

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.

L'Académie dans sa séance du mardi 12 novembre 2019, a adopté le texte de ce rapport par 76 voix pour, 1 voix contre et 1 abstention.

AUDITION FŒTALE ET INFECTION PAR LE CYTOMÉGALOVIRUS

Fetal audition and cytomegalovirus infection

MOTS-CLÉS : AUDITION, SURDITÉ, DÉPISTAGE, CYTOMÉGALOVIRUS
KEY-WORDS: HEARING, DEAFNESS, SCREENING, CYTOMEGALOVIRUS

A. CHAYS (Rapporteur), Y. VILLE, G. CREPIN, au nom de la Commission X « Reproduction et Développement » *

Les rapporteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

RÉSUMÉ

Comme pour toutes les sensorialités chez l'humain, l'audition se met en place bien avant la naissance. Si l'organe périphérique cochléaire est prêt à fonctionner dès la 28^e semaine de gestation, la maturation des centres sera plus lente et plus tardive : après une période hyperactive au cours des deux premières années de vie, elle se poursuivra plus lentement jusqu'à la puberté. Le fœtus est donc « entendant » et, à défaut de méthodes objectives pour quantifier ses performances, de très nombreuses études comportementales permettent d'analyser ses réactions à des sons de parole ou à la musique. Toutefois de nombreuses questions restent en suspens quant à l'usage réel qu'il fait de ses acquisitions auditives anténatales même si l'on peut suspecter ces « expériences auditives » d'être importantes pour le développement futur de l'enfant. Pour un nouveau-né sur 1000, cette audition est défaillante à la naissance et le dépistage systématique en maternité, désormais obligatoire en France, dont il faudrait toutefois s'assurer de son efficacité sur tout le territoire, permet de proposer suffisamment tôt à l'enfant et ses parents les moyens d'accéder à l'oralisation. Les causes de ces surdités sont d'origine génétique dans deux tiers des cas environ et pour un tiers, en rapport avec une cause extrinsèque en particulier infectieuse, alors largement dominée par les infections materno-foetales à cytomégalo virus (CMV). Disposant depuis peu de moyens médicamenteux pour en contrer les effets délétères, il est l'heure de proposer un dépistage systématique de l'infection CMV chez les femmes enceintes

* Commission X : Pr BOUCHARD, Pr BEGUÉ, Pr BUJAN, Pr BENOÎT, Pr BRÉART, Pr CARLES, Pr CLARIS, Pr COGNAT, Pr CREPIN (Président), Pr CHAUSSAIN, Pr DUBOUSSET, Pr DUHAMEL (Secrétaire), Pr ELEFANT, Pr HASCOËT, Pr HENRION, Pr JOUANET, Pr JUNIEN, Pr LÉBOUC, Pr MANDELBROT, Pr MILGROM, Pr MILLIEZ, Pr PANGALOS, Pr RETHORE, Pr RIVES, Pr RUDIGOZ, Pr SALLE, Pr SHENFIELD, Pr SPIRA, Pr VERT, Pr VILLE.

en début de grossesse ainsi que chez le nouveau-né voire in utero en cas d'infection maternelle au cours du premier trimestre de la grossesse, tout autant qu'organiser la prévention de l'infection et son enseignement chez les professionnels de santé.

SUMMARY

As with all sensorialities in humans, hearing is established well before birth. The cochlear peripheral organ is ready to function by 28 weeks'. However maturation of the centers takes longer, with an overactive period during the first two years of life, and continuing more slowly until puberty. The fetus is therefore "hearing" and, in the absence of objective methods to quantify its performance, many behavioral studies allow to analyze its reactions to speech sounds or music. However, many questions remain unanswered as to the actual use he makes of his antenatal hearing acquisitions although these "auditory experiences" are likely to be important for the future development of the child. In 1 in 1000 newborn babies, hearing is failing at birth. Systematic screening in maternity is mandatory in France and should diagnose hearing failure and propose corrective measures to ensure normal oralization. Causes of congenital deafness are of genetic origin in about 2/3 of the cases and mainly of infectious origin for the last 1/3, largely dominated by congenital cytomegalovirus infection (cCMV), originating from maternal infection in the first trimester of pregnancy. Since prevention of fetal transmission is available and early management of affected neonates improves their prognosis; screening for cCMV infection at birth and in the first trimester of pregnancy seems justified in order to improve prevention of infection and its consequences as well as the awareness of health professionals.

INTRODUCTION

Du fait de la mise en place précoce de nombreuses sensorialités au cours de la vie intra-utérine, le fœtus est un être très sensible. L'audition n'échappe pas à cette règle puisque, dès la 28^e semaine de gestation, le système est mature pour que le fœtus « entende » et que l'on puisse explorer ses compétences « auditives ». S'il est facile de constater et quantifier ses réactions de plaisir à entendre sa mère chanter, il est plus difficile de comprendre et mesurer précisément ce que le fœtus « fait de son audition », en particulier pour la qualité de son langage et de ses compétences futures... Il est maintenant démontré que le cerveau du nouveau-né va, dès les premiers jours de vie, apprendre à « écouter sa cochlée » afin que, peu à peu, la maturation des neurones vers les centres et celle des centres eux-mêmes permettent l'éclosion du langage.

Malheureusement, à la fréquence de une fois pour mille à la naissance, cette audition peut être défaillante voire même le devenir, principalement pour des raisons génétiques ou infectieuses.

Dans les deux cas, des solutions thérapeutiques médicamenteuses et/ou chirurgicales existent mais n'ont d'efficacité que si elles sont effectuées à temps, tant que la période d'apprentissage est présente, c'est à dire avant l'âge de 18 mois, d'où la mise en place d'un dépistage systématique de l'audition à la naissance désormais obligatoire en France depuis l'arrêté du 23 avril 2012.

