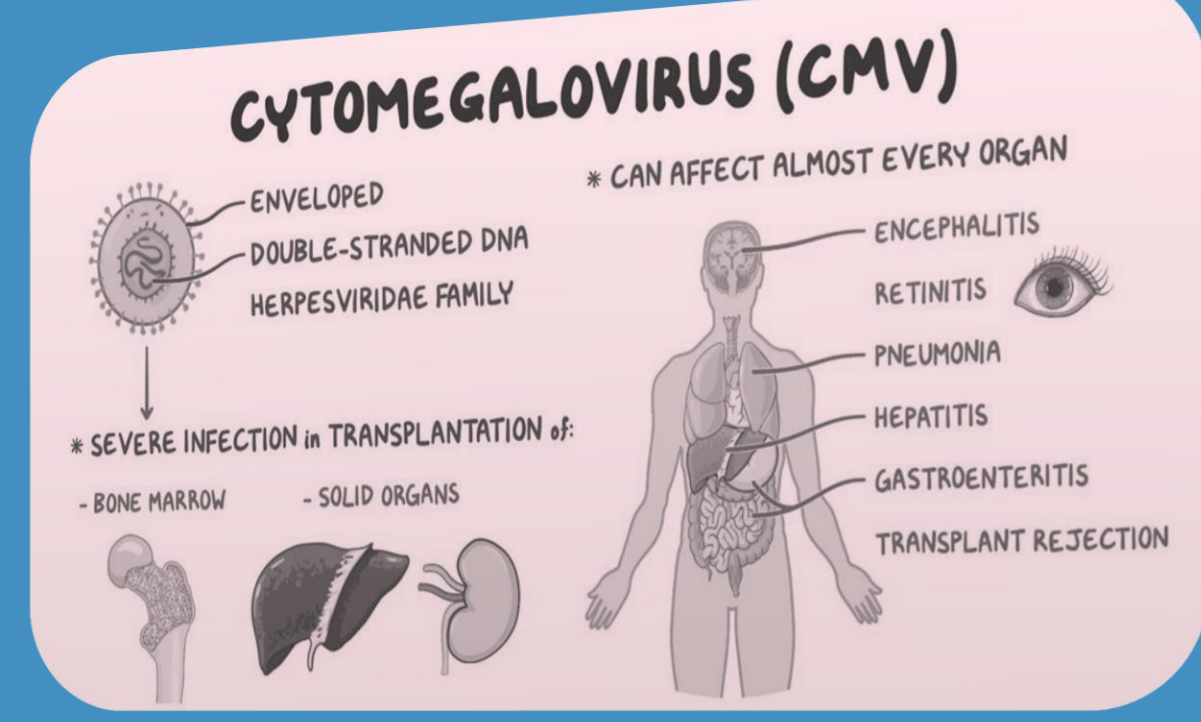


## Infections sévères a CMV chez le nourrisson : Quand faut-il traiter ? (À propos de 3 cas)

H. HAJJI SOUALFI <sup>1</sup>, A. OMARI <sup>1</sup>, S. ABOURAZZAK <sup>1</sup>, W. KOJMANE <sup>1</sup>, S. CHAOUKI <sup>1</sup>, M. HIDA <sup>1</sup>

<sup>1</sup> : Service de pédiatrie, Hôpital Mère enfant, CHU Hassan II – Fès, Maroc



**INTRODUCTION** Chez les nourrissons immunocompétents l'infection a CMV est souvent bénigne et asymptomatique d'évolution spontanément favorable, cependant il existe des tableaux cliniques plus graves, impliquant plusieurs organes. Le traitement des infections sévères repose sur l'utilisation d'antiviraux ciblant l'ADN polymérase du CMV en inhibant la synthèse de l'ADN viral (ganciclovir, foscarnet, cidofovir).

### OBJECTIFS

décrire le profil clinique, biologique et les résultats du traitement antiviral, à travers 3 observations pédiatriques, afin de démontrer l'intérêt du traitement par Ganciclovir des infections sévères a CMV chez des nourrissons immunocompétents.

### MÉTHODOLOGIE

Étude rétrospective au Service de pédiatrie à l'hôpital mère enfant CHU Hassan II à Fès à propos de 3 cas atteints de CMV congénitales. Le diagnostic a été fait par le couple sérologie—PCR CMV.

