

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1552

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie DISCHER

Le 21 septembre 2015

**INFECTION CONGÉNITALE À CYTOMÉGALOVIRUS : ÉVALUATION
DE LA PRÉVALENCE DES ATTEINTES VESTIBULAIRES**

Directeur de thèse : Dr Marie-Noëlle CALMELS
Co-directeur de thèse : Dr Marie-José ESTEVE-FRAYSSE

JURY

Monsieur le Professeur Bernard FRAYSSE	Président
Madame le Professeur Charlotte CASPER	Assesseur
Monsieur le Professeur Sébastien VERGEZ	Assesseur
Madame le Docteur Marie-Noëlle CALMELS	Assesseur
Madame le Docteur Marie-José ESTEVE-FRAYSSE	Suppléant



**UNIVERSITÉ
TOULOUSE III**
PAUL SABATIER 
Université
de Toulouse

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALAUAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.
M. OUSTRIC S. Médecine Générale

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

A mon maître et président de thèse,
Monsieur le Professeur Bernard Fraysse
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Vous m'avez accueillie dans votre service et permis d'accéder à cette magnifique spécialité qu'est l'otologie. Votre enthousiasme et votre curiosité permettent d'avancer chaque jour, vous avez su faire de ce service un exemple. Je vous suis reconnaissante de m'accorder votre confiance, et de me permettre de continuer ma formation à vos côtés. Soyez assuré de mon plus profond respect et de mon admiration.

Madame le Professeur Charlotte Casper
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury. Je vous remercie d'avoir pris le temps de combler un peu mes lacunes. Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais vos qualités professionnelles et humaines sont connues de tous. Veuillez recevoir le témoignage de ma considération et de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Sébastien Vergez
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Ton sourire et ton sens inné du calembour sont associés à une remarquable pédagogie, permettant la pratique du chant liturgique au bloc opératoire. Merci pour tout. Sois assuré de mon amitié sincère.

Madame le Docteur Marie-Noëlle Calmels
Praticien Hospitalier

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de diriger ce travail, qui a évolué au fur et à mesure de nos entretiens. J'espère que le résultat te donnera satisfaction. Ton implication clinique dans le service, ta dextérité au bloc opératoire, tes qualités pédagogiques, ta curiosité, ton dévouement pour les patients et ton sens de la famille font de toi un exemple pour nous tous. Sois assurée de mon plus profond respect et de mon admiration.

Madame le Docteur Marie-José Esteve-Fraysse
Praticien Hospitalier

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse. J'espère que ce travail répondra à vos attentes. Votre rigueur, votre humanité et votre sens clinique inspirent vos élèves. Mon semestre auprès de vous restera à jamais gravé dans ma mémoire. Soyez assurée de ma plus profonde reconnaissance.

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Deguine,
Monsieur le Professeur Jean-Jacques Pessey,
Monsieur le Professeur Elie Serrano,
Madame le Professeur Virginie Woisard,
Monsieur le Professeur Philippe Galinier,
Monsieur le Professeur Franck Boutault,
Monsieur le Professeur Frédéric Lauwers,

Je vous suis reconnaissante d'avoir pu bénéficier de vos enseignements et vous remercie d'avoir participé chaque jour à ma formation.

A tous mes chefs qui m'ont tant appris,

Pascal, qui parle tellement vite que sans lecture labiale je suis perdue,
le Dr Remay, et les PAC en 12 minutes,
Aurélié et son incroyable dextérité (de gauchère),
Luana l'anatomiste loquace,
Ourdia et Quentin,
Josiane, un grand sourire, la pêche, toujours dispo et qui transforme le bloc en salon de copines, ce fut un grand plaisir de travailler à tes côtés et d'être ton interne,
Sabine, qui m'a appris à manier le fibro,
Arthur je suis ravie d'avoir travaillé à tes côtés,
Clémence, le Dr House de Purpan (UHSI power !),
Guillaume, oui quand je pense à toi je souris, et j'adore ton accent,
Benjamin, tu m'as beaucoup appris et j'admire ton intelligence chirurgicale (et ton doigt centimétrique...),
Myriam, je suis très heureuse de t'avoir comme voisine,
Blandine, ne change rien (c'est quand tes prochaines vacances ?),
Monsieur le Professeur Marx, présent pour tes patients et tes internes, tu es un chef en or,
Dr Honegger, Dr Fichaux-Bourin, Dr Bauby, Dr Dupin-Deguine, Dr Libes, Seb Lagleyre merci beaucoup pour votre enseignement,
Céline Dekeister, Raphaël Lopez, Florian Jalbert, Joce et Nadon, j'ai passé peu de temps avec vous mais c'était chouette,
Melinda Benard, j'espère continuer à produire avec toi et merci pour le coup de main !
Alain Canut, anesthésiste d'exception, j'adore inverser les lettres de votre nom,

Et tous les praticiens qui ont pris le temps de partager leur savoir avec moi depuis septembre 2003,

Un grand MERCI.

A tous mes compagnons de route,

Alex, de la seringue de thé au fauteuil TRV, j'espère continuer longtemps à faire les 400 coups avec toi,

Ambre, j'aurais été ton externe, ta co-interne, ton interne, bientôt ta co-chef, toujours avec autant de plaisir... Tu n'es pas pour rien dans le choix du sujet, ta patte est partout, ne change rien !

Julie, depuis que tu m'as accompagnée me chercher une blouse à l'internat de Larrey, je ne t'ai plus lâchée (et j'ai pleuré lorsque tu as prononcé ton serment) ! Je te souhaite plein de bonheur breton et je monterai te voir !

Boris, je n'ai pas été un disciple à la hauteur du mentor, mais l'honneur est sauf, j'ai trouvé un sujet de thèse. Merci pour ta rigueur et ton humour.

Nathalie, reine de l'ORL !

Christelle, je t'adore ! Nos causeries diverses et variées dans le bureau me manquent... J'espère les reprendre autour d'un thé.

Mark, un type en or aux cheveux dorés, merci d'avoir porté le poids de tous mes mois de grossesse !

Jeanne, Ahmed, Bilal, Magik Majeed, Elias, Seb, Yohan, Emilien, Gaël, Alex le Rémois, Pauline, Charles, Clément, Sarah ma Chérie, Samuel, Mathilde et les autres, c'était chouette de partager tout ça avec vous !

Michael, je suis ravie d'avoir fait ta connaissance (je garderai un souvenir impérissable de ton sandwich au thym dans la voiture de Marie-No à 6h du matin) et de continuer à travailler avec toi et Alex !

Charlie-Doudou, quand reviens-tu ? Tu es juste génial !

Sarah, on n'a pas été co-internes mais reines du shopping, c'est encore mieux ! Je n'ai pas eu l'occasion de passer beaucoup de temps avec toi, mais j'ai toujours énormément apprécié ta présence.

Btissam : l'article sur la demi-vie des Tic Tac© en milieu endonasal est en cours de rédaction, je ne doute pas que nous ferons une belle publi qui fera briller Toulouse sur la scène internationale. Je t'aime très fort !

Julie Lignon, j'espère trouver le temps dans nos agendas de ministres pour d'autres soirées, ta compagnie est délicieuse !

Mes deux premiers semestres à Larrey avaient placé la barre très haut, mais Judo, Paul, Ségo et le Dr Sadeler ont rendu le troisième inoubliable ! Un festival, merci les potes ! Et il faut qu'on tourne le tuto sur les épistaxis (salut bande de c**).

A mes compagnons albigeois, Steph (6 ans de médecine pour te rencontrer, ça valait le coup d'attendre), Charlotte (Martine en réa), et tous les autres, de la déco de l'internat aux plafonds qui nous tombent dessus, en passant par l'équipe 2 des urgences (un gros gros poil dans la main), c'était juste parfait, merci pour ces bons moments.

Et bien sûr, ma jolie princesse Anaïs (« tu savais qu'on payait l'électricité ? »), et je te souhaite plein de bonheur !

A toute les équipes de bloc, salle, consultation, secrétariat, nos nounous de l'internat...

Un grand merci, vous êtes tous géniaux et je suis heureuse de continuer à travailler à vos côtés.

Merci Jean-Philippe pour ton aide inestimable, ton crâne relira pour toujours dans ma thèse (et dans mon cœur).

Je remercie **les enfants** qui se sont prêtés à cette étude et leurs familles, j'ai fait de belles rencontres.

Je dédie cette thèse

A ma famille,

Jules, je t'aime !

Nine et Pandore, merci de m'avoir aidée et distraite, avec vous le temps passe trop vite et j'aimerais pouvoir lui demander de suspendre son vol...

Papa et maman, merci pour tout (et surtout pour l'îlot familial)

Clémence, on apprécie tous ton covoiturage, et Nancy (à ton tour !) je vous souhaite que du bonheur.

Tany : je ne suis pas coiffeuse parce que tu m'as dit que j'allais mettre mes doigts dans les cheveux des gens, donc je les ai mis ailleurs (gantés). Tu m'as demandé du fond de ton lit de souffrances si ma thèse apportait quelque chose, la réponse est Oui !

Papy et mamie Lou, j'espère être à la hauteur du médecin du Pacha de Marrakech !

Et à TOUTE ma famille.

Et à ma nouvelle famille,

Merci Josette pour vous et pour l'intendance,

Merci les Marchi, une famille de champions,

Et Merci Ben (sans toi j'aurais perdu 4 fois mes données). Je suis heureuse de t'avoir comme beau-frère et tes amis sont géniaux.

Et tous les autres...

A la mémoire de Papy Bob, Quentin, Anne et Nanou.

A mes amis,

Mes compagnons de sous-colles (gastronomiques), Gaby et Simon (et si on refaisait le monde ?)

Amanda (j'aime t'aider à surmonter tes peurs, toi qui sauve des mamans et des bébés tous les jours), grâce à toi je suis là !

Alice et Arsène,

Céline ma couz' et les Zoc,

Céline Musset (c'était bien sympa les squats mensuels de vernissages !), et Alex (x2 !)

David (on n'est plus des lapins de 6 semaines) et Marion,

Audrey « Brokol » colloc d'enfer dans un appart bourré d'amiante, *I'll be there for youuuuu...*

Vanessa,

Nico et Momo et tous les autres.

Table des matières

Table des abréviations.....	4
INTRODUCTION.....	5
OREILLE INTERNE.....	6
EMBRYOLOGIE.....	6
AUDITION.....	9
1) Anatomie de la cochlée.....	9
2) Physiologie de l'audition.....	14
3) Voies auditives centrales.....	18
VESTIBULE.....	20
1) Anatomie du vestibule.....	20
2) Physiologie vestibulaire.....	22
3) Voies vestibulaires centrales.....	29
TROUBLES VESTIBULAIRES ET RETENTISSEMENT SUR LE DÉVELOPPEMENT.....	33
LA FONCTION D'ÉQUILIBRATION.....	33
DÉVELOPPEMENT MOTEUR NORMAL DE L'ENFANT.....	34
INFLUENCE DES INFORMATIONS VESTIBULAIRES.....	35
VESTIBULE ET DÉVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR.....	40
1) La stabilisation du regard : un défi.....	40
2) Le maintien de l'équilibre.....	41
3) Le retard psychomoteur.....	42
4) La locomotion.....	44
5) Les interactions avec l'environnement.....	45
RÉHABILITATION VESTIBULAIRE : PRINCIPES DE BASE.....	46
CYTOMÉGALOVIRUS.....	48
HISTOIRE.....	48
CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES.....	48
EPIDÉMIOLOGIE.....	50
1) Répartition géographique.....	50
2) Mode de transmission.....	51
LES FORMES ACQUISES.....	52
L'INFECTION CONGÉNITALE.....	52
1) Diagnostic clinique.....	55
Mère.....	55
Fœtus.....	56
Nouveau-né.....	59
Enfant.....	60
2) Diagnostic biologique.....	61
Mère.....	62
Fœtus.....	63
Nouveau-né.....	63
Diagnostic rétrospectif.....	64
3) Traitement.....	65
Nouveau-né.....	65
Femme enceinte.....	67

4] Prévention.....	68
Vaccin.....	68
Mesures d'hygiène.....	68
5] Atteintes ORL.....	68
Clinique.....	68
Histologie.....	71
ÉVALUATION DE LA PRÉVALENCE DES ATTEINTES VESTIBULAIRES.....	77
INTRODUCTION.....	77
OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	77
MATÉRIEL ET MÉTHODE.....	77
1] Principe de l'étude.....	77
2] Critères d'exclusion et d'inclusion.....	78
3] Bilan vestibulaire.....	78
a) Interrogatoire.....	78
b) Examen clinique.....	78
c) Audiométrie.....	79
d) Examens paracliniques.....	79
Vidéo Head Impulse Test.....	79
Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux.....	81
Vidéonystagmographie : épreuves rotatoires pendulaires.....	83
Épreuves caloriques.....	84
e) Diagnostic.....	86
RÉSULTATS.....	87
1] Population.....	87
a) Patients inclus.....	87
b) Analyse descriptive.....	87
Expression clinique du CMV.....	88
Modalités de découverte du CMV congénital.....	89
Atteintes auditives.....	90
Imagerie cérébrale.....	91
Otoscopie.....	92
Développement posturo-moteur.....	92
2] Bilan vestibulaire.....	93
Examen clinique.....	93
Vidéo Head Impulse Test.....	93
Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux.....	93
Épreuves rotatoires pendulaires.....	95
Épreuves caloriques.....	95
Synthèse du bilan vestibulaire.....	96
3] Expression clinique du CMV à la naissance.....	100
4] Expression clinique du CMV au moment de l'examen vestibulaire.....	102
5] Atteintes auditives.....	103
6] Imagerie cérébrale.....	104
7] Développement posturo-moteur.....	107
8] Développement posturo-moteur et imagerie cérébrale.....	114
9] Modalités de découverte du CMV congénital et résultats du bilan.....	116
DISCUSSION.....	123

1] Population.....	123
2] Bilan vestibulaire.....	123
Examen clinique.....	123
Vidéo Head Impulse Test.....	124
Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux.....	124
Épreuves rotatoires pendulaires.....	125
Épreuves caloriques.....	126
Synthèse des résultats du bilan vestibulaire.....	127
3] Développement posturo-moteur.....	128
4] Atteintes vestibulaires et atteintes neurologiques.....	130
5] Atteinte vestibulaire centrale ou périphérique ?.....	133
6] Modalités du diagnostic et atteintes ORL.....	133
7] Davantage d'atteintes vestibulaires que d'atteintes auditives ?.....	134
PERSPECTIVES.....	135
CONCLUSION.....	137
Bibliographie.....	138
Annexe 1 - Description des cas d'infections congénitales.....	148
Annexe 2 - Résultats des bilans vestibulaires.....	153
Annexe 3 - Proposition de support d'information.....	155
Annexe 4 - Table des illustrations.....	157

Table des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique	L : late
ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé	mV : milliVolt
AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris	OEA : otoémissions acoustiques
ARN : acide ribonucléique	OMS : organisation mondiale de la santé
CCE : cellule ciliée externe	PCR : réaction en chaîne par polymérase
CCI : cellule ciliée interne	PEA : potentiels évoqués auditifs
CMV : cytomégalovirus	PEMVc : potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux
dB : Décibel	PFU : plaque-forming unit
E : early	PHRC : programme hospitalier de recherche clinique
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay	RCIU : retard de croissance intra-utérin
FLAIR : fluid attenuated inversion recovery	RVO : réflexe vestibulo-oculaire
HIT : head impulse test	SA : semaines d'aménorrhée
Hz : Hertz	SFORL : société française d'oto-rhino-laryngologie
IFO : indice d'inhibition du nystagmus par la fixation oculaire	VHIT : vidéo head impulse test
IE : immediate early	VIH : virus de l'immunodéficience humaine
IgG : immunoglobine G	VOR : réflexe vestibulo-oculaire
IgM : immunoglobine M	VVOR : réflexe visio-vestibulo-oculaire
IRM : imagerie par résonance magnétique	

INTRODUCTION

L'infection congénitale à cytomégalovirus est la principale cause d'embryofœtopathie infectieuse. En France, c'est la première cause infectieuse de surdité congénitale.

Après un bref rappel d'embryologie et d'anatomie de l'oreille interne, nous nous intéresserons aux troubles vestibulaires et à leur retentissement sur le développement. Puis, nous décrirons l'infection congénitale à cytomégalovirus : l'épidémiologie, les atteintes observées, le retentissement histologique et clinique sur l'oreille interne.

Enfin, nous présenterons les résultats de notre évaluation de la prévalence des atteintes vestibulaires chez les enfants suivis pour une infection congénitale à cytomégalovirus. Les résultats nous permettront d'optimiser leur prise en charge : quelles atteintes présentent-ils ? Comment retentissent-elles sur leur développement posturo-moteur ?

EMBRYOLOGIE

Au 21^e jour de la vie embryonnaire, l'ectoderme de surface situé de part et d'autre du rhombencéphale s'épaissit pour former les placodes otiques. Revêtues d'un épithélium qui constituera le labyrinthe membraneux, elles s'invaginent rapidement et donnent les vésicules otiques (ou auditives). Chacune d'elles se différencie en une partie ventrale à l'origine du saccule et du canal cochléaire, et en une partie dorsale formant l'utricule, les conduits semi-circulaires et le canal endolymphatique.

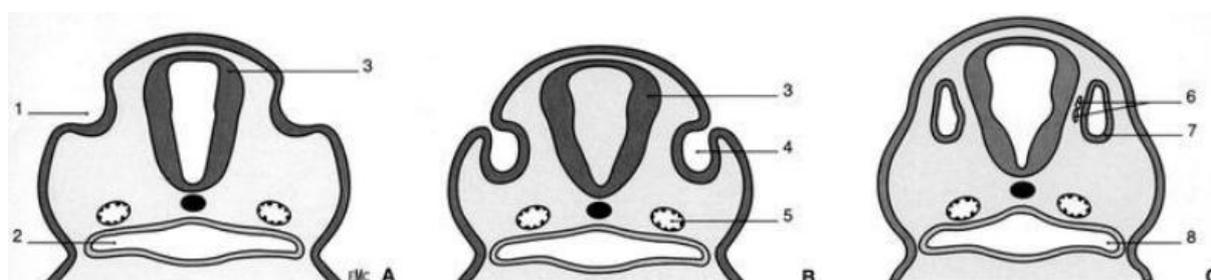


Figure 1 - **Formation de la vésicule otique**

Coupes transversales passant par la région du rhombencéphale, d'après Van Den Abbeele (1)

A. 22 jours. B. 24 jours. C. 4 semaines ½. Notez l'individualisation du ganglion statoacoustique.

1. Invagination de la placode ; 2. Pharynx ; 3. Paroi du rhombencéphale ; 4. Vésicule presque fermée ; 5. Aorte dorsale ; 6. Ganglion statoacoustique ; 7. Vésicule otique ; 8. Récessus tubotympanique

À la 6^e semaine de développement, la partie sacculaire de la vésicule otique émet une évagination par son pôle antérieur, le canal cochléaire, qui s'enroule en spirale dans la profondeur du mésenchyme. Ce mésenchyme se différencie bientôt en cartilage, puis se creuse de deux espaces périlymphatiques : les rampes vestibulaire et tympanique.

Les conduits semi-circulaires apparaissent initialement sous la forme de trois diverticules aplatis développés sur l'utricule. Leur paroi s'accole en leur partie centrale puis se résorbe par apoptose, pour finalement constituer trois canaux dont une extrémité dilatée formera l'ampoule.

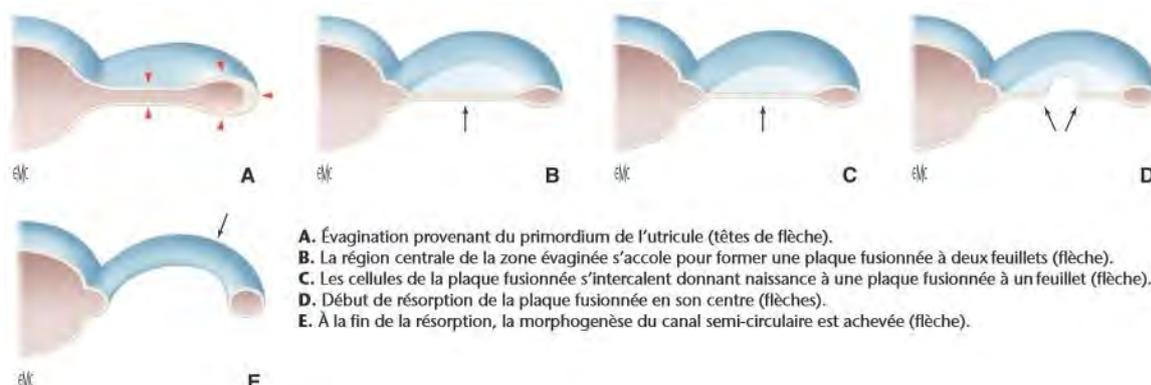


Figure 2 - **Mode de formation des canaux semi-circulaires**

D'après Catala (2)

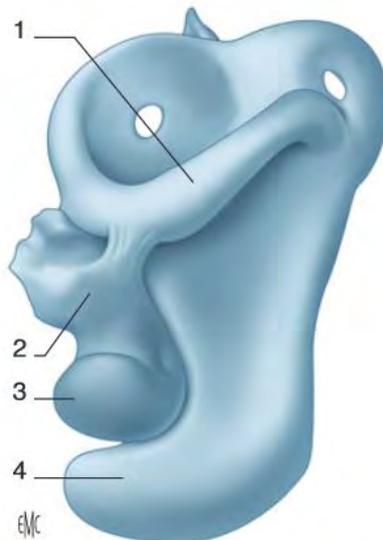


Figure 3 - Vue latérale de l'oreille interne d'un embryon humain âgé d'environ 41 jours de développement
 Les ébauches des trois canaux semi-circulaires sont parfaitement visibles. Noter l'aire de résorption des canaux antérieur et postérieur. La cochlée continue sa croissance.
 1. Canal semi-circulaire latéral ; 2. Ganglion vestibulaire ; 3. Ganglion cochléaire ; 4. Cochlée
 D'après Catala (2)

Le canal semi-circulaire antérieur apparaît en premier, suivi par les canaux semi-circulaires postérieur et latéral. Au 49^e jour, la morphogénèse des canaux est terminée. L'épithélium ampullaire se différencie en une crête contenant les cellules neuro-sensorielles. De la même manière, une partie de la paroi de l'utricule et du saccule se différencie en macules.

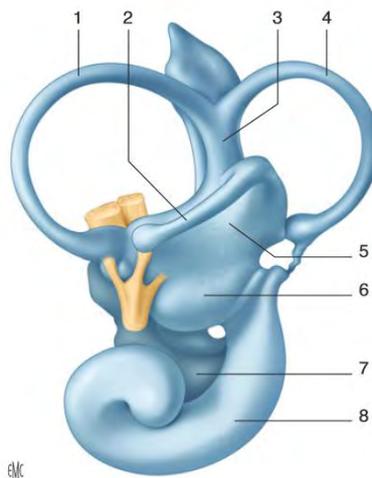


Figure 4 - Vue latérale de l'oreille interne d'un embryon humain âgé d'environ 49 jours de développement
 Les canaux semi-circulaires sont totalement mis en place. Noter la présence d'une ampoule à l'une de leurs extrémités. On commence à distinguer l'utricule et le saccule. La cochlée a achevé son premier tour de spire.
 1. Canal semi-circulaire antérieur ; 2. Canal semi-circulaire postérieur ; 3. Branche commune ; 4. Canal semi-circulaire latéral ; 5. Utricule ; 6. Saccule ; 7. Ganglion spiral de la cochlée ; 8. Cochlée
 D'après Catala (2)

Parallèlement, un petit groupe de cellules de la paroi ventrale de la vésicule otique se sépare et forme le ganglion stato-acoustique. Ses neurones viennent de l'ectoderme de la placode, tandis que ses cellules gliales viennent de la crête neurale. Il se divise

secondairement en deux parties par élongation et étranglement de sa partie moyenne ; la partie supérieure donne le ganglion cochléaire et la partie inférieure le ganglion vestibulaire contenant les corps cellulaires des neurones assurant l'innervation du saccule, de l'utricule et des conduits semi-circulaires.

L'influx prenant naissance dans les cellules neuroépithéliales des crêtes ampullaires et des macules utriculaire et sacculaire est transmis à l'encéphale par les fibres vestibulaires de la huitième paire crânienne (3).

La cochlée se développe à partir de la 5^e semaine : une évagination ventrale s'allonge à partir du saccule pour former une structure en spirale. Les deux tours et demi de spire de la cochlée sont présents à la 9^e semaine de développement ; les cellules cochléaires, à ce stade de développement, ne présentent aucune différenciation (2).

A partir de la 5^e semaine de développement, le mésoderme se condense autour du labyrinthe membraneux pour former du cartilage. L'ossification survient à partir de la 18^e semaine de développement. La capsule otique atteint sa taille adulte à la 21^e semaine.

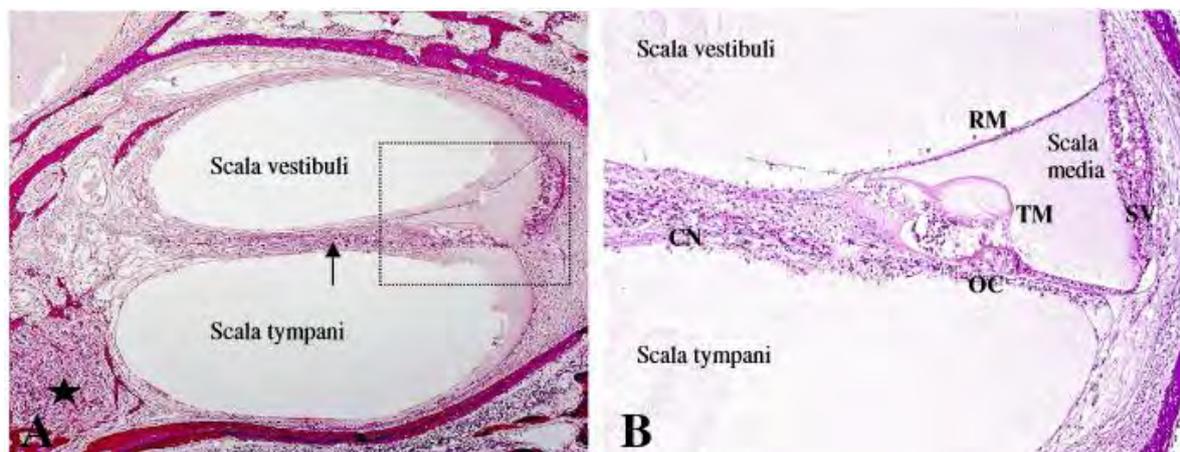


Figure 5 - Cochlée humaine à 21 semaines de développement

A Coupe de spire : scala vestibuli, scala tympani et media (détail)

B Scala media : organe de Corti (OC), nerf cochléaire (CN), membrane tectoriale (TM), stria vascularis (SV), Membrane de Reissner (RM).

D'après Gabrielli (4)

Les cellules neurosensorielles se différencient à partir de la 8^e semaine de développement : les crêtes ampullaires sont observables dès la 14^e semaine, la macule utriculaire dès la 13^e semaine. La différenciation des cellules de l'organe de Corti se déroule selon un gradient proximo-distal, la membrane tectoriale commence à se développer en proximal vers la 11^e semaine, les différenciations apicales des cellules sensorielles sont visibles à partir de la 12^e semaine. Les structures vestibulaires sont matures avant l'appareil auditif, le début des fonctions cochléaires est estimé à 18 semaines de gestation (2).

AUDITION

L'oreille humaine entend des fréquences comprises entre 20 Hz (fréquences graves) et 20 000 Hz (fréquences aiguës) et des intensités comprises en 0 et 120dB SPL (Sound Pressure Level). La perception de l'information auditive se fait par l'intermédiaire de la cochlée. Le son est initialement capté par l'auricule, transmis dans le conduit auditif externe vers le tympan puis les osselets.

Les vibrations sonores mobilisent le tympan et la chaîne des osselets. L'étrier, dernier osselet situé sur la fenêtre ovale, transmet la vibration au compartiment périlymphatique de la rampe vestibulaire et aux structures de l'oreille interne (5).

1] Anatomie de la cochlée

Le labyrinthe osseux se situe dans la partie pétreuse de l'os temporal. Le labyrinthe membraneux est l'ensemble des parois conjonctivo-épithéliales qui tapissent le labyrinthe osseux. Le labyrinthe postérieur correspond au vestibule et aux canaux semi-circulaires, le labyrinthe antérieur correspond à la cochlée (6).

Le labyrinthe membraneux délimite un ensemble de cavités aux parois conjonctivo-épithéliales communiquant entre elles contenant les structures sensorielles. Ces espaces sont remplis de liquide endolymphatique. Au sein de la cochlée, l'espace compris entre le labyrinthe osseux et le labyrinthe membraneux est baigné de périlymphe.

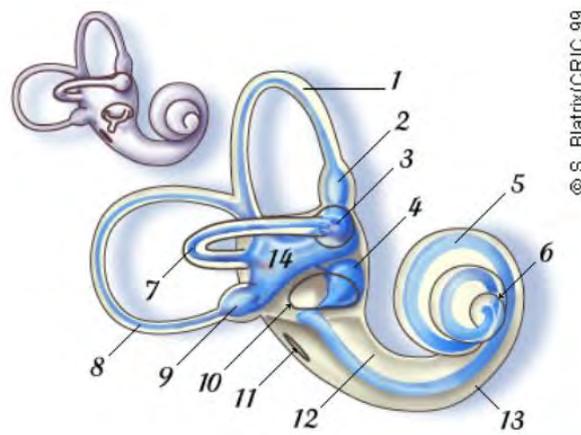


Figure 6 - Les deux organes sensoriels de l'oreille interne : le vestibule et la cochlée

1. Canal antérieur 2. Ampoule (du même canal) 3. Ampoule (canal horizontal) 4. Saccule
5. Canal cochléaire 6. Hélicotrème 7. Canal latéral (horizontal) 8. Canal postérieur 9. Ampoule (canal postérieur)
10. Fenêtre ovale 11. Fenêtre ronde 12. Rampe vestibulaire 13. Rampe tympanique 14. Utricule
image par Blatrix S., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5).



Figure 7 - **Cochlée humaine (foetus de 5 mois)**

La dissection de la capsule osseuse permet de dégager le labyrinthe membraneux (2,5 tours de spire). Les fenêtres ronde (flèche blanche) et ovale (flèche bleue), communiquant avec l'oreille moyenne, sont indiquées. Image par Lavigne-Rebillard M., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

Triangulaire à la coupe, le canal cochléaire ou scala media, est limité en haut par la membrane de Reissner, en bas par la membrane basilaire et en dehors par le mur latéral contenant la strie vasculaire. L'endolymphe contenue dans le labyrinthe membraneux se draine par le canal puis le sac endolympatique. Le compartiment périlymphatique est divisé en 2 rampes : la rampe vestibulaire située au-dessus de la membrane de Reissner et la rampe tympanique au-dessous de la membrane basilaire. Le mur latéral est constitué par le ligament spiral et la strie vasculaire. Cette dernière est un épithélium constitué de cellules marginales, de cellules intermédiaires et de cellules basales, ainsi que de capillaires. Elles sont unies entre elles par des jonctions communicantes permettant des échanges rapides. Les cellules marginales sont responsables de la production d'endolymphe, alors que les cellules basales unies par des jonctions serrées forment une couche continue pluristratifiée séparant la strie vasculaire de la périlymphe contenue dans le ligament spiral. Il existe des capillaires au contact du pôle basal des cellules marginales, ce qui est unique s'agissant d'un épithélium.

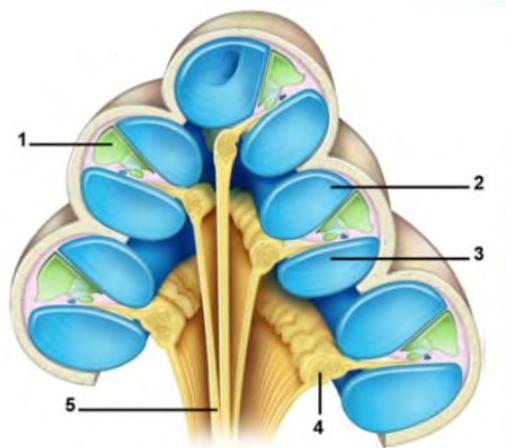


Figure 8 - **Structure de la cochlée**

La cochlée est constituée de trois canalicules enroulés en spirale autour d'un axe osseux, le modiolum. Ces canalicules sont : la rampe tympanique (3), la rampe vestibulaire (2) et le canal cochléaire (1). La rampe tympanique et la rampe vestibulaire sont remplies de périlymphe (bleu) et communiquent entre elles par un petit orifice situé à l'apex de la cochlée nommé hélicotrème. Le canal cochléaire, de forme triangulaire, situé entre les rampes vestibulaire et tympanique est rempli d'endolymphe (verte). Entre le canal cochléaire et la rampe tympanique se situe l'organe de Corti. Les éléments nerveux (représentés en jaune sur le schéma) sont le ganglion cochléaire (4) et le nerf auditif (5) dans l'axe modiolaire.

D'après Pujol R., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

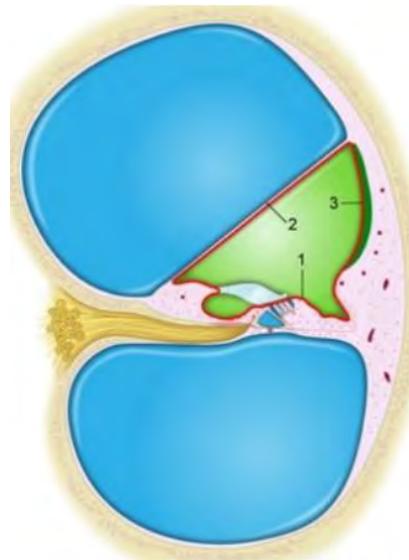


Figure 9 - **Coupe transversale du canal cochléaire**

Le canal cochléaire, rempli d'endolymphe (vert), est délimité par la lame réticulaire qui recouvre l'organe de Corti (1), par la membrane de Reissner (2), côté rampe vestibulaire et par le mur latéral (3), constitué de la strie vasculaire et du promontoire. L'organe de Corti repose sur la membrane basilaire. Le ganglion spiral et les fibres nerveuses sont représentés en jaune.

L'étanchéité du compartiment endolymphatique, due à des jonctions serrées liant les cellules entre elles, est soulignée par un trait rouge.

D'après Pujol R., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

L'organe spiral (de Corti) comprend des cellules de soutien et des cellules neurosensorielles, les cellules ciliées internes et externes. Les cellules ciliées internes (CCI), en forme de bouteille, sont disposées en une seule rangée, entourées à leur base par des cellules de soutien ; elles comportent à leur apex des stéréocils disposés en palissade et au pôle basal des synapses afférentes. Les cellules ciliées internes sont les véritables cellules sensorielles de la cochlée. Disposées en une seule rangée du côté interne du tunnel de Corti, elles sont connectées à la quasi totalité des neurones de type I dont les axones constituent 95% du nerf auditif. Ce sont elles qui assurent la transduction. Une cochlée humaine possède 3000 à 3500 cellules ciliées internes. Les cellules ciliées externes (CCE) sont de forme cylindrique, ont des stéréocils à leur apex et à leur base, des synapses principalement efférentes mais aussi afférentes. Disposées en trois rangées du côté externe du tunnel de Corti, les cellules ciliées externes sont équipées pour faire de la transduction mécano-électrique, comme les cellules ciliées internes, mais elles ne semblent transmettre aucun codage du stimulus sonore au cerveau ; au contraire, un mécanisme actif de transduction inverse (électro-mécanique) leur permet de renvoyer de l'énergie dans la partition cochléaire, ce qui augmente la sensibilité et la sélectivité en fréquence. Une cochlée humaine possède 10000 à 12000 cellules ciliées externes.