Parmi les pathologies infectieuses survenant en cours de grossesse pouvant entraîner une atteinte fœtale, celle à cytomégalovirus (CMV) revêt un caractère particulier aujourd'hui pour deux raisons :

- l'atteinte auditive peut survenir de façon décalée par rapport à la naissance et dans les quatre premières années de vie,
- le traitement antiviral s'il est administré dès la naissance et/ou chez la mère avant la 12^e semaine de grossesse permet de réduire le risque d'apparition de séquelles neurosensorielles.

Le dépistage systématique de cette infection dès la naissance, voire avant la naissance, apparaît donc justifié et nécessaire.

1 - LA MISE EN PLACE DE L'AUDITION IN UTERO

1.1 - La sensorialité dans son ensemble

D'un point de vue général et pour toutes les sensorialités chez l'Homme, leur développement commence bien avant la naissance ⁽¹⁾ et toujours selon le principe d'une maturation conjointe et concertée : en périphérie, les organes sensoriels se structurent, se différencient et mettent en place une activité métabolique rendant possible la fonction de transduction des messages, alors qu'au niveau central, en parallèle et de manière coordonnée, les voies nerveuses se développent de manière centrifuge et viennent établir des connexions avec les récepteurs périphériques⁽²⁾. Toute anomalie du développement de l'un retentit sur l'autre.

Ce qui différencie ces sens sont les chronologies de leur développement puisqu'ils apparaissent décalés dans le temps⁽³⁾. On distingue, dans l'ordre, trois groupes, toucher et vestibule, puis olfaction et gustation, et enfin audition et vision ; entre les dates de maturation anatomique des récepteurs périphériques et celles de fonctionnalité des circuits centraux, chaque sens nécessite une période de plusieurs semaines pour se mettre en place.

À la naissance, tout n'est pas achevé : au niveau du système nerveux central, les centres et leur connectique doivent encore effectuer une très lente maturation alors même que la périphérie est prête à fonctionner. Ainsi, la myélinisation des neurones, qui leur permet d'augmenter le synchronisme et la vitesse de la conduction de leurs potentiels d'action, se prolonge pendant des années après la naissance, pour se terminer seulement autour de la puberté pour les centres associatifs corticaux les plus complexes^(4,5).

D'innombrables autres modifications plus subtiles mais très importantes doivent également se produire au niveau de la circuiterie, sous forme de la sélection, de la stabilisation ou encore de l'élimination des synapses lors de cette période critique précoce appelée « critique » ou « sensible »⁽⁶⁾.

1.2 - Mise en place de l'audition

L'audition n'échappe pas à cette règle⁽⁷⁾ : en périphérie la cochlée, organe effecteur, est fonctionnelle dès la 28^e semaine de gestation alors que la maturation des centres, elle, va se prolonger jusqu'à la fin de l'adolescence, maturation dépendante des expériences sonores.

La cochlée est un organe complexe, hyperspécialisé, à la différenciation très poussée expliquant que lorsque l'on perd des cellules à l'âge adulte, elles ne peuvent être renouvelées⁽⁸⁾. Très schématiquement, elle est constituée d'une membrane vibrante, la membrane basilaire, véritable harpe mise en mouvement passivement par la stimulation sonore. Le long de cette membrane et constituant l'organe de Corti, s'ordonnent parfaitement une série de 3000 résonateurs associant pour chacun deux types de cellules : une cellule ciliée dite « interne », unique transducteur de l'énergie mécanique en énergie électrique en connexion étroite avec trois cellules ciliées externes douées, elles, de propriétés contractiles. Lorsque le signal sonore parvient aux bonnes cellules ciliées externes, celles-ci amplifient considérablement le signal et désignent la cellule ciliée

interne chargée de le coder en signal électrique pour le transmettre aux prolongements des neurones auxquels elles sont connectées.

Ainsi, l'on peut dire qu'au cœur de la cochlée trois systèmes à l'architecture hyperspécialisée collaborent : le premier passif, simple vibration mécanique, le deuxième amplificateur du signal et le dernier transducteur de l'énergie mécanique en signal électrique.

La maturation cochléaire se fait selon un gradient de la base vers l'apex⁽⁸⁾ : son enroulement en spirale est achevé dès la 8^e semaine, le contact entre périphérie et neurones est assuré dès la 16^e semaine et à la 20^e semaine, les premiers signaux électriques sont enregistrables pour aboutir, à la 28^e semaine, à une cochlée de taille adulte et fonctionnelle. Autrement dit, dès ce terme, le prématuré « entend ».

La maturation centrale, elle, se fait beaucoup plus lentement et tardivement et va se poursuivre au moins jusqu'à la puberté. Ses mécanismes intimes font l'objet de travaux très récents, qui, pour les décrypter, étudient l'architecture moléculaire des différents composants impliqués⁽⁹⁾. Ainsi, l'on découvre une multitude de molécules-clés indispensables pour que les fonctions spécialisées synaptiques et électrochimiques se mettent en place et qu'au travers d'une infinité de contrôles tant ascendants que descendants, les neurones trouvent leur chemin et se connectent correctement^(10, 11) : la connexine 26, pour seul exemple, est essentielle à la circulation correcte des ions impliqués dans la transduction auditive.