### Observation 1 : Pneumopathie a CMV

Nourrisson âgé de 18 mois, issu d'une grossesse non suivie menée à terme, accouchement par voie basse, une anamnèse infectieuse positive avec rupture prématurée des membranes et hypotrophie à la naissance, le nourrisson a présenté une détresse respiratoire néonatale, ayant nécessité l'hospitalisation en réanimation et intubation ventilation. Admis en notre service pour prise en charge d'une détresse respiratoire dans un contexte fébrile ; A l'admission, il était conscient, dyspnéique, tachypnéique, avec des signes de lutte respiratoire, et une saturation pulsée à l'oxygène à 85%. Un poids à 6 kg (-5DS) et une taille à 68 cm (-4DS) une protrusion du sternum et une déviation du rachis cervico thoracique. Le bilan infectieux était négatif, l'examen cytobactériologique des crachats ainsi que la PCR multiplex réalisée dans crachats et les sécrétions d'aspiration bronchique était négatifs, le bilan immunitaire était normal, la sérologie CMV était positive IgG (+) IgM (-) avec PCR CMV dans le sang du bébé qui s'est révélé positive (présence d'ADN viral). Notre patient n'a bénéficié de la PCR CMV dans le LBA, la raison pour laquelle cette exploration n'a pas été faite est que l'état du malade ne le permettait pas, en plus de l'indisponibilité du matériel adéquat. une TDM thoracique a été réalisée objectivant un foyer de condensation parenchymateux pulmonaire lobaire supérieur gauche, associé à des micronodules branchés en bilatéral, évoquant une origine infectieuse non spécifique et des Malformations thoraciques faites de pectus carinatum et une scoliose cervico-dorsale, la TDM Cérébrale a objectivé scaphocéphalie. Le patient été ainsi mis sous Ganciclovir à la dose de 6mg/kg/12h par voie intraveineuse pendant une phase d'attaque de trois semaines avec une nette amélioration clinique dès 2e semaine du traitement, puis relais par le Valganciclovir par voie orale pendant 12 semaines. La surveillance biologique sous traitement antiviral a noté une légère thrombopénie à partir de la 1e semaine du traitement corrigée spontanément et sans arrêt du traitement dès le passage à la voie orale. À sa sortie le nourrisson est indépendant de l'oxygène et ne présentait pas de signe de détresse ou gêne respiratoire. Une PCR – CMV dans les urines de contrôle a été réalisée à la fin du traitement revenue négative.

### Observation 2 : atteinte neurologique

Nourrisson âgé de 7 mois, pas de consanguinité, grossesse marquée par la découverte anténatale lors de l'échographie du 3e trimestre d'une dilatation des ventricules latéraux. Accouchement par voie basse avec une hypotrophie à la naissance, Ayant comme ATCD 2 hospitalisations. la première a 17 de vie pour exploration de l'hydrocéphalie congénitale, suite à la survenue de crises convulsives partielles, examen clinique trouvait une microcéphalie avec un périmètre crânien à 30 cm (-5DS), l'échographie transfontanellaire a objectivé une dilatation des ventricules latéraux avec calcifications périventriculaires, une TDM cérébrale qui a montré une microcéphalie avec ventriculomégalie passive associée à des calcifications périventriculaires, thalamiques et vasculaires faisant évoquer en premier des séquelles neurologiques d'une infection virale prénatale, la sérologie CMV revenue positive (IgG) confirmée par une PCR – CMV positive (sang), Le nourrisson a été mis sous Ganciclovir pendant 6 semaines par voie intra veineuse et mis sous traitement antiépileptique (phénobarbital) avec bonne évolution, la 2e hospitalisation à l'âge de 5 mois pour aggravation des crises convulsives partielles, une TDM cérébrale de contrôle a été réalisée objectivant hydrocéphalie tétra ventriculaire majeure sur malformation de Dandy Walker, multiples calcifications périventriculaires thalamiques bilatérales et du tronc cérébral d'allure séquellaire de l'infection neuro méningée, la sérologie CMV montrait des IgM (-) et IgG (+), la PCR – CMV de control dans le sang et dans les urines objectivait une charge virale toujours positive, L'électroencéphalogramme (EEG) a objectivé une hypersyrythmie typique du syndrome de WEST, le nourrisson a été mis sous traitement antiviral, Ganciclovir 6mg/kg/12h par voie intraveineuse pendant 3 semaines puis relais par le Valganciclovir par voie orale pendant 6 mois, une corticothérapie (hydrocortisone) et un traitement antiépileptique ( valproate de sodium, vigabatrine, clobazam), on a noté une nette amélioration clinique, contrôle des crises convulsives et des spasmes. La PCR – CMV de contrôle dans les urines à la fin du traitement antiviral est revenue négative. La surveillance biologique hebdomadaire sous traitement (NFS, fonction rénale, bilan hépatique) n'a pas noté d'effets indésirables.