Les cils de chaque rangée sont reliés par des ponts transversaux de matériel fibrillaire. Des liens apicaux d'élastine relient le sommet de chaque cil court au cil long situé derrière lui. Les mouvements des liens apicaux constitués de myosine permettent l'ouverture des canaux ioniques situés au sommet des cils courts. Une déflexion de moins d'un nanomètre suffit à ouvrir les canaux de transduction cationiques non sélectifs laissant rentrer le potassium (K^+), cation majoritaire dans l'endolymphe.

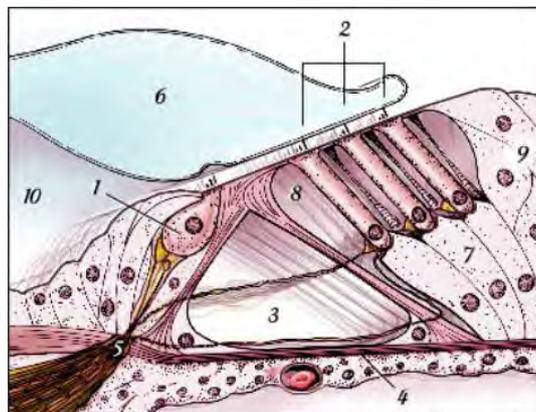


Figure 10 - Coupe schématique de l'organe de Corti

Dans cette section transversale de la partie basale d'une cochlée de mammifère, 1 CCI (1) et 3 CCEs (2) sont représentées de part et d'autre du tunnel de Corti (3). La membrane tectoriale (6), flottant dans l'endolymphe coiffe les stéréocils des cellules ciliées.

La CCI est entourée de cellules de soutien, alors que la CCE, solidement ancrée sur la cellule de Deiters (7), a sa membrane latérale en contact direct avec la corticolympe (peu différente de la périlymphe) qui remplit le tunnel de Corti (3) et les espaces de Nuel (8). La partie apicale des cellules ciliées, celle du pilier interne et des autres cellules annexes comme les cellules de Hensen (9), forment la lame réticulaire qui isole le compartiment endolympatique. Les fibres nerveuses gagnent ou quittent l'organe de Corti par l'habenula perforata (5) au travers de la membrane basilaire (4).

D'après Blatrix S., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

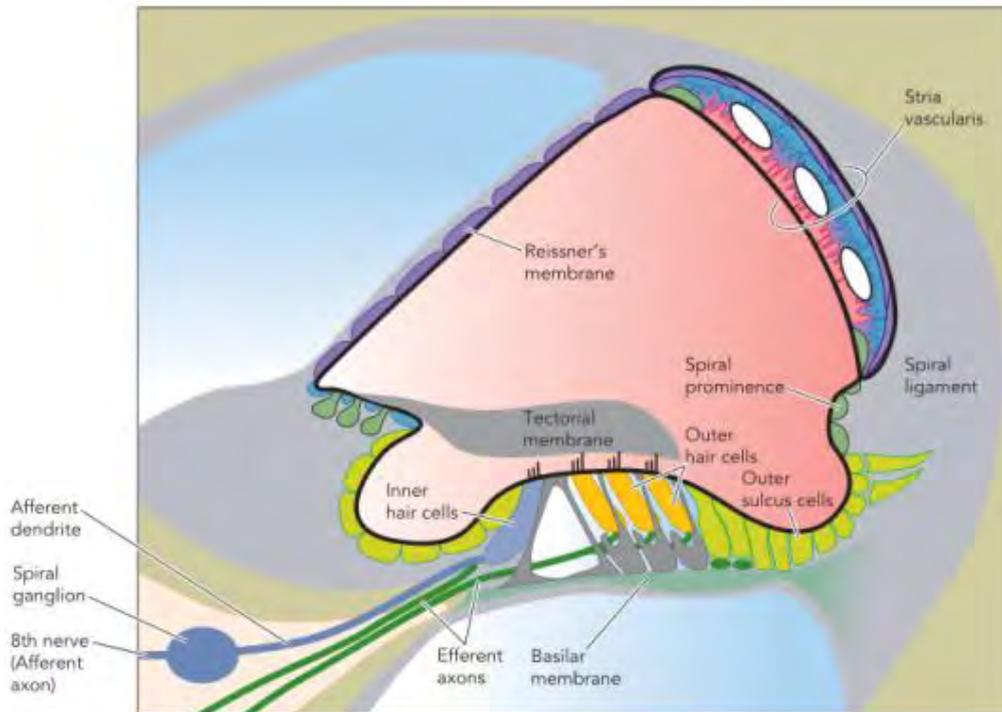


Figure 11 - **Organe spiral**

D'après Zdebik (7)

La composition ionique des milieux endo et périlymphatique diffère : la périlymphe est fortement concentrée en sodium (Na^+) et a une faible concentration en potassium, proche de la composition plasmatique et du liquide cérébrospinal tandis que l'endolymphe est fortement concentrée en potassium, a une faible concentration en sodium, et est chargée positivement. Ceci est à l'origine de gradients électrochimiques indispensables au fonctionnement des cellules ciliées.

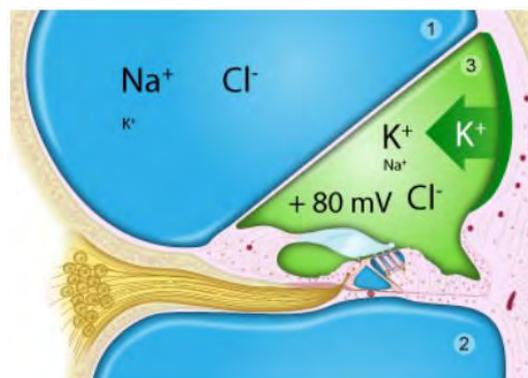


Figure 12 - **Composition des fluides cochléaires**

La périlymphe (en bleu) remplit les rampes vestibulaire (1) et tympanique (2).

L'endolymphe (en vert) est le liquide de la rampe médiane ou canal cochléaire (3), très riche en potassium sécrété par la stria vasculaire et qui possède un potentiel positif de +80mV par rapport à la périlymphe.

Seule la surface de l'organe de Corti (notamment les stéréocils des cellules sensorielles) baigne dans l'endolymphe.

D'après Pujol R., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

Avec une concentration de potassium plus élevée dans le secteur endolymphatique que dans la rampe vestibulaire, le potentiel de diffusion du potassium devrait être négatif ;

cependant, le potentiel endolympatique mesuré est de + 80 mV. Cette positivité est le résultat de l'activité de la strie vasculaire, qui extrait le potassium à partir du plasma vers l'endolymphe et de même les ions sodium circulent dans le sens inverse malgré des gradients de concentrations défavorables (5–8).

2] Physiologie de l'audition

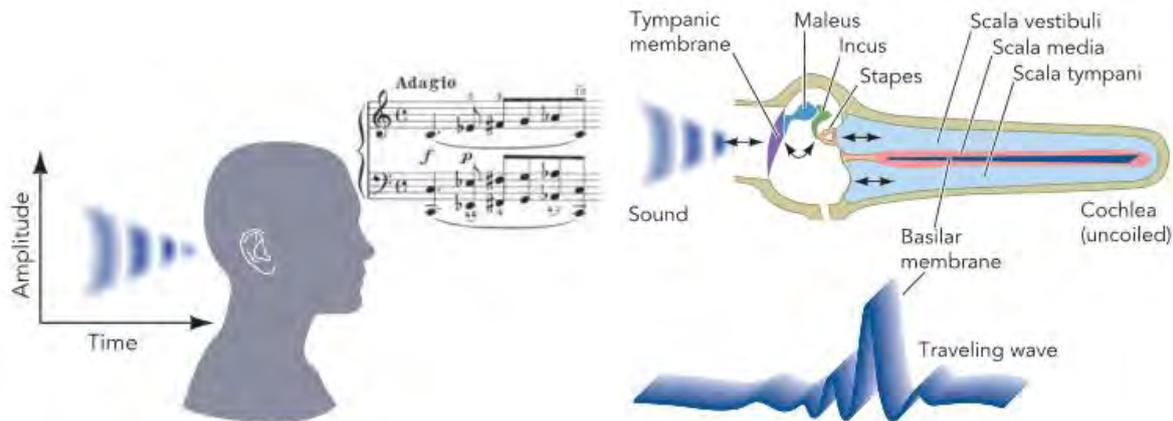


Figure 13 - **Transmission du son**

Le son, caractérisé par sa fréquence, son intensité (amplitude) et sa durée, arrive à l'oreille externe en générant des variations de pression de l'air. Le tympan et la chaîne ossiculaire convertissent l'impédance du stimulus sonore de l'air vers les liquides labyrinthiques de la cochlée, représentée déroulée. D'après Zdebik (7)

Le stimulus sonore induit une mobilisation du tympan, puis de la chaîne ossiculaire et enfin de la platine de l'étrier. Ceci entraîne une onde propagée dans les liquides labyrinthiques qui se transmet à la membrane basilaire. La vibration respecte une tonotopie en fonction de la fréquence de la stimulation sonore, les fréquences graves (basses fréquences) étant codées à l'apex cochléaire et les fréquences aiguës (hautes fréquences) à la base. Lors de la mise en mouvement de la membrane basilaire vers la rampe vestibulaire, la membrane tectoriale, une membrane fibreuse et gélatineuse suspendue sur l'organe de Corti, présente un mouvement de glissement relatif entraînant un cisaillement des cils les plus longs des cellules ciliées externes qui lui sont attachés, induisant une activation bioélectrique ou transduction mécano-électrique. Ces dernières se contracteraient en phase avec la fréquence stimulante, ce qui amplifierait la vibration dans la région correspondante et une stimulation optimale des cellules ciliées internes spécifiques de cette fréquence.

Les stéréocils des cellules sensorielles 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. Le mécanisme de cette transduction est similaire pour les deux types de cellules sensorielles. La déflexion des stéréocils provoque l'ouverture de canaux sensibles à l'étirement. Ces derniers présentent une perméabilité non sélective aux cations et sont localisés à l'extrémité basse des liens apicaux, avec un à deux canaux par lien apical.

Les stéréocils baignent dans l'endolymphe (milieu riche en potassium et caractérisé par un potentiel endocochlaire de +80 mV), mais le corps cellulaire des cellules ciliées est entouré de périlymphe (milieu riche en sodium) et le potentiel de membrane des cellules ciliées se situe entre -70 mV à -55 mV. Par conséquent, le potentiel électrique entre l'endolymphe et le corps cellulaire des cellules ciliées (entre 135 à 150 mV) entraîne une entrée massive d'ions potassium de l'endolymphe dans les cellules ciliées lors de l'ouverture des canaux mécano-sensibles. L'influx de cations dépolarise alors la cellule ciliée.

Le déplacement des cils vers la strie vasculaire ouvre les canaux cationiques : le potassium entre et la cellule ciliée est dépolarisée ; dans le même temps un autre cation, le calcium (Ca^{2+}) entre lui aussi. La fermeture des canaux potassiques intervient avant que les cils ne reviennent vers le modiolus. C'est un mécanisme d'adaptation permettant aux cycles de stimulation de se succéder rapidement. La composante rapide de l'adaptation provient de la fermeture partielle du canal suite à la fixation directe du calcium sur le canal. La composante lente de l'adaptation provient du déplacement de la myosine le long des filaments d'actine des stéréocils. Ce faisant, la tension exercée sur les liens apicaux diminue et favorise la fermeture du canal. Ici encore, c'est le calcium entré par le canal mécano-sensible qui est responsable de l'activation des myosines.

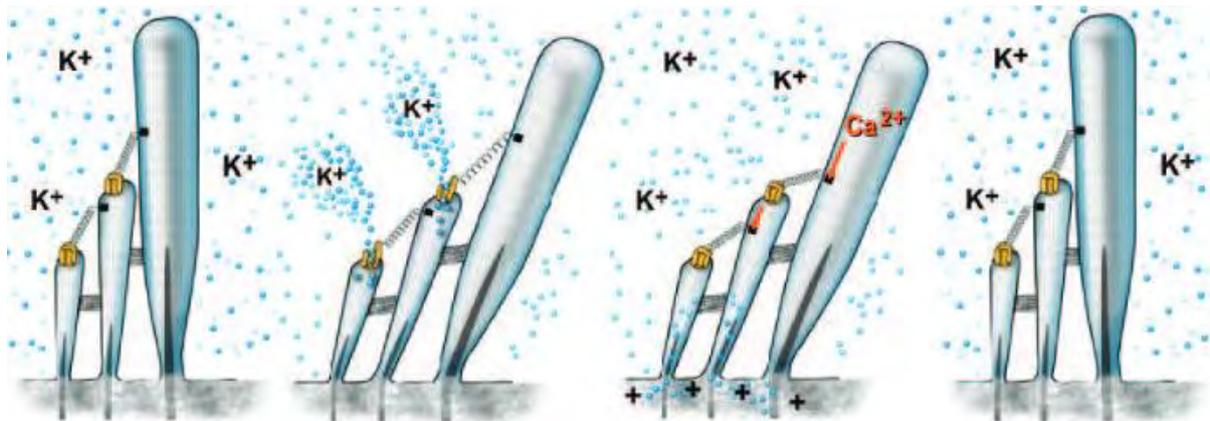


Figure 14 - **Modélisation des déplacements des stéréocils et des liens apicaux lors des phénomènes de transduction mécano-électriques**

Les liens apicaux (tip-links) entraînent l'ouverture des canaux cationiques et l'entrée de potassium.

D'après Pujol R., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

Les cellules ciliées internes sont reliées aux neurones du ganglion spiral par les fibres myélinisées de la lame spirale osseuse. Il existe deux types de neurones : les plus gros et plus nombreux véhiculent les messages auditifs ; les petits neurones non myélinisés branchés sur les cellules ciliées externes informent le système nerveux central de leur électromotilité.

Les cellules ciliées internes effectuent l'ensemble de la transduction en passant rapidement le message au nerf auditif. La synapse glutamatergique est régulée en rétro-contrôle par le système efférent latéral. La base d'une cellule ciliée interne est entourée en

moyenne d'une dizaine de complexes synaptiques. L'ouverture des canaux potassiques secondaire au basculement des cils entraîne une dépolarisation qui libère le glutamate.

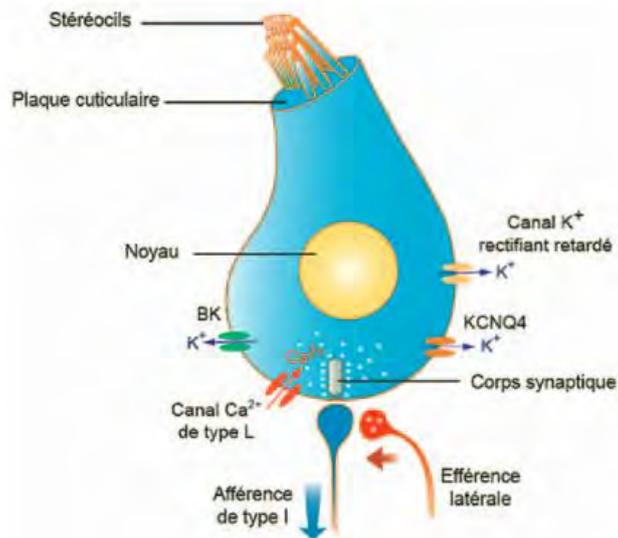


Figure 15 - Représentation schématique d'une cellule ciliée interne

Le corps cellulaire est piriforme. Au pôle apical, les trois rangées de stéréocils reposent sur la plaque cuticulaire. Les cellules ciliées internes sont connectées par les neurones de type I dont l'activité est régulée par le système efférent latéral. L'activité électrique de la cellule est assurée par l'expression de canaux ioniques tels que le canal calcique de type I et les canaux potassiques BK, rectifiant retardé et KCNQ4.
D'après Nouvian (9)

Les cellules ciliées externes sont quant à elles responsables d'une pré-amplification et d'un filtrage actif de la vibration. Leur électromotilité est contrôlée par le système efférent médian, principalement cholinergique. Une information sur cette activité est renvoyée au système nerveux central par les neurones de type II (représentant 5% du nerf auditif) ; il ne s'agit pas d'un message auditif.

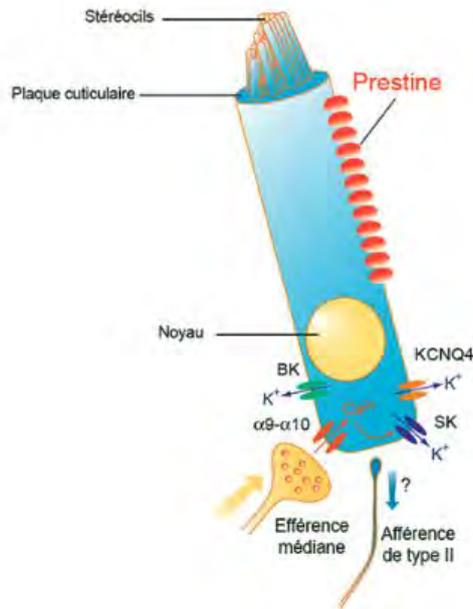


Figure 16 - **Représentation schématique d'une cellule ciliée externe**

Elles ont une forme cylindrique, les stéréocils sont implantés sur la plaque cuticulaire. Elles reçoivent une double innervation, à la fois afférente par les neurones de type II et efférente par les fibres du système efférent médian. La libération d'acétylcholine par les efférences médianes active le canal nicotinique $\alpha 9$ - $\alpha 10$ des cellules ciliées externes. L'entrée de calcium entraîne l'ouverture de canaux potassiques SK sensibles au calcium. Elles expriment aussi les canaux potassiques KCNQ4 et BK. L'activité électromotile des cellules ciliées externes est assurée par la protéine prestine, le long de la membrane latérale. D'après Nouvian (9)

Les cellules ciliées externes présentent au niveau de la membrane latérale une mosaïque de molécules transmembranaires de prestine, protéine qui se raccourcit lorsque les ions K^+ pénètrent dans la cellule. La liaison entre les molécules de prestine et le réseau du cytosquelette induit la contraction de la cellule (dépoliarisation) puis son élongation (hyperpolarisation). La contraction des cellules ciliées externes amplifie localement la vibration de la partition cochléaire et les cellules ciliées internes vont être excitées avec un maximum d'efficacité (10).

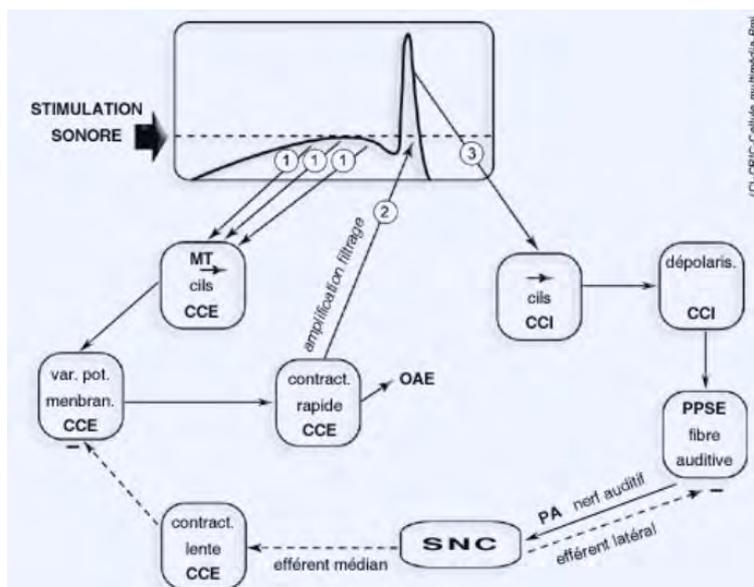


Figure 17 - Résumé du fonctionnement d'une cochlée saine

Dans une cochlée normale, l'onde dite de Békésy provoque un maximum de vibration sur la partition cochléaire en fonction de la fréquence du son : c'est la tonotopie passive (aiguës à la base, graves à l'apex). Cela provoque : 1) la stimulation des cellules ciliées externes qui se contractent (électromotilité) et 2) amplifient et accordent en fréquence (tonotopie active) l'onde de vibration qui 3) excite sélectivement la cellule ciliée interne.

Le message (PPSE : potentiel postsynaptique excitateur) est alors transmis au système nerveux central (SNC) par le nerf auditif (PA : potentiel d'action). En retour le système nerveux central peut contrôler l'électromotilité (système efférent médian) et la synapse entre la cellule ciliée interne et le nerf auditif.

MT : microtubules

D'après Pujol R. (10)

3] Voies auditives centrales

A la sortie de l'oreille interne, le nerf cochléo-vestibulaire rejoint le tronc cérébral en empruntant un chemin complexe. L'information auditive passe alors par plusieurs relais :

- dans le noyau cochléaire au sein du tronc cérébral, une grande partie des fibres subit une décussation et passe dans le complexe olivaire supérieur controlatéral ;
- le complexe olivaire supérieur, composé de plusieurs petits noyaux, reçoit des informations en provenance des deux oreilles internes ;
- le noyau du lemnisque latéral correspond à un relais de passage ;
- le mésencéphale auditif (colliculus inférieur) est le relais principal.

Le corps genouillé médial, structure thalamique, constitue le relais auditif entre le colliculus inférieur et le cortex auditif. Puis, l'information atteint l'aire auditive primaire (gyrus de Heschl) située dans un sillon du lobe temporal du cerveau (6).

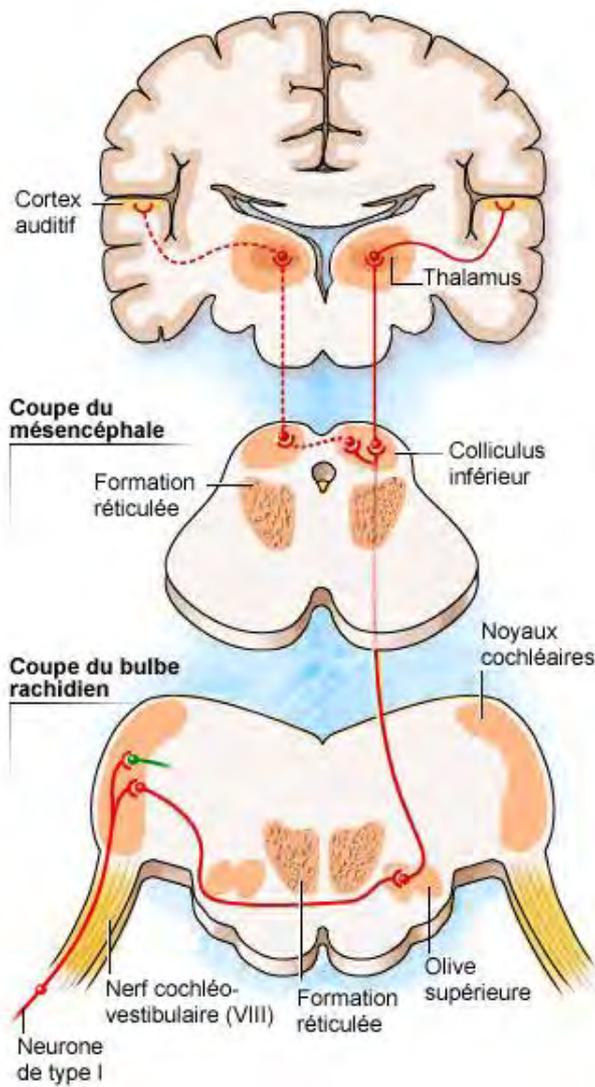


Figure 18 - Voies auditives primaires

D'après Pujol R., extraite de "Voyage au Centre de l'Audition" www.cochlea.eu, par R Pujol et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (5)

VESTIBULE

1] Anatomie du vestibule

L'appareil vestibulaire est localisé dans la partie pétreuse de l'os temporal : c'est le labyrinthe postérieur. Le labyrinthe osseux postérieur est formé d'une cavité centrale, le vestibule, dans laquelle s'abouchent trois canaux semi-circulaires : un antérieur (supérieur), un postérieur et un latéral (horizontal). Le canal semi-circulaire antérieur fait avec le plan sagittal un angle de 37 degrés ouvert en avant. Il est perpendiculaire au canal latéral, lui-même perpendiculaire au canal postérieur. L'extrémité postérieure du canal antérieur et l'extrémité supérieure du canal postérieur se réunissent pour constituer un canal commun qui s'ouvre dans le vestibule par un orifice unique. Chaque canal semi-circulaire présente une extrémité dilatée, dite ampullaire, contenant les récepteurs sensoriels (3).



Figure 19 - Situation de l'oreille interne

D'après Minary P., extraite de "Promenade en équilibre" <http://www.neuroreille.com/levestibule/index.htm>, par Raymond J. et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (11).

Le labyrinthe membraneux, logé dans les cavités du labyrinthe osseux, est rempli par l'endolymphe, liquide riche en potassium et pauvre en sodium. L'espace ménagé entre l'os et le labyrinthe membraneux contient la périlymphe, riche en sodium et pauvre en potassium. Le labyrinthe membraneux contient deux vésicules : le saccule et l'utricule. À la face inférieure de l'utricule et à la face médiale du saccule, le revêtement épithélial s'est différencié localement en récepteurs neuro-sensoriels de 2 à 3 mm de diamètre, appelés macules otolithiques. Perpendiculaires l'une par rapport à l'autre, elles sont sensibles aux accélérations linéaires, en particulier à la gravité.

L'utricule occupe la partie supérieure et postérieure du vestibule osseux et peut être décomposé en deux segments : le segment postérieur comporte les orifices d'entrée des canaux semi-circulaires et de la branche utriculaire du canal endo-lymphatique ; le segment antérieur qui contient la macule est de forme ovoïde, au contact de la fossette semi-ovoïde de

la paroi interne du vestibule, en rapport avec le fond du conduit auditif interne. Il contient la macule utriculaire orientée approximativement horizontalement.

Le saccule, plus petit, est situé en bas, en avant et en dedans, contre la fossette hémisphérique en rapport avec le fond du conduit auditif interne. Il présente à ce niveau la macule sacculaire orientée verticalement suivant un plan sagittal.

Le labyrinthe membraneux contenu dans les canaux semi-circulaires présente trois zones de différenciation neuro-sensorielle appelées crêtes ampullaires, situées dans chacune des trois extrémités ampullaires. Orientées dans les trois plans de l'espace, elles sont sensibles aux accélérations angulaires (3).

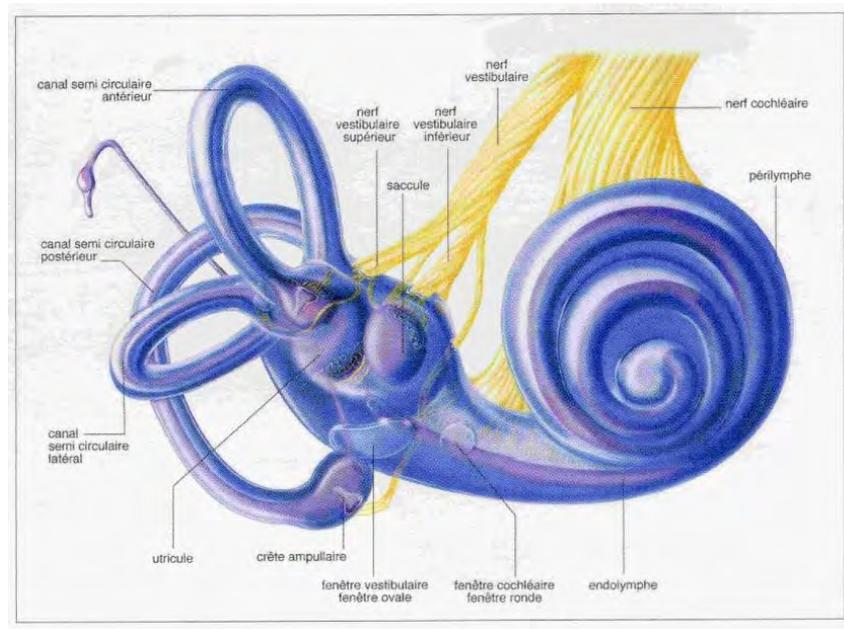


Figure 20 - Contenu du labyrinthe osseux droit

D'après Gentine A. (12)

2] Physiologie vestibulaire

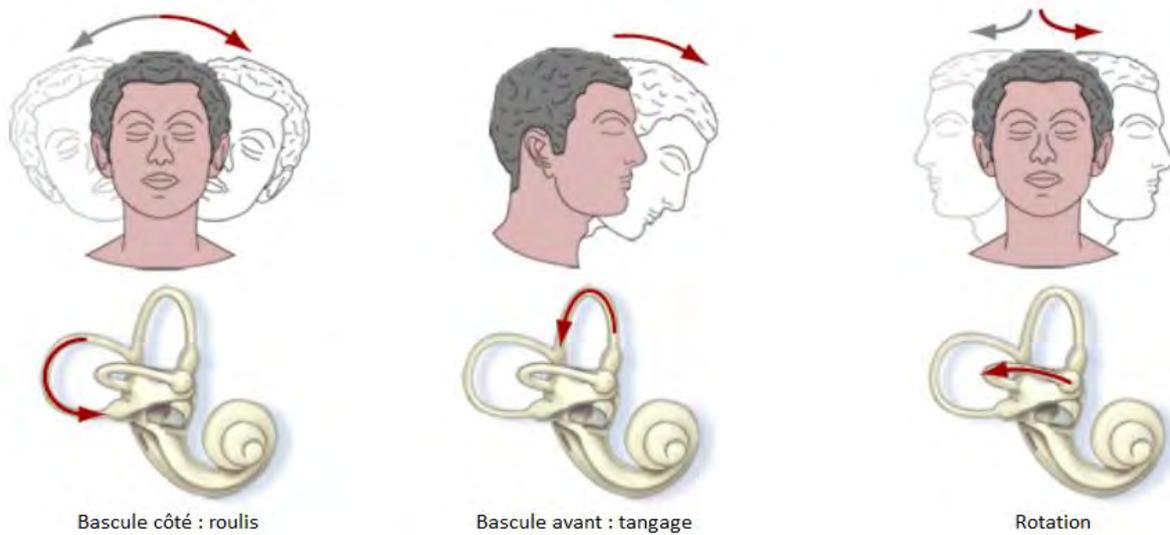


Figure 21 - **Mouvement relatif de l'endolymphe dans les différents canaux du vestibule droit lors de l'accélération angulaire de la tête dans chacun des plans des canaux semi-circulaires**

D'après Minary P., extraite de "Promenade en équilibre" <http://www.neuroreille.com/levestibule/index.htm> , par Raymond J. et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (11)

Dans chaque canal semi-circulaire se trouve une aire sensorielle, la crête ampullaire située dans l'ampoule à la base du canal. Elle est recouverte d'une substance gélatineuse qui forme la cupule, membrane annexe formée de glycoprotéines qui atteint le toit de l'ampoule. L'épithélium sensoriel est formé de cellules ciliées dont les cils sont engagés dans la cupule (11).

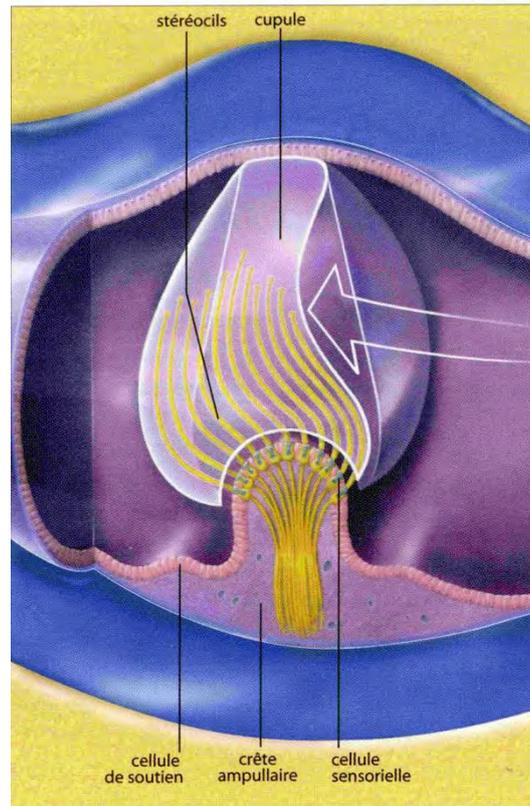


Figure 22 - **Crête ampullaire dans l'ampoule d'un canal semi-circulaire**

Au cours du mouvement de l'endolymphe, la cupule qui coiffe les cellules sensorielles de la crête ampullaire est déformée. Cette déformation entraîne une inclinaison des cils des cellules sensorielles ce qui stimule les cellules ciliées puis le nerf ampullaire vestibulaire.

D'après Gentine A. (12)

Les macules otolithiques sont disposées de manière orthogonale dans deux plans différents de l'espace. Elles détectent la gravité et les accélérations (ou décélérations) linéaires lors des mouvements verticaux (sacculé) et antéro-postérieurs (utricule) et lors des translations latérales de la tête. Dans une partie de la paroi de l'utricule et du sacculé, l'épithélium qui tapisse l'espace endolympatique se différencie en épithélium sensoriel qui constitue la macule utriculaire et la macule sacculaire. L'épithélium sensoriel est formé de cellules ciliées dont les cils sont engagés dans la membrane otolithique. Les macules otolithiques sont recouvertes d'une substance gélatineuse extracellulaire, la membrane otolithique. De structure alvéolaire, elle soutient des otolithes ou otoconies, cristaux de carbonate de calcium. La striola est une ligne incurvée qui coupe la membrane otolithique en deux zones de surfaces égales (11).

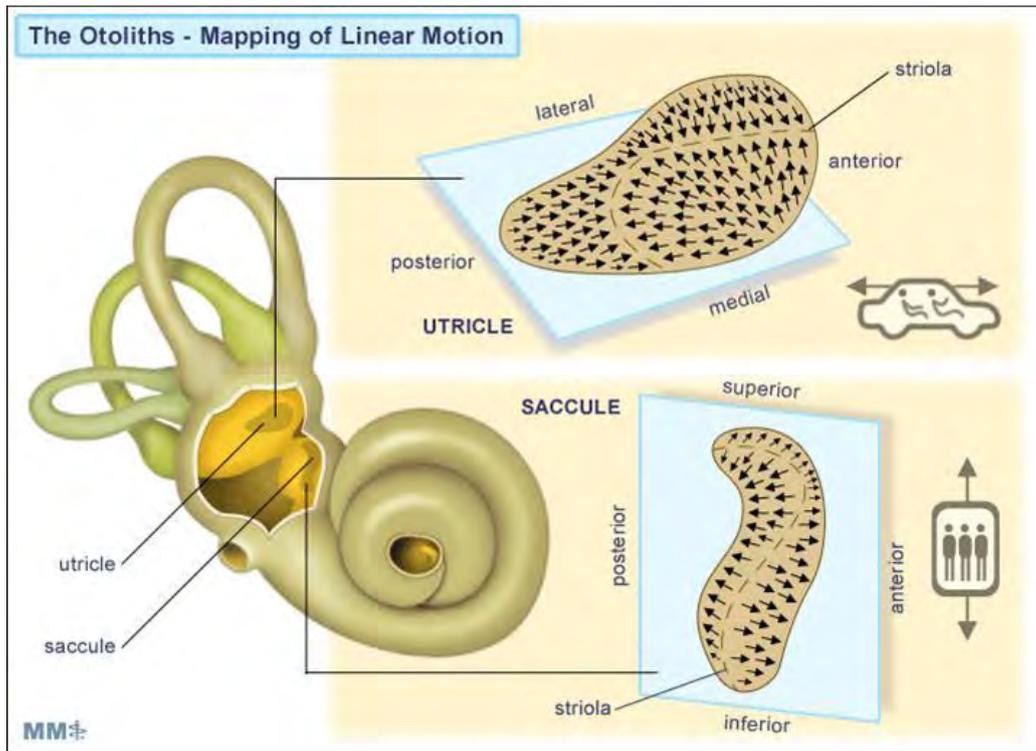


Figure 23 - Macules otolithiques

D'après Cullen K. (13)

L'épithélium des crêtes et des macules est constitué de cellules sensorielles et de cellules de soutien. Le pôle apical des cellules sensorielles, en contact avec l'endolymphe, porte une touffe ciliaire, comprenant un kinocil (le plus grand) et des stéréocils organisés en rangées de taille décroissante. La position du kinocil détermine l'axe de sensibilité de la cellule ciliée. Le reste de la cellule est localisé dans le compartiment périlymphatique. Le kinocil définit la polarisation de la cellule : dépolarisation par une déflexion de la touffe vers le kinocil, hyperpolarisation par une déflexion en sens inverse.