1.3 - Exploration de l'audition in utero

1.3.1. Les méthodes

Explorer de façon objective l'audition humaine in utero reste un leurre. En effet, il faudrait être capable de faire parvenir un stimulus sonore calibré à l'oreille testée au travers de la paroi abdominale maternelle, du liquide amniotique, sans pouvoir compter sur l'effet d'amplification des oreilles externe et moyenne remplies de liquide puis, en retour, récupérer les réponses électrophysiologiques au travers du même chemin. En pratique, ces méthodes ne sont guère applicables qu'à des modèles animaux, en particulier la brebis très étudiée du fait de la similitude des propriétés acoustiques des utérus chez cet animal et l'humain⁽¹²⁾.

Aussi comprend-on l'intérêt de l'audiométrie comportementale qui consiste à détecter les réactions du fœtus corrélées à la présentation d'un stimulus sonore⁽¹³⁾ : on peut par exemple enregistrer la modification de son rythme cardiaque ou de son rythme respiratoire, observer par échographie ses mouvements réflexes, rechercher une habituation à un stimulus présenté de façon répétée suivie d'une réaction à une nouveauté^(14, 15)... Ces méthodes restent complexes, se heurtant au fait qu'une absence de réponse peut être due à un

problème d'attention ou de pertinence, et que la présence d'une réponse peut être la conséquence d'un artefact, liée à une réaction d'un opérateur ou à une autre modalité sensorielle.

De prometteuses techniques d'imagerie par IRM fonctionnelle⁽¹⁶⁾ ou encore par magnéto-encéphalographie⁽¹⁷⁾ sont en cours de développement mais restent encore du domaine de la recherche et n'ont pas pour l'heure d'application clinique en routine.

1.3.2. Transmission des sons extérieurs

La transmission des sons extérieurs se fait au travers de la paroi abdominale maternelle et des tissus où l'atténuation est d'autant plus importante que la fréquence est élevée⁽¹⁸⁾ :

- de 300 à 400 Hz, l'atténuation reste faible ce qui fait que les contours mélodiques seront bien préservés,
- au-delà de 400 Hz, l'atténuation est de 6 dB par octave entraînant des distorsions des sons selon leur composition spectrale,
- au delà de 4000 Hz, l'atténuation est de l'ordre de 30 dB mais on peut également y mesurer une amplification due aux ondes stationnaires à ces fréquences hautes.

L'intensité du bruit à l'intérieur de l'utérus est de l'ordre de 30 à 60 dB selon l'emplacement du capteur et celle de la stimulation mais elle reste très dépendante de la fréquence. Ainsi, seuls les bruits externes d'une intensité supérieure à 50 dB émergent du bruit de fond intra-utérin mais de façon suffisante pour conserver les caractères prosodiques de la parole et environ 30% des phonèmes : ils permettraient à des auditeurs adultes exposés à une simulation d'ambiance intra-utérine de reconnaître certains mots, d'identifier le locuteur et de conserver la mélodie. Les textes, eux, conservent les traits qui les rendraient reconnaissables chez l'adulte s'ils sont diffusés à l'extérieur à plus de 80 dB⁽¹⁹⁾.

1.3.3. Réactions fœtales à des sons simples

Les fœtus commencent en général à répondre à des sons de 500 Hz environ dès la 19^e semaine d'âge gestationnel. Puis les fréquences donnant lieu à une réaction s'étendent d'abord vers les plus basses, 100 et 250 Hz autour de la 27^e semaine, puis plus hautes vers 1000 et 3000 Hz à partir de la 33^e semaine.

Les fréquences acoustiques des sons courants s'étendant de 80 à 5000 Hz pour la voix, de 30 à 4100 Hz pour le piano et de 200 à 2600 Hz pour le violon, on comprend, d'autant plus que les seuils liminaires s'abaissent régulièrement, que le fœtus est vite en mesure de percevoir des sons de parole surtout s'ils sont d'origine maternelle puisque beaucoup moins atténués.

1.3.4. Réactions fœtales à des sons complexes tels les sons de parole^(20, 21, 22, 23)

La voix maternelle est émise à 60 dB et subit une atténuation quasi nulle, le rachis et le pelvis maternels étant particulièrement bons conducteurs de la fréquence fondamentale et des harmoniques maternels. Parvenant donc au fœtus de façon privilégiée, elle émerge de 20 dB environ par rapport aux voix externes émises à la même intensité.

Le fœtus est rapidement capable de reconnaître la voix de sa mère par comparaison avec une voix étrangère, augmentant son rythme cardiaque à l'écoute de la première et le ralentissant à l'écoute de la seconde. Lorsque la mère est bilingue, les deux langues sont identifiées par le fœtus puisqu'une fois qu'il est né, il les reconnaît. Une comptine lue par la maman à haute voix et répétée quotidiennement de la 33^e semaine à la 37^e semaine de gestation est reconnue par les fœtus proches du terme. Chez le nouveau-né observé par la technique de succion, elle est ensuite reconnue si elle est lue par une voix non familière et elle est différenciée d'un texte jamais entendu.

Lorsqu'un fœtus du même âge « écoute » une chanson d'un feuilleton populaire regardé par la maman, il la reconnaît et ce, seulement si la maman a regardé régulièrement le feuilleton. Des fœtus nettement plus jeunes ne réagissent pas.

Les fœtus sont également capables de discriminer certains patrons fréquentiels spécifiques. On a par exemple démontré la sensibilité des réponses fœtales à la première présentation puis au changement d'ordre d'une paire de syllabes. On démontre également qu'il reconnaît la modification apportée à un tempo auquel on l'a habitué. Un fœtus stimulé par la berceuse n°40 de Brahms diffusée à deux vitesses différentes reconnaît l'une de l'autre.

Globalement, on peut donc affirmer qu'au 8^e mois de gestation, le fœtus peut « reconnaître » un son complexe selon sa pression sonore, la largeur de sa bande de fréquence, sa fréquence, sa durée, sa répétition.