### Observation 3 : ictère néonatal prolongé

Nourrisson de 43 jours, issu d'un mariage consanguin, admis pour investigation et prise en charge d'un ictère cutanéomuqueux prolongé, évoluant depuis J1 de vie. On ne note pas d'antécédents particuliers (anténataux, familiaux). L'examen clinique à l'admission retrouve : Un ictère d'allure hémolytique (ictère et pâleur, pas de signes de cholestase clinique ; selles normo colorées). Le bilan biologique a objectivé : une anémie normochrome normocytaire, un bilan d'hémolyse positif, transaminases a 2 fois la normale, une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie, bilan infectieux était négatif, le bilan immunitaire était normal, sérologie CMV chez le bébé était positive IgG (+) IgM (+), avec PCR – CMV dans le sang du bébé qui s'est révélée positive (présence d'ADN viral). L'échographie transfontanellaire était sans anomalies. Le traitement a été démarré immédiatement par Ganciclovir (6 mg/kg/12h) par voie intra veineuse pendant 6 semaines, avec nette amélioration clinico-biologique : disparition progressive de l'ictère et normalisation des paramètres biologiques. La surveillance biologique hebdomadaire sous traitement (NFS, fonction rénale, bilan hépatique) n'a pas noté d'effets indésirables. Une PCR – CMV dans les urines de contrôle a été réalisée à la fin du traitement revenue négative.

### DISCUSSION

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) (0,6 à 0,7 % des naissances vivantes) est la plus fréquente des infections virales du nouveau-né. Il s'agit de la première cause des séquelles d'origine virale chez l'enfant. Elle peut donner un tableau d'infection virale congénitale sévère « maladie des inclusions cytomégaliqes » avec un risque de mortalité élevé [1,2]. Les signes sont polymorphes: retard de croissance intra-utérine (RCIU) [1], ce qui concorde avec nos 2e et 3e cas qui présentaient tous les deux un RCIU harmonieux ; et des anomalies cérébrales (lissencéphalie, hypoplasie cérébelleuse, ventriculomégalie, calcifications périventriculaires, retard de myélinisation, micropolygyrie, vascularite des vaisseaux thalamiques et noyaux gris centraux formant l'image classique en candélabre) qui présentent des facteurs prédictifs de pronostic neurologique défavorable. Boppana et al. ont montré que, chez 56 enfants infectés, près de 90 % des enfants présentant des anomalies de la scintigraphie cérébrale avaient au moins un type de séquelles contre 29 % pour ceux sans anomalies d'imagerie [3], dans notre étude 1 cas sur 3 a présenté à la période néonatale une microcéphalie avec ventriculomégalie passive associée à des calcifications périventriculaires, thalamiques et vasculaire évoluant vers une hydrocéphalie tétra ventriculaire majeure sur malformation de Dandy Walker. L'infection congénitale à CMV s'accompagne fréquemment d'une atteinte hépatique parfois sévère. La présentation clinique est extrêmement variable et peut inclure, peu après la naissance, un ictère, une hépatosplénomégalie, un purpura thrombopénique, une anémie hémolytique. L'ictère, parfois associé à une cholestase peut persister des mois. L'hépatomégalie peut persister plus d'un an après le retour à la normale du bilan hépatique [4], notre 1e cas a présenté une atteinte hépatique faite d'un ictère et une anémie hémolytique. L'atteinte pulmonaire représente moins de 1 % des cas. Elle est souvent liée à une contamination pernatel [5]. Une relation statistique entre le CMV et la dysplasie bronchopulmonaire a été recherchée, avec des résultats discordants. Prösch et al. ont réalisé chez 66 prématurés de poids de naissance inférieur à 1500 g des prélèvements trachéaux et urinaires systématiques [6]. Durant le premier mois, ils trouvaient 17 % d'adénovirus et 29 % de CMV dans le groupe DBP, et respectivement 21 et 12 % dans le groupe non-dysplasie bronchopulmonaire (différence non significative). Dans notre deuxième cas clinique, la détresse respiratoire persistante était initialement attribuée à l'hypotrophie et la malformation thoracique. La relation de cause à effet entre le CMV et le tableau respiratoire présenté par notre patient peut être discutée. Toutefois, l'amélioration rapide des symptômes respiratoires après quelques jours de traitement par Ganciclovir conforte cette hypothèse. Les tests de dépistage du CMV au moyen de cultures virales rapides (sensibilité de plus de 92 %, spécificité de 100 %) ou d'analyses par amplification en chaîne par polymérase qualitatives ou quantitatives (PCR ; sensibilité de plus de 95 %, spécificité de plus de 98 %) de l'antigène pp65 et de l'ADN CMV, dans le sang, les l'urine (méthode préférable ; un prélèvement dans un sac collecteur convient) ou dans la salive. La sérologie virale présente un intérêt notamment chez le nourrisson [7].