Les déplacements de l'endolymphe lors des mouvements de la tête sollicitent les parties ciliées des cellules sensorielles. En stimulant les cellules sensorielles, les cils déviés déclenchent un influx nerveux. Les propriétés de transduction de ces cellules permettent de transformer un signal mécanique en signal électrique (11).

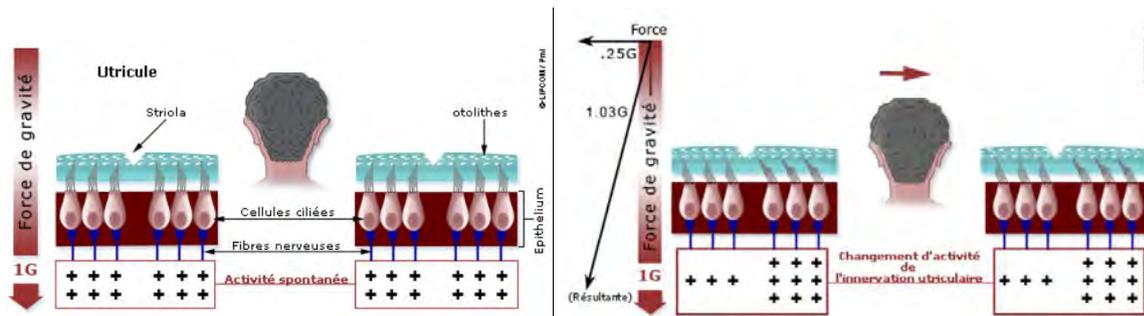


Figure 24 - Représentation schématique de l'utricule gauche et droit chez un sujet au repos en position verticale

L'utricule est en position horizontale et les cils sont verticaux. Les touffes ciliaires sont orientées différemment de part et d'autre de la striola. En bleu clair, la membrane otolithique. Un déplacement de la tête de gauche à droite entraîne un mouvement tangentiel relatif de la membrane otolithique qui provoque une inclinaison des cils des cellules sensorielles. Grâce aux propriétés de transduction des cellules sensorielles, l'activité des fibres utriculaires et le message transmis au cerveau permet une réponse harmonieuse de la posture et des mouvements d'équilibre. D'après Minary P., extraite de "Promenade en équilibre" <http://www.neuroreille.com/levestibule/index.htm>, par Raymond J. et al., NeuroReille, INSERM et Université Montpellier (11).

On distingue deux types de cellules ciliées : les cellules de type I et de type II. Elles diffèrent par la forme de leur corps cellulaire, en poire pour les type I et tubulaire pour les cellules de type II et par le type d'afférence nerveuse, en calice pour les type I et en bouton pour les type II. Les rangées de stéréocils des cellules de type I sont larges et denses, tandis que les cellules de type II ont une touffe ciliaire plus petite, moins dense, et pourvue d'un long kinocil.

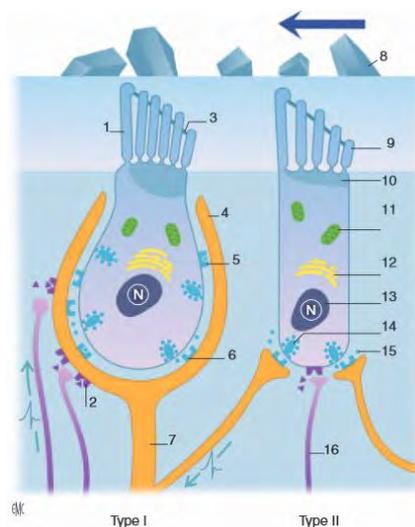


Figure 25 - Schéma des deux types de cellules vestibulaires et de leurs synapses

La flèche représente le vecteur de polarisation des deux cellules. 1. Kinocil ; 2. Récepteur à l'acétylcholine ; 3. Lien apical outip-link ; 4. Calice ; 5. Auto-récepteur glutaminergique ; 6. Récepteur au glutamate ; 7. Fibre nerveuse afférente ; 8. Otoconie ; 9. Stéréocils ; 10. Plaque cuticulaire ; 11. Mitochondrie ; 12. Réticulum endoplasmique ; 13. Noyau ; 14. Ruban synaptique ; 15. Glutamate ; 16. Fibre nerveuse afférente. N : noyau cellulaire.

D'après Lévêque M. (14)

Les cellules ciliées vestibulaires de type I n'entrent pas directement en contact avec les fibres efférentes qui viennent se projeter sur le calice. Leur potentiel de repos est de -70mV . Les cellules de type II font directement synapse avec les terminaisons nerveuses afférentes et efférentes en bouton. Leur potentiel de repos est de -45mV (11,14).

La première étape de la mécano-transduction est le cisaillement des stéréocils qui, dans le sens du kinocil, induit une élongation des liens apicaux (tip-links). Cette élongation permet l'ouverture de canaux et fait rentrer dans la cellule du potassium et du calcium. L'entrée de cations crée un courant intracellulaire qui dépolarise la cellule, activant les canaux calciques voltage-dépendants. Le flux calcique entrant permet la fusion des vésicules présynaptiques à la membrane plasmique et le relargage du neurotransmetteur glutaminergique dans la synapse.

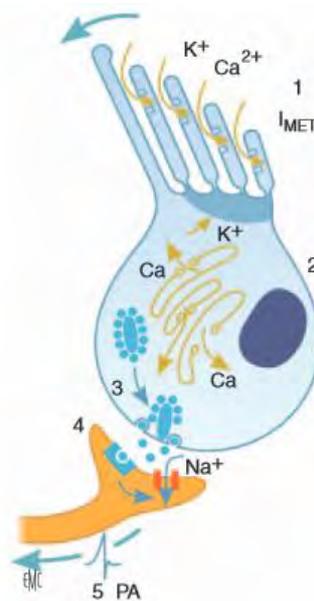


Figure 26 - **Schéma de la mécano-transduction de la cellule ciliée vestibulaire en cinq étapes**

1. La déflexion dans le sens de dépolarisation de la cellule induit l'ouverture des canaux de transduction potassique et la genèse d'un courant de mécano-transduction I_{MET} .
2. Le courant de mécano-transduction I_{MET} provoque la dépolarisation cellulaire qui ouvre les canaux calciques voltage-dépendants du réticulum endoplasmique (en orange).
3. L'augmentation du calcium cytosolique induit la fusion des vésicules synaptiques à la membrane et le relargage de glutamate dans la synapse.
4. Le récepteur au glutamate postsynaptique est activé et ouvre les canaux sodiques voltage-dépendants.
5. L'entrée de sodium dans la fibre nerveuse génère le potentiel d'action (PA).

D'après Lévêque M. (14)

Les cellules ciliées vestibulaires se différencient des cellules cochléaires par l'absence de potentiel endolympatique et, par conséquent, un potentiel de récepteur plus faible. Pour les cellules ciliées cochléaires, le potentiel endolympatique permet d'obtenir des courants entrants très importants, induisant une large dépolarisation cellulaire et une réponse neuronale immédiate. Le potentiel endolympatique vestibulaire est quasiment nul et la dépolarisation induite par l'ouverture des canaux est faible.

Dans les cellules ciliées de type II, la dépolarisation (potentiel de récepteur) peut atteindre 30 à 40 mV et le potentiel de repos étant assez élevé (-40 mV), l'ouverture des canaux calciques est rendue possible.

Les cellules de type I ont un large courant potassique sortant qui hyperpolarise la cellule au repos et annule l'effet des courants de mécanotransduction (potentiel de récepteur autour du mV). La dépolarisation est inefficace pour déclencher l'activation calcique. La mécanotransduction passe par des mécanismes singuliers ; le flux basal sortant potassique est majoré par l'entrée intracellulaire apicale liée aux mouvements ciliaires, et son accumulation dans l'espace calicéal peut permettre des phénomènes de dépolarisation limités à la membrane basale, activant localement les canaux calciques et la libération de neurotransmetteurs. De plus, le courant potassique sortant, activé à un potentiel très bas (-100 mV) est constamment actif à l'état basal et peut être modulé par le système efférent vestibulaire au niveau caliciel. Cette modulation permet d'augmenter le potentiel de récepteur de la cellule de type I.

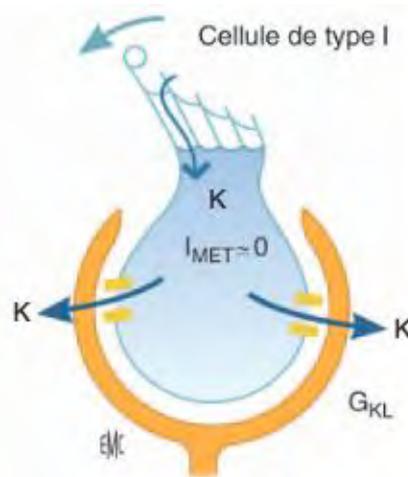


Figure 27 - Courants ioniques dans la cellule type I

Il existe à l'état basal un courant potassique sortant G_{KL} . L'entrée de potassium liée au gating spring ne permet pas la genèse du courant de transduction I_{MET} .
D'après Lévêque M. (14)

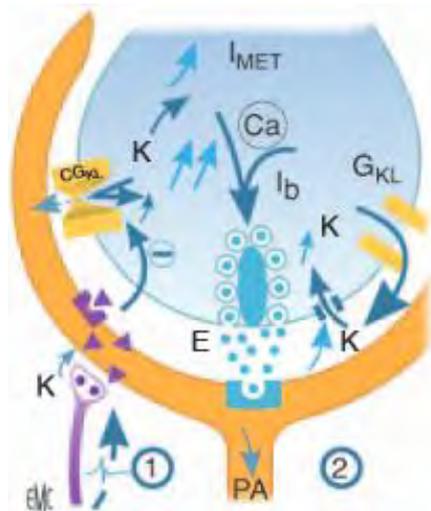


Figure 28 - **Synapse vestibulaire de cellule de type I**

Les deux mécanismes de mécanotransduction (1 et 2) sont schématisés de part et d'autre de la voie centrale qui conduit au relargage de glutamate dans la synapse.

E : espace calicéal ; I_b : courant de dépolarisation basal ; I_{MET} : courant de mécanotransduction ; CG_{KL} : canaux potassiques responsables du courant sortant G_{KL} ; Ca : calcium ; PA : potentiel d'action ; triangles : acétylcholine ; points : glutamate ; récepteurs à triangle : récepteur à acétylcholine ; récepteur à point : récepteur glutaminergique. Fibre à gauche : fibre efférente.

1. Modulation de l'activité des canaux potassiques induisant le courant sortant G_{KL} par le système efférent. La stimulation efférente acétylcholinergique entraîne la fermeture des canaux potassiques. Cela induit une augmentation du potassium cytosolique et la genèse d'un courant de transduction I_{MET} par la déflexion de la touffe ciliaire.

2. Accumulation de potassium dans l'espace calicéal par l'activation de la touffe ciliaire et les courants potassiques sortant G_{KL} .

Il existe une réentrée de potassium au pôle basal qui entraîne un courant de dépolarisation basal I_b qui peut induire la dépolarisation cellulaire et par conséquent la libération de glutamate.

D'après Lévêque M. (14)

La relation du potentiel de récepteur avec la position de la touffe ciliaire est différente entre les deux types de cellules. Dans les deux cas, la déflexion dans le sens du kinocil induit le plus fort potentiel récepteur, mais, à l'inverse des cellules de type I, les cellules de type II ont un potentiel de récepteur positif si la touffe ciliaire est au repos qui s'annule en cas de déflexion en sens opposé au kinocil. Les cellules de type II sont donc toniques, c'est-à-dire qu'elles déchargent au repos et que la mobilité de la touffe ciliaire va accroître (sens de la polarisation) ou décroître (sens inverse) l'activité électrique. Les cellules de type I sont phasiques, elles ne répondent qu'en cas de mouvement de la touffe ciliaire dans le sens de la polarisation cellulaire (14).

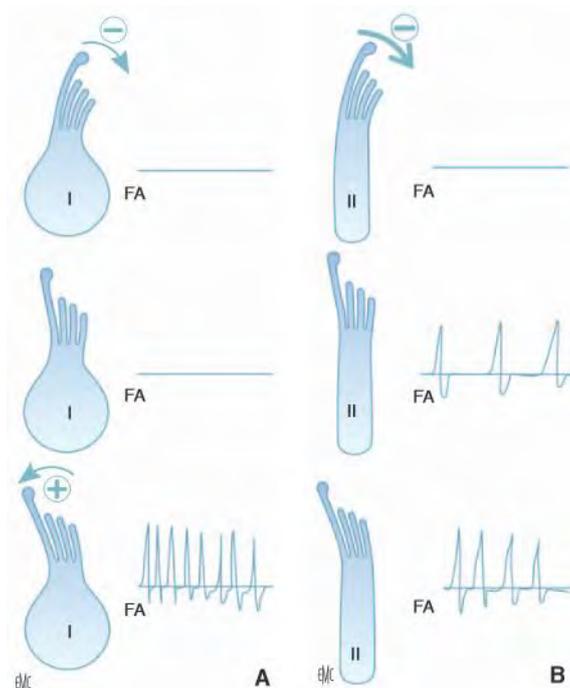


Figure 29 - Relation entre la position de la touffe ciliaire, les variations de potentiel de récepteur et la genèse du potentiel d'action sur la fibre afférente (FA) dans les cellules vestibulaires de type I et II

A. Comparaison entre la position de la touffe ciliaire et la présence de potentiel d'action sur la fibre afférente dans les cellules de type I.

B. Comparaison entre la position de la touffe ciliaire et la présence de potentiel d'action sur la fibre afférente dans les cellules de type II.

D'après Lévêque (14)

Dans le vestibule, la production d'endolymphe à partir de la périlymphe est réalisée par les différentes cellules non sensorielles du labyrinthe membraneux. Les cellules canaliculaires sont responsables de la sécrétion du chlore nécessaire à l'électro-neutralité de ce milieu. Les cellules intermédiaires réabsorbent activement le sodium et le potassium, les cellules sombres sécrètent du potassium. Des mucopolysaccharides sont responsables de la viscosité de l'endolymphe.

La composition de la périlymphe évoque celle d'un liquide extra-cellulaire : riche en sodium et pauvre en potassium (8,12).

3] Voies vestibulaires centrales

Le nerf vestibulaire chemine dans le conduit auditif interne, puis, à l'entrée dans le tronc cérébral, les fibres vestibulaires sont relayées dans le noyau vestibulaire par des fibres d'association intersegmentaires destinées aux noyaux des nerfs oculo-moteurs et céphalogyres (III, IV, VI et XI). Ces fibres forment un faisceau hétérogène médian et profond, le faisceau longitudinal médial ou bandelette longitudinale postérieure. Une partie des fibres se rend au lobe flocculo-nodulaire du cervelet. Le noyau vestibulaire donne aussi naissance à un faisceau extra-pyramidal moteur à destination médullaire : le faisceau vestibulo-spinal.

Des faisceaux issus du tronc cérébral contribuent au contrôle postural et à certains mouvements de type réflexe : en direction des motoneurones de la moelle épinière, le faisceau vestibulo-spinal contribue à maintenir la tête en position correcte par rapport aux épaules,

indispensable pour conserver une stabilité du regard lorsque le corps se déplace. Les faisceaux réticulo-spinaux contribuent au maintien de la posture, en favorisant les réflexes antigravitaires spinaux. Les axones d'origine bulbaire libèrent au contraire les muscles qui s'opposent à la gravité, facilitant ainsi d'autres mouvements.

Les informations fournies par l'appareil vestibulaire sont à la base du contrôle automatique des mouvements des yeux (réflexe vestibulo-oculaire) et de la posture (réflexe vestibulo-spinal) (11).

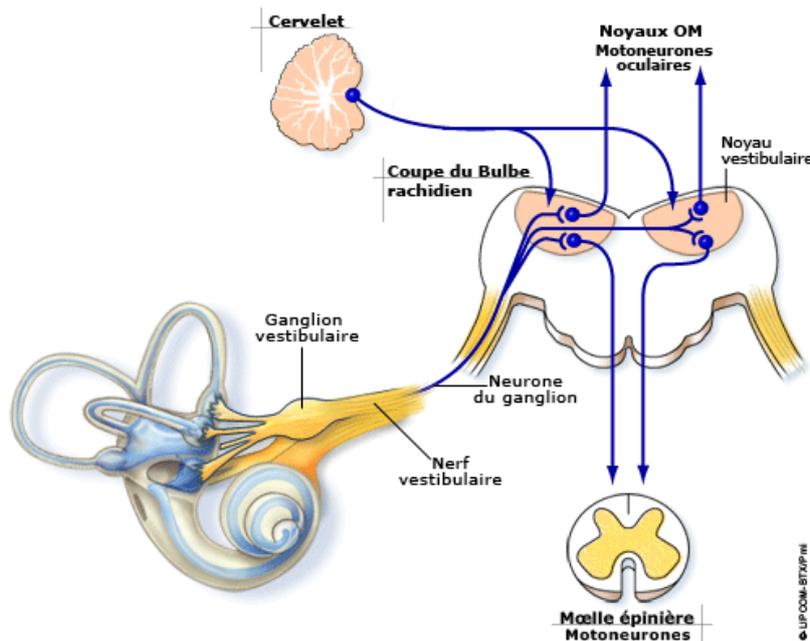


Figure 30 - Les connexions des récepteurs de l'équilibre

D'après Minary P., extraite de "Promenade en équilibre" <http://www.neuroreille.com/levestibule/index.htm>, par Raymond J. et al., NeurOreille, INSERM et Université Montpellier (11).

Les projections oculomotrices permettent le réflexe vestibulo-oculaire. Les deux canaux horizontaux sont reliés au noyau vestibulaire homologue par les neurones afférents primaires ampullaires horizontaux. De là, il existe une connexion directe avec le noyau oculomoteur abducens (VI) innervant le muscle droit latéral controlatéral et une connexion indirecte par interneurone avec le noyau oculomoteur commun (III) innervant le muscle droit médial ipsilatéral. En l'absence de mouvement rotatoire de la tête dans le plan des canaux horizontaux, les activités de repos dans les canaux droit et gauche s'équilibrent, le tonus des muscles droits médial et latéral s'équilibre et l'œil reste immobile en position médiane. Au cours d'une rotation de la tête vers la droite, un mouvement compensateur conjugué des deux yeux vers la gauche se produit, faisant que le regard ne change presque pas de direction (15).

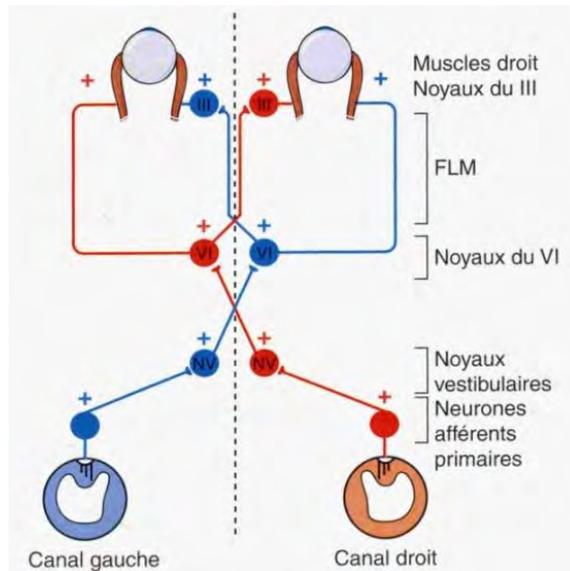


Figure 31 - **Connexions vestibulo-oculaires**

Regard en position primaire, les yeux ouverts, tête immobile dans un environnement stable.

Au repos, équilibre des tonus musculaires dans les muscles droit médial et latéral.

FLM : faisceau longitudinal médian ; III : noyau oculomoteur commun ; VI : noyau oculomoteur externe

D'après Sauvage J. (15)

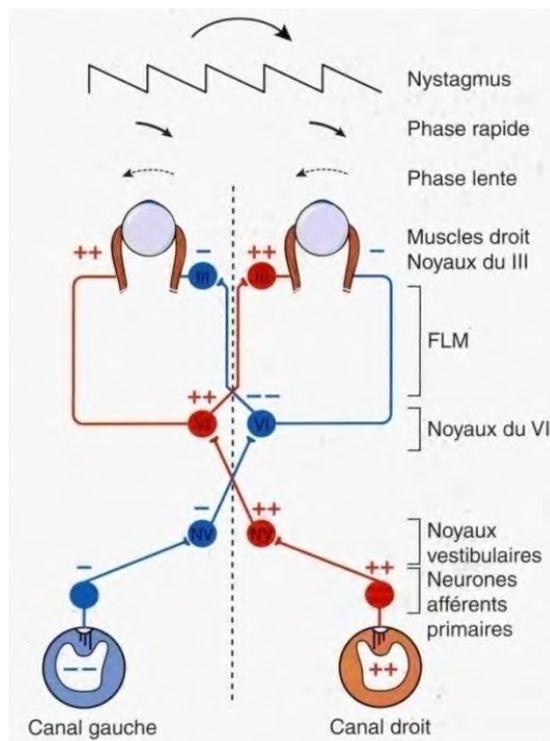


Figure 32 - **Mécanisme du réflexe vestibulo-oculaire**

Genèse d'une phase lente gauche et d'un mouvement de rappel droit (phase rapide) dans une rotation de la tête vers la droite. Le nystagmus est représenté par un graphique où l'abscisse est en unité de temps (secondes) et l'ordonnée en degrés d'angle mesurant le déplacement oculaire. Un déplacement (positif) vers le haut représente un mouvement de l'œil vers la droite, un déplacement (négatif) vers le bas représente un mouvement de l'œil vers la gauche.

D'après Sauvage J. (15)

La stabilisation de la tête vient renforcer celle des yeux dans l'orbite, pour améliorer la stabilité du regard pendant le mouvement. C'est le réflexe vestibulo-spinal. Les afférences

utriculaires rejoignent le nerf vestibulaire supérieur, et se projettent sur la partie ventrale du noyau vestibulaire latéral dans le pont. Les afférences sacculaires rejoignent, via le nerf vestibulaire inférieur, la partie dorsolatérale du noyau vestibulaire inférieur. Ces afférences y font synapse avec les neurones vestibulaires secondaires et un réseau d'interneurones, réalisant un premier niveau d'intégration : l'information vestibulaire se connecte avec les informations visuelles, proprioceptives, corticales.

Les voies otolithiques empruntent les faisceaux vestibulo-spinaux pour se distribuer aux motoneurones de la moelle cervicale à lombaire. Au niveau cervical, les neurones secondaires font directement synapse avec les motoneurones de la corne ventrale. Les afférences otolithiques facilitent l'action des muscles extenseurs ipsilatéraux à la stimulation. La majorité des effets otolithiques s'exerce sur la moelle cervicale.

Les voies utriculo-spinales permettent le maintien de la tête par rapport au tronc lors d'accélération horizontales ; les voies sacculo-spinales ont un rôle de stabilisation de la tête lors d'accélération verticales (réflexe sacculo-colique) (14).

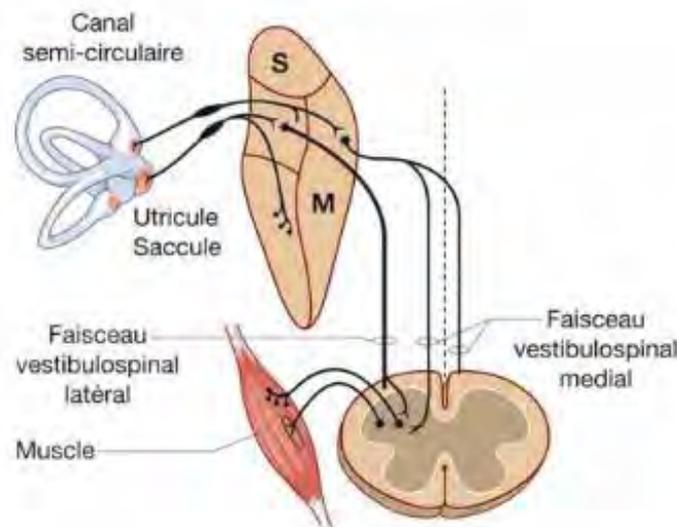


Figure 33 - Régulation du tonus cervical

D'après Cochen de Cock V. (16)

LA FONCTION D'ÉQUILIBRATION

L'équilibre est assuré lorsque la projection au sol du centre de gravité peut être maintenue à l'intérieur de la surface d'appui, ou polygone de sustentation. Elle résulte du traitement des informations vestibulaires, visuelles et proprioceptives par le système nerveux central. Le système vestibulaire central est l'organe de l'équilibre, la fonction d'équilibration est plurimodale.

Les informations visuelles sont principalement celles provenant de la rétine périphérique, qui analyse les mouvements du sujet par rapport à l'environnement. Les informations somesthésiques (proprioceptives) proviennent de mécano-récepteurs musculaires, tendineux, articulaires et cutanés.

Le vestibule informe le système nerveux central sur l'orientation de la tête dans l'espace et par rapport au corps, lors de mouvements entraînant des accélérations angulaires (mouvements de rotation de la tête) ou linéaires (mouvements de translation de la tête et du corps). Le vestibule traite l'accélération et n'apprécie pas les mouvements à vitesse constante ; les organes otolithiques vestibulaires sont sensibles à la direction de la gravité et aux accélérations linéaires. Les capteurs vestibulaires permettent mal de faire la différence entre une inclinaison de la tête et son accélération, la vision permettra de lever l'ambiguïté.

En 1925, Magnus décrit la vrille du chat, exemple de coordination des réflexes posturaux et de l'utilisation de ces différentes afférences (17). Le chat est capable de se redresser et de retomber sur ses pattes lorsqu'il est lâché. Le redressement postural commence par un remplacement de la tête grâce à l'action des organes vestibulaires. Cet ajustement du placement de la tête est suivi du positionnement des membres grâce à l'intervention de réflexes cervicaux spinaux. C'est un réflexe somesthésique. La vision permettra ensuite de préparer les membres au contact avec le sol.

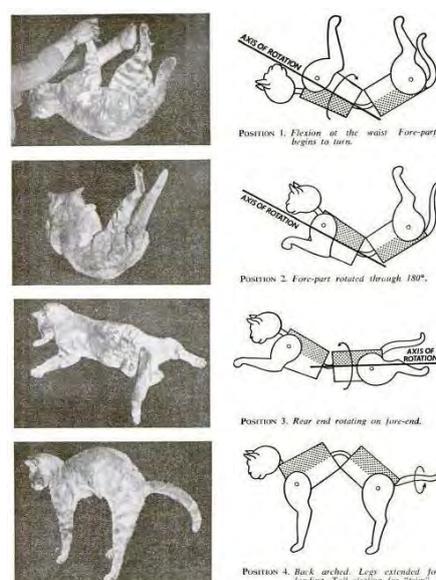


Figure 34 - La vrille du chat (cat-twist)

D'après McDonald (18)

Le poids des entrées sensorielles varie en fonction de l'âge et de l'apprentissage, le rôle du vestibule croît à partir de l'âge de 7 ans. Charpiot et al relate les résultats de posturographies et tests d'organisation sensorielle réalisés chez 147 enfants âgés de 6 à 12 ans. Les scores somesthésiques et visuels sont comparables dans les trois groupes (6-8, 9-10, 11-12 ans), alors que l'apport des entrées vestibulaires augmente avec l'âge (19).

DÉVELOPPEMENT MOTEUR NORMAL DE L'ENFANT

Les grands stades du développement sont la tenue de tête entre 2 et 4 mois, la station assise dans la limite des 5 mois et l'acquisition de la marche dans la limite des 18 mois. L'évolution de la posture met en jeu des réactions de redressement anti-gravitaire à progression céphalo-caudale, et latérale (20,21).

Age moyen (en mois)	Ecart d'âge dans l'apparition du comportement (en mois)	Etales
1,6	0,7 – 4,0	Relève la tête et la maintient stable
1,8	0,7 – 5,0	Se tourne du côté sur le dos
2,3	1,0 – 5,0	S'assoit avec un léger support
4,4	2,0 – 7,0	Se tourne du dos sur le côté
4,9	4,0 – 8,0	Oppose le pouce aux autres doigts partiellement
5,3	4,0 – 8,0	S'assoit seul momentanément
5,4	4,0 – 8,0	Atteint les objets avec une main
5,7	4,0 – 8,0	Tourne les poignets
6,4	4,0 – 10,0	Se tourne du dos vers le ventre
6,6	5,0 – 9,0	S'assoit seul de façon stable
6,9	5,0 – 9,0	Oppose le pouce aux autres doigts complètement
7,4	6,0 – 10,0	Prend les objets avec les doigts partiellement
8,1	5,0 – 12,0	Tire pour se mettre debout
9,6	7,0 – 12,0	Marche avec de l'aide
11,0	9,0 – 16,0	Se met debout seul
11,7	9,0 – 17,0	Marche seul
14,6	11,0 – 20,0	Marche à reculons
16,1	12,0 – 23,0	Monte des marches avec aide
16,4	13,0 – 23,0	Descend des marches avec aide
23,4	17,0 – 30,0	Saute à pieds joints

Tableau 1 - Les stades du développement de l'enfant selon l'échelle de développement de Bayley
D'après Haywood et Getchell (22)

Les stades de construction/développement de l'intelligence (développement cognitif) d'après les théories de Piaget couramment admises, se résument en :

- période sensorimotrice de 0 à 18 mois ; avec développement progressif des schèmes (ou planning), par interaction avec l'environnement (communication avec le monde extérieur), et des capacités visuo-perceptives ;
- période préopératoire de 18 mois à 7 ans, qui verra l'émergence de la capacité d'abstraction (peut-être présente plus tôt) et du langage et le développement de la pensée ;
- période opératoire de 7 à 12 ans, durant laquelle l'enfant développe le raisonnement logique et cohérent lui permettant de résoudre de façon autonome des situations inattendues et plus tard, de formuler des hypothèses (23).

Le système vestibulaire contribue au développement tonico-moteur de l'enfant et à la structuration de son schéma corporel. Il renseigne sur les déplacements du corps et de la tête dans l'espace, participant à l'équilibration du corps et à la stabilisation du regard par le réflexe vestibulo-oculaire lorsque le corps et la tête sont en mouvement et modulant la posture et le tonus en continu. Il renseigne sur la position du corps et de la tête dans l'espace, contribuant à l'intégration des coordonnées spatiales liées au corps propre. Les informations vestibulaires permettent l'élaboration d'un référentiel spatial égo-centré autour duquel s'organisent les autres afférences sensorielles, et sont essentielles dans l'estimation de l'axe corporel (la verticale subjective).

La constitution d'un référentiel spatial corporel ego-centré stable et différencié permet à l'enfant de se préparer efficacement à sa propre action. Progressivement, l'enfant peut automatiser des mouvements complexes composés d'enchaînements rapides de schèmes élémentaires et se déroulant en référence aux coordonnées du corps propre (automatisation des mouvements dans l'écriture cursive ou des enchaînements de mouvements opérés par la tête et le regard dans un acte de lecture). L'intégration harmonieuse de ce référentiel égo-centré pourrait aussi avoir une incidence sur le bon développement de capacités d'anticipation et d'analyse rapide de mouvements complexes adressés à l'enfant (par exemple, chez les enfants sourds, analyse d'un message signé ou codé) (24).

INFLUENCE DES INFORMATIONS VESTIBULAIRES

Le système vestibulaire contribue fortement au sens de l'orientation. Chez les patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale, Brandt et al. ont montré à l'IRM une atrophie sélective de l'hippocampe, significative (réduit de 16,9% par rapport au groupe contrôle). L'hippocampe joue un rôle essentiel dans l'inscription des souvenirs, et de cartes (souvenirs de l'espace), se modulant selon les besoins de l'individu (25,26). Chez les aréflexiques vestibulaires bilatéraux, on objective des déficiences en mémorisation spatiale et navigation, avec des performances altérées lors d'expériences virtuelles de mémorisation spatiale (labyrinthe d'eau de Morris) (27). En cas de déficit vestibulaire unilatéral, il n'y a pas d'altération de la mémoire spatiale ni d'atrophie hippocampale (28). Le vestibule jouerait un rôle dans la mémorisation ; des études retrouvent une amélioration des tâches de mémorisation visuelle lors de stimulation vestibulaires par irrigation à l'eau froide (29,30).

Le système vestibulaire est également impliqué dans la construction et le maintien d'une représentation mentale du monde qui nous entoure. En effet, nous sommes capables de nous représenter mentalement les objets et mouvements, afin de prédire de manière optimale nos actions, nos réactions à des événements, et de résoudre des problèmes. Les tests de rotation mentale évaluent nos capacités à nous représenter et faire tourner des figures afin de les faire coïncider, le temps de réponse des sujets augmentant avec la disparité angulaire des figures.

Complétez les exemples suivants vous-même. Quels sont les deux dessins, parmi les quatre situés à droite, qui montrent la même structure que celle de gauche ? Il y a toujours deux et seulement deux réponses correctes pour chaque problème. Mettez un x sous les deux dessins corrects. (3 exemples à compléter, puis à corriger immédiatement).

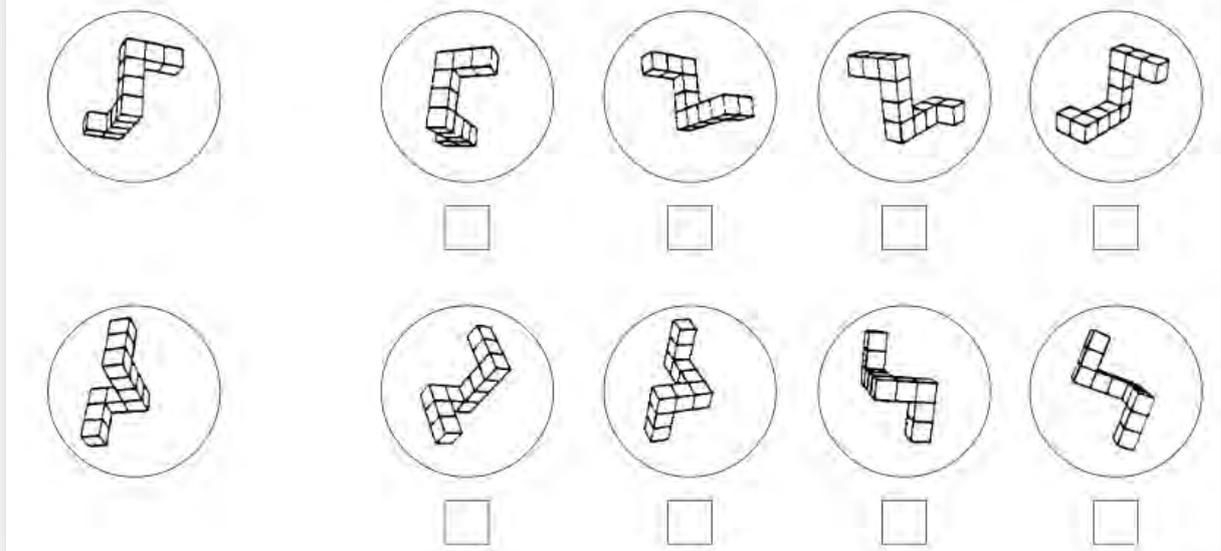


Figure 35 - Exemple de tests de rotation mentale

D'après Albaret (31)

Les mécanismes qui sous-tendent la rotation mentale sont visuels et moteurs ; des IRM fonctionnelles réalisées lors de tests de rotation mentale d'objets et du sujet (changement de point de vue des objets) ont montré des activations d'aires corticales motrices (32).