Il est d'ailleurs possible de le vérifier par le comportement du nouveau-né dès la naissance : la voix de la mère est immédiatement reconnue et il préfère entendre la voix de celle-ci à celle d'une étrangère, les histoires qui ont été lues par la mère pendant les dernières semaines de grossesse à des histoires nouvelles et sa langue maternelle à une langue étrangère. Plusieurs études ont montré que des nouveau-nés prématurés exposés à la voix de leur mère avaient une amélioration significative de leurs paramètres physiologiques à court terme, telle la saturation en oxygène, et de leur comportement au terme corrigé de la prématurité^(24, 25).

1.3.5. *Que fait le fœtus de ce qu'il entend ?* ^(6, 26)

Les capacités requises pour effectuer les performances précédemment démontrées sont la mémoire et la capacité à reconnaître : les fœtus sont donc déjà capables de se remémorer et de reconnaître des voix humaines.

Néanmoins, on a vu qu'à partir de la naissance et dans les premières années de vie des modifications du système nerveux central d'énorme ampleur vont survenir : beaucoup de mécanismes essentiels sont encore en devenir à la naissance et c'est bien le fait d'entendre beaucoup, longtemps et de façon diversifiée tout au long de la période dite sensible qui va conditionner leur développement.

Au cœur d'un cerveau génétiquement « pré-cablé », on sait distinguer désormais grâce aux prouesses de l'imagerie contemporaine de véritables « autoroutes du langage », circuits hautement spécialisés présents à la naissance et échafaudés sous la seule autorité de notre ADN, indépendamment de toute stimulation extérieure. Dans ce cerveau immature va survenir un véritable bouillonnement synaptique au cours de la petite enfance aboutissant à une densité synaptique double de celle qui subsistera chez l'adulte : par apprentissage au cours de la période sensible, un prodigieux raffinement synaptique s'organise de telle sorte que ne sont conservées et ne se multiplient que les synapses utiles. Pour donner un ordre de grandeur, chez un tout petit enfant ce sont plusieurs millions de synapses qui se font et se défont à chaque seconde... Le problème réside en ce que cette période sensible est limitée en temps : dans l'espèce humaine, le pic de surproduction synaptique se termine vers 3 ou 4 ans dans le cortex auditif.

Schématiquement, on peut donc penser que l'exposition aux sons pendant la vie fœtale n'a servi que d'amorce à un grand nombre de processus de base : l'existence des très bons résultats d'appareillage chez des enfants nés sourds profonds et pris en charge dès la naissance pour stimuler la périphérie démontre même que cette absence d'amorce ne semble pas avoir de conséquences dramatiques sur le développement auditif ultérieur. Cependant, on peut imaginer que cette absence d'expériences sonores in utero doit avoir eu un impact sur la constitution de connexions neuronales spécifiques du traitement de la parole et d'autres types de compétences : il reste à démontrer que cet impact est durable ou non et à décrire qualitativement et quantitativement ses séquelles. On a démontré qu'une insuffisance de stimulus sensoriel pendant l'hospitalisation de nouveau-nés grands prématurés a entraîné des perturbations cognitives significatives, en particulier sur le développement du langage, à l'âge de 2 ans⁽²⁷⁾.

Au total, on peut suspecter que les expériences auditives prénatales :

- contribuent au développement perceptif,
- influencent les comportements après la naissance,
- faciliteraient les apprentissages après la naissance,
- contribuent au développement de l'organisation neuro-anatomique et fonctionnelle du système auditif.

2 - LA SURDITÉ PAR INFECTION À CMV ET SON DÉPISTAGE

Un enfant sur 1000 naît sourd⁽²⁸⁾, souvent sans aucun antécédent familial, presque toujours du fait d'une défaillance de l'organe périphérique cochléaire. Si l'on exclut les pathologies liées à l'oreille externe et l'oreille moyenne ainsi que les troubles centraux, la surdité est d'origine génétique dans deux tiers des cas environ, le tiers restant étant dû à une cause extrinsèque en particulier infectieuse et largement dominée par les infections materno-fœtales à CMV^(29, 30).

2.1 - Les particularités de l'infection à CMV

Parmi les surdités congénitales d'origines virales ou bactériennes, l'infection à CMV se distingue des autres par sa fréquence puisqu'elle concerne 0,4% des naissances en France et par sa gravité, première cause de retard mental alors qu'au seul niveau de l'oreille elle est responsable de 1 surdité sur 2000 naissances, représentant largement la première cause de surdité non génétique^(31, 32).

En cas d'infection maternelle, il s'agit une fois sur deux d'une primo-infection avec séroconversion au cours des 3 mois précédant ou suivant la conception. Ailleurs, il s'agit d'une infection secondaire avec réactivation virale ou contact avec un nouveau sérotype. L'immunisation préalable de la mère ne confère donc pas une protection efficace.

Le CMV est extrêmement présent dans les crèches où 80% des enfants excrètent le virus. On comprend donc que la « candidate type » à une primo-infection et /ou à une réinfection par un nouveau sérotype est une femme de moins de 35 ans, séronégative lors de sa première grossesse survenue au cours des trois années précédentes, enceinte pour la deuxième fois, de bon niveau-socio économique et exerçant une activité professionnelle de telle sorte qu'elle a pu et dû confier son premier enfant à une garde en crèche. On en conclut immédiatement que les actions de prévention telles que le lavage des mains et le non-partage des couverts lors des repas doivent donc cibler les crèches, actions qui, lorsqu'elles sont enseignées et appliquées font chuter considérablement le taux d'infection. Pour être efficace sur l'atteinte neurosensorielle de l'enfant à naître, cette prévention doit être mise en œuvre dès avant la grossesse, dans les 3 mois précédant la conception ; elle constitue à ce titre un enjeu et un objectif de la médecine pré-conceptionnelle.

