

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

CYTOMÉGALOVIRUS (CMV) ET NOUVEAU-NÉ

Suivi des modifications				
N° version	Date de la validation	Rédaction	Relecture	Validation
1	29/01/2019	Dr Patricia GARCIA Dr Anne-Marie MAILLOTTE	Groupe de travail	Conseil scientifique

MENTION RESTRICTIVE : « Ce protocole de soins est proposé à titre indicatif, et ne saurait être opposable au cas où le praticien en charge du patient estimerait qu'une conduite différente serait plus appropriée, dans le cas général ou dans un cas particulier »

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE CMV ET NOUVEAU-NÉ

1. OBJECTIFS

Repérer les nouveau-nés infectés

Bilan à réaliser

Prise en charge thérapeutique et suivi ultérieur

2. POINTS ESSENTIELS

- ☞ Infection fréquente dans la population
- ☞ Pouvant passer inaperçue car symptomatologie peu spécifique
- ☞ Intérêt du repérage néonatal du fait du risque neurosensoriel
- ☞ Bilan complet et suivi indispensable
- ☞ Thérapeutique et perspectives d'avenir

3. ETAT DES LIEUX

a. Epidémiologie :

La prévalence de l'infection congénitale à CMV varie selon les pays et les conditions socio-économiques de 0,3 à 2,5 %.

Dans les pays développés cette incidence concerne 0,3 à 0,6% des naissances [(0,43% (0,2-0,61%) en France, soit 3400 enfants environ)], sachant que 50 à 70% des femmes (45,6% en France métropolitaine) sont immunisées.

Il peut s'agir d'une primo infection (0,5 à 1 % des grossesses) avec un risque de transmission fœtale variable selon le terme : 5-35,5% en péri-conceptionnel, 30-38% aux 1^{er} et 2^{ème} trimestres, 40-72% au 3^{ème} trimestre. Mais il s'agit le plus souvent (50% des cas) d'infections secondaires à type de réinfection (sérotypage différent), ou de réactivation (même sérotypage).

Les facteurs de risque d'infection congénitale à CMV sont : patiente séronégative, bas niveau socio-économique, mère d'un enfant de moins de 3 ans, mère d'un enfant gardé en collectivité, professions exposées, sérologie positive du conjoint.

87% des enfants contaminés sont asymptomatiques (risque de séquelles : 13%)

13% des enfants sont symptomatiques (soit en anténatal soit à la naissance) et le risque de séquelles (majoritairement sensorielles) est alors de 30 à 40%.

Les séquelles graves concernent 40 à 50 enfants chaque année en France, et les séquelles modérées 400 à 450 enfants.

L'infection congénitale CMV est la première cause non héréditaire de surdité. 22% des nouveau-nés infectés par le CMV auront une atteinte auditive qui peut être retardée.

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE CMV ET NOUVEAU-NÉ

b. Différentes présentations

Les fœtus et nouveau-nés infectés par le CMV par voie materno-fœtale peuvent présenter les signes suivants, isolés ou associés les uns aux autres

	<u>Signes et symptômes (en gras gravité plus importante)</u>
<u>Examen clinique néonatal</u>	<ul style="list-style-type: none"> • RCIU • Microcéphalie • Signes neurologiques (hypotonie, convulsions, difficultés à téter) • Pétéchies ou purpura • Rash (hématopoièse intra-dermique) • Ictère • Hépto- et/ou splénomégalie
<u>Biologie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie • Thrombopénie • Leucopénie, neutropénie • Cytolyse hépatique, hyperbilirubinémie • Anomalies du LCR
<u>Neuro imagerie</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperéchogénicité péri-ventriculaire • Anomalies étendues de la substance blanche • Atrophie corticale • Anomalies de la migration neuronale • Hypoplasie cérébelleuse • Microcéphalie • Ventriculomégalie > 15 mm • Kystes temporaux • Vasculopathie lenticulo-striée • Calcifications • Kystes périventriculaires (selon la taille, la localisation et nombre) • Ventriculomégalie <15mm
<u>Audition</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble de la perception uni ou bilatéral, de survenue parfois différée
<u>Anomalies oculaires</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Choriorétinite • Hémorragies rétiniennes • Atrophie optique • Strabisme • Cataracte

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

CMV ET NOUVEAU-NÉ

On définit ainsi différentes formes. *

- **Formes modérées à sévères :**
 - Atteinte **multi viscérale** : thrombocytopénie, hépatomégalie, splénomégalie, RCIU, hépatite
 - Atteinte du **SNC** : microcéphalie, atteintes radiologiques (ventriculomégalie, calcifications, hyperéchogénicité péri ventriculaire, malformations cérébrales corticales comme polymicrogyrie, malformations cérébelleuses), anomalies du LCR ou PCR CMV positive dans le LCR, chorioretinite, surdité
- **Formes bénignes :**
 - 1 ou 2 symptômes bénins et transitoires comme hépatomégalie modérée, thrombopénie ou élévation transitoire des transaminases.
- **Formes totalement asymptomatiques**

**Classification selon le Lancet 2017 (2)*

c. Pronostic :

Le risque de séquelles est identique que l'enfant soit infecté au cours d'une primo-infection maternelle ou d'une réactivation-recontamination.