Nous pouvons non seulement tourner dans notre esprit des représentations d'objets, mais aussi notre corps. C'est dans ce cas que nous imaginons ce qu'une autre personne voit d'un autre point de vue. Les aires vestibulaires fournissent des informations sur le corps à travers ses mouvements (translations et rotations) et nous pouvons concevoir que les aires cérébrales dédiées au traitement des mouvements réels du corps sont aussi utilisées lorsque la rotation du corps est imaginée mais non réalisée, par exemple lors des études d'imagerie fonctionnelle (les sujets expérimentent une rotation sur un fauteuil, puis doivent se la remémorer allongés au cours de l'examen (33)).

Les performances au cours des tâches cognitives changent aussi en fonction de la position du corps. Changer les entrées otolithiques en modifiant la position de l'observateur impacte la manière dont les objets sont manipulés mentalement.

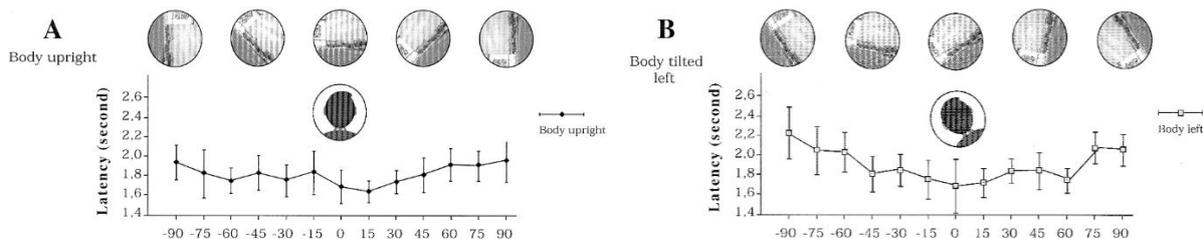


Figure 36 - Latences moyennes de réponse (lieu reconnu) en fonction de la disposition spatiale et de l'orientation du corps (A : vertical ; B : basculé de 33°)

Le temps de réaction n'est pas influencé par l'inclinaison du paysage à reconnaître lorsque le corps est vertical. Lorsque le corps est incliné de la même manière que le paysage, le temps de réaction n'est pas impacté. Lorsque le corps est incliné et l'image inclinée autrement, le temps de réaction est significativement augmenté. D'après Gaunet (34)

De nombreuses études montrent des modifications des tâches de transformation mentale lors de modifications des entrées vestibulaires (rotation du corps, stimulation galvanique vestibulaire, et chez les patients aréflexiques) ; cependant certaines d'entre elles montrent que les entrées vestibulaires influencent les performances lors des tâches de rotation mentale seulement lorsqu'elles impliquent une représentation de son propre corps ou la perspective (35,36). En 2011, Grabherr publie une étude comparant les capacités de patients aréflexiques vestibulaires bilatéraux, unilatéraux et sains à réaliser des tâches de transformation mentale. Les tests concernaient des tâches basées sur des objets (translaté ou tourné mentalement) ou égocentrées (le sujet doit imaginer une représentation de son propre corps mobilisée, et ses rapports à l'environnement). Les performances des participants sains et aréflexiques unilatéraux étaient comparables, tandis que celles du groupe des aréflexiques vestibulaires bilatéraux étaient significativement altérées. Dans le groupe des atteintes unilatérales, aucune différence n'a été montrée entre atteintes droites et gauches (37).

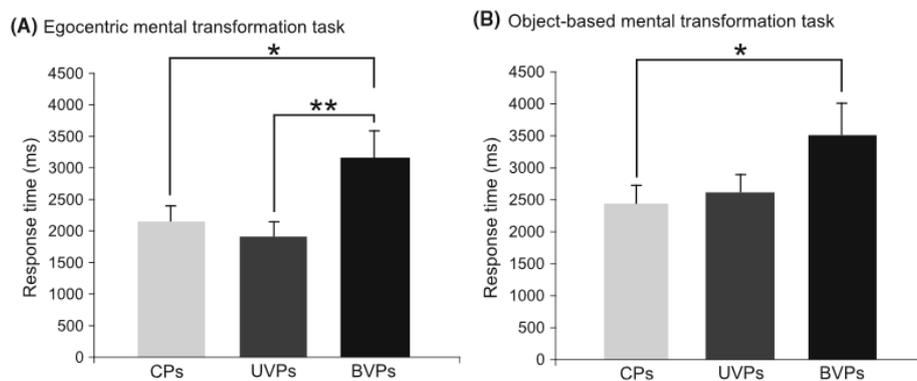


Figure 37 - Temps de réponse au cours des tâches de transformation mentale

Les histogrammes indiquent le temps moyen de réponse en millisecondes. Les différences significatives sont indiquées (*).

CPs : sujets sains (14) UVPs : déficit vestibulaire unilatéral (15) BVPs : sujets aréflexiques vestibulaires bilatéraux (8).

A. : lors des tâches égocentrées, les patients ayant un déficit vestibulaire bilatéral nécessitaient de manière significative plus de temps pour répondre, par rapport aux autres groupes.

B. : au cours des tâches basées sur des objets, les participants avec une aréflexie vestibulaire bilatérale avaient un délai de réponse significativement plus long que les sujets sains. Les performances des patients ayant une aréflexie unilatérale et du groupe contrôle étaient comparables pour les deux tâches.

D'après Grabherr (37)

Ces études, aux résultats parfois contradictoires, montrent que les informations vestibulaires – ou leur absence – facilitent ou interfèrent avec certaines tâches cognitives spécifiques et ont un rôle fondamental dans l'orientation spatiale et la rotation mentale.

Les effets de l'absence d'information vestibulaire sur la cognition sont aussi indirects : sans elles, nous avons besoin de réaliser plus d'efforts pour maintenir l'équilibre corporel, en redirigeant de plus des informations visuelles et proprioceptives sur cette tâche. Nous dépensons plus d'énergie à maintenir l'équilibre, la posture et le regard, réduisant ainsi nos capacités de concentration et d'anticipation. Une revue de la littérature, publiée en 2006, identifie les déficits cognitifs associés aux atteintes vestibulaires, notamment la mémoire à court terme, la concentration, l'arythmétique, la lecture (38).

Les entrées vestibulaires pourraient aussi influencer le traitement d'informations représentées dans un ordre spatial spécifique. Dans la culture occidentale, les petits nombres sont représentés mentalement à gauche et les grands nombres à droite (concept de « frise numérique »). L'association petit-gauche et grand-droite dépend aussi des informations vestibulaires. Lors d'une production aléatoire de nombres, tourner la tête à gauche entraîne une production de nombres plus petits que lorsque le sujet tourne la tête à droite (39). Des résultats similaires sont observables à propos de la frise temporelle, les événements passés sont associés avec l'espace gauche ou arrière, le futur est associé avec l'espace droit ou avant (40–42), le déplacement du corps dans l'espace entraînant un décalage dans l'attention spatiale (43). Lorsque l'on demande aux patients vestibulaires de compter de 2 en 2 en arrière, ceux-ci font significativement plus d'erreurs et sont plus lents que les témoins. Une altération de la représentation mentale numérique et des troubles de la concentration (double-tâche) peuvent expliquer cette observation (44).

Les informations vestibulaires contribuent également, avec les informations proprioceptives et visuelles, à l'élaboration de l'image du corps. De nombreux phénomènes cliniques chez des patients cérébrolésés, à type de trouble de représentation du corps, sont atténués par des stimulations caloriques vestibulaires. L'anosognosie, la somatoparaphrénie, la négligence corporelle, les déficits moteurs, le membre fantôme, ont été temporairement améliorés par des stimulations caloriques et galvaniques vestibulaires. L'hypothèse émise est que la stimulation calorique entraîne une stimulation du cortex pariéto-insulaire vestibulaire, au centre d'un réseau cortical vestibulaire, interconnecté à d'autres aires corticales (aires de Brodmann VV et 6) ainsi qu'aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral. Ces neurones peuvent répondre à des stimulations vestibulaires et/ou somatosensorielles. Le rôle prédominant de la stimulation vestibulaire sur les troubles de perception consciente du corps peut s'expliquer par l'intégration de ces afférences vestibulaires au niveau de ces aires sensorielles multimodales impliquées dans l'élaboration de représentations égocentrées du corps (43,45,46). Les informations vestibulaires participent à la « conscience de soi ». En 2006, Sang publie une étude réalisée sur 50 patients atteints de pathologies vestibulaires périphériques et 121 témoins ; les patients ont dû répondre aux 28 items du questionnaire de dépersonnalisation/déréalisation de Cox et Swinson. La fréquence et la sévérité des

symptômes de dépersonnalisation et de déréalisation étaient significativement plus élevées chez les patients ayant des troubles vestibulaires.

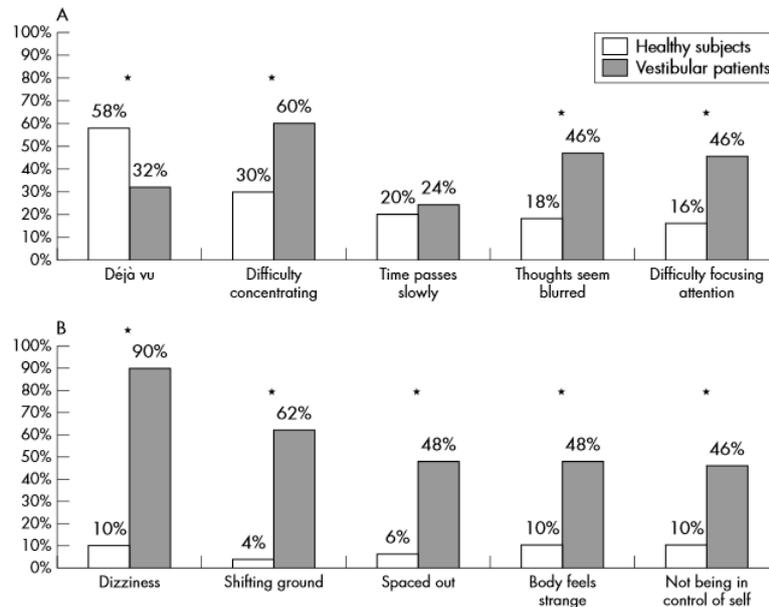


Figure 38 - Les cinq symptômes du questionnaire de Cox et Swinson les plus fréquents rapportés par (A) les sujets sains et (B) les patients vestibulaires (exceptées les difficultés de concentration). *p<0.05. D'après Sang (47)

D'autres études ont montré que les scores de dépersonnalisation/déréalisation les plus sévères touchaient les patients aréflexiques bilatéraux (48). Les interconnexions des aires vestibulaires avec les aires sensorielles multimodales expliquent aussi l'action des stimulations vestibulaires sur les perceptions tactiles des sujets sains ; les résultats des études sur ce thème sont toutefois contradictoires (43).

Les stimulations vestibulaires pourraient également influencer sur la douleur, en raison des nombreuses interconnexions cérébrales avec les centres de l'intéroception. Les études réalisées sur ce thème ne permettent pas à ce jour de conclure sur les effets bénéfiques des stimulations vestibulaires, en raison notamment de leurs faibles effectifs de patients (43).

Les études épidémiologiques chez les patients psychiatriques et les patients atteints de pathologies vestibulaires rapportent une forte corrélation ; les patients vestibulaires ont une probabilité plus élevée de souffrir de dépression, d'anxiété et de troubles paniques (49,50), tandis que les patients souffrant de trouble panique et d'agoraphobie ont des problèmes d'intégration multisensorielle, avec des tests de posturométrie significativement altérés en comparaison aux sujets sains (51). Les mécanismes neuronaux qui sous-tendent ces corrélations ne sont pas éclaircis. De nombreuses régions cérébrales sont conjointement impliquées dans la gestion des émotions et des informations vestibulaires (52,53).

VESTIBULE ET DÉVELOPPEMENT PSYCHO-MOTEUR

Wiener-Vacher distingue différents problèmes en cas d'atteinte vestibulaire :

- la stabilisation du regard durant les mouvements actifs et passifs de la tête et du corps ;
- le maintien de l'équilibre : maintien d'une posture corporelle et céphalique stable durant l'immobilité et le mouvement, actif et passif ;
- les mouvements relatifs entre les parties du corps (pointer, toucher certaines parties de son corps) ;
- la locomotion ;
- l'interaction avec l'environnement (attraper une balle, éviter un obstacle...) (54).

1] La stabilisation du regard : un défi

Les problèmes de fixation du regard liés aux déficits vestibulaires résultent de l'altération du réflexe vestibulo oculaire. Ainsi, en cas d'atteinte canalaire (particulièrement des canaux verticaux), l'image n'est pas stabilisée lors des mouvements, créant des oscillopsies. En comparant les résultats au test de Parinaud (test de l'acuité visuelle de près, capacité de lecture) d'enfants normoentendants, d'enfants sourds sans déficit vestibulaire et d'enfants sourds avec atteinte vestibulaire, les scores d'acuité de lecture sont significativement altérés chez les enfants hyporéflexiques, et lorsque les tests sont réalisés de manière dynamique (en imprimant à la tête une rotation de 30° à une fréquence de 2 Hz pour évaluer la stabilité du regard). Les tests d'acuité visuelle dynamique ne sont pas altérés chez les sujets sans atteinte vestibulaire ; ils sont altérés de manière significative chez les enfants et les adultes ayant un déficit vestibulaire. L'absence de réflexe vestibulo-oculaire ne permet pas le maintien du regard sur une cible lorsque l'on imprime à la tête des mouvements passifs, et dans cette étude, une acuité visuelle dynamique altérée est corrélée à une diminution de l'acuité de lecture (55).

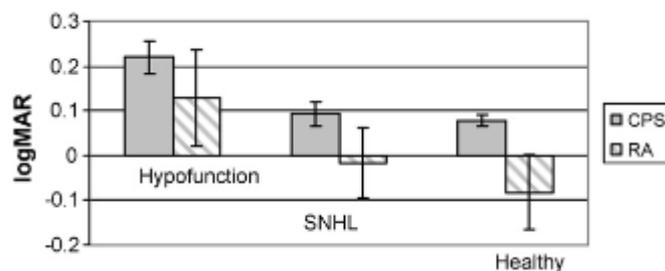


Figure 39 - Scores de seuil critique de lecture et d'acuité de lecture en fonction des atteintes vestibulaires

Les scores de seuil critique de lecture (critical print size, CPS) et d'acuité de lecture (reading acuity, RA) étaient significativement plus élevés chez les enfants avec atteinte vestibulaire, par rapport aux scores des enfants sourds sans atteinte vestibulaire et aux enfants normoentendants.

Hypofunction = déficit vestibulaire (N=5), SNHL = surdité neurosensorielle et fonction vestibulaire normale (N=9), healthy = audition et fonction vestibulaire normales (N=43).

D'après Braswell, 2006 (55)

2] Le maintien de l'équilibre

Les informations vestibulaires, en nous renseignant sur nos mouvements rotationnels, translationnels et sur la gravité, permettent, associées aux informations visuelles et somatosensorielles, la représentation cérébrale de la verticale à travers l'axe corporel et la construction d'un référentiel « géocentré ». Lorsqu'un sujet a bénéficié d'une neurotomie vestibulaire, les tests de posturographie retrouvent une redistribution des informations avec une augmentation de l'utilisation des afférences somatosensorielles et visuelles pour le maintien de l'équilibre (56). De même, les enfants avec atteinte vestibulaire se développent en utilisant davantage les informations visuelles et somatosensorielles. Les informations vestibulaires, notamment gravitationnelles, sont essentielles pour le développement de l'enfant. Comprendre l'agencement et les rapports des parties du corps est particulièrement difficile pour les enfants avec déficit vestibulaire, sans doute parce que les informations proprioceptives ne sont pas renforcées par la gravité, en l'absence d'information otolithique.

Le système vestibulaire contribue aussi à distinguer les sensations visuelles de mouvement (par exemple, lorsque nous sommes assis dans un train à l'arrêt et que le train adjacent démarre). La difficulté à distinguer nos propres mouvements de ceux de l'environnement pourrait avoir un impact sur le développement postural et moteur.

Le contrôle postural dépend d'informations redondantes, visuelles, vestibulaires et somatosensorielles. En manipulant sur des tests de posturométrie les différentes entrées sensorielles, les chercheurs ont pu constater que de 4 à 6 ans, les enfants passent d'un système de contrôle postural basé sur les informations visuelles et somatosensorielles à un système multimodal, et qu'il y a une maturation par étapes de l'efficacité fonctionnelle des systèmes sensoriels dans le contrôle postural. A 4 ans, les scores d'informations proprioceptives sont comparables à ceux des adultes, tandis que les ratios des informations visuelles et vestibulaires sont inférieurs, jusqu'à l'adolescence. Chez les adultes avec un déficit vestibulaire, les informations somatosensorielles et visuelles ne sont pas altérées. Chez les enfants ayant une aréflexie vestibulaire depuis la naissance, les scores d'informations somatosensorielles et visuelles sont altérés comparativement aux enfants sains, sans atteinte ophtalmologique ou autre associée. Ces résultats suggèrent une interdépendance sensorielle, notamment par le biais des réflexes vestibulo-spinaux et vestibulo-oculaires (57).

Les tests d'équilibre statique et dynamique réalisés chez les enfants porteurs d'implant cochléaire sont altérés par rapport aux enfants normo-entendant. Il est intéressant de noter que l'activation de l'implant améliore significativement leurs performances. Plusieurs hypothèses sont à explorer : les indices sonores peuvent améliorer l'équilibre, ou bien une stimulation électrique vestibulaire ? (58,59).

BOT-2 Balance Subtest.		
Balance Subtest Items	Raw Score (Max)	Point Score
Standing with feet apart on a line		
Eyes open	10 sec	0-4
Eyes closed	10 sec	0-4
Walking forward on a line		
Standing on one leg on a line		
Eyes open	10 sec	0-4
Eyes closed	10 sec	0-4
Walking forward heel to toe on a line		
Standing on one leg on a balance beam		
Eyes open	10 sec	0-4
Eyes closed	10 sec	0-4
Standing heel-to-toe on a balance beam		
Total Score		0-37

Total score then looked up in normative value table provided with test for given age and gender category and converted to age adjusted score (range 1-35).
BOT-2 = Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency II.

Figure 40 - **Items du test de Bruininks-Oseretsky de compétences motrices II, section équilibre**
D'après Cushing (58)

L'acquisition de la marche entraînerait la maturation des réflexes otolithiques : l'étude du réflexe vestibulo-oculaire otolithique chez les enfants avant l'acquisition de la marche puis pendant la première année de marche autonome montre une modification significative de l'amplitude de réponse de ce réflexe (60,61). Les enfants dont les potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux sont absents ont des performances altérées aux tests de posturographie (62).

3] Le retard psychomoteur

Depuis les années 60, de nombreuses études ont pointé du doigt des retards de développement psychomoteur et des troubles de l'équilibre chez les enfants sourds, sans atteinte neurologique associée pouvant l'expliquer. En 1988, Crowe évalue des enfants sourds avec et sans atteinte vestibulaire et objective un développement psychomoteur altéré et des troubles de l'équilibre chez les enfants avec atteinte vestibulaire, contrairement au groupe sans atteinte vestibulaire (63).

En 2000, Rine publie une étude portant sur 39 enfants sourds congénitaux (seuils supérieurs à 70 dB), dont l'objectif était d'examiner les enfants sur le plan du développement psychomoteur et de mesurer sa relation avec les atteintes vestibulaires ; les enfants inclus n'avaient pas de trouble cognitif/neurologique associé. 18 d'entre eux ont pu être examinés de manière répétée. Par analyse de la durée du nystagmus post-rotatoire, 20 enfants (51,3%) avaient une hyporéflexie canalaire horizontale, 18 (46,2%) avaient une hyperréflexie et 1 (2,5%) une fonction normale. Le développement était mesuré par deux examinateurs en aveugle, sur une échelle comprenant 170 items, divisés en cinq catégories : réflexes, équilibre (équilibre unipodal...), locomoteur (courir...), non-locomoteur (redressements assis...), réception et propulsion (renvoyer une balle...). Les scores obtenus étaient comparés aux normes standardisées. Les enfants testés ont eu des scores significativement inférieurs aux

normes dans les catégories « équilibre », « locomoteur » et « réception et propulsion ». Les tests répétés ont montré que le retard persistait. Les enfants n'ont pas « perdu » de capacité motrice, mais leur développement se fait à une vitesse inférieure. Dans cette étude, la fonction vestibulaire n'est analysée que sur le plan canalaire ; la fonction otolithique n'a pas été évaluée (64).

Une hypotonie axiale est observée chez les enfants présentant une aréflexie vestibulaire congénitale bilatérale, avec un retard d'acquisition des étapes essentielles du développement moteur (tenue de tête, tenu assis sans aide et marche)(65). Une étude a été réalisée sur sept enfants présentant un syndrome de CHARGE (syndrome polymalformatif associant colobome, malformation cardiaque, atrésie choanale, retard de développement, hypoplasie génitale, anomalies ORL) avec au scanner une absence de canal semi-circulaire : aucune réponse canalaire n'a été objectivée, mais des réponses otolithiques étaient présentes. La tenue de tête était acquise en moyenne à 7,4 mois (norme : 3 mois), la capacité à tenir assis sans aide était acquise à 13,4mois en moyenne (norme : avant 9 mois) et la marche était acquise en moyenne à 23,1 mois (norme : avant 18 mois). Le retard de développement chez les enfants CHARGE est multifactoriel, l'aréflexie vestibulaire canalaire congénitale participe au phénomène (66).

Patient No.	Age, y	EVAR Responses		OVAR Responses					Posturomotor Milestones, Age in Months		
		SP Velocity, °/s	Time Constant, s	Horizontal Modulation, °/s	Vertical Modulation, °/s	Relative Modulation Asymmetry, %	Horizontal DP, °/s	Vertical DP, °/s	Head Holding	Sitting	Walking
1	10	0	0	1.6	3.4	16	-5.5	-0.2	6	13	25
2	3	0	0	3.5	0.6	50	2.1	0.3	5	11	25
3	2.5	0	0	4.1	3.0	2	1.2	-0.4	14	19	25
4	1	0	0	5.1	3.1	7	-7.0	1.3	7	9	19
5	2	0	0	1.9	7.6	59	-0.2	-5.9	6	17	21
6	1.5	0	0	1.8	9.8	10	0.1	-7.7	7	13	19
7	2.5	0	0	1.9	4.8	67	-0.9	0.4	7	12	28
Normal Controls	1 to 3 (n = 17)	50 ± 12	10 ± 1	6.1 ± 2.0	3.7 ± 2	≤35	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.9	≤3	≤8	≤18
	10 to 14 (n = 13)	42 ± 8	13 ± 2	2.2 ± 0.9	6.0 ± 4.8	≤35	0.84 ± 0.6	1.9 ± 1.5			

*For evaluation of the vestibular function, the slow-phase (SP) velocity of the VOR to earth-vertical axis rotation (EVAR) (providing external semicircular canal stimulation) and to off-vertical axis rotation (OVAR) (providing otolith stimulation) was measured. None of the 7 patients had canal VORs to EVAR, but they all had otolith VORs. DP indicates directional preponderance.

Tableau 2 - Réponses vestibulo-oculaires et étapes du développement psychomoteur chez 7 patients CHARGE comparées avec les sujets témoins

D'après Wiener-Vacher (66)

Inoue, dans une étude publiée en 2013, analyse la fonction vestibulaire avant implantation cochléaire chez 84 enfants sans trouble cognitif associé. La fonction vestibulaire supérieure est testée par les tests rotatoires et les épreuves caloriques, la fonction vestibulaire inférieure par les potentiels évoqués myogéniques cervicaux.

61 enfants ont pu réaliser les 3 tests :

- 26 (43%) avaient une fonction vestibulaire normale ;
- 15 (25%) avaient des réponses anormales sur les deux contingents ;
- 10 enfants (16%) avaient des réponses anormales uniquement pour la fonction vestibulaire supérieure (canales horizontales) ;

- 10 enfants (16%) avaient des réponses anormales uniquement pour la fonction vestibulaire inférieure (otolithique sacculaire).

L'âge de l'acquisition de la tenue de tête et de la marche indépendante était significativement reculé dans le groupe des enfants avec atteinte vestibulaire inférieure et supérieure par rapport au groupe sans atteinte vestibulaire. Une atteinte partielle ne reculait pas significativement l'âge de la tenue de tête ; une atteinte seulement sacculaire (otolithique) reculait significativement l'âge de la marche indépendante (67).

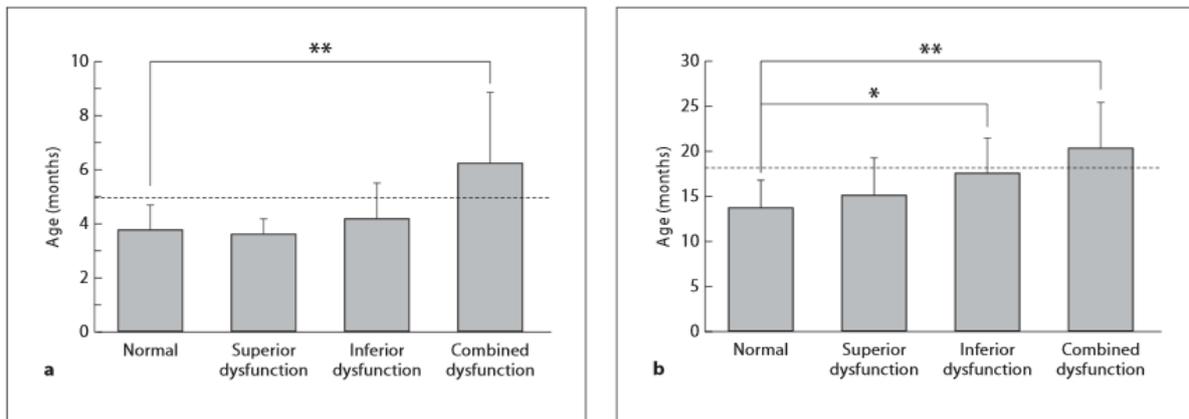


Figure 41 - Comparaison de l'âge de l'acquisition de la tenue de tête et de la marche indépendante chez les enfants avec une surdité profonde classée selon les atteintes des contingents vestibulaires inférieurs et supérieurs

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

a. Age de la tenue de tête chez les enfants avec une fonction vestibulaire normale, une atteinte unique vestibulaire supérieure, inférieure, et une atteinte vestibulaire combinée.

b. Age de la marche indépendante chez les enfants avec une fonction vestibulaire normale, une atteinte unique vestibulaire supérieure, inférieure, et une atteinte vestibulaire combinée.

D'après Inoue (67)

Les atteintes vestibulaires peuvent avoir des conséquences sur l'apprentissage. Ainsi, une étude transversale brésilienne s'est intéressée à 88 enfants de 7 à 12 ans et a évalué leur fonction vestibulaire (les enfants ayant un handicap auditif ou visuel étaient exclus), par vidéonystagmographie et épreuves caloriques. La moitié d'entre eux avait des difficultés scolaires. 73,3% des enfants sans difficulté scolaire avaient une fonction vestibulaire normale, contre 32,6% des enfants en échec scolaire (68).

4] La locomotion

Une analyse rétrospective, comparant 37 enfants ayant une dysfonction vestibulaire (hypo ou aréflexie) suite à une méningite bactérienne (développement psychomoteur normal avant la méningite, pas de séquelle neurologique dans les suites), retrouve, parmi les 16 ayant une aréflexie vestibulaire complète (aucune réponse aux tests caloriques, épreuves rotatoires pendulaires, rotation selon un axe incliné par rapport à la gravité (teste la voie vestibulo-oculaire, fonction otolithique), head impulse test et potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux), un recul significatif de l'âge de l'acquisition de la marche lorsque la méningite se produisait avant la marche indépendante. Les enfants sans fonction otolithique

tombent plus fréquemment. Wiener-Vacher suggère que les oscillopsies résultant de l'absence de réflexe vestibulo-oculaire entraînent une instabilité dynamique (69).

De même, l'étude d'Inoue objective un retard d'acquisition de la marche indépendante significatif chez les enfants ayant une atteinte vestibulaire inférieure et combinée par rapport aux enfants sans atteinte ou avec une atteinte seulement supérieure. Le contingent vestibulaire inférieur est impliqué dans des boucles réflexes et joue un rôle dans le tonus cervical et des membres inférieurs (67).

5] Les interactions avec l'environnement

En 1965, Beritoff publie les résultats d'une étude portant sur des enfants et des animaux sans réponse canalaire horizontale. Les enfants (âgés de 10 à 12 ans), comme les animaux, étaient dans cette série dans l'incapacité de reproduire une trajectoire jusqu'à un objectif une fois qu'ils avaient les yeux bandés ; chemin qui leur était pourtant familier. Cette observation chez des enfants rejoint ce que nous avons développé plus haut concernant les déficiences en mémorisation spatiale et navigation lors de la réalisation de tests virtuels de mémorisation spatiale chez les aréflexiques vestibulaires bilatéraux (54,70).

Les données récentes de la recherche montrent trois étapes importantes dans le développement des compétences spatiales chez les enfants :

- à deux ans, les enfants sont capables d'une localisation spatiale rudimentaire, pouvant résoudre des problèmes d'orientation à petite échelle ; l'hippocampe de un à deux ans augmente de volume de 13%, mais cette augmentation est faible ramenée à la croissance globale du cerveau ;
- à 6-7 ans, les capacités de navigation augmentent, avec la possibilité d'utiliser des indices proches et plus lointains, et de retrouver son chemin après avoir eu les yeux bandés ;
- à 11 ans, les enfants commencent à avoir des capacités d'adulte.
- Les études d'imagerie fonctionnelle de l'hippocampe montrent que son volume semble être stable, à partir de l'âge de 4 ans ou 11 ans selon les auteurs ; en revanche sa myélinisation s'intensifie jusqu'à l'âge de 11 ans (54).

En extrapolant ces données et le fait que l'aréflexie vestibulaire chez les adultes entraîne une atrophie hippocampale significative, nous pouvons imaginer que l'aréflexie vestibulaire chez les enfants entraîne une atrophie de l'hippocampe et une altération du sens de l'orientation ainsi que de la représentation du corps dans l'espace. Une atrophie hippocampale peut retentir sur d'autres champs, comme la mémoire et le comportement (27).

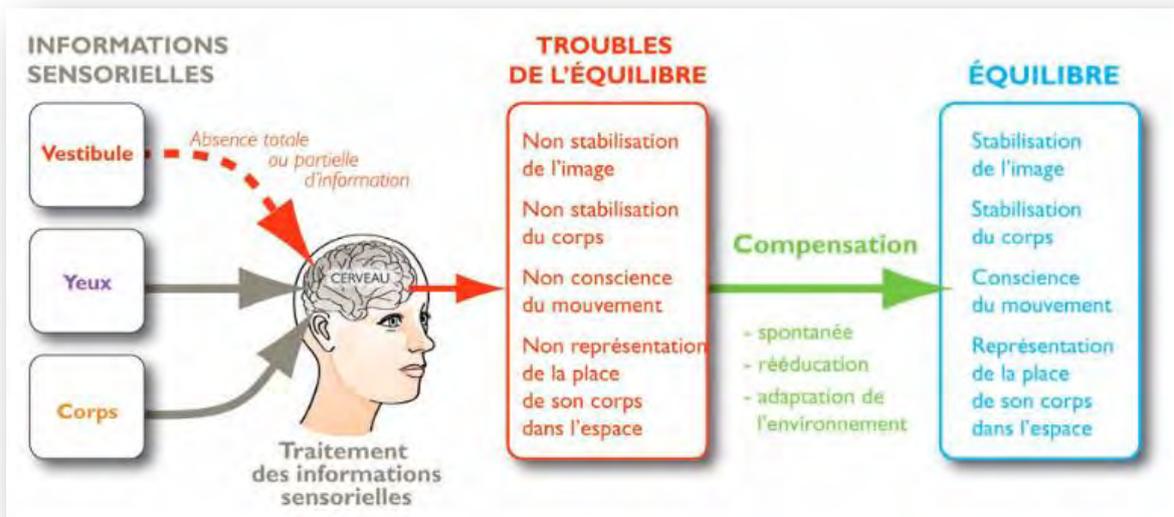


Figure 42 - **Dysfonctionnement vestibulaire**

Extrait du livret de l'ACFOS « Troubles de l'équilibre de l'enfant » (71)

RÉHABILITATION VESTIBULAIRE : PRINCIPES DE BASE

L'enfant présente une grande plasticité cérébrale, mais les compensations ne sont pas d'emblée efficaces et faciles. Les mécanismes pour compenser une aréflexie ou une hyporéflexie vestibulaire (notamment les troubles de l'équilibre et la stabilité du regard) vont être basés sur les principes de la rééducation : habitude, adaptation, substitution et apprentissage moteur. Chez les enfants avec une atteinte bilatérale congénitale, l'accent doit être mis sur le renforcement des entrées somatosensorielles et visuelles pour optimiser le développement moteur. La vision doit être corrigée si le bilan ophtalmologique détecte une anomalie. Une prise en charge précoce, axée sur la coordination œil-main, des activités de coordination plus globales, un entraînement visuo-moteur et un renforcement des entrées somatosensorielles et visuelles pour la gestion de l'équilibre permet d'améliorer les scores de développement moteur (72,73). Les exercices visuo-vestibulaires permettent d'améliorer la stabilité du regard et l'acuité de lecture (74).

Celle-ci sera réalisée par des professionnels : psychomotriciens et kinésithérapeutes.

Chez les nourrissons, il faudra accompagner les parents pour favoriser la création d'un environnement adapté : repères visuels (verticalité) et exercices de maintien postural et du regard sous forme de jeux. Pour affiner la proprioception et développer la conscience de soi, les massages (axe, pieds, mobilisation articulaire) et le portage sont recommandés. Le renforcement du tonus se fera grâce à l'intervention des psychomotriciens.

A partir de deux ans, des cibles visuelles plus lointaines sont introduites pour limiter les oscillopsies lors de la course et l'enfant peut s'entraîner sur des parcours d'équilibre plus spécifiques ; les groupes d'éveil psychomoteur (parcours, lestage) permettent de développer la conscience du corps et la proprioception. L'apprentissage de l'écriture sera accompagné, cette praxie nécessitant un contrôle de la posture, du tonus et une orientation spatiale, qui sont des fonctions vestibulaires (75).