La fréquence de la transmission materno-fœtale est de l'ordre de 35% aux trois trimestres de la grossesse mais, fait fondamental, le risque d'atteinte neurosensorielle chute considérablement de 40% au premier trimestre pour pratiquement disparaître après la 12^e semaine de gestation. À la naissance, les nouveau-nés infectés in utero au cours du premier trimestre sont cliniquement symptomatiques dans 30% des cas, et un tiers de ceux-ci développeront des séquelles potentiellement sévères cognitives et motrices chez 10 à 15%

d'entre eux^(33, 34). Dans 70% des cas, ces nouveau-nés sont totalement asymptomatiques à l'exception d'un déficit auditif chez 15 à 30% d'entre eux, le plus souvent unilatéral mais potentiellement évolutif et qui ne serait accessible qu'à un dépistage systématique à la naissance pour l'heure inexistant ou presque.

2.2 - Les caractères de la surdité suite à l'infection à CMV⁽³⁵⁾

La surdité prend tous les visages car elle peut survenir de façon décalée par rapport à la naissance avec un délai d'apparition de 16 à 20 mois et/ou s'aggraver progressivement tout au long de la vie. Au final, elle touchera environ 13% des enfants infectés, soit 33% des enfants symptomatiques et 10% des enfants asymptomatiques ; elle sera responsable finalement de 25% des surdités des enfants de 4 ans.

Le risque de surdité est identique que l'on soit en situation de primo-infection ou de récurrence. Outre la prématurité, il est surtout corrélé à l'importance de la charge virale⁽³⁶⁾ à la naissance et à une excrétion virale urinaire forte et prolongée : le risque de surdité chez l'enfant asymptomatique croît linéairement entre 3000 et 30000 copies/ml avec un risque élevé de séquelles tardives lorsque la charge initiale dépasse les 12000 copies/ml.

Lorsque la surdité survient, elle est surtout sévère à profonde, bilatérale dans 43% des cas chez le nouveau-né asymptomatique et 70% des cas chez le nouveau-né symptomatique.

L'enfant atteint secrétera du virus dans la salive et dans les larmes pendant au moins 1 an, dans les urines pendant au moins 2 ans.

La certitude de la responsabilité du CMV dans la genèse de la surdité n'est possible qu'au cours des 3 premières semaines de vie en recherchant sa présence dans la salive, le sang et les urines car au-delà, il peut s'agir d'une infection néonatale dont le pronostic est radicalement différent. Au delà de 3 semaines et jusqu'à 2 ans, chez un enfant atteint de surdité avec présence de CMV dans la salive et les urines, un diagnostic rétrospectif peut être envisagé secondairement en utilisant la « polymerase chain reaction » (PCR) sur le carton de Guthrie en sachant qu'il n'est conservé que de 2 à 8 ans selon les régions, que la sensibilité du test n'est pas de 100% et qu'il n'est pas simple d'y avoir accès.

Le traitement^(37, 38, 39, 40) fait appel aux deux antiviraux que sont le ganciclovir (GCV) et le valaganciclovir (VGCV). Ils ont à ce jour démontré leur efficacité sur la prévention de la dégradation de l'audition mais de nombreuses questions sont encore débattues concernant, avant tout, la durée du traitement. Il semble qu'un consensus se fasse autour d'un traitement par VGCV de 6 mois dès la naissance pour des enfants à la charge virale élevée et l'excrétion urinaire importante ; pour les patients plus pauci symptomatiques et/ou avec une charge virale plus faible, le traitement préconisé est de 6 semaines. Le risque du traitement outre la neutropénie initiale réside dans les possibles effets à long terme notamment quant à la tumorigénèse.

2.3 - La nécessité d'un dépistage spécifique de l'infection à CMV

2.3.1. État de l'art du dépistage systématique de l'audition à la naissance en France

En l'absence de dépistage systématique de l'audition à la naissance, le diagnostic de surdité n'est porté que vers l'âge de 24 mois, trop tardivement pour ne pas constater les séquelles de la « déprivation sensorielle » tout autant que pour pouvoir offrir au jeune patient la totalité de l'arsenal thérapeutique considérablement amélioré et diversifié au cours des 30 dernières années. Aussi, la France l'a-t-elle rendu obligatoire sur le territoire national en avril 2012 par le biais d'un arrêté⁽⁴¹⁾ laissant aux Agences Régionales de Santé le soin de l'organiser.

Pour l'heure, ce dépistage est mis en place sur l'ensemble de notre territoire mais son efficacité reste imparfaite dans certaines régions^(42, 43, 44). Si les premières étapes sont effectuées de façon satisfaisante en maternité grâce à l'enthousiasme et à la bonne volonté de la plupart des personnels, d'importants problèmes de suivi des nouveau-nés et de leurs parents surgissent dès la sortie : difficultés à trouver des spécialistes et du personnel pour effectuer l'étape diagnostique, nombreux enfants « suspects » perdus de vue et, ainsi, nombreux parents laissés à leurs angoisses et incertitudes. Quinze régions françaises sur 21 ont une traçabilité insatisfaisante voire inexistante après la sortie de la maternité⁽⁴⁵⁾. C'est insister sur le rôle-clé du médecin traitant qui, à la condition d'être bien informé et formé, doit s'assurer que le dépistage a été effectué chez tous les nouveau-nés dont il a la charge et aider les « perdus de vue » et leurs parents en les guidant vers les structures habilitées à effectuer la démarche diagnostique ou au moins en les orientant vers son ORL ou son pédiatre correspondant.