Le risque de trouble du neurodéveloppement est bien corrélé aux anomalies échographiques et/ou IRM cérébrales. Il est élevé en cas de ventriculomégalie >15mm, d'hyperéchogénicité périventriculaire, d'hydrocéphalie, de microcéphalie <-2DS, d'hypoplasie vermienne, de porencéphalie, de troubles de la giration (risque d'épilepsie) d'anomalie du corps calleux, de lésions de leucomalacie multikystique, de kystes temporaux (risque de surdité).

En cas d'anomalie échographique minime et isolée (ventriculomégalie 10-15mm, adhérences intraventriculaires, calcifications, kyste sous épendymaires de petite taille, kystes des plexus choroïdes, calcifications lenticulostrées, hypersignaux de la SB isolés), le pronostic est difficile à établir en raison de la disparité des études : dans ces cas, le risque de surdité bilatérale profonde est évalué à 10-20% et le risque de trouble neurodéveloppemental à 10%.

Le risque de séquelles est plus important si le nouveau-né est symptomatique à la naissance, s'il présente un RCIU (même isolé ou associé à une pathologie obstétricale), un trouble auditif dès la naissance (même unilatéral), en cas de charge virale sanguine élevée à la naissance (> 10 000 à 12 000 copies/ml*) ou de thrombopénie anténatale. L'apparition d'une surdité est souvent décalée vers 15 mois (enfant symptomatique) et vers 20 mois (enfant asymptomatique).

** l'UI/ml est l'unité de référence mais encore peu utilisée. Les chiffres varient peu selon les 2 unités.*

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE CMV ET NOUVEAU-NÉ

Au total, critères de mauvais pronostic :

- formes symptomatiques surtout en cas d'atteinte neurologique (IRM pathologique ante et post natale)
- charge virale sanguine élevée > 10 000 – 12 000 copies/ml dans les 15 premiers jours de vie
- comorbidités (dont prématurité)

d. Diagnostic biologique

Le diagnostic se fait par PCR sur les urines et/ou la salive, **dans les 2 premières semaines de vie.**

La PCR urinaire nécessite un volume de 300 à 500 µl seulement. On peut adresser au laboratoire des compresses imbibées d'urines, même souillées par des selles. Un seul prélèvement suffit. Il peut être gardé au réfrigérateur avant l'envoi.

La salive doit être prélevée sur milieu de transport virologique (écouvillon Virocult), à distance de l'allaitement (au moins 1 heure) et après 24h de vie. En cas de positivité de la PCR salivaire, il faut réaliser une PCR urinaire.

En cas de positivité de la PCR CMV urinaire, une mesure de la charge virale sanguine est nécessaire. Le prélèvement est fait sur tube EDTA (sang total).

Le diagnostic rétrospectif peut se faire par PCR sur les spots de sang séché sur les cartons de Guthrie.

4. EN PRATIQUE

a. Les circonstances diagnostiques

- En anténatal
 - Chez la mère : syndrome grippal mononucléosique, hépatite, pneumopathie, thrombopénie, séroconversion CMV
 - Chez le fœtus :
 - RCIU harmonieux et précoce
 - Anomalies du SNC (microcéphalie, ventriculomégalie, calcifications péri ventriculaires ou des noyaux gris, images kystiques périventriculaires ou sous épendymaires, agénésie du corps calleux...)
 - Autres : placenta hétérogène épais (calcifications et zones hypoéchogènes), oligoamnios, reins hyperéchogènes, hyperechogénicité des organes digestifs, HSMG, ascite, anasarque

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

CMV ET NOUVEAU-NÉ

- A la naissance :
 - Infection CMV confirmée chez la mère ou séroconversion CMV durant la grossesse
 - Grossesse chez une femme immunodéprimée avec IgG positives
 - PCR CMV anténatale positive sur LA ou PSF
 - Anomalies radiologiques fœtales évocatrices d'infection CMV, sans autre cause retrouvée
 - RCIU, surtout si harmonieux (PC) et précoce (3e percentile)
 - Microcéphalie, hypotonie, convulsions, troubles de la succion, calcifications intracrâniennes inexpliquées
 - Hépatosplénomégalie, cholestase, cytolysse hépatique inexpliquées
 - Pneumopathie néonatale sans autre étiologie
 - Pétéchies ou thrombopénie non immune néonatales
 - Anémie, neutropénie, atteinte rénale néonatales inexpliquées
 - Chorioretinite évocatrice ou sans autre étiologie retrouvée
 - **Anomalie isolée, même unilatérale, du dépistage auditif néonatal par PEA ou OEA (si 1er dépistage est anormal, refaire le dépistage avant la sortie de maternité. Deux tests successifs anormaux font rechercher le CMV)**

b. Bilan à réaliser après confirmation de l'infection néonatale (PCR urinaire positive)