L'enfant vestibulaire (et sourd) n'a pas les moyens de construire spontanément un référentiel spatial égocentré performant ; les stratégies qu'il élabore pour expérimenter la verticalité sont souvent coûteuses en énergie. La prise en charge en psychomotricité permet de l'aider à prendre conscience de son axe et à construire un espace égocentré qu'il pourra exploiter pour agir sur son environnement. La compensation du déficit vestibulaire se fait également en renforçant les afférences visuelles par une bonne utilisation du regard et en renforçant les perceptions tactiles et proprioceptives (75). Une revue des études concernant la rééducation vestibulaire chez les enfants sourds conclut à l'absence de bénéfice des exercices d'équilibre purs ; les interventions issues de programmes d'entraînement vestibulaire (coordination œil-main, exercices d'équilibre, exercices avec cibles visuelles...) sont réellement bénéfiques pour la qualité de vie chez les sujets testés car non seulement elles améliorent l'équilibre, mais aussi le développement moteur dans sa globalité. L'âge idéal pour débiter cet entraînement n'est pas déterminé (76).

CYTOMÉGALOVIRUS

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est la première cause de handicap neurologique congénital d'origine infectieuse dans les pays occidentaux et pose un vrai problème de santé publique.

HISTOIRE

En 1904, trois scientifiques allemands, Ribbert, Jesionek et Kiolemenoglou décrivent les premiers les anomalies histologiques liées à l'infection congénitale à CMV. Les premières descriptions montraient de grandes cellules à inclusions nucléaires en œil de hibou dans les reins, les poumons, le foie, la rate, la thyroïde, le pancréas et les glandes salivaires de fœtus et d'enfants mort-nés caractérisant la « maladie des inclusions cytomégaliques ». Cinquante ans plus tard, la microscopie électronique permit de mettre en évidence des particules virales dans les cellules à inclusion et les premières cultures de CMV ont lieu. En 1960, Weller et al. nomment le virus « cytomégalovirus » en raison de la morphologie des cellules infectées.

(77–79)

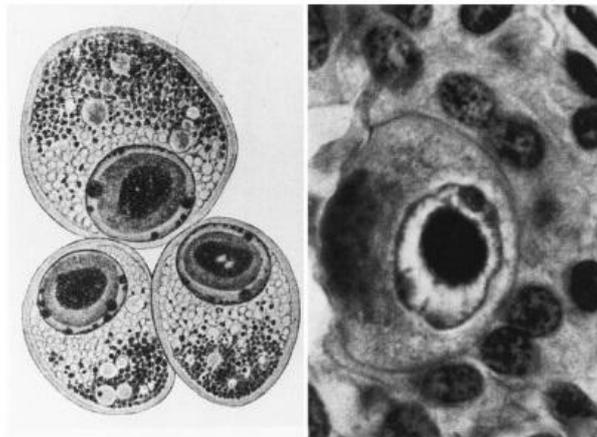


Figure 43 - Cellules infectées par le CMV

Gauche : cellules à inclusions intranucléaires en œil de hibou supposées par Jesionek et Kiolemenoglou être des parasites. Droite : Cellule cytomégaliqque infectée par le CMV avec une inclusion intranucléaire en œil de hibou. On observe dans le côté gauche de la cellule des inclusions cytoplasmiques.

D'après Ho (77)

CARACTÉRISTIQUES VIROLOGIQUES

Le cytomégalovirus humainou HumanHerpesvirus 5 est un virus à ADN double brin, membre de la famille des *Herpesviridae*. Le CMV est un β -herpesvirinaeau même titre que les roseolovirus (HHV6-7). Les 5 autres Herpes virus sont les α -herpesvirinae (simplex virus (HSV1-2) et *varicellovirus* (VZV)) et γ -herpesvirinae (virus d'Epstein-Barr (EBV) et HHV8). (80).

Les membres de la sous-famille des α -herpesvirinae ont un cycle de reproduction court, ont la capacité de détruire les cellules infectées (fibroblastes, cellules épithéliales) et d'établir une infection latente dans les ganglions nerveux sensitifs.

Les membres de la sous-famille des *β -herpesvirinae* ont un cycle de reproduction long et une spécificité d'hôte. Les cellules infectées augmentent de taille. La latence a lieu au niveau des leucocytes, des cellules rénales ou des glandes sécrétoires.

Les membres de la sous-famille des *γ -herpesvirinae* infectent spécifiquement les lymphocytes B ou T et la latence s'observe dans le tissu lymphoïde et certaines cellules endothéliales (81).

Le CMV est le plus volumineux des virus de la famille des *Herpesviridae* (200-300 nm de diamètre), et se compose de quatre éléments : une double hélice d'ADN de 235 Kpb, protégée par une nucléocapside icosaédrique, entourée du tégument, recouvert d'une enveloppe d'origine cellulaire porteuse de nombreuses glycoprotéines virales (82).

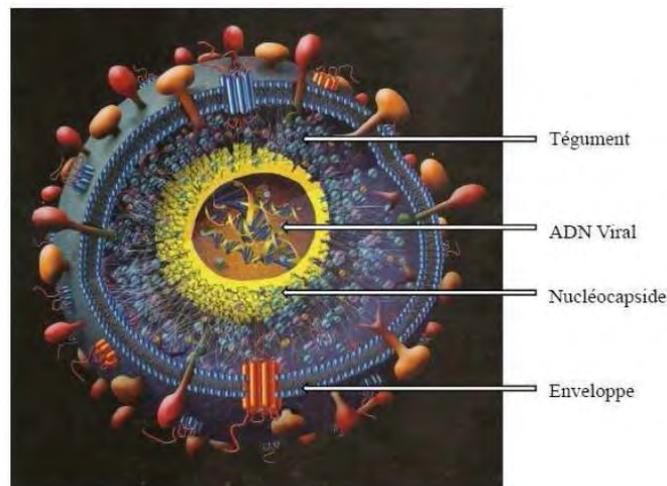


Figure 44 - Structure du virion CMV humain

D'après Streblow (83)

Les gènes sont exprimés en cascade au cours du cycle viral :

- expression de gènes viraux très précoces (IE pour immediate early) dont les protéines régulatrices stimulent la synthèse d'un nouveau lot de protéines virales ;
- expression de protéines enzymatiques précoces (E pour early), impliquées dans la réplication du génome. Certains gènes précoces codent des analogues de gènes cellulaires et des protéines interagissant avec le système immunitaire et ces protéines interviendraient dans l'échappement du virus à la pression immunitaire ; ainsi, le CMV participerait à l'installation de l'immunodépression (84,85) ;
- expression de gènes tardifs (L pour late), dévolus à la synthèse des protéines structurales.

Cycle de réplication

Le cycle naturel de l'infection par le CMV évolue, comme tous les *Herpesviridae*, d'une primo-infection, période de réplication virale intense, vers l'installation d'une latence et d'épisodes de réactivation ou de réinfection. Dans le cas de latence, le CMV persiste indéfiniment dans l'organisme. Des ARN messagers transcrits des gènes IE sont présents mais en très faible quantité. Les réactivations surviennent lors des réactions allogéniques

(transplantation) ou lorsque l'hôte est immunodéprimé. Parfois, certains signaux spécifiques tels que des signaux de stress, d'inflammation ou l'apport d'une molécule permettant l'activation de certains facteurs de transcription suffisent à réactiver le virus (78,86).

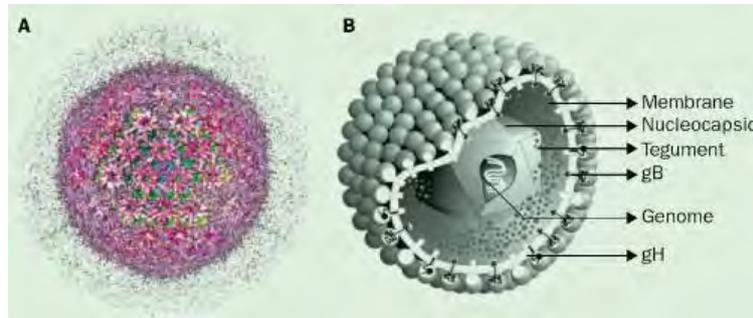


Figure 45 - Virion du CMV

A : représentation de surface et de la capside de la particule (18.10^{-8} m)

B : modèle 3D

D'après human cytomegalovirus study group and Dr Marko Reschke in Marburg, Germany.

Le CMV ne se réplique que dans les cellules humaines. La plupart des cellules de l'organisme semblent permissives, puisque le virus est détecté dans la quasi-totalité des organes des individus infectés. In vitro sur fibroblastes embryonnaires, son cycle de réplication dure de 96 à 120 heures.

ÉPIDÉMIOLOGIE

1] Répartition géographique

Le CMV touche la population mondiale. L'infection évolue sur un mode endémique, avec une prévalence inversement corrélée au niveau socio-économique : les pays développés ont des taux de séroprévalence allant de 40 à 60% de la population adulte, tandis que les pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est peuvent atteindre 100% de séroprévalence. En France, la séroprévalence globale est évaluée à 50% chez les femmes en âge de procréer (87-89).



Figure 46 - Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (rectangles) et prévalence de l'infection congénitale à CMV (cercles)
D'après Cannon et Manicklal (90)

2] Mode de transmission

L'homme est le seul réservoir du virus, et la transmission est uniquement interhumaine. Elle s'effectue par contact étroit avec des malades ou des personnes séropositives asymptomatiques (porteurs sains) excréant du virus dans les urines, les sécrétions cervicales, le lait, le sperme, la salive ainsi que les larmes. Après une primo infection, l'excrétion virale dans les urines est plus ou moins prolongée (91). Il existe plusieurs modes de transmission.

L'infection peut survenir pendant la grossesse (transmission verticale). La transmission se fait in utero par voie placentaire de la mère à l'enfant. L'incidence de l'infection chez la femme enceinte séronégative est estimée entre 0,5 à 1,5% en France (89), et 1% des nouveau-nés excrètent du CMV dans les urines. Les femmes les plus exposées sont les femmes séronégatives ayant un enfant en crèche ou travaillant au contact de très jeunes enfants.

La transmission verticale peut aussi être péri-natale ou post-natale après acquisition du virus lors de l'accouchement ou de l'allaitement (87,92).

Puis les enfants peuvent se transmettre le virus entre eux par la salive en collectivité. L'infection se fait par voie pharyngée.

Chez les adultes le mode de contamination le plus fréquent est la contamination par voie sexuelle. La séropositivité est corrélée au nombre de partenaires sexuels et à l'âge du premier rapport sexuel.

Le dernier mode de contamination est iatrogène, par transfusion, transplantation d'organe et greffe de moelle ; la déleucocytation systématique des concentrés globulaires en a diminué le risque (91).

Une infection secondaire est une réactivation de l'infection latente, favorisée par une immunodépression de type cellulaire, ou une réinfection à partir d'une souche différente.

LES FORMES ACQUISES

Chez l'adulte jeune immunocompétent, la primo-infection est le plus souvent asymptomatique. Elle peut cependant s'exprimer par une fièvre isolée ou associée à une asthénie, une pharyngite, une toux sèche, avec à l'examen clinique une splénomégalie, une hépatomégalie, des adénopathies cervicales, inconstantes. Le bilan biologique montre un syndrome mononucléosique, une neutropénie, une thrombopénie et une cytolyse hépatique. Des complications ont été décrites : polyradiculonévrites, myocardites, péricardites, pneumopathies, colites ulcéreuses, anémies hémolytiques.

Les infections viscérales surviennent lors d'immunodépression de type cellulaire. En transplantation, c'est l'infection opportuniste la plus fréquente (30 à 50%) et la plus grave en termes de morbidité et mortalité ; elle peut être responsable de rejet de greffe, le traitement immunosuppresseur favorisant les réactivations ou les primo-infections symptomatiques. Au cours de l'infection à VIH, la maladie à CMV est une infection opportuniste indicatrice de SIDA, survenant lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à $50/\text{mm}^3$. Les rétinites à CMV sont la localisation la plus fréquente (91).

L'INFECTION CONGÉNITALE

L'infection congénitale à CMV est la principale cause d'embryofœtopathie infectieuse : on estime sa prévalence en France entre 0,6 et 0,7% (93). La prévalence nationale de cette infection congénitale n'est pas actuellement connue avec précision ; on estime que 1440 à 4000 nouveau-nés naîtraient infectés par le CMV chaque année en France. Un PHRC est actuellement en cours, l'un des objectifs étant d'évaluer la prévalence en France (94). A l'hôpital des enfants à Toulouse, 4 diagnostics par an sont portés en moyenne en néonatalogie (95). Dans les pays en voie de développement, on estime sa prévalence entre 0,6 et 6,1%.

Elle survient lors d'une primo-infection maternelle, d'une réactivation virale ou d'une réinfection avec une nouvelle souche. L'incidence des primo-infections à CMV chez la femme enceinte est estimée en France entre 0,3 et 1,4% (88,96,97). L'incidence des infections secondaires est quant à elle estimée à 4%, par extrapolation de données américaines (98). La prévalence de l'infection congénitale en France est estimée entre 2 et 5 pour 1000 naissances (99). La transmission augmente avec l'avancée de la grossesse (36% au premier trimestre, 77,6% au troisième trimestre). Environ 10% des enfants infectés font une forme symptomatique à la naissance : ils peuvent présenter un retard de croissance intra-utérin, des signes cutanés (blueberry muffin), hématologiques (pétéchies, pâleur), hépatiques (hépatomégalie, ictère, splénomégalie), neurologiques (microcéphalie, difficultés à téter, hypotonie, convulsions), sensoriels (surdité, chorioretinite, strabisme, atrophie optique). Les signes biologiques sont la cholestase (81%), la cytolyse hépatique (83%), la thrombopénie (77%)(82).

Les conséquences de l'infection congénitale sont d'autant plus importantes qu'elle survient précocement (100–103).

Dollard et al., en 2007, ont réalisé une revue de la littérature afin d'évaluer la prévalence de l'infection congénitale à CMV et des séquelles neurosensorielles qui en découlent. La prévalence a été calculée à 0,7% ; parmi les enfants infectés, 12,7% étaient symptomatiques à la naissance. Quarante à 58% d'entre eux présenteront des séquelles au long cours, comme une surdité (27,2% à 35,8%), un retard mental (66,7%), une infirmité motrice cérébrale, des troubles visuels – les statistiques concernant les troubles visuels sont plus variables en fonction des études (22 à 58%) –, et 4% décèderont. 13,5% des enfants asymptomatiques à la naissance développeront des séquelles. La surdité est la séquelle la plus fréquente : 11 à 12% développeront une atteinte auditive, tandis que 6,5% auront un déficit cognitif ou neurologique. Le risque de séquelles visuelles semble négligeable, de même que le risque d'atteintes cognitives à cinq et sept ans lorsque le développement était normal à deux ans.

En 2013, Townsend et al. publient les résultats d'une étude de deux cohortes suivies au moins cinq ans, une suédoise et une anglaise. Parmi les 176 enfants infectés in utero, 11% étaient symptomatiques à la naissance et un seul nouveau-né avait des symptômes neurologiques (hypertonie et microcéphalie). Au cours du suivi, 42% d'entre eux ont présenté des séquelles, contre seulement 14% des enfants asymptomatiques à la naissance. Chez les enfants ayant un développement normal à l'âge de un an, trois ont présenté une dégradation légère à modérée de l'audition, et il n'y a pas eu de dégradation des performances cognitives. Un enfant a développé des troubles visuels, aucun décès n'a été constaté. Dans cette étude, les séquelles les plus sévères étaient observées chez les enfants symptomatiques à la naissance, et étaient apparues dans la première année de vie (103,104).

L'infection congénitale à CMV est en France la seconde cause de surdité bilatérale, après la mutation du gène de la connexine 26 ; c'est la première cause de surdité congénitale non génétique (105).

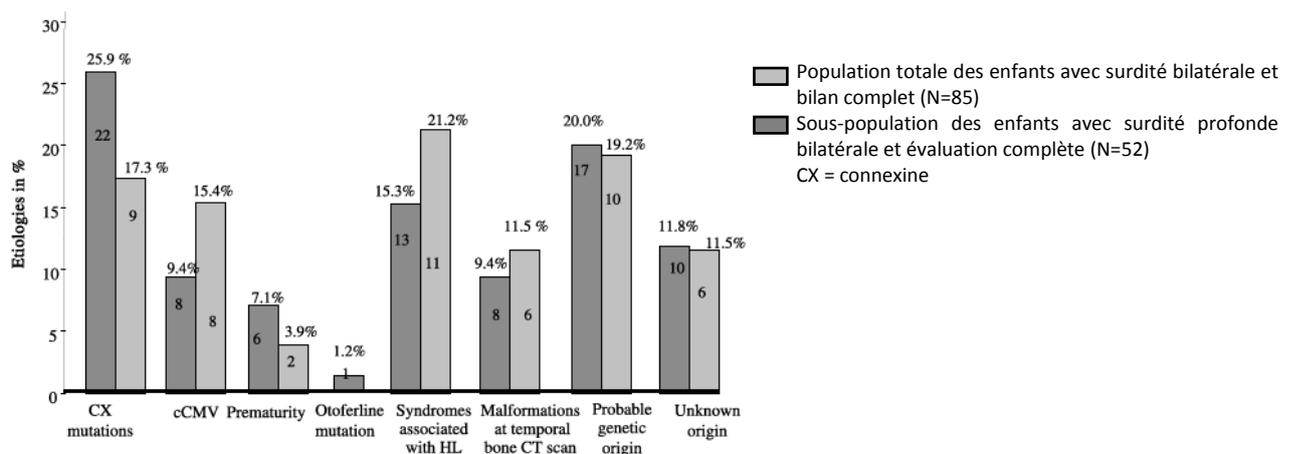


Figure 47 - Distribution des causes de surdité bilatérale chez les enfants français de moins de 3 ans D'après Avettand-Fenoël (105)

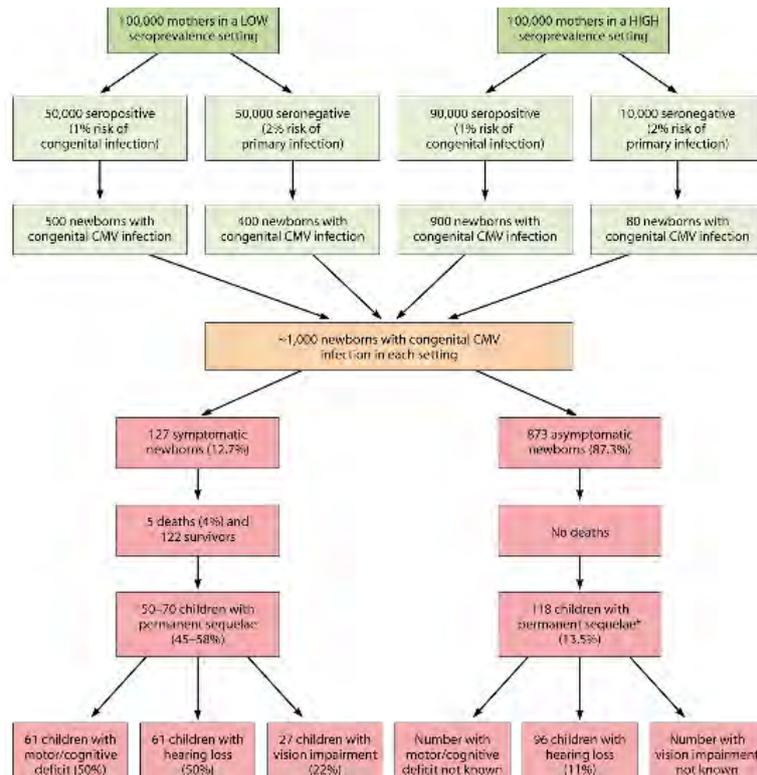


Figure 48 - Prévalence de l'infection congénitale à CMV et des séquelles

dans une population de forte (droite) et faible (gauche) séroprévalence maternelle

D'après Manicklal et al, 2013 (90)

L'infection congénitale à CMV demeure un problème de santé publique, avec un coût annuel qui serait estimé aux Etats-Unis à un milliard de dollars par an. Une étude médico-économique anglaise, publiée en juillet 2015, évalue le coût d'un dépistage ciblé du CMV congénital (chez les enfants dont le dépistage de la surdité à la naissance nécessite un complément d'exploration) à €6683 (9625€) par cas identifié (en comparaison, le dépistage de la surdité à la naissance revient à £31000 (44650€) par cas, et £42000 par cas pour la phénylcétonurie. Le coût de l'amélioration des seuils auditifs par un traitement par valganciclovir oral est estimé à £14202 (20450€), s'il fonctionne une fois sur deux le traitement revient à £28000 (40000€). Le coût de la surdité chez les enfants de 7 à 9 ans est de £9120 à £21179 (13135 à 30500€) par an selon la profondeur de la surdité. Le coût sur une vie d'un implant cochléaire pédiatrique est de £82000 à £108000 (118100 à 155550€) (106).

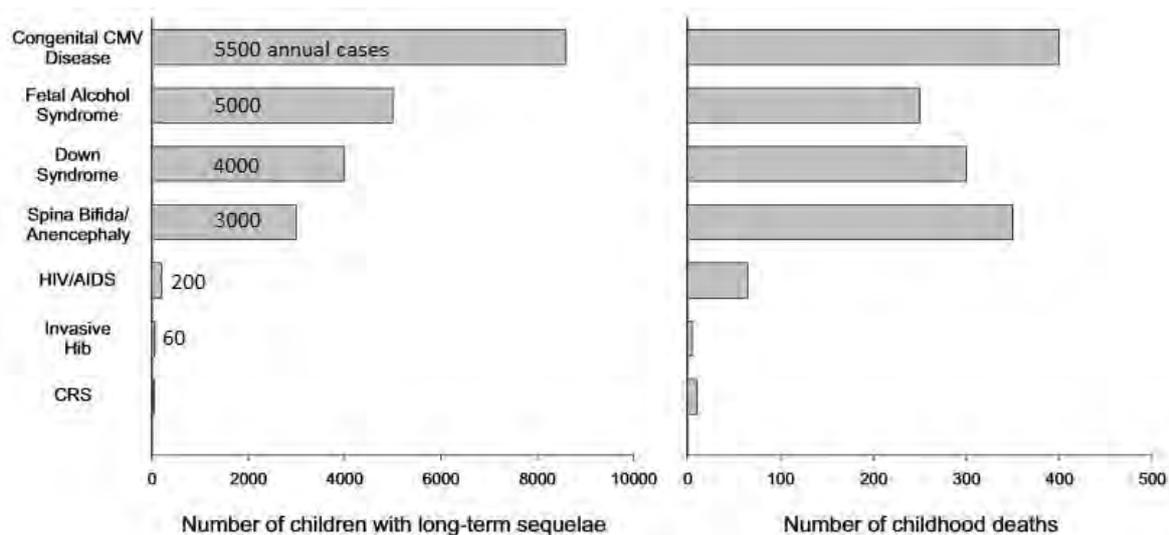


Figure 49 - Estimations du nombre annuel de naissances avec les principales maladies chroniques et syndromiques de l'enfance aux Etats-Unis

Sur la base de 4 millions de naissances vivantes annuelles et 20 millions d'enfants de moins de 5 ans. Les décès de la petite enfance sont définis comme survenant moins d'un an après la naissance exception faite de ceux liés à l'Haemophilus influenzae type B (Hib) (<5 ans) et au HIV/SIDA (<13 ans). Les nombres représentent des moyennes d'estimations publiques. Il s'agit de comparaisons grossières, la méthodologie des estimations variant selon les études. CRS : rubéole congénitale.

D'après Cannon (107,108)

1] Diagnostic clinique

Mère

L'infection par le CMV chez la femme enceinte se manifeste par un syndrome pseudo-grippal sans conséquence ; le tableau infectieux comporte une fébricule, une asthénie, des céphalées, des myalgies, une rhinite. Seules 25% des femmes enceintes sont symptomatiques lors de la séroconversion.

En cas d'infection secondaire, ces signes sont moindres.

Clinical manifestations	Primary infection (n = 102)	Recurrent infection (n = 105)	Controls (n = 109)	χ^2	P
Fever	43 (42.1)	18 (17.1)	14 (12.8)	27.367	<0.001
Asthenia	32 (31.4)	12 (11.4)	9 (8.2)	23.386	<0.001
Myalgia	22 (21.5)	7 (6.7)	6 (5.5)	16.910	<0.001
Rhino-pharyngo-tracheo-bronchitis	43 (42.1)	31 (29.5)	33 (30.3)	4.842	0.089
Flu-like syndrome	25 (24.5)	10 (9.5)	7 (6.4)	6.895	<0.001

χ^2 analysis.

Tableau 3 - Prévalence des manifestations cliniques lors d'une primo-infection ou récurrence chez les femmes enceintes et chez les sujets contrôles

Valeurs en nombre de patientes (%).

D'après Nigro, 2003 (109)

Fœtus

Le fœtus s'infecte par voie transplacentaire, hématogène, dans les trois semaines qui suivent la contamination de la mère. Les conséquences de l'infection sont d'autant plus importantes qu'elle survient tôt au cours de la grossesse (110,111).

Le CMV est cause de mort fœtale in utero. Des études autoptiques sur fœtus mort-nés ont montré que 15% des fœtus analysés étaient infectés (112,113).

Le diagnostic de l'infection chez le fœtus est classiquement échographique ; le premier organe infecté est le placenta, où le virus se réplique. Il peut apparaître épaissi et hétérogène, avec des calcifications et des zones hypoéchogènes. L'épaisseur échographique du placenta entre la 28 et 32 SA est considérée comme un facteur pronostique complémentaire : l'épaisseur placentaire des femmes ayant fait une primo-infection et ayant transmis une infection symptomatique est accrue comparée celles n'ayant pas transmis le virus ou ayant transmis une infection asymptomatique (114). Une fois le placenta infecté, le virus empêche la différenciation du cytotrophoblaste et les mécanismes d'invasion vasculaire par le cytotrophoblaste qui permettent de diriger le flux maternel sanguin vers le placenta et d'en assurer une bonne vascularisation. Le retard de croissance intra-utérin et les avortements spontanés seraient une conséquence directe de ce défaut de vascularisation placentaire (115,116).

Par la suite, le virus va infecter différents organes fœtaux :

- l'atteinte rénale est essentiellement fonctionnelle, se traduisant par une diminution de la quantité de liquide amniotique (oligoamnios) et une hyperéchogénicité rénale ;
- au niveau digestif, l'entérococolite se traduit par un intestin hyperéchogène, expression transitoire d'une entéropathie virale survenant au stade initial de l'infection et disparaissant sans laisser de séquelle ; une hépatosplénomégalie et une ascite témoignent d'une hépatite cholestatique avec insuffisance hépatique ;
- un retard de croissance intra-utérin, non spécifique, portant précocement sur la croissance du crâne, est observé dans 3,9% des cas ;
- les atteintes neurologiques : les lésions kystiques, multicloisonnées, siégeant au niveau des zones germinales périventriculaires, une microcéphalie, une ventriculomégalie ou des calcifications cérébrales ; d'autres signes sont en faveur de la méningo-encéphalite virale : les images « en candélabre » secondaires à des zones d'hyperéchogénicité radiaire dans les thalami et les images de « germinolyse » sous-épendymaire (82,117).

Les atteintes du système nerveux central varient en fonction du stade de la grossesse.

Lorsque l'infection survient avant 18 semaines de gestation, on peut observer des cas de lissencéphalie avec un cortex fin, une hypoplasie cérébelleuse, une ventriculomégalie, mais également des calcifications périventriculaires et un retard de myélinisation.

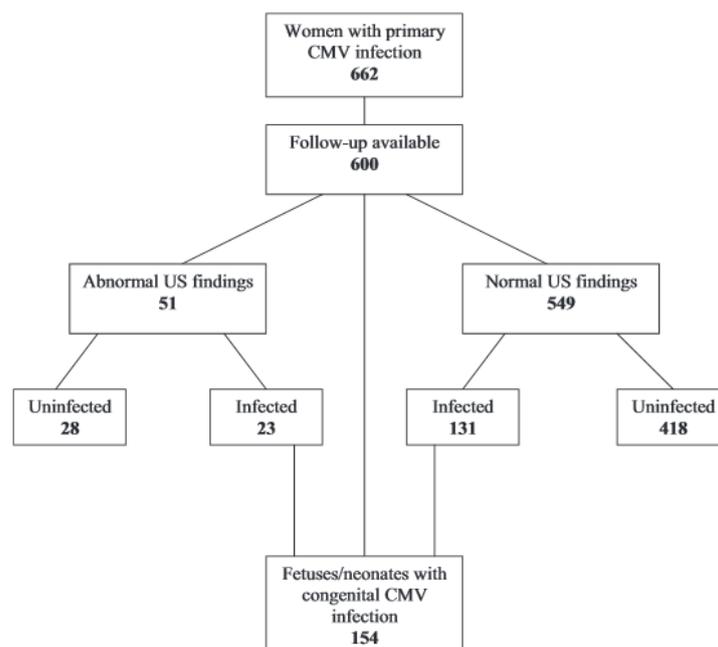
Entre 18 et 24 semaines de gestation, on peut observer des cas de micropolygyrie, des kystes périventriculaires et une hypoplasie cérébelleuse. La ventriculomégalie à ce stade est moins sévère, par contre la microcéphalie est une atteinte sévère prédictive d'un mauvais pronostic sur le long terme.

Au troisième trimestre, le CMV induit des retards de myélinisation, des hétérogénéités de la substance blanche.

Dans tous les cas, les calcifications sont fréquemment observées, et sont rapportées, selon les études, chez 34 à 70% des fœtus infectés (111,114,117,118).

Recherchées à l'occasion d'une infection maternelle et éventuellement d'une contamination fœtale prouvée, ces anomalies prennent toute leur valeur et sont un argument pronostique péjoratif. Découvertes à l'occasion d'un examen systématique, elles sont peu spécifiques mais incitent à évoquer une infection congénitale à CMV parmi les étiologies possibles. Une étude publiée en 2008 conclut que 1/5 à 1/7 des fœtus peuvent avoir une échographie de dépistage normale malgré une infection avérée et ainsi la valeur prédictive positive de l'échographie d'un fœtus symptomatique à la naissance ne serait que de 21% (119).

En 2014, Picone et Teissier publient les résultats échographiques de 30 infections congénitales à CMV. Parmi les signes échographiques, un a particulièrement retenu leur attention : une cavitation anéchogène à l'extrémité de la corne occipitale et/ou près de la corne temporale, zones connues contenant de nombreuses cellules germinales proliférantes et en différenciation. Ces cavitations ne sont pas visibles dans d'autres maladies fœtales et pourraient être un signe spécifique de l'infection congénitale à CMV (120).



Guerra. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2008.

Figure 50 - Anomalies échographiques chez des femmes enceintes présentant une infection congénitale à CMV corrélées à l'infection des fœtus/nouveau-nés

D'après Guerra (119)

L'IRM cérébrale fœtale, réalisée en pratique courante à partir de 30 semaines d'aménorrhée, apporte des informations complémentaires. Elle ne permet pas de voir les calcifications, les vasculopathies lenticulo-striées (candélabres) et le signe du halo ; l'échographie est supérieure pour visualiser les septations ventriculaires, les pseudokystes sous épendymaires et les kystes temporaux. Leur apport est similaire dans les mesures de

ventriculomégalie. L'IRM est supérieure pour les mesures de microcéphalie et les malformations corticales, et les anomalies de la substance blanche ne sont vues qu'à l'IRM. Couplée à l'échographie, la valeur prédictive positive pour le dépistage des lésions cérébrales est excellente (88,9% ; valeur prédictive négative 93,3%) (114). L'IRM permet, lorsque des anomalies cérébrales ont été diagnostiquées à l'échographie, de confirmer le diagnostic et de rechercher d'autres anomalies cérébrales ; lorsque l'échographie n'a montré que des anomalies extra-cérébrales, l'IRM révèle des atteintes cérébrales dans 50% des cas (121). Les vasculopathies lenticulo-striées, les calcifications de la substance blanche, les pseudo-kystes sous-épendymaires et les cloisons ventriculaires sont des stigmates d'infection fœtale. La microcéphalie, l'hypoplasie du cervelet et les anomalies de la gyration sont considérées de mauvais pronostic. Les anomalies de signal diffuses de la substance blanche sont de pronostic incertain. Si elles sont isolées, elles n'ont pas de valeur péjorative démontrée (122).

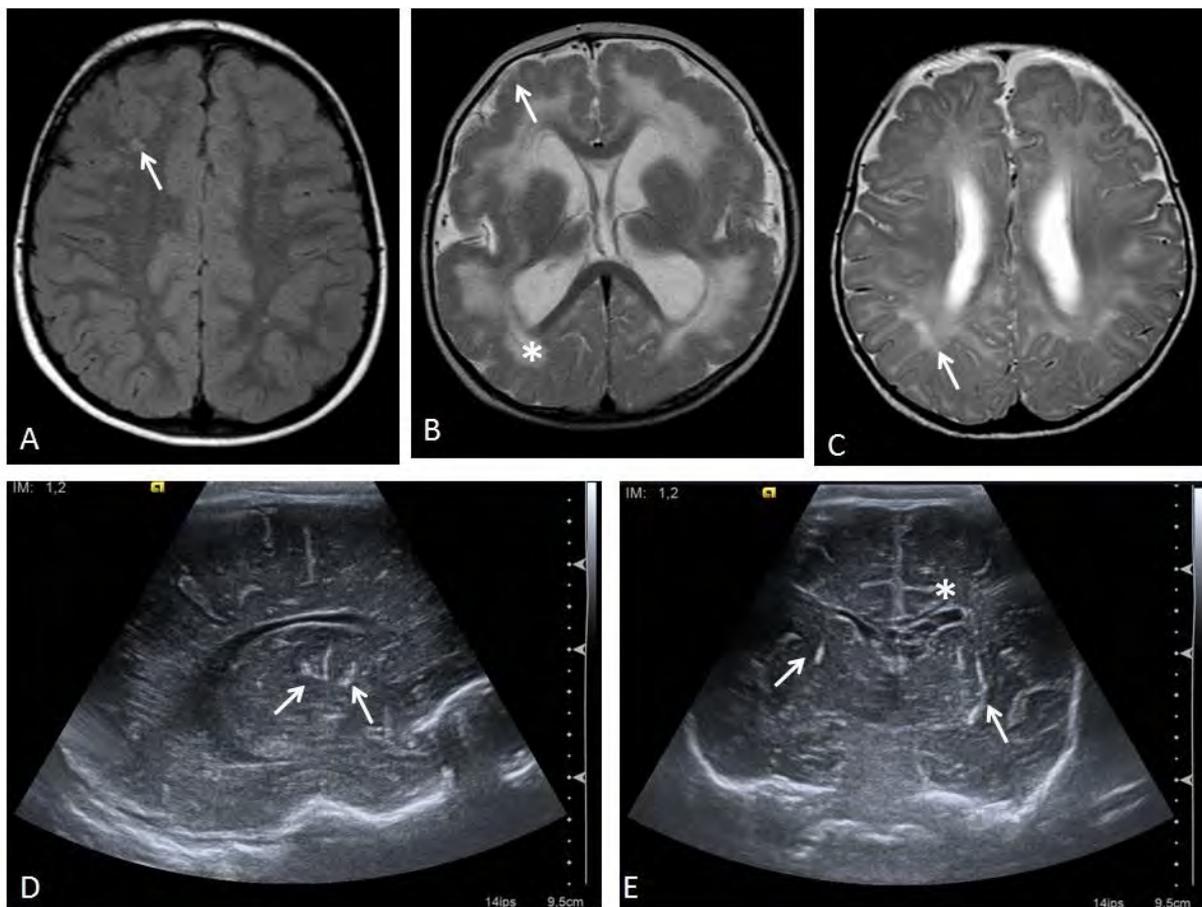


Figure 51 - Exemples d'images cérébrales évocatrices d'infection congénitale à CMV

A, B, C : IRM. D, E : échographie trans-fontanelle.