2.3.2. La nécessité d'un dépistage systématique de l'infection par CMV à la naissance

À Paris, 0,37% des enfants naissent infectés par le CMV et ils ne sont pas systématiquement dépistés. Ils sont donc hautement contaminants et, en cas d'atteinte cochléaire retardée, échappent au dépistage systématique de l'audition à la naissance.

Leur dépistage permettrait de connaître immédiatement le statut virologique à la naissance, d'évaluer la virémie et la virurie et de prescrire très rapidement un traitement par antiviraux chez les enfants symptomatiques. Chez les nouveau-nés sans atteinte auditive initiale, la mise en place d'une surveillance adaptée permettrait de dépister l'apparition éventuelle d'une surdité et la traiter.

Ne pas les dépister laisse échapper tous les enfants dont l'atteinte auditive est légère ou retardée et ne permet plus lors d'un diagnostic de surdité fait au-delà de 3 semaines d'affirmer la responsabilité du virus dans l'atteinte de l'audition. Par ailleurs, porteurs du virus ils diffusent l'infection.

2.3.3. *Le dépistage systématique de l'infection par CMV in utero*⁽⁴⁶⁾

Il semble que lors d'une infection survenant au-delà de la 12^e semaine de gestation, le risque de surdité qu'elle soit précoce ou retardée diminuerait de manière significative ainsi que les autres atteintes neurologiques. La période critique se situe donc probablement principalement au premier trimestre de la grossesse et de ce fait, il paraît justifié de connaître, à ce stade, le statut sérologique de la femme, sachant que le risque de transmission d'une mère infectée à son enfant est de 35%.

Étant donné que le diagnostic d'infection fœtale repose sur la PCR dans le liquide amniotique au prix d'un taux de fausse-couche inférieur à 1/1000, certaines équipes plaident en faveur d'un dépistage systématique à la 12^e semaine dans le triple but :

- de rassurer définitivement les 60% des parturientes s'il n'est pas diagnostiqué d'infection fœtale,
- d'établir un pronostic des risques de séquelles et de leur gravité dès avant la naissance, les limites de l'évaluation prénatale étant le risque résiduel d'hypoacousie unilatérale chez 18% des nouveau-nés asymptomatiques avec une évaluation prénatale normale⁽⁴⁷⁾,
- de prescrire, pour les autres 40%, en fonction des données biologiques et échographiques, un traitement maternel par valaciclovir à la dose de 8g/jour jusqu'à l'accouchement⁽⁴⁸⁾.

3 - RECOMMANDATIONS

Considérant :

- que le fœtus possède une cochlée fonctionnelle et mature dès la 28^e semaine,
- que la menace de surdité pèse sur le fœtus par mutation génétique ou infection principalement au CMV,
- que le dépistage systématique de la surdité permet un diagnostic précoce suivi de traitements audioprothétiques, par implants cochléaires ou médicamenteux par antiviraux,

L'Académie Nationale de Médecine recommande :

1. De proposer un dépistage systématique de l'infection CMV chez tous les nouveau-nés et toutes les femmes enceintes en début de grossesse,
2. De mettre en vigueur des actions de prévention de l'infection CMV dans les crèches et dans les établissements dédiés aux enfants de moins de 3 ans,
3. De s'assurer de la réelle efficacité du dépistage systématique de la surdité à la naissance sur tout le territoire et d'assurer un suivi rigoureux à la sortie de la maternité,
4. D'informer les parents des possibilités et des modalités thérapeutiques des surdités dépistées précocement,
5. D'introduire l'enseignement de l'audition fœtale dans le cursus des étudiants en santé, en particulier les médecins, les sages-femmes, les puéricultrices...