- Examen clinique (examen neurologique, recherche d'une hépatosplénomégalie, pétéchies) et mesure du PC
- Biologie : NFS plaquettes, transaminases, bilirubine totale et conjuguée, gamma GT, hémostase complète, créatininémie
- PCR sanguine (charge virale) dans les 2 premières semaines de vie
- ETF et IRM cérébrale dans le premier mois de vie
- FO et PEA

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

CMV ET NOUVEAU-NÉ

c. Suivi des enfants infectés : suivi jusqu'à l'âge de 6 ans

- Suivi du développement psychomoteur et courbe du PC. Si possible test de Brunet-Lezine à 12 mois et/ou 24 mois
- Audiométrie à M4, M8, M12 la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans, puis annuelle si stable* jusqu'à 6 ans
- FO à réaliser le 1er mois : si enfant asymptomatique et FO normal pas de suivi nécessaire. Si enfant symptomatique et FO normal surveillance annuelle jusqu'à l'apparition du langage. Si chorioretinite au premier FO, surveillance à M1, M3, M6, M12 puis 2 fois par an
- Bilan vestibulaire clinique et instrumental** possible à partir de 6 mois, si troubles de la station assise ou de la marche

**Les OEA et PEA peuvent être utilisés indifféremment : les PEA sont plus longs à réaliser, les OEA souvent de réalisation plus simple mais résultats perturbés en cas d'otite sérumqueuse*

***Ce bilan peut être réalisé à Marseille (Dr Anne Farinetti et Pr Stéphane Roman, Service ORL pédiatrique Timone-enfants, Pr Triglia) et prochainement au CHU de Nice (Dr Ana Giordano service d'ORL pédiatrique. Hôpitaux pédiatriques CHU- Lenvai)*

d. Place du traitement

- Par Ganciclovir ou Valganciclovir sans AMM dans cette indication
- Cymévan® (Ganciclovir) : forme IV en flacons de 500 mg (lyophilisat) : posologie de 6 à 7,5 mg/kg/H12 en perfusion d'une heure. A réserver en cas de contre-indication à la forme orale ou en cas de risque de malabsorption.
- Rovalcyte® (Valganciclovir) : forme orale en suspension 50 mg/ml ; posologie de 15-16 mg/kg/H12.
- Effets indésirables
 1. A court terme toxicité hématologique (neutropénie et thrombopénie)
 2. A long terme : dans le modèle animal, le Ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles.
- Indications
 - Certaines : formes modérées à sévères
 - A discuter : RCIU isolé, atteintes peu sévères du SNC à l'IRM, prématurité. Dans ces situations le niveau de la CV peut orienter la décision (seuil au-delà de 12 000 copies/ml). Cependant, la littérature n'est pas claire sur la valeur prédictive de la charge virale sanguine à la naissance pour le développement d'un déficit auditif chez un enfant asymptomatique. Dans certaines situations, utilité de prendre avis auprès d'un référent. Dans tous les cas information auprès des parents systématique et détaillée.

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE CMV ET NOUVEAU-NÉ

- Quand ?
 - Avant le premier mois de vie
- Quelle durée ?
 - 6 mois pour les formes sévères. Pour les autres indications, la durée est à discuter et peut varier de 6 semaines à 3 mois selon les protocoles, en l'absence de consensus.
- Surveillance :
 - NFS plaquettes hebdomadaire les 6 premières semaines puis contrôle à 8 semaines puis mensuel ; risque de neutropénie : si $< 500/mm^3$ suspendre le traitement
 - Dosage des transaminases mensuel tout le long du traitement

Après la mise en route d'un traitement par Cymevan® ou Rovalcyte®, un contrôle de la CV sanguine (15 jours après le début du traitement), permet d'évaluer l'efficacité thérapeutique (diminution de la CV).

En cas de non réponse thérapeutique (valeur de CV identique ou augmentée), il est intéressant de réaliser un dosage du taux résiduel afin d'adapter la posologie et/ou d'évoquer une éventuelle résistance (très rare).