A. Quelques lésions de démyélinisation hyperintenses de siège sous-cortical (FLAIR).

B. Anomalies de la gyration ou micropolygyrie (flèche), ventriculomégalie, hypersignaux substance blanche (*) (T2).

C. Ventriculomégalie et hypersignaux de la substance blanche (flèche), le cortex est normal, absence d'anomalie de la gyration (T2).

D. Vasculopathies lenticulo-striées, aspect de candélabres (flèches).

E. Candélabres (flèches), ventriculomégalie prédominant à gauche avec images kystique de la tête du noyau caudé gauche (*).

Service Neuroradiologie Pédiatrique, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

Un cas de calcification intra-vestibulaire a été rapporté dans la littérature, lors du bilan d'imagerie avant implantation cochléaire d'un enfant de 3,5 ans, suivi pour une surdité modérée et ayant présenté une aggravation importante de ses seuils auditifs. Cette calcification était située au niveau du saccule droit, sans anomalie autre. Le bilan vestibulaire ne retrouvait pas d'anomalie de la fonction canalaire, seuls les potentiels évoqués myogéniques cervicaux étaient diminués en amplitude du côté droit (123).

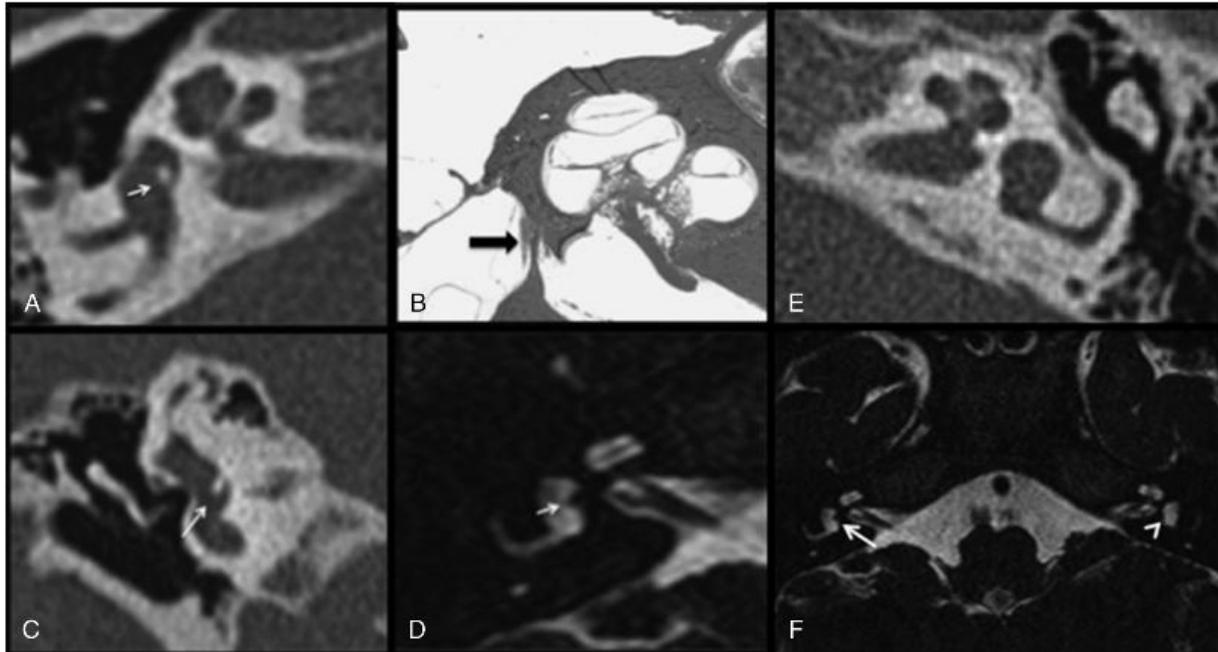


Figure 52 - Calcification intra-vestibulaire chez un enfant présentant un CMV congénital

A, C, coupes scannographiques axiales et coronales du labyrinthe droit montrant la calcification de l'épithélium sacculaire (flèche blanche).

B, section histologique montrant l'épithélium sacculaire (flèche noire).

D, coupe axiale en IRM séquence T2 montrant l'otoconie sacculaire en noir.

E, coupe axiale scannographique du labyrinthe gauche, normal.

F, séquence IRM axial T2 montrant les deux labyrinthes (flèche blanche : calcification intravestibulaire ; tête de flèche : vestibule gauche normal).

D'après Nassar (123)

Nouveau-né

Un nouveau-né infecté in utero sur huit est symptomatique à la naissance. Leur infection résulte le plus souvent d'une séroconversion mais pas exclusivement (20).

Ce statut d'enfant symptomatique à la naissance est corrélé à un moins bon pronostic ultérieur (93,124). En 1983, Stagno estimait, en dehors de tout traitement, que 30% des enfants symptomatiques à la naissance décéderont dans les six mois d'une maladie disséminée (125). En 1992, Boppana et al rapportaient le chiffre de 12% (126). Les données les plus récentes suggèrent un taux inférieur à 5% (104,124). La divergence de valeurs tient probablement au nombre important de perdus de vue et aux progrès de l'imagerie anténatale (augmentation des interruptions médicales de grossesses en cas d'atteinte cérébrale grave).

Les signes cliniques observés vont être une hypotrophie, des signes cutanés (blueberry muffin), hématologiques (pétéchies, pâleur), hépatiques (hépatomégalie, ictère,

splénomégalie), neurologiques (microcéphalie, difficultés à téter, hypotonie, convulsions), sensoriels (surdité, chorioretinite, strabisme, atrophie optique). Les signes biologiques sont la cholestase (81%), la cytolysé hépatique (83%), la thrombopénie (77%) (6,20,42). En l'absence de signes anténataux échographiques, une infection congénitale à CMV doit être recherchée chez un nouveau-né présentant un ou plusieurs de ces signes cliniques.

Deux tableaux cliniques sont décrits, pouvant s'associer :

- un tableau septicémique de « maladie des inclusions cytomégaliqes généralisée » qui associe une hépato-splénomégalie, un ictère, des pétéchies, un purpura et une pneumopathie interstitielle ; sur le plan biologique, il existe une cytolysé hépatique avec thrombopénie et cholestase ;
- un tableau avec des signes d'infection à l'état séquellaire (« foetopathie à CMV ») : RCIU harmonieux, microcéphalie, calcifications cérébrales péri-ventriculaires, dilatation ventriculaire, hypotonie, signes oculaires (chorioretinite, atrophie optique) (127).

Anomalies cliniques et biologiques en rapport avec une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né

<i>Signes cliniques</i>	
Prématurité	
Hypotrophie	
Pétéchies, purpura	
Ictère	
Hépatomégalie	
Splénomégalie	
Purpura	
Microcéphalie	
Hypotonie	
Trouble de la succion	
Convulsions	
Anomalie ophtalmologique	
Pneumopathie	
Anomalie dentaire	
<i>Signes biologiques</i>	
Augmentation des transaminases >80 U/L	
Thrombopénie <100 000/mm ³	
Hyperbilirubinémie conjuguée	
Hémolyse	
Augmentation de la protéinorachie >120 mg/gL	



Tableau 4 - Anomalies cliniques et biologiques en rapport avec une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né

D'après Benoist et al., 2008 (128)

Figure 53 - Blueberry muffins

D'après globalskinatlas.com

Enfant

Parmi les 11 à 12,7% des nouveau-nés symptomatiques à la naissance, 40 à 58% garderont des séquelles. 87,3% des nouveau-nés infectés sont asymptomatiques à la naissance mais environ 13,5% présenteront des signes cliniques en lien avec leur infection dans l'enfance (124). La surdité est la principale conséquence sur le long terme de l'infection congénitale à CMV. Son incidence n'est pas significativement influencée par le fait que l'infection soit primaire (11%) ou secondaire (10%). Par contre, la sévérité sera plus importante dans la population d'enfants nés de mères ayant séroconverti pendant la grossesse (129). Cette surdité est souvent d'apparition décalée par rapport à la naissance (18 mois), donc non dépistée à la maternité. L'âge médian du diagnostic est de 27 mois (130).

Le taux de séquelles uniquement neurologiques (retard mental, psychomoteur, de langage, épilepsie) est difficile à apprécier car ces séquelles sont souvent associées à des troubles sensoriels. Il semblerait qu'elles soient fréquentes et ce d'autant plus que l'enfant était symptomatique à la naissance (66%). Le taux de séquelles neurologiques chez les enfants asymptomatiques à la naissance est de 6,5 à 7,4% (124). La microcéphalie (périmètre crânien inférieur au 5° percentile à la naissance), des calcifications intra-cérébrales sont deux des marqueurs prédictifs de retard de développement (126,131).

La survenue de séquelles neurologiques est relativement précoce puisque Ivarsson et al. ont montré qu'un enfant asymptomatique à l'âge de douze mois avait peu de risque de séquelles neurologiques ultérieures, ce qui sera confirmé ultérieurement par Townsend et al. (104,132). Ces enfants présentent aussi un risque accru d'épilepsie (133).

Des séquelles ophtalmologiques (strabisme, microphthalmie, atrophie des nerfs optiques, chorioretinite) ont également été décrites. L'incidence est difficile à évaluer ; elle serait de 10 à 52% selon les auteurs. Au même titre que la surdité, ces atteintes sont plus fréquentes chez les enfants symptomatiques   la naissance mais peuvent apparaître secondairement (82,134–137).

Type of infection	1000 infants with congenital CMV	
	Symptomatic	Asymptomatic
Number of Infants	127 (12.7%)	873 (87.3%)
Deaths	5	0
Survivors	122	873
Number with Permanent sequelae	50–70 (40–58%)	118 (13.5%)
Conclusion	17–20% of the 1000 infected infants will have permanent sequelae; 1/3 from the symptomatic group and 2/3 from the asymptomatic group	

Tableau 5 - Infection congénitale   CMV : estimation des séquelles   long terme
D'après Dollard et al. (124)

2] Diagnostic biologique

En 2004, un rapport de l'ANAES conclut que « le dépistage sérologique systématique ou ciblé sur une population   risque n'est pas justifié, les critères OMS n'étant pas tous remplis (absence de traitement, incertitudes épidémiologiques, difficulté d'établir le pronostic et prise en charge non consensuelle, conséquences négatives du dépistage (anxiété, fausses couches iatrogènes liées   l'amniocentèse, interruption médicale de grossesse) prédominant sur les risques de déficit ou de séquelle grave). Une information concernant des mesures d'hygiène universelles doit être donnée aux femmes enceintes, et si un dépistage sérologique a été réalisé, un diagnostic de séroconversion doit conduire   une prise en charge spécialisée par un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal » La majorité des pays occidentaux ne recommande pas le dépistage systématique (138).

Mère

Le diagnostic de la primo-infection chez la femme enceinte repose principalement sur les sérologies. La recherche d'anticorps spécifiques se fait le plus souvent par des techniques de type ELISA. La présence d'IgG signe un contact avec le virus et permet de dépister une éventuelle séroconversion si des sérologies antérieures étaient négatives. La présence d'IgM est un bon marqueur d'infection récente, même si on peut l'observer au cours de réactivations. Le diagnostic sérologique a peu d'intérêt au cours des réactivations. Des IgM spécifiques peuvent aussi être détectées en raison de réactions croisées (avec le virus Epstein-Barr notamment).

La détection des IgM étant insuffisante pour faire le diagnostic de primo-infection, on peut avoir recours à un test d'avidité des IgG. L'indice d'avidité est fonction de l'ancienneté de l'infection et permet en général d'exclure une primo-infection de moins de trois mois.

Actuellement, il est impossible d'établir le diagnostic de réactivation ou de réinfection ; l'augmentation des IgG chez une femme antérieurement immunisée peut signer une infection ou une stimulation polyclonale du système immunitaire. La mesure de l'avidité sera élevée dans les deux situations (91,116).

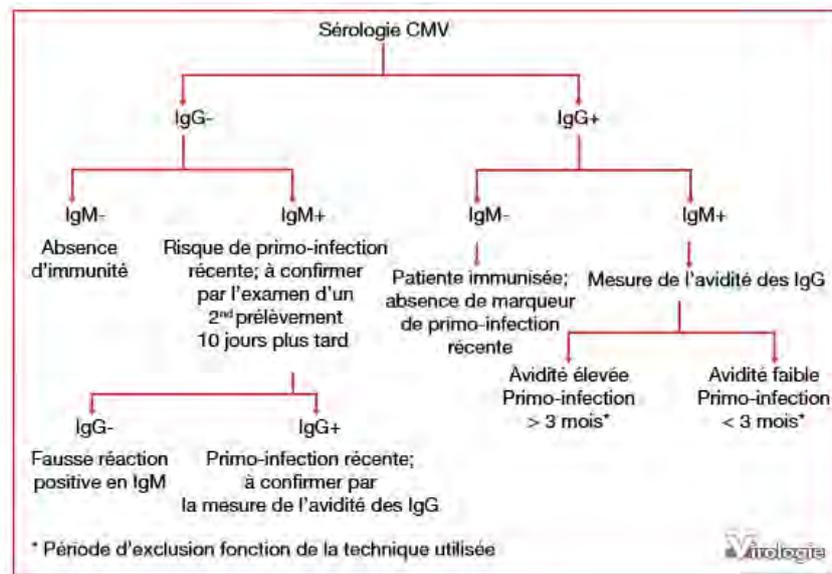


Figure 54 - Algorithme d'interprétation de la sérologie CMV

D'après Vauloup-Fellous (116)

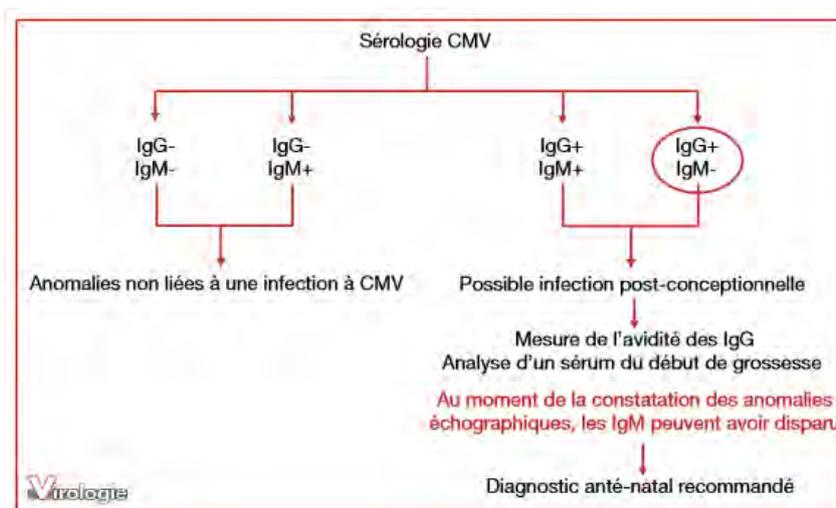


Figure 55 - **Interprétation des sérologies maternelles en cas d'observation d'anomalies échographiques évocatrices d'une infection à CMV**

D'après Vauloup-Fellous (116)

Fœtus

Le diagnostic de l'infection fœtale repose sur la détection du génome viral par PCR dans le liquide amniotique ; six à huit semaines après l'infection maternelle, les fœtus excréteront du virus dans leurs urines. Pour une sensibilité optimale, l'amniocentèse doit être réalisée après la 21^{ème} semaine d'aménorrhée (maturité du système urinaire), idéalement lorsque la mère n'est plus virémique. Dans ces conditions, la sensibilité du diagnostic est supérieure à 90% (139,140). Une PCR négative ne dispense pas de rechercher le virus à la naissance, une transmission tardive ou une charge virale très faible dans le liquide amniotique sont possibles (116).

Nouveau-né

Le diagnostic chez le nouveau-né repose sur l'isolement du virus par PCR sur les urines ou la salive, au cours des deux premières semaines de vie. Le prélèvement salivaire doit être réalisé à distance des tétées, en raison de l'excrétion virale dans le lait maternel. Un prélèvement positif après les deux premières semaines de vie peut révéler une infection per ou post-natale. La présence d'IgM sériques a une forte valeur diagnostique chez le nouveau-né, mais elle est inconstante (116).

La quantification de l'ADN CMV dans le sang à la naissance ne permet pas de détecter tous les nouveau-nés infectés in utero, car environ 20% ne sont pas virémiques. Les nouveau-nés symptomatiques sont toujours virémiques. Une virémie inférieure à 3500 copies/mL aurait une valeur prédictive négative de survenue de la surdité de 95% (99,141).

Diagnostic rétrospectif

Lorsqu'un enfant présente des signes neurologiques ou une surdité compatibles avec une infection congénitale à CMV, il est possible de faire le diagnostic rétrospectif en recherchant l'ADN viral par PCR sur le sang déposé sur le buvard des tests de Guthrie. En 2011, une étude prospective portant sur 271 nouveau-nés dont 64 infectés in utero, a comparé la PCR sur cartes de Guthrie au gold-standard (virurie) ; elle a montré une sensibilité et une spécificité élevées (96 et 99% respectivement) de la PCR sur le buvard. Les résultats sont tributaires de la virémie à la naissance de l'enfant, non systématique (142). Les buvards du dépistage sont conservés 6 mois à 3 ans, selon les régions.

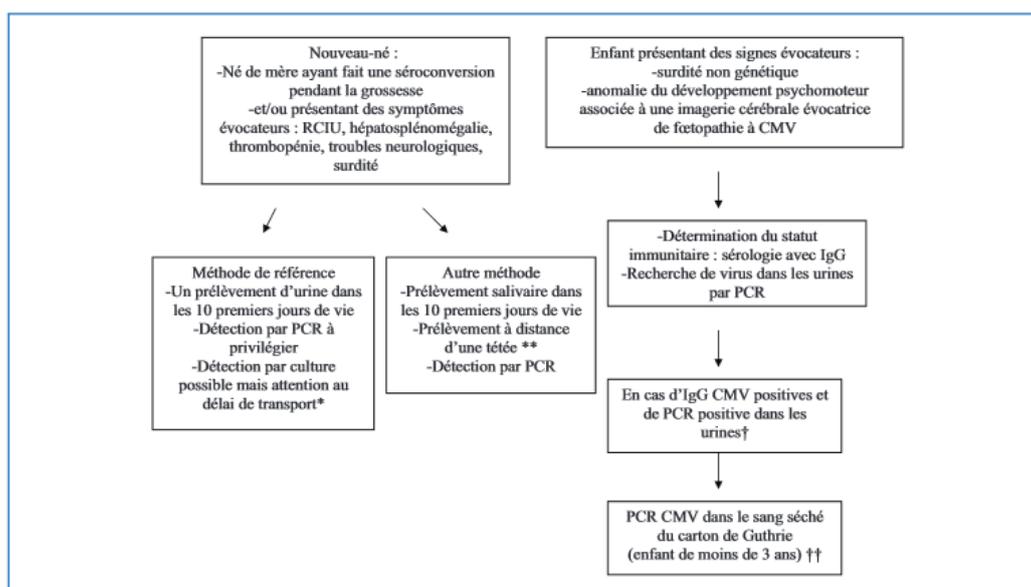


Fig. 1. Le diagnostic de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) chez l'enfant en pratique : * : il y a un risque de faux négatif si le prélèvement d'urine n'est pas recueilli dans un milieu de transport et transporté rapidement au laboratoire. Il est recommandé de refaire le prélèvement au moins une fois en cas de recherche de CMV par culture en revanche lorsque la recherche est effectuée par Polymerase Chain Reaction (PCR) un seul prélèvement suffit ; ** : environ 1 h après la tétée. Vérifier qu'il n'y pas de lait dans la bouche du nouveau-né et si besoin éliminer le lait avec une compresse stérile avant d'échantillonner ; † : dans les infections congénitales, le virus est retrouvé dans les urines à des taux élevés pendant plusieurs années ; †† : la durée de conservation des cartons de Guthrie est variable d'un centre de dépistage à l'autre, mais elle est le plus souvent de deux ans. RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Figure 56 - Diagnostic de l'infection congénitale à CMV chez l'enfant en pratique
D'après Avettand-Fenoel (99)

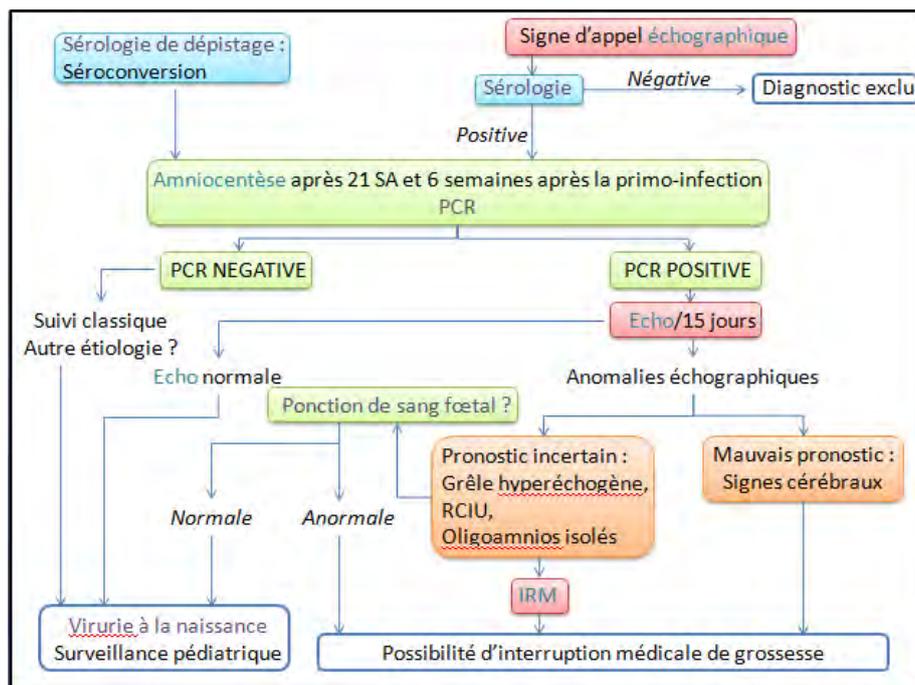


Figure 57 - Proposition de prise en charge d'une suspicion d'infection congénitale à CMV
D'après Carrara, 2015 (143)

3] Traitement

Nouveau-né

Trois molécules sont disponibles en France pour le traitement des infections graves à CMV : le ganciclovir, sa prodrogue, le valganciclovir et le foscarnet. Leur activité est virostatique. Le ganciclovir, 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl) guanine ou DHPG, est un nucléoside qui inhibe in vitro la réplication des virus humains du groupe herpès (*Herpes simplex* types 1 et 2, CMV) et des adénovirus. Le ganciclovir est transformé dans les cellules infectées en ganciclovir-triphosphate, sa forme active. Cette phosphorylation s'effectue préférentiellement dans les cellules infectées, les concentrations de ganciclovir-triphosphate étant dix fois moins élevées dans les cellules non infectées. Le ganciclovir-triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral par deux mécanismes : inhibition compétitive des ADN-polymérasés viraux et incorporation directe dans l'ADN viral, stoppant son élongation (144). Le valganciclovir est métabolisé en ganciclovir par les enzymes intestinales et hépatiques.

Le ganciclovir est indiqué pour le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA, et plus particulièrement rétinienes, digestives (colites, œsophagites), pulmonaires et encéphaliques, et, en transplantation, pour le traitement curatif des pneumonies, colites et autres atteintes du tube digestif, rétinies, et le traitement prophylactique après greffe d'organe à risque accru d'infection symptomatique à CMV en raison d'un traitement immuno-suppresseur lourd, si le receveur est pré-immunisé vis-à-vis du CMV (présence d'anticorps anti-CMV dans le sérum avant la greffe) particulièrement en transplantation cardiaque (145). Le valganciclovir est indiqué pour le traitement d'attaque et d'entretien de la rétinie à CMV chez les patients adultes atteints de SIDA, et le traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatifs ayant bénéficié d'une

transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif (146). Le foscarnet est quant à lui indiqué pour le traitement des infections disséminées à CMV au cours du SIDA (rétiniennes, digestives, pulmonaires, encéphaliques) (147).

Le CMV congénital ne figure pas dans les indications d'un traitement par ganciclovir. En pratique clinique, il est utilisé dans les premiers mois de vie en cas d'infection congénitale symptomatique.

Une étude prospective, randomisée (ganciclovir versus placebo) réalisée sur 42 nourrissons avec des atteintes cérébrales à la naissance retrouve dans 84% des cas une absence d'aggravation auditive ; 68% des patients du groupe contrôle avaient une aggravation auditive lors du suivi sur plus d'un an (148). En 2009, Oliver publie les résultats d'un essai de phase III, et démontre qu'un traitement de 6 semaines par ganciclovir, à la dose de 6 mg/kg toutes les 12h débuté dans le premier mois de vie chez les nourrissons infectés cérébro-lésés améliore le pronostic neurologique (149).

Lackner et al., en 2009, ont évalué l'effet du ganciclovir (10 mg/kg/j, 21 jours) dans une population de douze nouveau-nés asymptomatiques comparés à onze nouveau-nés non traités. Deux enfants dans le groupe témoin ont présenté une surdité à 8 et 10 ans, aucun dans le groupe traité (150).

Un traitement par valganciclovir permettrait d'améliorer le pronostic auditif, seul ou au décours d'une thérapie par ganciclovir (151,152). Kimberlin a présenté les résultats d'une étude comparant un traitement par valganciclovir 6 mois versus 6 semaines. Les résultats auditifs sont inchangés à court terme (6 mois), mais à 2 ans les enfants traités 6 mois avaient des scores significativement meilleurs aux tests de neurodéveloppement (153).

Toutes ces études rapportent comme effet indésirable principal une neutropénie.

Au congrès 2014 de la SFORL, une étude rétrospective et prospective, incluant les nouveau-nés avec atteinte auditive en rapport avec une fœtopathie à CMV ayant bénéficié d'un traitement par valganciclovir pendant 6 semaines, a été présentée. Onze nouveau-nés ont été inclus. Quarante-cinq pour cent d'entre eux (5/11) ont montré une amélioration de leurs seuils auditifs après 6 semaines de traitement par valganciclovir : 18 % de façon bilatérale (2/11), 27 % de façon unilatérale (3/11). Trente-six pour cent des nouveau-nés (4/11) n'ont présenté aucun changement après le traitement et 18 % (2/11) une dégradation (154).

Une revue de la littérature publiée en 2014 posant la question d'un dépistage universel à la naissance a conclu qu'il y avait une preuve forte de l'efficacité d'un traitement pharmacologique néonatal pour les enfants présentant une atteinte audiolinguistique à la naissance et d'une prise en charge non pharmacologique chez les enfants dont la surdité apparaissait entre 9 et 24 mois et chez les enfants ayant des atteintes cognitives (155). L'efficacité d'une prise en charge adaptée est un argument en faveur du dépistage.

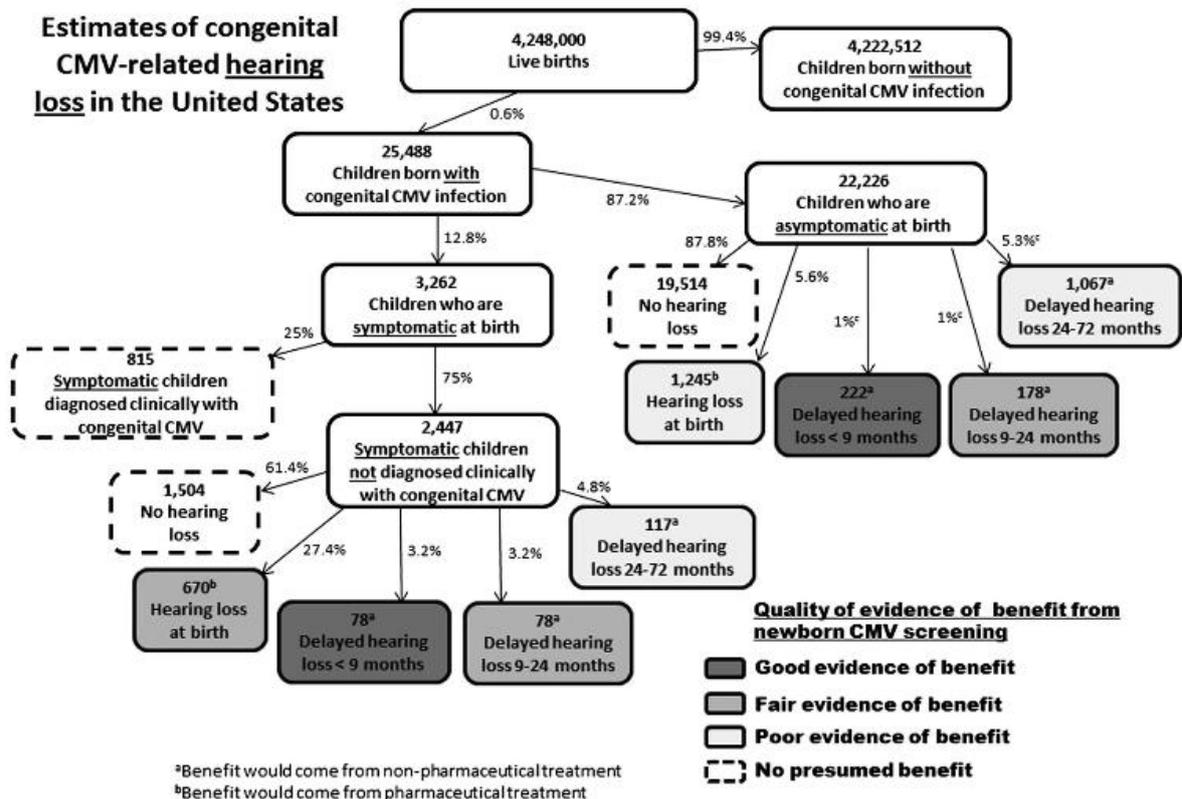


Figure 58 - Estimation des surdités secondaires au CMV congénital aux USA

Représentation incluant les enfants avec surdité qui bénéficieraient potentiellement d'un dépistage néonatal du CMV (représentés dans les cases grisées). Les enfants avec une surdité à la naissance bénéficieraient d'un traitement antiviral, les autres seraient améliorés par les interventions non pharmacologiques (appareillage, implants cochléaires). Les autres atteintes potentielles (cognitives et visuelles) ne sont pas représentées. D'après Cannon (155)

Femme enceinte

Le valaciclovir, prescrit pour les zozas, les récurrences de virus *herpes simplex*, et la prophylaxie des infections à CMV chez le patient immunodéprimé, est en cours d'évaluation lors de la grossesse. Il ne présente pas d'effet mutagène chez l'animal, contrairement au ganciclovir. Deux publications comparant la charge virale lors de la ponction de sang fœtal à celle mesurée lors de l'interruption médicale de grossesse montrent une diminution significative dans le groupe testé (156,157). Le protocole CYMEVAL, en cours à l'APHP, évalue l'efficacité du valaciclovir dans les infections congénitales avérées présentant des signes échographiques et/ou biologiques pouvant être attribués à l'infection.

Devant le constat que les fœtus nés de mères ayant réactivé une infection ancienne présentaient des atteintes moins graves, des thérapies par immunisation passive ont été testées. Une revue de la littérature réalisée en 2014 conclut que le traitement des femmes enceintes ayant séroconverti par immunoglobines hyperimmunes semble efficace pour diminuer la morbidité néonatale et sans danger. Des essais cliniques de plus grande envergure sont cependant nécessaires pour inscrire ce traitement en pratique clinique courante (158,159).

En France, devant l'existence de signes cérébraux radiologiques et après confirmation de l'infection congénitale, une interruption de grossesse peut être discutée en fonction de la sévérité des signes, compte tenu du pronostic sombre parfois associé à ce tableau.

4] Prévention

Vaccin

Les premiers essais de vaccin recombinant intégrant la protéine pp65 du tégument ou la glycoprotéine B dans un vecteur aviaire semblent encourageants. Un vaccin devrait voir le jour dans les prochaines années ; d'ici là seules des mesures préventives et les traitements curatifs limitent l'incidence et la gravité des infections à CMV. Des essais de phase II sont en cours (158,160), mais encore insatisfaisants, car de multiples sérotypes existent, les vaccins n'en couvrent que certains.

Mesures d'hygiène

En l'absence de vaccin commercialisé et de traitement anti-viral efficace et non toxique, l'éducation des patients aux mesures d'hygiène universelles reste la meilleure des stratégies préventives (158,161)

- Thoroughly wash hands with soap and warm water after activities such as:
 - Diaper changes
 - Feeding or bathing child
 - Wiping child's runny nose or drool
 - Handling child's toys
- Do not share cups, plates, utensils, toothbrushes, or food
- Do not kiss on or near the mouth
- Do not share towels or washcloths
- Clean toys, countertops and other surfaces that come in contact with urine or saliva.

Figure 59 - **Mesures d'hygiène recommandées pour réduire le risque d'infection à CMV chez les femmes enceintes ou prévoyant une grossesse**

Lors des interactions avec les jeunes enfants, les femmes doivent avoir en tête que les enfants sécrètent du CMV dans l'urine, la salive, les larmes.

D'après Cannon (107)

5] Atteintes ORL

Clinique

La première association entre l'infection congénitale à CMV et la surdité a été décrite en 1964, par Medearis. Parmi des enfants ayant survécu à une maladie des inclusions cytomégaliqes, deux sur cinq présentaient une surdité (162).

L'infection congénitale à CMV est en France la seconde cause de surdité bilatérale, après la mutation du gène de la connexine 26 ; c'est la première cause de surdité congénitale non génétique (105).

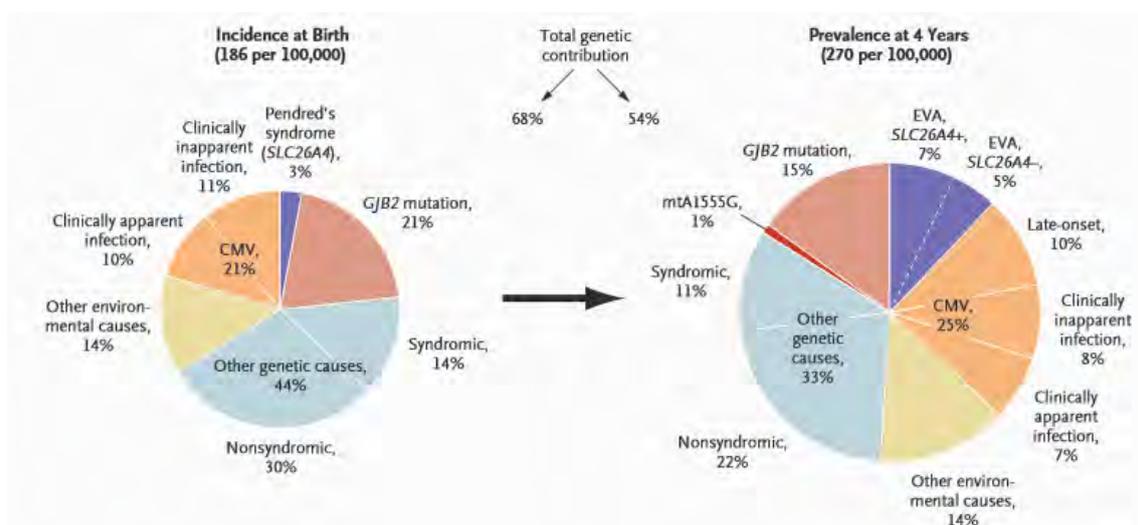


Figure 60 - Estimation des causes de surdit      la naissance et    4 ans aux Etats-Unis

D'apr  s Morton et al., 2006 (163)

Une   tude prospective sur 10 ans, men  e par Foulon et al., sur l'incidence de la surdit   et le devenir des enfants aux ant  c  dents d'infection cong  nitale    CMV a montr   que 21% des enfants asymptomatiques    la naissance et 33% des enfants symptomatiques d  veloppent une surdit   (soit 22% des infect  s). Elle survient tardivement chez 5%, progressivement chez 11% et fluctue chez 16% des enfants. Par extrapolation, il est estim   que 36% des surdit  s neurosensorielles bilat  rales seraient cons  cutives au CMV (164).