BIBLIOGRAPHIE

1. Belle M., Godefroy D., Couly G., Malone SA., Collier F., Giacobini P., Chédotal A. **Tridimensional visualization and analysis of early human development.** *Cell.* 2017, 169(1):161-173.
2. Dehaene-Lambertz G., Spelke E.S. **The infancy of the human brain.** *Neuron*, 2015, 88(1), 93-109.
3. Krubitzer L. **The magnificent compromise : cortical field evolution in mammals.** *Neuron*, 2007, 56(2), 201-208.
4. Dubois J., Poupon C., Thirion B., Simonnet H., Kulikova S., Leroy F., Hertz-Pannier L., Dehaene- Lambertz G. **Exploring the early organization and maturation of linguistic pathways in the human infant brain.** *Cereb. Cortex*, 2015, 26(5), 2283-2298.
5. Rakic P., Bourgeois JP., Eckenhoff MF., Zecevic N, Goldman-Rakic PS. **Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex.** *Science* 1986, 232 (4747), 232-235.
6. Dehaene S. **Qu'est-ce qu'une période sensible ?.** In Apprendre. Les talents du cerveau, le défi des machines, Paris, septembre 2018 - Ed : Odile Jacob - p154-163.
7. Pujol R & Lavigne-Rebillard M (1985). Early stages of innervation and sensory cell differentiation in the human fetal organ of Corti. *Acta Oto-Laryngologica Supplement.* 423, 43-50.
8. Site internet INSERM U 1051. **Voyage au centre de la cochlée.** <http://www.cochlea.eu>.
9. Lelli A., Kazmierczak P., Kawashima Y., Müller U., Holt JR. **Development and regeneration of sensory transduction in auditory hair cells requires functional interaction between cadherin-23 and protocadherin-15.** *J Neurosci.* 2010, 30(34) - p11259-69.
10. Petitpré C., Wu H., Sharma A., Tokarska A., Fontanet P., Wang Y., Helmbacher F., Yackle K., Silberberg G., Hadjab S., Lallemand F. **Neuronal heterogeneity and stereotyped connectivity in the auditory afferent system.** *Nat Commun.* 2018, 12, 9(1):3691.
11. Shrestha BR., Chia C., Wu L., Kujawa SG., Liberman MC., Goodrich LV. **Sensory Neuron Diversity in the Inner Ear Is Shaped by Activity.** *Cell.* 2018, 23;174(5):1229-1246.
12. Abrams RM., Gerhardt KJ. **Vibration of the abdominal segment in pregnant sheep.** *Semin Perinatol.* 1996, 20(1):30-7.
13. DeCasper AJ., Lecanuet JP., Busnel MC., Granier-Deferre C. et Maugeais R. **Fetal reactions to recurrent maternal speech.** *Infant Behavior and Development*, 1994, 17, 159-164.
14. Kisilevsky BS., Hains SMJ., Jacquet A., Granier-Deferre C. et Lecanuet JP. **Maturation of fetal responses to music.** *Developmental Science*, 2004, 7, 5, 550- 559.
15. Lecanuet JP., Granier-Deferre C. et Busnel MC. **Human fetal auditory perception.** In : JP. Lecanuet, WP. Fifer, NA. Krasnegor et WP. Smotherman (Eds) 1995. **Fetal Development : a psychobiological perspective**, Hillsdale, NJ. : Lawrence Erlbaum Ass., pp.239-262.
16. Dubois J. Adibpour P., Poupon C., Hertz-Pannier L., Dehaene-Lambertz G. **MRI and M/EG studies of the White Matter Development in Human Fetuses and Infants: Review and Opinion.**, 2016, *Brain Plast* 2, 49–69.
17. Okada Y., Hamalainen H., Pratt K., Mascarenas A., Miller P., Han M., et al. **BabyMEG: a whole-head pediatric magnetoencephalography system for human brain development research.** *Rev Sci Instr* 2016;87.
18. Gerhardt KJ., Abrams RM. (2000). **Fetal exposures to sound and vibroacoustic stimulation.** *Journal of Perinatology*, 2000, 20, 20-29.
19. Lecanuet JP., Gautheron B., Locatelli A., Schaal B., Jacquet AY., Busnel MC. **What sounds reach fetuses: biological and nonbiological modeling of the transmission of pure tones.** *Dev Psychobiol.* 1998, 33(3):203-19.
20. Querleu D., Renard X., Boutteville C., Crepin G. **Hearing by the human fetus?** *Semin Perinatol.* 1989, 13(5):409-20.
21. DeCasper AJ., Fifer WP. **Of human bonding : newborns prefer their mothers' voices.** *Science* 1980, 208, 1174-1176.
22. Kisilevsky BS., Hains SM., Brown CA., Lee CT., Cowperthwaite B., Stutzman SS., Swansburg ML., Lee K., Xie X., Huang H., Ye HH., Zhang K., Wang Z. **Fetal sensitivity to properties of maternal speech and language.** *Infant Behav Dev.* 2009, 32(1):59-71.
23. Mehler J, Bertoncini J., Barriere M. **Infant recognition of mother's voice.** *Perception* 1978, 7(5):491-7.
24. Webba A.R, Hellerb H.T, Bensonb C.B, Lahava A. **Mother's voice and heartbeat sounds elicit auditory plasticity in the human brain before full gestation.** *PNAS.* 2015; March ;112(10) : 3152–3157.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1414924112
25. Filippa M., Devouche E., Arioni C., Imberty M., Gratier M. **Live maternal speech and singing have beneficial effects on hospitalized preterm infants.** *Acta Pædiatrica* 2013;102:1017–1020. doi:10.1111/apa.12356

