTION

RESUMÉ en anglais :

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the first cause of congenital deafness of infectious origin. It is also the most common congenital infection, with, among 800 000 pregnancies each year in France, 3500 newborns infected from a CMV primary infection, reactivation or reinfection in the pregnant women. Sequelae can be serious but also moderate.

Serological screening of pregnant women and screening for neonatal infection are not recommended until now because all women are at risk. There is no validated treatment during pregnancy and no treatment to be proposed for asymptomatic newborns.

In symptomatic newborns with deafness, two antiviral drugs, Valganciclovir and Ganciclovir, can be used with caution in weighing benefit against risk.

For children, deafness secondary to a congenital CMV infection can be total. Correct hearing is essential for the child's linguistic, cognitive and psycho-emotional development, but also for schooling and social integration. The cochlear implant is the most effective tool for auditory rehabilitation.

The main course of action to prevent infection in pregnant women (and thus the risk of viral transmission to the fetus) is based upon prevention during pregnancy with hygiene counseling. This preventive role goes through various health actors, including the pharmacist in this context.

INFECTION À CMV CHEZ LA FEMME ENCEINTE : SURDITÉ CONGÉNITALE ET RÔLE DE LA PRÉVENTION

RESUMÉ en français :

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est la première cause de surdité congénitale d'origine infectieuse. C'est aussi la plus fréquente des infections congénitales, avec, chaque année, sur les 800000 grossesses en France, 3500 nouveau-nés infectés suite à une primo-infection, une réactivation ou une réinfection virale chez la femme enceinte. Les séquelles peuvent être graves ou modérées.

Le dépistage sérologique des femmes enceintes et le dépistage de l'infection néonatale ne sont pas recommandés à ce jour car toutes les femmes (séropositives et séronégatives pour le CMV) sont à risque. Il n'y a pas de traitement validé pendant la grossesse et pas de réel traitement à proposer pour les nouveau-nés asymptomatiques.

Chez les nouveau-nés symptomatiques présentant une surdité, deux antiviraux, le Valganciclovir et le Ganciclovir, peuvent être utilisés avec précaution en pesant le bénéfice par rapport au risque.

Chez l'enfant, la surdité secondaire à une infection congénitale à CMV, peut être totale et donc pénalisante. Une audition correcte est en effet indispensable au développement linguistique, cognitif et psychoaffectif de l'enfant, ainsi qu'à sa scolarité et à son intégration sociale. L'implant cochléaire est l'outil le plus efficace pour la réhabilitation auditive.

La ligne de conduite principale pour éviter l'infection chez la femme enceinte (et donc le risque de transmission du virus au fœtus) repose sur la prévention pendant la grossesse, avec les mesures d'hygiène. Ce rôle préventif passe par différents acteurs de santé dont le pharmacien d'officine dans ce contexte.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS CLÉS : Cytomégalovirus, grossesse, surdité

UFR des Sciences Pharmaceutiques – Université Bordeaux
146 Rue Léo Saignat
33 076 Bordeaux Cedex