La pr  sentation clinique initiale influencerait le d  lai de survenue de surdit   : elle appara  t en moyenne    33 mois en cas d'infection symptomatique et    44 mois lors d'une infection asymptomatique (165). Dans l'  tude de Fowler et al., la surdit   a   t   de constitution progressive dans 50% des cas, pouvant   voluer au moins jusqu'   l'  ge de 6 ans. Elle a   t   d'apparition retard  e au cours de la deuxi  me ann  e dans 11% des cas (130). D'autres facteurs de risque de survenue de surdit   ont   t   identifi  s : importance de la charge virale    la naissance, retard de croissance, p  t  chies, h  patospl  nom  galie, thrombop  nie, calcifications intrac  r  brales (166,167). L'excr  tion virale importante et prolong  e est plus souvent associ  e    l'apparition d'une surdit  , alors qu'en cas de taux inf  rieur    5000 PFU dans les urines ou 10000 copies/mL dans le sang, une d  gradation de l'audition est plus rare.

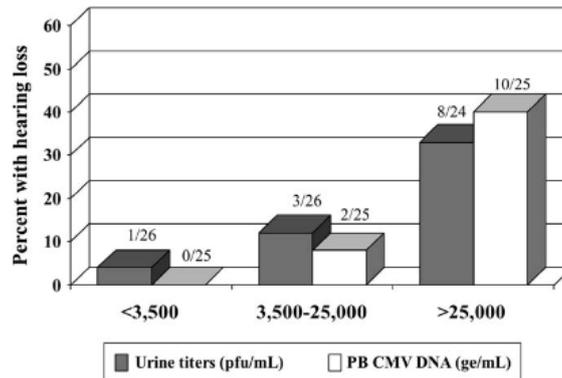


Figure 61 - Charge virale et surdité

L'association entre la charge virale du CMV urinaire (barres grises) et sanguine (PB, barres blanches) et la surdité chez les CMV congénitaux a été analys e avec le test du χ^2 . Les enfants inclus dans l'étude étaient divisés arbitrairement en 3 groupes selon les taux d'excrétion urinaire du CMV et le taux sanguin d'ADN du CMV. Une relation statistiquement significative a été établie entre l'augmentation du taux urinaire de CMV et le développement d'une surdité ($p=0,006$). Une association entre le taux de CMV sanguin et le risque surdité a aussi été observée ($p<0,0001$).

D'après Boppana et al. (167)

Les vasculopathies lenticulo-striées (ou candélabres) visibles   l'échographie, pourraient être un marqueur du risque de surdité neurosensorielle ultérieure. Une étude rétrospective portant sur 18 nouveaux-nés, ayant comme seul signe échographique anténatal des candélabres, a été publiée en 2011 : 9 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement néonatal par ganciclovir pendant 6 semaines, 9 n'ont rien reçu. Les enfants traités n'ont pas eu d'atteinte auditive au cours du suivi (8   27 mois de suivi), les enfants non traités ont tous développé une surdité (168).

L'infection secondaire peut être responsable d'atteinte auditive comme la primo-infection, d'importance moindre (8,129).

En 2014, Goderis et al. publient une revue de la littérature, portant sur 27 études, évaluant la prévalence des atteintes audiologiques chez les enfants ayant une infection congénitale   CMV. La prévalence de l'infection congénitale   CMV y est évaluée   0,58%. Parmi ces nouveaux-nés, 12,6% vont développer une surdité : un sur trois chez les symptomatiques, un sur dix chez les asymptomatiques. Chez les enfants symptomatiques   la naissance, la majorité a une surdité bilatérale, chez les enfants asymptomatiques, une perte unilatérale prédomine (169).

Les troubles vestibulaires liés au CMV congénital sont nettement moins décrits que l'impact sur l'audition.

En 1983, Pappas décrit des atteintes vestibulaires cliniques chez des enfants ayant une infection congénitale   CMV, sans corrélation retrouvée avec les atteintes auditives (170).

En 1985, Strauss publie les résultats d'épreuves caloriques sur 6 enfants, et dans cette série, les atteintes vestibulaires sont corrélées avec la surdité (171).

Loundon, en 2006, dans une étude concernant les résultats d'implantation pédiatrique, fait état de 81% d'anomalies du bilan vestibulaire chez 18 enfants sourds profonds (172).

Il faut attendre 2008 pour que Zagólski présente les résultats de bilans vestibulaires réalisés chez 26 enfants présentant une infection congénitale   CMV,   l'âge de 3 mois :

- 16 oreilles étaient aréflexiques aux épreuves caloriques ;
- les potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux (PEMVc) étaient absents chez 12 oreilles ;
- une surdité neurosensorielle profonde a été diagnostiquée chez 8 oreilles.

Les résultats pathologiques étaient observés en majorité chez les enfants symptomatiques à la naissance, avec une fréquence des atteintes vestibulaires à 3 mois supérieure à la fréquence des atteintes auditives, chez des patients ne bénéficiant pas en routine de bilan vestibulaire (173).

En 2014, Bernard présente à la SFORL les résultats des bilans vestibulaires réalisés chez 52 enfants infectés :

- 92,3% d'entre eux avaient une atteinte auditive ;
- 92,3% des patients présentaient une atteinte vestibulaire.

Les déficits vestibulaires étaient :

- complets et bilatéraux dans 33,3% des cas ;
- partiels et bilatéraux dans 43,7% des cas ;
- partiels et unilatéraux dans 22,9% des cas.

Quatorze enfants ont bénéficié de plusieurs tests vestibulaires : pour la moitié d'entre eux la fonction vestibulaire était stable, les autres se sont aggravés. Un retentissement significatif sur le développement posturo-moteur de ce groupe a été mis en évidence. Une association a été faite entre l'existence d'une atteinte vestibulaire et d'une atteinte auditive, mais il n'y avait pas de lien entre la gravité de l'infection à la naissance et la gravité des atteintes vestibulaires (174).

Une étude publiée en 2014 portant sur 26 enfants sourds profonds avec implant cochléaire sur un CMV congénital retrouvait 88% d'atteintes vestibulaires. Il n'y avait pas de déficit vestibulaire chez les enfants du groupe témoin (surdité liée au gène de la Connexine 26). Les enfants testés étaient âgés de 3 à 17 ans, et aucun n'a été évalué avant l'implantation (175).

Histologie

La physiopathologie de l'atteinte auditive dans les infections congénitales à CMV n'est pas bien définie. De l'ADN viral a été mis en évidence dans le liquide périlymphatique de patients lors d'une implantation cochléaire (176).

Des examens histologiques de l'oreille interne ont été réalisés sur des prélèvements autopsiques d'enfants décédés dans les suites d'une infection symptomatique sévère. Les atteintes décrites prédominent au niveau vestibulaire. Les inclusions virales sont principalement localisées dans les espaces périlymphatiques. L'atteinte cochléaire se limite à des inclusions au niveau de la strie vasculaire, la proéminence vasculaire et la membrane de Reissner. Les cellules sensorielles, particulièrement différenciées, de l'organe de Corti, des macules de l'utricle et du saccule, et les crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires semblent peu atteintes (8,177).

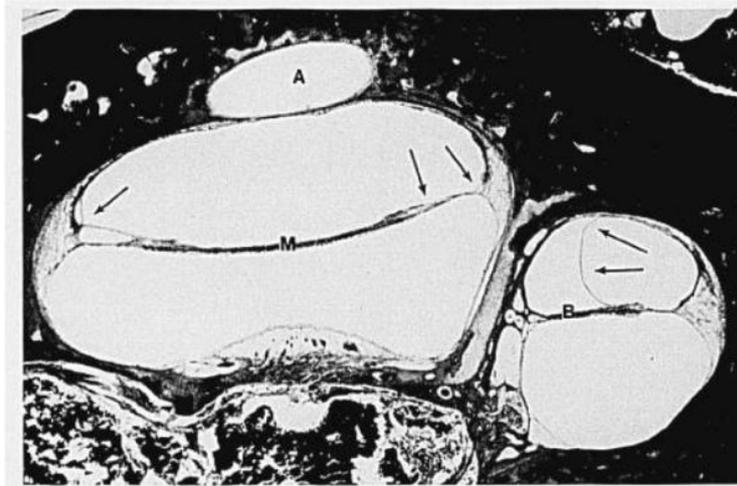


Figure 62 - Cochlée d'un enfant atteint de CMV congénital

Etude histopathologique chez un enfant de 14 ans, présentant des atteintes neurologiques graves (microcéphalie, retard mental sévère) et une surdité profonde.

Distension de la membrane de Reissner (flèches) dans le tour basal (B) et collapsus de la membrane (flèche) dans le tour médian (M).

D'après Rarey, 1993 (177)

En 2011, Teissier publie les résultats d'une étude fœto-pathologique, l'objectif étant de décrire les lésions précoces sensorielles induites par le CMV congénital. Six fœtus issus d'interruption médicale de grossesse pour une infection congénitale à CMV avérée avec des lésions neurologiques. Dans cette étude, les lésions prédominent sur les cellules épithéliales bordant le compartiment endolymphatique, celles-ci étant liées à un effet cytopathogène viral et à une réaction inflammatoire locale. Les atteintes cochléaires étaient diffuses mais prédominaient au niveau de la strie vasculaire, seul épithélium richement vascularisé. Le virus peut ainsi pénétrer dans l'oreille interne par cette voie et infecter les cellules marginales. La structure de l'épithélium de la strie vasculaire est responsable de la production du potentiel endolymphatique en sécrétant une forte concentration de potassium dans l'endolymphe. Une atteinte de la strie vasculaire par effet cytopathogène viral et par l'inflammation peut entraîner une altération de l'homéostasie potassique et une dissipation progressive du potentiel électrique par défaut de recirculation potassique périlymphatique: ceci peut être la conséquence directe d'une atteinte des pompes ioniques ou des canaux potassiques, ou indirecte par une atteinte des jonctions cellulaires. Les jonctions serrées permettent la mise en place d'une barrière étanche entre les cellules marginales, les cellules basales et les cellules endothéliales de la strie vasculaire. Les jonctions communicantes favorisent les mouvements potassiques. Une surdité neurosensorielle peut être induite par une mutation génétique des protéines des jonctions cellulaires de la strie vasculaire. Ces mutations entraînent une surdité progressive et une atteinte secondaire de l'organe de Corti (7).

L'atteinte de la membrane de Reissner par le CMV peut contribuer à modifier le gradient électrochimique entre l'endolymphe et la périlymphe, ceci éventuellement par altération du gradient chlore ; en effet, la perte d'étanchéité de la membrane peut être responsable d'un afflux liquidien. Un hydrope a été décrit dans certaines publications (177). Teissier décrit aussi des inclusions cytomégaloïques au niveau des cellules de soutien de

l'organe de Corti, ces atteintes, ainsi que la réponse immune lymphocytaire qui en découle, pouvant à terme mener à une altération de la survie des cellules sensorielles (178).

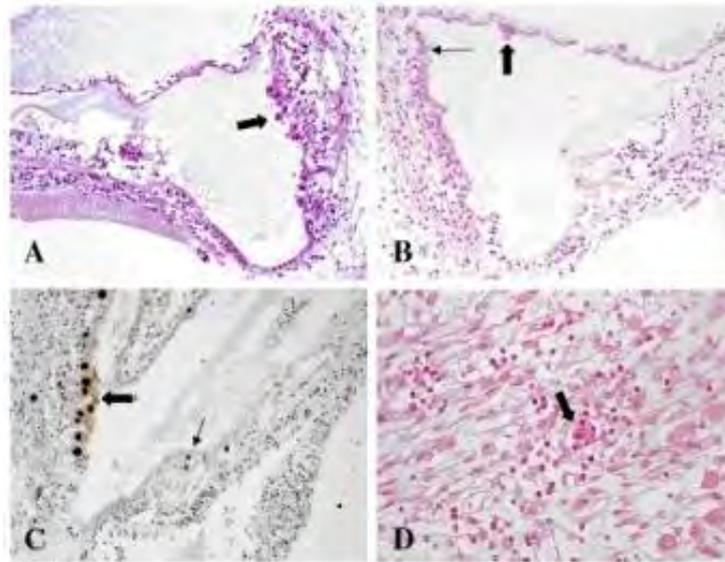


Figure 63 - Infection à CMV dans la cochlée

A) Nombreuses inclusions cytomégaliqes dans la couche marginale de la strie vasculaire (flèche). B) Inclusions cytomégaliqes dans la couche marginale de la strie vasculaire (petite flèche) et dans la membrane de Reissner (flèche épaisse). C) Immunohistochimie CMV montrant une forte positivité nucléaire pour le CMV dans la couche de cellules marginales (flèche épaisse) et dans l'organe de Corti (petite flèche). Dans l'organe de Corti, les cellules positives pour le CMV sont une cellule ciliée (haut) et une cellule de support (bas). Les autres cellules positives à droite sont probablement des cellules de support. D) Ganglion spiral : un neurone cytomégaliq entouré par des lymphocytes.

D'après Gabrielli (4)

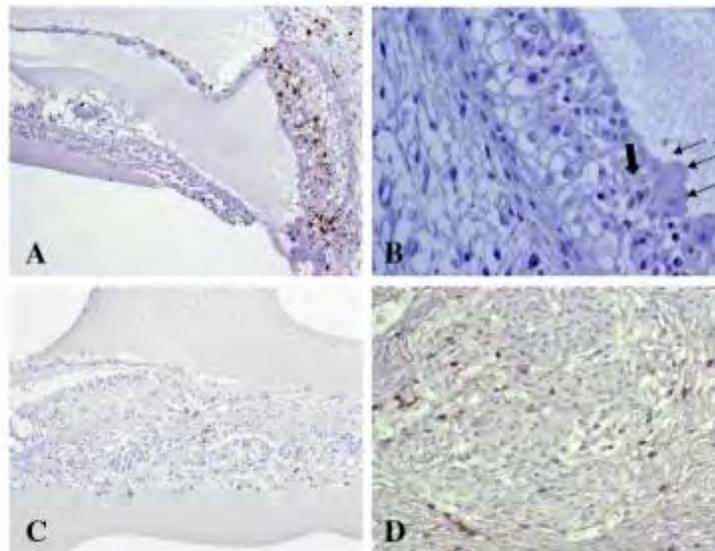


Figure 64 - Réponse inflammatoire fœtale dans l'oreille interne

A) Immunohistochimie CD8 montrant de nombreux lymphocytes CD8 dans l'épithélium de la strie vasculaire et de la membrane de Reissner. L'infiltrat lymphocytaire est principalement observé à proximité des cellules cytomégaliqes. B) Immunohistochimie Granzyme B dans la strie vasculaire : la plupart des lymphocytes à proximité des cellules infectées (petites flèches) exprimaient Granzyme B (flèche épaisse). C) Immunohistochimie CD8 montrant des lymphocytes CD8 le long des fibres du nerf cochléaire. D) Immunohistochimie CD8 montrant des lymphocytes CD8 dans le ganglion spiral.

D'après Gabrielli (4)

En 2013, Gabrielli publie une étude fœto-pathologique de plus grande envergure confirmant les lésions décrites : atteinte des cellules de la strie vasculaire et de la membrane de Reissner (4).

Teissier formule une hypothèse sur le mécanisme lésionnel pouvant expliquer les différents profils évolutifs de la surdité neurosensorielle consécutive à une infection congénitale à CMV. Une surdité modérée apparaît alors qu'il existe une atteinte débutante de la strie vasculaire : le recyclage potassique reste assuré partiellement mais l'atteinte de la strie vasculaire ne permet pas de restituer la concentration potassique idéale. Progressivement, au rythme des poussées inflammatoires virales (le CMV demeurant en latence dans l'organisme), il existerait un échappement progressif du recyclage potassique et une extinction progressive du potentiel endocochléaire.

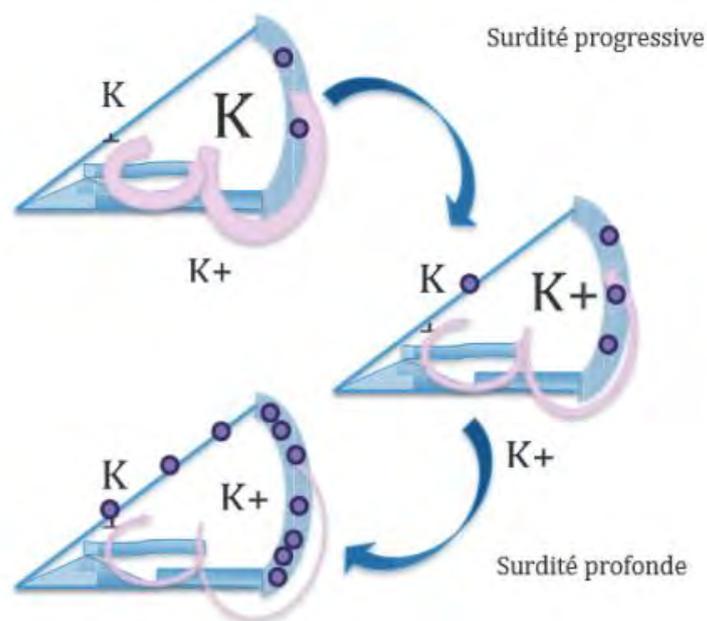


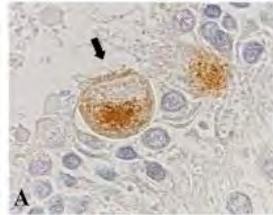
Figure 65 - **Modélisation de l'atteinte auditive de l'infection congénitale par le CMV par altération du recyclage potassique au niveau de la strie vasculaire**

La progression de l'atteinte de la strie vasculaire et de la membrane de Reissner entraîne progressivement un échappement du recyclage potassique et ainsi une perte du potentiel endolymphatique. Cela aboutit à une surdité neurosensorielle.

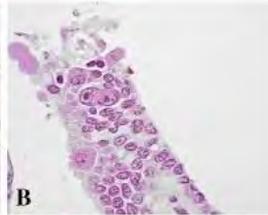
D'après Crozat-Teissier (8)

Teissier a mis en évidence des signes d'inflammation et d'infection active au niveau de l'utricule et du saccule, principalement au niveau des cellules épithéliales non sensorielles, en particulier les cellules intermédiaires et les cellules sombres, avec le même tropisme viral pour les cellules non-sensorielles/non-neurales et les cellules sombres utriculaires ou des canaux semi-circulaires. Comme pour les cellules sensorielles de l'organe de Corti, le fonctionnement des cellules ciliées vestibulaires dépend d'un gradient potassique. Ce gradient est assuré par les cellules sombres, d'aspect proche des cellules de la strie vasculaire. Ces cellules sont présentes de part et d'autre des cellules sensorielles au niveau de l'utricule et de la base des crista ampullaris, mais ne sont pas observées au niveau de la paroi du saccule. L'infection a été constatée aussi au niveau du sac endolymphatique, qui joue un rôle important dans la régulation du flux ionique et hydrique dans le labyrinthe (8).

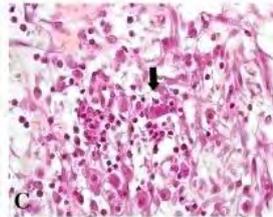
A) Immunohistochimie CMV montrant des cellules positives pour le CMV dans l'utricule, la flèche montrant une cellule sensorielle (stéréocils).



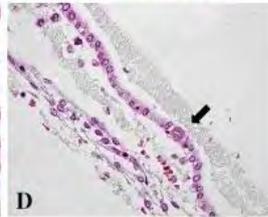
B) Crête ampullaire : cellules cytomégaliqes dans l'épithélium superficiel.



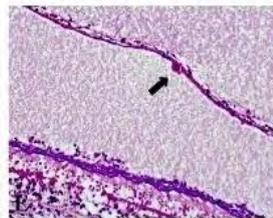
C) Ganglion vestibulaire : grappe de lymphocytes entourant les neurones infectés (flèche).



D) Une cellule cytomégaliq (flèche) dans l'épithélium d'un canal semi-circulaire.



E) Saccule : inclusion cytomégaliq (flèche) dans la couche membraneuse. En bas, macule sensorielle avec la couche d'otolithes, fortement basophile, surmontant les cellules ciliées.



F) Saccule : cellules cytomégaliqes au sein de la macule. Les cellules positives peuvent être des cellules de support (gauche) ou sensorielles (droite).

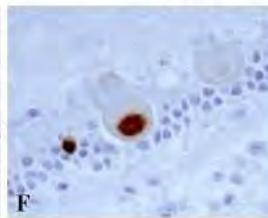


Figure 66 - Infection à CMV dans l'appareil vestibulaire

D'après Gabrielli (4)

Teissier décrit quelques cellules à inclusions et une réaction inflammatoire au niveau du nerf cochléaire, du ganglion spiral, sur le reste du nerf cochléo-vestibulaire, dans le noyau cochléo-vestibulaire et l'olive bulbaire (178).

Dans la même série fœto-pathologique, en caractérisant les atteintes cérébrales liées au CMV congénital, Teissier a mis en évidence la présence virale et l'activation microgliale au sein du bulbe olfactif. Les bulbes olfactifs constituent le site de neurogénèse dans le cerveau après la naissance et à l'âge adulte, contrairement à la neurogenèse dans le cortex cérébral qui ne se déroule que jusqu'à la mi-gestation. L'éventuelle persistance virale et l'inflammation qui en découle pourraient compromettre le devenir des neurones olfactifs. En effet, l'activation microgliale est directement responsable de l'altération des capacités de survie des neurones immatures de l'adulte. Les mêmes mécanismes pourraient aussi compromettre la plasticité cérébrale post-natale chez les enfants porteurs d'une infection congénitale par le CMV. Les capacités olfactives des patients atteints d'infection congénitale par le CMV n'ont jamais été explorées. Dans ce contexte d'atteinte multi-neurosensorielle, il serait intéressant d'évaluer les atteintes olfactives potentielles et leur évolution avec le temps pour vérifier si elles pourraient constituer un marqueur de l'évolutivité des lésions du système nerveux central (179). Les patients adultes présentant une anosmie congénitale isolée sont plus à risque d'accidents domestiques, de syndrome dépressif et de vulnérabilité sociale. Des études chez des enfants et adolescents suivis pour des pathologies psychiatriques révèlent des dysfonctions de l'olfaction (180,181).

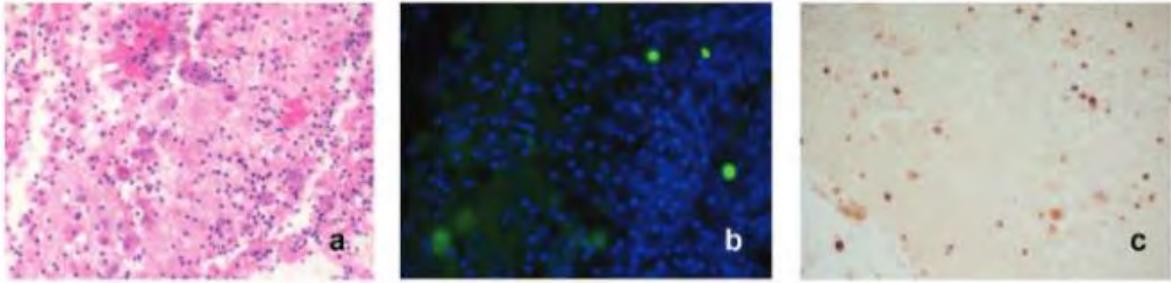


Figure 67 - **Présence du CMV dans le bulbe olfactif**

a) coloration à l'hématoxyline et éosine montrant de nombreuses cellules avec inclusions cytomégaliques.

b) Immunofixation anti-CMV fluorescente montrant de nombreuses cellules infectées dans le bulbe olfactif.

c) Immunohistochimie (anticorps Ki67) montrant des cellules en réplication dans le bulbe olfactif, dont de nombreuses sont cytomégaliques.

D'après Teissier (179)

INTRODUCTION

L'impact de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) sur l'audition est connu et décrit depuis longtemps ; le CMV est en France la première cause infectieuse de surdité congénitale et un suivi auditif chez ces enfants est recommandé jusqu'à l'âge de 6 ans. Les atteintes vestibulaires liées au CMV congénital sont décrites au plan histologique : les analyses fœto-pathologiques objectivent autant d'atteintes cochléaires que vestibulaires (178) mais peu d'études font état du retentissement de cette infection sur la fonction vestibulaire. Certains enfants suivis pour un CMV congénital, présentent un retard de développement psychomoteur (troubles du langage, déficit d'intégration visuo-motrice...) sans lésion cérébrale ou surdité l'expliquant (182). A la maternité Paule de Viguié, une séroconversion CMV est diagnostiquée pour 1,54‰ grossesses, soit en moyenne 9 grossesses par an. A l'hôpital des enfants et en suites de couches, 1,37% des viruries à la naissance sont positives, soit en moyenne 4 par an (95). Nous nous sommes intéressés à la fonction vestibulaire, à l'audition et au développement posturo-moteur des enfants suivis pour une infection congénitale à CMV dans la région Midi-Pyrénées.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Nous souhaitons déterminer la prévalence des atteintes vestibulaires chez les enfants suivis pour une infection congénitale à CMV au CHU de Toulouse, et décrire ces atteintes.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

1] Principes de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, transversale réalisée dans le service d'ORL et d'otoneurologie de la clinique Pierre Paul Riquet du CHU de Toulouse.

Les enfants suivis au CHU de Toulouse pour une infection congénitale à CMV ont été identifiés par plusieurs moyens :

- une virurie positive pour le CMV entre le jour de la naissance et le 14^e jour de vie inclus (base de données du laboratoire de virologie, qui centralise toutes les viruries CMV de la région Midi-Pyrénées, et du service de néonatalogie) ;
- un diagnostic rétrospectif par PCR sur le test de Guthrie (base de données du service d'ORL) ;
- un faisceau d'arguments cliniques et d'imagerie (IRM) (base de données du service d'ORL).

Les parents des enfants ont été contactés par téléphone et un bilan vestibulaire leur a été proposé.

Lorsqu'il n'y avait pas de suivi auditif instauré, un bilan audiométrique a été réalisé.

2] Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- une virurie positive pour le CMV dans les 15 jours qui suivaient la naissance ;
- un diagnostic rétrospectif par PCR sur le test de Guthrie ;
- un faisceau d'arguments cliniques et d'imagerie permettant un diagnostic rétrospectif de CMV congénital après avis d'experts.

Les critères d'exclusion étaient :

- le refus des parents du patient de participer à l'étude ;
- l'âge inférieur à 3 mois ;
- enfant porteur d'un implant cochléaire.

3] Bilan vestibulaire

Les enfants étaient convoqués de préférence le matin. Le bilan vestibulaire durait une heure. Deux personnes le menaient : un médecin et un technicien. Si un bilan auditif devait être réalisé, il était réalisé par un audiométriste ou un médecin après le bilan vestibulaire ou lors d'une autre consultation.

a) Interrogatoire

A l'interrogatoire étaient demandés précisément :

- les antécédents ;
- le ressenti des parents sur l'équilibre de leur enfant ;
- les acquisitions posturo-motrices :
 - o l'âge de la tenue de tête ;
 - o l'âge de la tenue assis sans aide ;
 - o l'âge de la marche à quatre pattes ;
 - o l'âge de la marche indépendante.

b) Examen clinique

L'examen clinique débutait par l'observation de la marche et de la course si l'enfant marchait, associée à des jeux de ballon (déplacement du centre de gravité), et l'évaluation du tonus, de la station assise, de la station debout. Chez les enfants plus grands, l'équilibre unipodal et la marche pied pointé étaient appréciés.

Il se poursuivait par l'étude du regard, à la recherche d'un nystagmus spontané à la lumière, l'étude de la poursuite oculaire (à la recherche de saccades) et un Head Impulse Test (cible à type de jouet) à la recherche de saccades de refixation.

Si l'enfant acceptait le port de lunettes de vidéonystagmoscopie, la recherche d'un nystagmus spontané à l'obscurité et un Head Shaking Test étaient pratiqués.

Une otoscopie était réalisée.

c) Audiométrie

En l'absence de bilan auditif dans les 6 mois précédant la consultation, un bilan audiométrique était effectué (otoémissions acoustiques et/ou audiométrie comportementale) par un audiométriste ou un médecin après le bilan vestibulaire ou lors d'une autre consultation.

d) Les examens paracliniques

Nous les présentons dans l'ordre d'exécution lors de la consultation.

Vidéo Head Impulse Test (VHIT)

⌘ Principe

Le Head Impulse Test (HIT) a pour objectif de tester le fonctionnement des canaux semi-circulaires, à des fréquences de stimulation élevées (5 Hz), correspondant à des mouvements brusques, physiologiques, de la tête. Le sujet est assis, tête droite, fixant une cible (à 90 cm). L'opérateur imprime des mouvements brusques à la tête d'amplitude faible (30°) et de vitesse rapide (supérieure à 200°/seconde), dans le plan des canaux semi-circulaires.

Avec des vitesses de rotation supérieures à 200 degrés par seconde, le réflexe optocinétique n'intervient pas dans le déclenchement du mouvement des yeux, le sujet réagit comme s'il était dans l'obscurité totale et dans ces conditions seul le canal semi-circulaire testé est capable de maintenir le regard sur dans la direction de la cible. Si le canal est fonctionnel, le sujet ne quitte pas la cible des yeux, si le canal est déficitaire, le sujet quitte la cible des yeux, puis revient volontairement sur la cible avec une latence, l'examineur observe une saccade de refixation.

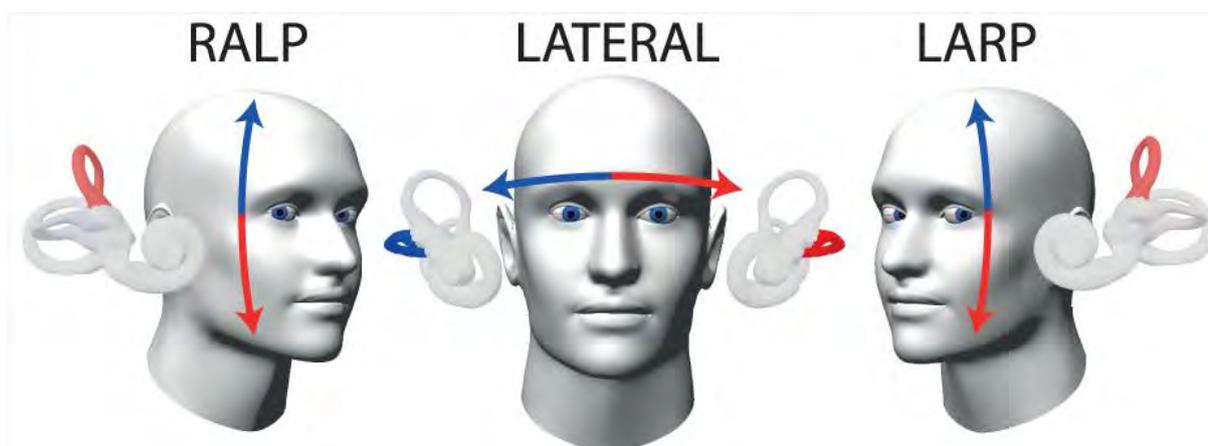


Figure 68 - Impulsions de tête dans les plans des canaux semi-circulaires

Les impulsions de tête pour le plan RALP (right anterior – left posterior ; antérieur droit – postérieur gauche), le plan des canaux latéraux (horizontaux) et le plan LARP (left anterior – right posterior ; antérieur gauche – postérieur droit) vues de la cible.

D'après MacDougall (183)

Le Vidéo Head Impulse Test permet d'enregistrer le HIT et de mesurer le gain du réflexe vestibulo-oculaire, de visualiser les saccades de refixation précoces, pendant le mouvement de la tête (covert saccades) et celles juste après la fin du mouvement (overt saccades) (183,184).

⌘ Réalisation

Nous avons utilisé le système VHIT Ulmer (Synapsys®) ; l'enfant était assis sur les genoux de son parent, et nous avons utilisé comme cible un jouet d'éveil ou une tablette avec un dessin animé. Nous testions seulement les canaux horizontaux. Le gain moyen du réflexe vestibulo-oculaire (VOR) était considéré comme altéré s'il était inférieur ou égal à 0,75 (185).



Figure 69 - Installation pour la réalisation d'un VHIT chez un nourrisson âgé de 12 mois
Service ORL et Otonéurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

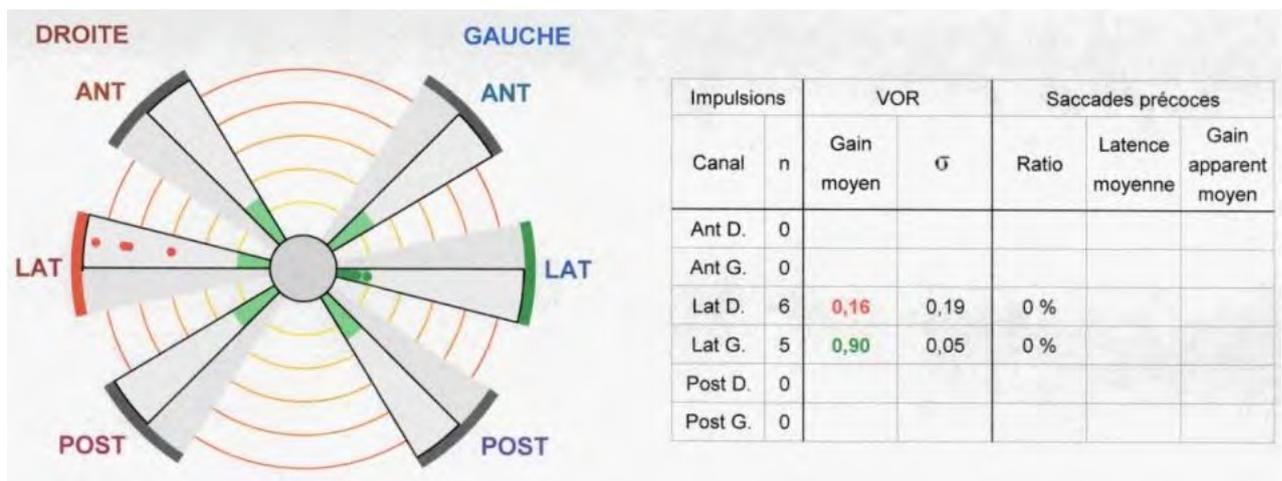


Figure 70 - Résultats d'un VHIT
Normal à gauche (gain mesuré à 0,90), altération du réflexe vestibulo-oculaire à droite (gain mesuré à 0,16).
Service ORL et Otonéurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux (PEMVc)

⌘ Principe

Il s'agit d'un test d'investigation de la fonction sacculaire par le réflexe vestibulo-colique. Un son de forte intensité provoque physiologiquement un vertige (effet Tullio), l'énergie du son mobilise les otolithes, envoyant des potentiels d'action aux muscles de la posture. Des clics sonores (500 Hz) de 100 dB sont délivrés à l'aide d'un casque de manière unilatérale, les PEMVc sont recueillis bilatéralement au niveau des muscles sterno-cléido-mastoïdiens avec une électrode de surface pour chaque muscle. L'électrode de référence est placée médialement au niveau du front, et l'électrode de masse sur la tempe. Seuls les PEMVc recueillis dans le muscle ipsilatéral à la stimulation auditive présentent un intérêt. Durant l'enregistrement, une contraction volontaire du muscle ipsilatéral est nécessaire, la participation du patient est essentielle pour la faisabilité du test et la validité des résultats. Les PEMVc sont ensuite amplifiés, filtrés entre 5 et 10 kHz et moyennés sur 300 événements. Les ondes précoces sont recherchées, témoins d'une fonction sacculaire normale : une première onde positive P13 suivie d'une onde négative N23. Leur latence et leur amplitude sont analysées. Une absence d'onde précoce ou une diminution du pic P13/N23 de plus de 50% d'un côté par rapport à l'autre reflète une atteinte du saccule et/ou des voies sacculo-spinales (nerf vestibulaire inférieur) (186–188).