26. Dehaene S. **Les bénéfiques d'un environnement enrichi.** In Apprendre. Les talents du cerveau, le défi des machines, Paris, septembre 2018 - Ed : Odile Jacob - p200-203.
27. Pineda R., Neil J., Dierker D., Smyser C., Wallendorf M., Kidokoro H., Reynolds L., Walker S., Rogers C., Mathur A., Van Essen D., Inder T. **Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments** *J Pediatr.* 2014 January ; 164(1): . doi:10.1016/j.jpeds.2013.08.047.
28. European Consensus. **Statement on Neonatal Hearing Screening.** *Acta Paediatrica* 1999;88:107-108.
29. Marlin S., Jonard L., Feldmann D., Loundon N., Rouillon I., Couderc R., Denoyelle F. **Genetic deafness in adults.** *Rev Prat.* 2009;20;59(5):630-1.
30. Roizen NJ. **Nongenetic causes of hearing loss.** *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2003;9:120-127.
31. Teissier N. **Diagnostic approach to child deafness.** *Rev Prat.* 2018;68(8):862-869.
32. Teissier N., Bernard S., Quesnel S., Van Den Abbeele T. **Audiovestibular consequences of congenital cytomegalovirus infection.** *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*, 2016;133(6):413-418.
33. Faure-Bardon V., Magny JF., Parodi M., Couderc S., Garcia P., Maillotte AM., Benard M., Piquier D., Astruc D., Patural H., Pladys P., Parat S., Guillois B., Garenne A., Bussièrès L., Guillemot T., Stirnemann J., Ghout I., Ville Y., Leruez-Ville M. **Sequelae of congenital cytomegalovirus (cCMV) following maternal primary infection are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy.** *Clin Infect Dis.* 2018 Dec 31. doi: 10.1093/cid/ciy1128.
34. Leruez-Ville M., Magny JF., Couderc S., Pichon C., Parodi M., Bussièrès L., Guillemot T., Ghout I., Ville Y. **Risk Factors for Congenital Cytomegalovirus Infection Following Primary and Nonprimary Maternal Infection: A Prospective Neonatal Screening Study Using Polymerase Chain Reaction in Saliva.** *Clin Infect Dis.* 2017 Aug 1;65(3):398-404. doi: 10.1093/cid/cix337
35. Goderis J., Keymeulen A., Smets K., Van Hoecke H., De Leenheer E., Boudewyns A., Desloovere C., Kuhweide R., Muylle M., Royackers L., Schatteman I., Dhooge I. **Hearing in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection: Results of a Longitudinal Study.** *J Pediatr.* 2016 ;172:110-115.
36. Forner G., Abate D., Mengoli C., Palù G., Gussetti N. **High Cytomegalovirus (CMV) DNAemia Predicts CMV Sequelae in Asymptomatic Congenitally Infected Newborns Born to Women With Primary Infection During Pregnancy.** *J Infect Dis.* 2015 Jul 1;212(1):67-71. doi: 10.1093/infdis/jiu627. Epub 2014 Nov.
37. Pasternak Y., Ziv L., Attias J(2), Amir J., Bilavsky E. **Valganciclovir Is Beneficial in Children with Congenital Cytomegalovirus and Isolated Hearing Loss.** *J Pediatr.* 2018 Aug;199:166-170. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.02.028. Epub 2018 Mar
38. Ross S., Long SS., Kimberlin DW. **Closer to Universal Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection but Far Away from Antiviral Therapy in All Infected Infants.** *J Pediatr.* 2018 Aug;199:7-9.
39. Kimberlin DW., Jester PM., Sánchez PJ., Ahmed A., Arav-Boger R., Michaels MG., Ashouri N., Englund JA., Estrada B., Jacobs RF., Romero JR., Sood SK., Whitworth MS., Abzug MJ., Caserta MT., Fowler S., Lujan-Zilbermann J., Storch GA., DeBiasi RL., Han, JY., Palmer A., Weiner LB., Bocchini JA., Dennehy PH., Finn A., Griffiths PD., Luck S., Gutierrez K., Halasa N., Homans J., Shane AL., Sharland M., Simonsen K., Vanchiere JA., Woods CR., Sabo DL., Aban I., Kuo H., James SH., Prichard MN., Griffin J., Giles D., Acosta EP., Whitley RJ., National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Collaborative Antiviral Study Group. **Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease.** *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):933-43.
40. Amir J., Wolf DG., Levy I. **Treatment of symptomatic congenital CMV infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir.** *Eur J Pediatr.* 2010 Sep ;169(9) :1061-7.
41. République Française. Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé. JO - Arrêté du 23 avril 2012 relatif à l'organisation du dépistage de la surdité permanente néonatale. *JORF* 2012, 48, né 0105, 7915-7916.
42. Chays A., Labrousse M., Dubernard X. **Epidemiology and newborns universal hearing screening.** *Rev Prat.* 2018;68(8):857-861.

43. Caluraud S., Marcolla-Bouchetemplé A., de Barros A., Lerosey Y. **Newborn hearing screening: analysis and outcomes after 100.000 births in Upper- Normandy French region.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015, 79:829-33.
44. Chays A., Labrousse M., Makeieff M. **Dépistage systématique de la surdité à la naissance : résultats et enseignements au terme de 10 ans de pratique en Champagne-Ardenne.** *Bull Acad Natl Med* 2014, 198:781-96.
45. Chays A., Labrousse M., Dubernard X. **Épidémiologie et dépistage de la surdité de l'enfant. Dépister à la naissance pour préserver le futur de l'enfant.** *Rev Prat* 2018, 68 : 857-860.
46. Leruez-Ville M., Khalil A., Kagan KO., Donner C., Lazzarotto T., Ville Y. **Antenatal screening for cytomegalovirus infection: to know the chance, the chance to know.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2019 Aug 19. pii: S2352-4642(19)30271-8.
47. Bardon V., Millischer AE., Deloison B., Sonigo P, Grévent D., Salomon L.; Stirneman J., Nicloux, M., Magny JF., Ville M., Ville Y. **"Refining the prognosis of fetuses infected with cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: A single center retrospective study."** *BJ Obstet Gynecol sous presse.*
48. Leruez-Ville M., Ghout I., Bussièrès L., Stirnemann J., Magny JF., Couderc S., Salomon LJ., Guilleminot T., Aegerter P., Benoist G., Winer N., Picone O., Jacquemard F., Ville Y. **In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study.** *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Oct;215(4):462.e1-462.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003. Epub 2016 Apr 13.

PERSONNALITÉS AUDITONNÉES

Au cours de l'année 2018-2019, la commission X, « reproduction et développement », a auditionné différents spécialistes concernés par le sujet :

Professeur Paul AVAN INSERM UMR 1107 - Université Clermont Ferrand

Mise en place de la sensorialité auditive in utero et son exploration.

Professeur Carolyn GRANIER-DEFERRE - Institut Universitaire de Psychologie - Paris Descartes

L'audition fœtale et son exploration.

Professeur André CHAYS - Service ORL - CHU Reims

Dépistage de l'audition à la naissance.

Professeur Natalie LOUNDON - Service ORL - Hôpital Necker-Enfants-Malades - Paris Descartes V

Surdité congénitale - Aspects cliniques.

Docteur Sandrine MARLIN - Centre de référence des maladies génétiques - Hôpital Necker Enfants Malades

Surdités génétiques.

Professeur Natacha TEISSIER - Service ORL - Hôpital Robert Debré - Université Paris-Diderot

Infections congénitales par le CMV.

Professeur Yves VILLE - Service de Gynécologie-Obstétrique - Hôpital Necker Enfants Malades

Primo-infection par le CMV au cours de la grossesse.

Pour copie certifiée conforme

Le Secrétaire perpétuel
Professeur Jean François Allilaire