Un contrôle de la CV sanguine en fin de traitement est également recommandé.

e. Perspectives d'avenir :

- Traitement en cas de surdité apparue après 1 mois de vie (plusieurs essais en cours)
- Indications et durée du traitement à affiner en fonction des différentes formes cliniques
- Meilleures connaissances des effets du traitement à long terme

PROTOCOLE PÉDIATRIQUE

CMV ET NOUVEAU-NÉ

5. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

- Rapport du Haut Conseil de la Santé Publique : Prévention de l'infection à Cytomégalo­virus chez la femme enceinte et le nouveau-né Décembre 2018
- Contribution of targeted saliva screening for congenital CMV-related hearing loss in newborns who fail hearing screening . Ari-Even Roth D., et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2017;102 (6):F519-24
- Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate : consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. Rawlinson W D., et al. Lancet Infect Dis 2017;; 17(6): e177-88
- Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? Lim Y, Lyall H. J Infect 2017;suppl 1 :S89-94
- Congenital Cytomegalovirus : A European expert consensus statement on diagnosis and management; Luck Suzann et al. Pediatric Infect Dis J 2017;36 (12): 1205-13.
- Diagnosis and management of infants with congenital CMV infection. Paediatric child health 2017;; 22(2) : 72-4.
- Should Infants Who Fail Their Newborn Hearing Screen Undergo Cytomegalovirus Testing ? Park A., Shoup A. **Laryngoscope**. 2018;128(2):295-296.
- Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Capretti MG et al. J Clin Virol. 2017;97:59-63
- Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Nishida K., et al. Brain Dev 2016 ;38() : 209-16
- Conséquences audio vestibulaires de l'infection congénitale à cytomégalo­virus
Teissier N., et al. Annales françaises d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale 2016; 133 :() 377-82
- Valganciclovir for symptomatic congenital Cytomegalovirus Disease. Kimberlin DW et al. N Engl J Med. 2015 ;372 :2463
- Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalo­virus. HAS novembre 2015
- Fetal brain magnetic resonance imaging findings in congenital cytomegalovirus infection with postnatal imaging correlation. Lauren W. et al, Semin Ultrasound CT MR. 2015;36(6):476-86
- Treatment of late-onset hearing loss in infants with congenital cytomegalovirus infection
Amir J et al. Clin Pediatr (Phila). 2014 ;53(5):444-8.
- Infection à cytomégalo­virus pendant la grossesse : enjeux et prise en charge
Marianne Leruez-Ville, Yves Ville . Infections et grossesse. Tome 43, juin 2014 (6)
- Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir congenital in treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. Kimberlin DW., et al. J Infect Dis. 2008 ;197(6):836-45

PROCOLE PÉDIATRIQUE CMV ET NOUVEAU-NÉ

Groupe de travail

Rapporteurs :

Dr Patricia GARCIA pédiatre, Médecine néonatale, CHU Conception Marseille

Dr Anne-Marie MAILLOTTE pédiatre, Médecine néonatale, CHU Nice

Participants :

Dr Sonanda BAILLEUX ORL CHU Lenval Nice

Dr Catherine FOURET ophtalmologiste CHU Lenval Nice

Dr Ana GIORDANO ORL CHU Lenval Nice

Dr Meryl HORWITZ pédiatre CHG Monaco

Dr Ali KHALFI pédiatre CHG Antibes

Dr Mathieu MILH pédiatre neurologue CHU Timone Marseille

Dr Philippe MINODIER pédiatre CHU Nord Marseille

Dr Aurélie MORAND pédiatre infectiologue CHU Timone Marseille

Dr Amandine PATY pédiatre CHG Monaco

Dr Olivier PINCEMAILLE pédiatre CHG Grasse

Dr Christine ZANDOTTI virologue CHU Timone Marseille

Membres de droit du conseil scientifique

Pr André BONGAIN (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Farid BOUBRED (et/ou suppléant) pédiatre réanimation néonatale APHM

Pr Florence BRETTELL (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien APHM

Pr Bruno CARBONNE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHPG Monaco

Pr Claude D'ERCOLE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien APHM

Pr Jérôme DELOTTE (et/ou suppléant) gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Sergio ELENI DIT TROLLI (et/ou suppléant) pédiatre réanimation néonatale CHU Nice

Dr Catherine GIRE (et/ou suppléant) pédiatre néonatalogie APHM

Pr François POINSON (et/ou suppléant) pédopsychiatre APHM

Membres consultatifs du conseil scientifique

Dr Caroline ADRADOS gynécologue obstétricien CHU Nice

Dr Julie BLANC gynécologue obstétricien APHM

Dr Michel DUGNAT pédopsychiatre APHM

Dr Isabelle LECLAIR médecin généraliste (Var), représentant des URPSML

Dr Caroline PEYRONEL gynécologue obstétricien CH La Ciotat

Dr Jean-Claude PICAUD pédiatre CH Cannes

Dr Cynthia TRASTOUR, gynécologue obstétricien, CHU Nice

Dr Jean VOISIN médecin généraliste, directeur en retraite du CAMSP d'Avignon