Depuis la commercialisation du ganciclovir, du foscarnet et du cidofovir, le développement de nouvelles molécules a été freiné par la chute de l'incidence de la maladie à CMV chez les patients infectés par le VIH, et l'arsenal thérapeutique anti-CMV reste limité aux inhibiteurs d'ADN polymérase virale, sans effet sur les virus latents [8] Le ganciclovir intraveineux (6 mg/kg deux fois par jour) et le valganciclovir oral (ganciclovir pro drug) sont les deux médicaments les plus fréquemment utilisés. Le valganciclovir est rapidement métabolisé en ganciclovir après administration orale. A la dose de 16 mg/kg deux fois par jour, la concentration plasmatique de valganciclovir est équivalente à celle obtenue pour le ganciclovir à la dose de 6 mg/kg par voie intraveineuse [9]. Outre les infections congénitales, le traitement est également possible en cas d'atteinte focale sévère (thrombopénie, neutropénie ou anémie sévère, pneumopathie, colite) pour baisser la virémie. L'objectif du traitement dans notre étude consistait à baisser la virémie et contrôler la symptomatologie, Une charge virale élevée est incriminée dans un pronostic neurosensoriel sévère [10]. Ces deux composés sont éliminés par voie rénale et leur principal effet indésirable est leur toxicité hématologique, neurologique et rénale, d'où l'intérêt d'une surveillance régulière de la numération de la formule sanguine, de la fonction rénale et de l'état neurologique [9]. Dans notre étude une thrombopénie transitoire d'évolution spontanément favorable a été notée.

### Références

- [1] Kenneson A et al. Review and meta-analysis of the epi-demiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. Rev Med Virol 2007;
- [2] Dollard Sc et al. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. Rev Med Virol 2007;17(5):355–63.
- [3] Boppana SB, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. Pediatr Infect Dis J 1992;11
- [4] Ohkuchi A et al. Liver dysfunction in late pregnancy: cytomegalovirus-induced hepatitis or the HELLP syndrome. J Obstet Gynaecol Res 2001 ;27 :319–23.
- [5] Stagno Sel et al. Cytomegalovirus Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 242–81.
- [6] Prösch S, et al. Human adenovirus and human cytomegalovirus infections in preterm newborns: no association with broncho-pulmonary dysplasia. Pediatr Res 2002;52:219–24.
- [7] Balcarek KB et al. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection by detection of virus in saliva. J Infect Dis 1993 ;167(6)
- [8] Revella MG, et al. Diagnosis and outcome of pre-conceptual primary human cytomegalovirus infections. J Infect Dis 2002;186(4):5537.
- [9.] Kimberlin DW, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. J Infect Dis 2008;197:836–45.
- [12] Rawlinson WD, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis and therapy. Lancet Infect Dis 2017;17:e177–88.

### CONCLUSION

Nos cas illustrent que l'infection congénitale à CMV est à considérer chez les nouveau-nés et les nourrissons présentant des anomalies cérébrales congénitales, une atteinte pneumologique, une atteinte hématologique, une atteinte hépatique ou une hypotrophie. Cela suggère que malgré le fait que cette étiologie soit rarement responsable de formes graves, elle devrait figurer dans la liste des explorations dans le cadre du diagnostic étiologique, la prise en charge thérapeutique de ces formes sévères, imposent le plus souvent un traitement antiviral dont les modalités d'administration (posologie, voie, durée) restent mal codifiées.