Les PEMVc sont réalisables dès la naissance en rotation cervicale avec un enregistrement électromyographique afin d'objectiver la contraction du muscle sterno-cléido-mastoïdien et interprétables dès le 5^{ème} jour de vie (187).

⌘ Réalisation

Nous avons utilisé le logiciel Centor USB[®]. L'enfant, après le positionnement des électrodes, était assis face à son parent, le tronc basculé en arrière sans que la nuque soit retenue. La stimulation acoustique se faisait par clics à 100 dB (500 Hz), en conduction aérienne. L'attention de l'enfant était attirée vers un objet ou un écran pour lui faire tourner la tête du côté opposé à la stimulation acoustique, de manière à obtenir une contraction du muscle sterno-cléido-mastoïdien ipsilatéral.



Figure 71 - Positionnement des électrodes et installation pour l'enregistrement des potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux

Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

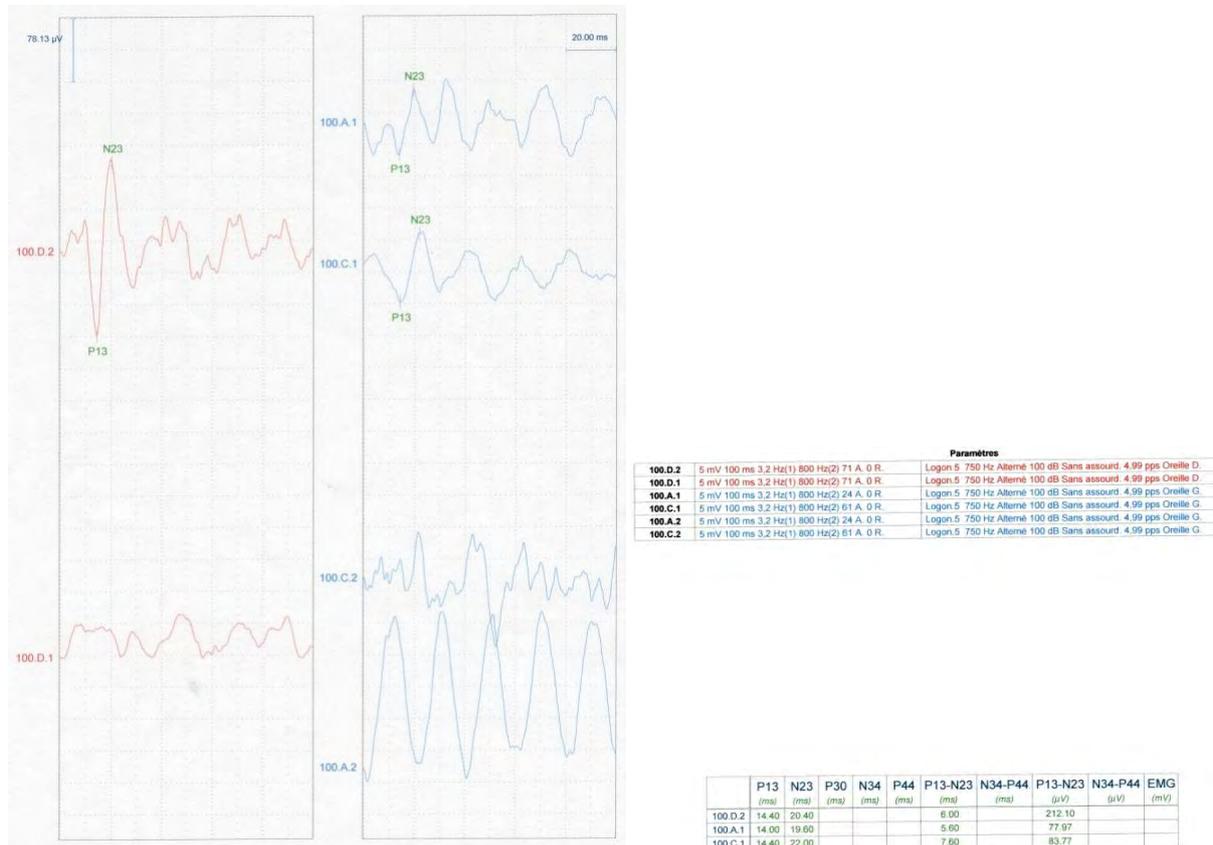


Figure 72 - Résultats d'un enregistrement de PEMVc

A droite, l'amplitude du pic P13-N23 représente plus du double de l'amplitude P13-N23 de gauche, évoquant une atteinte sacculaire gauche.

Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

Vidéonystagmographie : épreuves rotatoires pendulaires

⌘ Principe

La vidéonystagmographie est un dispositif d'observation, d'enregistrement et d'analyse des mouvements oculaires explorant le système oculo-moteur, permettant d'obtenir des mesures précises des mouvements oculaires. La vidéonystagmographie est composée d'une caméra infra-rouge, montée sur un masque, permettant d'enregistrer les mouvements oculaires. Il s'agit d'épreuves cinétiques, étudiant les mouvements oculaires induits en délivrant une énergie cinétique aux deux labyrinthes par des mouvements pendulaires imposés au fauteuil sur lequel le patient est assis, dans l'obscurité. Cette épreuve apprécie la réponse du couple de canaux semi-circulaires horizontaux. Elle étudie :

- les mouvements oculaires avec un décor visible, c'est le réflexe visio-vestibulo-oculaire (VVOR) ;
- les mouvements oculaires dans l'obscurité totale, c'est le réflexe vestibulo-oculaire ;
- les mouvements oculaires avec une référence visuelle stable qui suit le mouvement du fauteuil, c'est l'indice d'inhibition du nystagmus par la fixation oculaire (IFO).

Elle permet d'apprécier une éventuelle prépondérance.

Les épreuves rotatoires permettent d'explorer les fréquences moyennes (0,01 – 5 Hz) qui correspondent aux fréquences de stimulation du vestibule de la vie quotidienne. Le gain mesure le rapport entre la vitesse de l'œil et celle de la tête. Le gain idéal est égal à 1. La valeur normale du gain varie :

- VVOR : gain = $0,97 \pm 0,09$
- VOR : gain = 0,57 (si $< 0,4$, hyporéflexivité ; si $> 0,7$, hyperréflexivité).
- IFO : proche de 0 ; doit inhiber de 80% le gain du VOR, sinon c'est un signe d'atteinte vestibulaire centrale.

La prépondérance mesure la différence de réponse entre les deux vestibules. Une valeur supérieure à 2°/s est pathologique si elle est constamment retrouvée (189,190).

La majorité des enfants répondent dès l'âge de deux mois, une absence de réponse est pathologique à partir de 6 mois (191).

⌘ Réalisation

Nous avons utilisé le logiciel VNG Ulmer (Synapsys[®]). Quand l'enfant acceptait le port de lunettes de vidéonystagmoscopie, il était assis sur son parent (ou seul) pour l'enregistrement de l'épreuve rotatoire pendulaire (burst : 4 cycles d'amplitude croissante de 0 jusqu'à un maximum de 60 degrés crête à crête, suivis de 4 cycles d'amplitude décroissante). Le VOR et/ou le VVOR était mesuré selon la tolérance de l'enfant.



Figure 73 - Réalisation d'une épreuve rotatoire chez un enfant âgé de 3 ans
Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

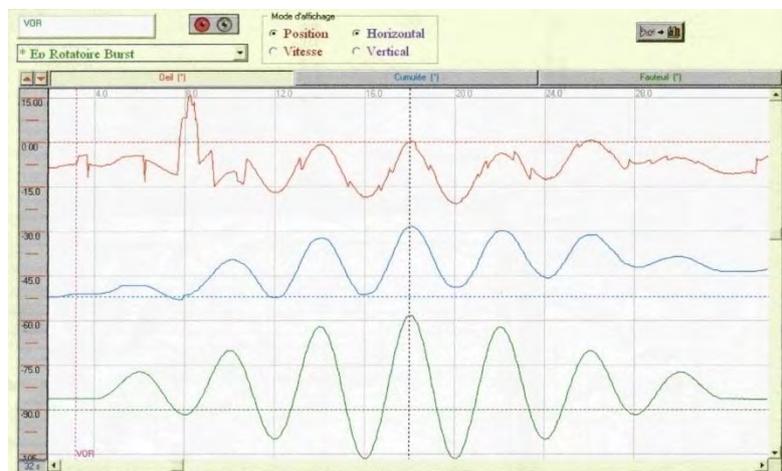


Figure 74 - Enregistrement d'épreuve rotatoire

Le mouvement du fauteuil est transcrit en vert, le mouvement de l'œil en rouge ; le tracé bleu représentant la cumulée. Il n'y a pas de prépondérance.

Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

Épreuves caloriques

⌘ Principe

Elles permettent de tester la fonction canalaire horizontale, séparément. L'hypovalence est le résultat de la comparaison d'un côté par rapport à l'autre. La réflectivité quantifie la réaction d'un labyrinthe par rapport aux valeurs normatives. La prépondérance définit une réaction asymétrique à une stimulation symétrique.

On utilise un stimulus non physiologique, l'eau, qui par réchauffement ou refroidissement localisé de l'appareil canalaire provoque la mise en mouvement du liquide endolymphatique par un phénomène de convection. Ce test explore des fréquences de stimulation très basses (0.003 Hz). Chaque oreille est irriguée par de l'eau chaude (44°C) et par de l'eau froide (30°C). La stimulation froide inhibe l'ampoule du canal semi-circulaire

horizontal, la stimulation chaude l'active, provoquant un nystagmus battant vers la stimulation à chaud, et du côté opposé à froid.

L'hyporéflexivité est définie par un nombre inférieur à 10 secousses après la stimulation, l'hyperreflexivité par un nombre supérieur à 80 (entre la 60^{ème} et la 90^{ème} seconde post-stimulation). On obtient un diagramme de Freyss, permettant de visualiser une prépondérance canalaire. Ce test n'explore que le canal semi-circulaire horizontal et par extension le nerf vestibulaire supérieur.

Les épreuves caloriques à froid sont réalisables dès la naissance, l'absence de réponse avant l'âge de 6 mois n'est pas interprétable : les réponses obtenues aux tests caloriques sont beaucoup plus courtes, les nystagmus beaucoup plus amples et la fréquence des phases rapides très faible chez le nourrisson à stimulation égale (1 à 2 saccades par 30 secondes à la naissance pour en moyenne 30 en 30 secondes chez les enfants de moins de 10 ans) (189,191,192).

✕ Réalisation

Nous avons utilisé le logiciel VNG Ulmer (Synapsys[®]). L'enfant était allongé sur son parent, et après contrôle otoscopique, une irrigation à froid (30°C) avec 50 cm³ d'eau était réalisée à l'aide d'une seringue ou du stimulateur pendant 20 secondes. Si le gain du VOR au VHIT était proche de zéro, nous réalisions une irrigation à 20°C en première intention. Les lunettes de vidéonystagmoscopie permettaient l'enregistrement de la vitesse de phase lente du nystagmus durant les 30 secondes de la culmination de la réponse. Un enregistrement inférieur à 5°/s était considéré comme une hyporéflexie.

En cas de refus de l'enfant, le contage était manuel, avec les lunettes de Frenzel ou œil nu.

En cas de présence d'aérateur trans-tympanique, la stimulation se faisait à l'air froid. Un temps de repos de 5 minutes entre les deux épreuves était respecté.



Figure 75 - Installation pour la réalisation d'une épreuve calorique
Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

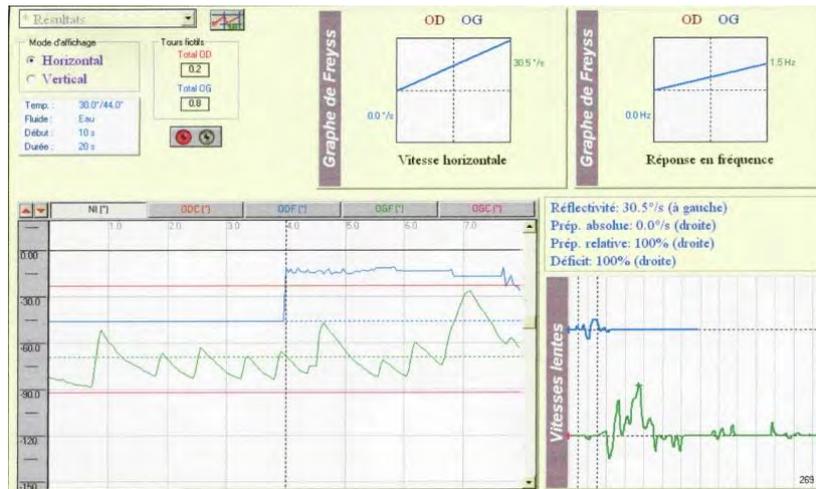


Figure 76 - Enregistrement d'épreuve calorique à l'eau froide

Un nystagmus mesuré à 30,5°/s est enregistré à gauche, aucun nystagmus n'est déclenché à droite.
Service ORL et Otoneurologie, Clinique Pierre Paul Riquet, CHU Toulouse

e) Diagnostic

A l'issue du bilan, le diagnostic de fonction vestibulaire normale, aréflexie ou hyporéflexie était posé pour chaque oreille, après analyse de l'examen clinique et paraclinique.

BILAN VESTIBULAIRE

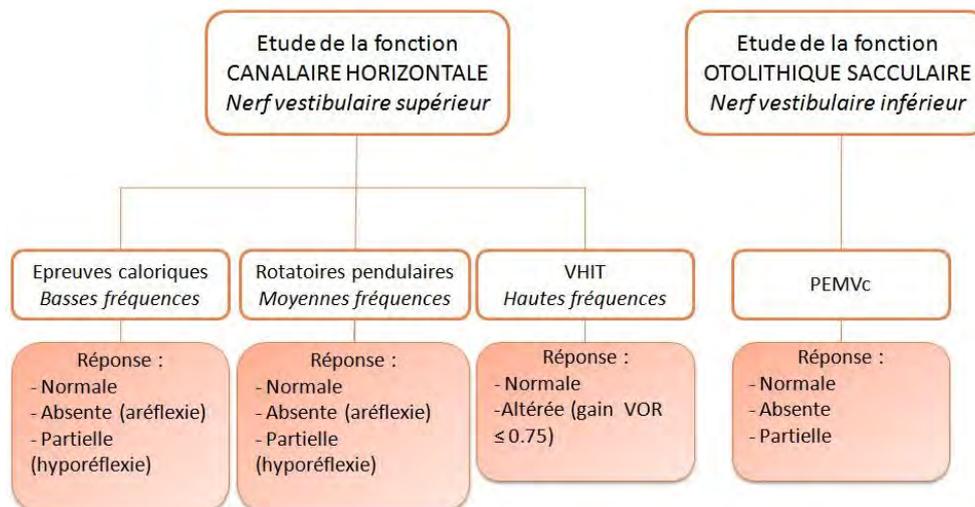


Figure 77 - Synthèse des examens paracliniques à notre disposition

RÉSULTATS

1] Population

a) Patients inclus

69 enfants, nés entre 2005 et 2015, ont été identifiés. Pour 61 enfants, le diagnostic avait été posé à la naissance par une PCR CMV sur les urines ; 3 enfants ont eu un diagnostic rétrospectif par PCR sur le test de Guthrie et pour 5, le diagnostic a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques et neuroradiologiques.

29 enfants ont été perdus de vue ou avaient déménagé, 9 enfants étaient porteurs d'un implant cochléaire, dont 5 avaient bénéficié d'un bilan vestibulaire avant une deuxième implantation. Pour 7 enfants, les parents ont refusé le bilan. 24 enfants ont bénéficié d'un bilan vestibulaire.

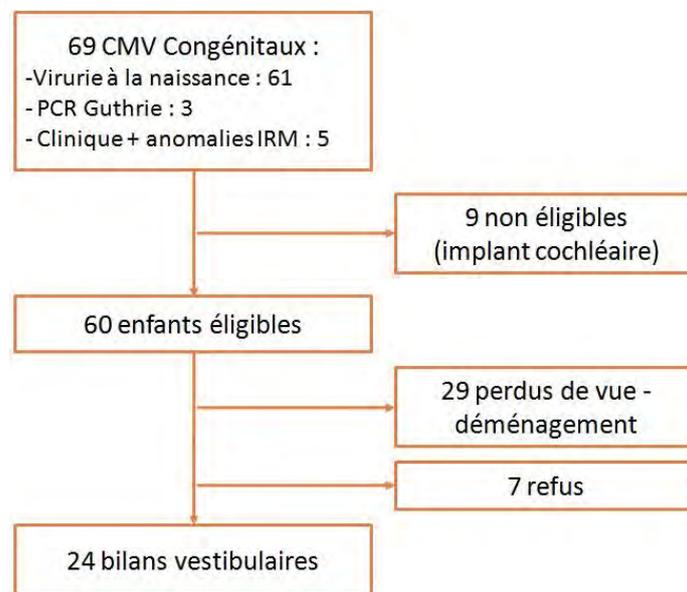


Figure 78 - Diagramme de flux

b) Analyse descriptive

Onze filles et 13 garçons ont bénéficié d'un bilan vestibulaire. L'âge moyen au moment du test était de 35,5 mois, l'âge médian de 29 mois. Le plus jeune était âgé de 3 mois, le plus âgé avait 121 mois.

Caractéristiques de la population étudiée (n=24)	
Filles	11 (45,83%)
Garçons	13 (54,17%)
Age moyen (mois)	35,38 (3 – 121)
Age médian (mois)	29
Grossesse gémellaire	2/23
Terme moyen (SA)	37,67 (33 – 40)
Poids de naissance moyen (g)	2810 (1400 – 4040)
Taille de naissance moyenne (cm)	47 (40 – 50)
Périmètre crânien moyen (cm)	33 (27 – 37)

Tableau 6 - **Caractéristiques de la population**

Trois enfants étaient issus de grossesses gémellaires :

- une grossesse avec un jumeau symptomatique et un asymptomatique à la naissance ;
- une grossesse avec interruption sélective sur un des jumeaux (lésions cérébrales de mauvais pronostic) et jumeau asymptomatique à la naissance.

24 patients ont bénéficié d'un bilan vestibulaire, l'âge moyen lors du bilan était de 2 ans et 11 mois.

⌘ Expression clinique du CMV

Dix-sept enfants étaient asymptomatiques à la naissance. Parmi eux, trois présentaient une hypotrophie sans autre signe associé. Sept enfants étaient symptomatiques à la naissance.

	Asymptomatiques à la naissance (N=17)	Symptomatiques à la naissance (N=7)
Filles	7 (41,18%)	4 (57,14%)
Garçons	10 (58,82%)	3 (42,86%)
Age moyen (mois)	35,47	35,14
Age médian (mois)	31	22
Grossesse gémellaire	2/17	1/7
Terme moyen (SA)	37,65 (33 – 40)	37,71 (33 – 41)
Poids de naissance moyen (g)	2875,9 (1385 – 4040)	2650 (1400 – 3865)
Taille de naissance moyenne (cm)	47 (40 – 53)	46 (41 – 52)
Périmètre crânien moyen (cm)	33 (28 – 37)*	32 (27 – 34)

*le périmètre crânien à 28 cm est relevé sur l'enfant prématuré à 33 SA.

Tableau 7 - **Caractéristiques des groupes selon l'expression clinique du CMV à la naissance**

Les enfants étaient considérés comme symptomatiques à la naissance s'ils présentaient des atteintes telles qu'une microcéphalie, une surdité, des troubles hématologiques (hémolyse, thrombopénie), un retard de croissance avec une hypotrophie, des troubles neurologiques (convulsions), une organomégalie, une hépatite   CMV, une hypotonie globale. L'un d'entre

eux a été traité pour une pneumopathie à CMV. Une hypotrophie seule n'était pas considérée comme une expression clinique du CMV à la naissance.

Expression clinique du CMV à la naissance (N=7)	Fréquence
Microcéphalie	3 (12,5%)
Surdité	1 (4,2%)
Troubles hématologiques	2 (8,3%)
Retard de croissance	3 (12,5%)
Troubles neurologiques	2 (8,3%)
Organomégalie	1 (4,2%)
Hépatite à CMV	3 (12,5%)
Hypotonie globale	3 (12,5%)
Pneumopathie à CMV	1 (4,2%)

Tableau 8 - **Fréquence à la naissance des signes d'infection congénitale à CMV**

Lors de la réalisation du bilan vestibulaire, huit patients avaient une expression clinique du CMV : cinq enfants présentaient une surdité, 6 avaient un retard posturo-moteur, 4 avaient des troubles neurologiques (retard mental, tétraparésie spastique, hypotonie axiale majeure, épilepsie) et 2 avaient des troubles ophtalmologiques (strabisme). Une patiente présentait une atteinte rétinienne bilatérale, avec un trouble de l'oculomotricité et une tendance amblyopique. Chez les enfants ayant un retard de développement moteur, 2 avaient des lésions cérébrales à l'IRM de mauvais pronostic (micropolygyrie), 3 avaient des hypersignaux de la substance blanche.

Expression clinique du CMV au moment de l'examen vestibulaire (N=8)	Fréquence
Surdité	5 (20,8%)
Retard posturo-moteur	6 (25%)
Troubles neurologiques	4 (16,7%)
Troubles ophtalmologiques	2 (8,3%)

Tableau 9 - **Fréquence des manifestations cliniques du CMV congénital au moment de l'examen**

29,1% des patients étaient symptomatiques à la naissance, 33,3% étaient symptomatiques au moment du bilan vestibulaire.

⌘ Modalités de découverte du CMV congénital

Le diagnostic a été posé en anténatal et confirmé à la naissance par une PCR CMV sur les urines pour 17 patients :

- dans 5 cas, une sérologie avait été réalisée sur des anomalies échographiques (4 RCIU, fœtopathie avec anomalies cérébrales pour un) ;
- dans 4 cas, une sérologie a été réalisée devant des signes infectieux chez la mère (fébricule, pétéchies et perturbations du bilan hépatique) ;
- pour 2 cas, une sérologie maternelle a été réalisée dans un contexte de primo-infection à CMV chez le conjoint ;
- pour 6 cas, une sérologie de dépistage a été réalisée sans signe d'appel (dépistage systématique par certains praticiens/à la demande de la patiente).

Pour 6 patients, le diagnostic a été posé à la naissance par une PCR CMV sur les urines :

- bilan d'hypotrophie pour 2 patients ;
- bilan de microcéphalie pour un patient ;
- bilan d'hépatosplénomégalie pour une patiente ;
- bilan de VIH pour une patiente ;
- bilan d'hypotonie et de cholestase pour un patient.

Pour une patiente, le diagnostic a été posé dans la première année de vie au cours du bilan d'une hypotonie et d'un retard de développement, avec une virurie positive et des images caractéristiques à l'IRM. Elle avait 10 ans au moment du bilan et l'accès à une PCR sur le Guthrie était plus restreint au moment du diagnostic.

	Modalités de diagnostic	N (/24)
Anténatal N=17	Anomalies échographiques	5
	Signes infectieux maternels	4
	Primoinfection du conjoint	2
	Sérologie de dépistage	6
Postnatal N=7	Hypotrophie	2
	Hypotonie et cholestase	1
	Microcéphalie	1
	Hépatosplénomégalie	1
	Bilan VIH	1
	Bilan retard de développement	1

Tableau 10 - **Modalités du diagnostic de l'infection congénitale à CMV**

Le diagnostic a été posé sur signes d'appel maternels dans 54,2% des cas et sur signes d'appels fœtaux/néonataux dans 45,8% des cas.

⌘ Atteintes auditives

Cinq enfants (20,8%) avaient une atteinte auditive :

- 1 avait une surdité moyenne unilatérale ;
- 1 avait une surdité sévère unilatérale ;
- 1 avait une cophose unilatérale ;
- 2 patientes étaient en attente d'implant cochléaire : une avait une atteinte sévère bilatérale, l'autre avait une atteinte profonde bilatérale.

Dix-neuf enfants avaient une audition normale au moment du bilan vestibulaire.

Audiométrie (perte en décibels en conduction osseuse)	Nombre d'oreilles (N=48)
Normale	41 (85,4%)
Surdité légère (20 à 40 dB)	0
Surdité moyenne (40 à 70 dB)	1 (2,1%)
Surdité sévère (70 à 90 dB)	3 (6,2%)
Surdité profonde (>90 dB)	2 (4,2%)
Cophose (aucun son perçu)	1 (2,1%)

Tableau 11 - **Caractérisation des atteintes auditives**

La surdité était évolutive dans tous les cas :

- apparition d'une cophose gauche diagnostiquée lors d'une audiométrie comportementale à 35 mois (audiométrie en champ libre normale et otoémissions acoustiques (OEA) présentes à 17 mois), audition droite normale ;
- audition gauche normale, seuil à 60 dB à droite à la naissance (potentiels évoqués auditifs (PEA)), à 80 dB à 2 mois (PEA dans un contexte d'otite séro-muqueuse), 60 dB à 12 mois, 75 dB à 16 mois, 85 dB à 27 mois, 75 dB à 33 mois (audiométrie comportementale) ;
- otoémissions présentes à la naissance, absente à gauche à 4 mois, seuil à 40 dB à 6 mois (PEA), à 60 dB à 12 mois (audiométrie comportementale) ; audition droite normale ;
- pour une patiente nous n'avons pas de donnée à la naissance ; à 5 mois les PEA et les OEA sont absents ; à 7 mois, elle avait des seuils en conduction osseuse à 60 dB, à 15 mois les seuils étaient à 70 dB (audiométrie comportementale) ;
- otoémissions présentes à la naissance, potentiels évoqués auditifs à 3 semaines : seuils à 50 dB à droite et à gauche ; à trois mois, seuils à 100 dB en audiométrie comportementale.

20,8% des patients avaient une atteinte auditive, évolutive dans tous les cas.
--

✕ Imagerie cérébrale

Une IRM cérébrale a été réalisée chez 18 patients. Treize avaient eu une IRM anténatale, 7 ont eu une IRM après la naissance (deux enfants ont eu une IRM anténatale et post-natale). Onze avaient une IRM anténatale normale, un patient avait des anomalies de signal de la substance blanche (IRM du jumeau normale) et un enfant présentait une ventriculomégalie mineure bilatérale, des lésions de démyélinisation péri-ventriculaires postérieures, une microcéphalie, et des anomalies de la gyration.

Chez les enfants ayant eu une IRM après la naissance, 4 avaient des anomalies de signal de la substance blanche ; un patient avait des anomalies de la gyration et une ventriculomégalie associés aux anomalies de la substance blanche (diagnostic rétrospectif). Un patient avait un hypersignal de la substance blanche normal pour l'âge (prématurité) ; son IRM anténatale retrouvait un hypersignal de la substance blanche. Un autre avait une ventriculomégalie banale associée aux hypersignaux de la substance blanche. Deux enfants avaient une IRM normale.

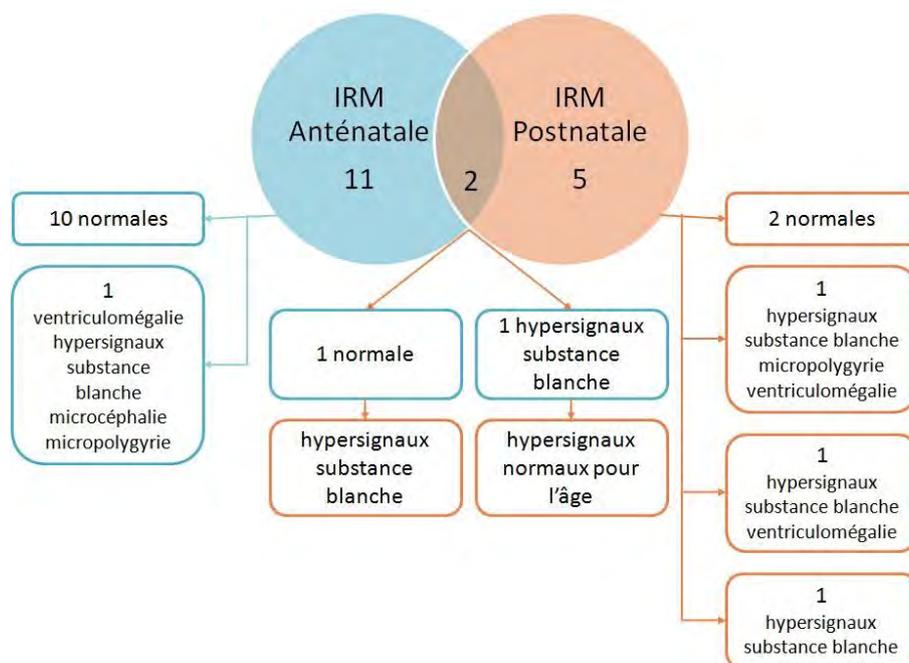


Figure 79 - Résultats des IRM cérébrales

En bleu, IRM anténatales ; en orange, IRM postnatales. Deux enfants avaient eu une IRM anténatale et une postnatale.

Sur 18 patients, 1/3 avaient des anomalies IRM.

⌘ Otoscopie

Lors de la consultation, 18 enfants avaient une otoscopie normale, 3 présentaient une otite séro-muqueuse, 3 enfants avaient des aérateurs trans-tympaniques.

25% des patients avaient une otite séro-muqueuse ou des aérateurs trans-tympaniques.

⌘ Développement posturo-moteur

L'âge moyen de tenue de tête était de 4,3 mois. Une patiente ne tenait pas encore sa tête à 18 mois (bilan vestibulaire réalisé à 11 mois).

L'âge moyen de tenue assis sans aide était, sur 21 patients, de 11,6 mois. Deux patients avaient 3 mois lors du bilan vestibulaire.

L'âge moyen d'acquisition de la marche autonome était de 14,4 mois. Ajoutés aux 3 patients précédents, 1 patiente ayant eu un bilan vestibulaire à 11 mois a tenu sa tête à 12 mois et assis sans aide à 13 mois, 2 enfants n'étaient pas autonomes pour la marche à 22 mois et 10 ans.

	N (/24)	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Minimum (mois)	Maximum (mois)
Tenue de tête	23/24	4,3	3	1	24
Tenue assis sans aide	21/22	11,6	9	5	72
Marche autonome	18/20	14,4	13	11	27

Tableau 12 - Âges d'acquisition des 3 étapes du développement posturo-moteur

L'âge moyen d'acquisition des étapes du développement posturo-moteur était retardé par rapport aux moyennes de l'échelle de développement de Bayley.

2] Bilan vestibulaire

Examen clinique

Les données issues de l'interrogatoire et de l'examen clinique (observation de la marche, Head Impulse Test, Head Shaking Test...) nous ont permis de compléter le bilan mais seuls les résultats de l'otoscopie et les étapes du développement psychomoteur ont été traités pour l'étude statistique : les différences d'âge et de coopération ont rendu l'analyse des examens trop hétérogène.

Vidéo Head Impulse Test

Le VHIT a été contributif chez 19 patients (79,2%). Une patiente fermait les yeux à chaque impulsion de tête ; 3 enfants ont refusé de participer et un bébé de 3 mois ne fixait pas la cible.

Réponse	Droit	Gauche	Total
Normale (Gain VOR > 0,75)	14	17	31
Moyenne (min – max)	0,98 (0,83 – 1,12)	0,99 (0,84 – 1,12)	0,98
Absente (Gain VOR ≤ 0,75)	5	2	7
Moyenne (min – max)	0,32 (-0,05 – 0,75)	0,3 (-0,05 – 0,65)	0,32

Tableau 13 - Résultats des VHIT

Une patiente avait une absence de réponse bilatérale, 5 patients avaient une absence de réponse unilatérale. Au total, 31,5% des patients avaient une atteinte canalaire horizontale sur les fréquences rapides de stimulation.

Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux

Les PEMVc ont pu être effectués chez 17 patients (70,8%). Cinq enfants n'ont pas accepté le test ; pour un bébé de 3 mois, il n'y avait pas de tenue de tête suffisant au moment de l'examen. Un nourrisson de 11 mois avait un tonus axial insuffisant et la contraction du muscle sterno-cléido-mastoïdien n'était pas de bonne qualité pour l'interprétation du test.

Neuf patients avaient des PEMVc normaux et symétriques.

Pour l'un des patient testés, l'examen n'a été contributif que d'un côté (contraction insuffisante à droite). A gauche les PEMVc étaient présents. Deux patientes n'avaient pas de réponse. Cinq patients avaient une diminution du pic P13/N23 de plus de 50% d'un côté par rapport à l'autre.

Résultats PEMVc	Nombre/16 (%)
Réponse normale bilatérale	9 (56,25%)
Réponse partielle unilatérale	5 (31,25%)
Absence de réponse	2 (12,5%)

Tableau 14 - Résultats des PEMVc

L'amplitude moyenne du pic P13/N23 était de 212,29 μV (34,94 – 1173,98). La latence moyenne d'apparition de l'onde P13 était 13,89 ms (10,4 – 18,4) et latence moyenne d'apparition de l'onde N23 était 19,68 ms (16 – 24,4). L'intervalle moyen entre P13 et N23 était de 5,81 ms (3,6 – 8,8). Nous n'avons pas objectivé de tendance concernant l'amplitude et les latences en fonction de l'âge.

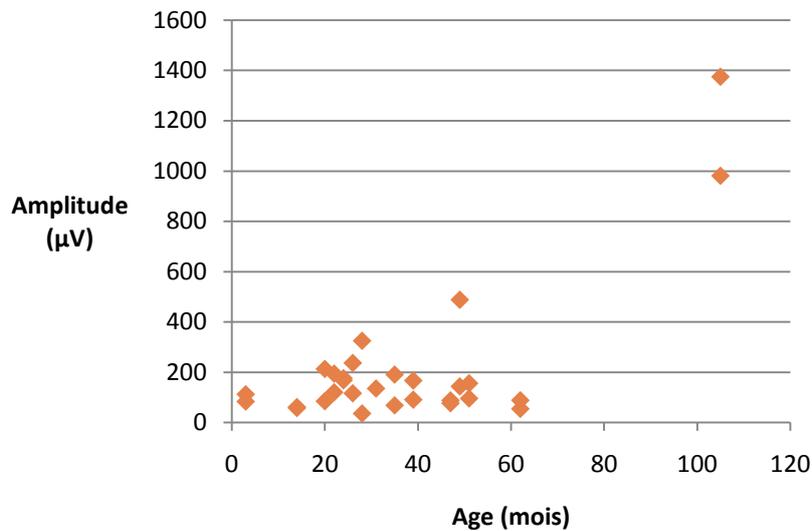


Figure 80 - Amplitude (en μV) du pic P13/N23 en fonction de l'âge

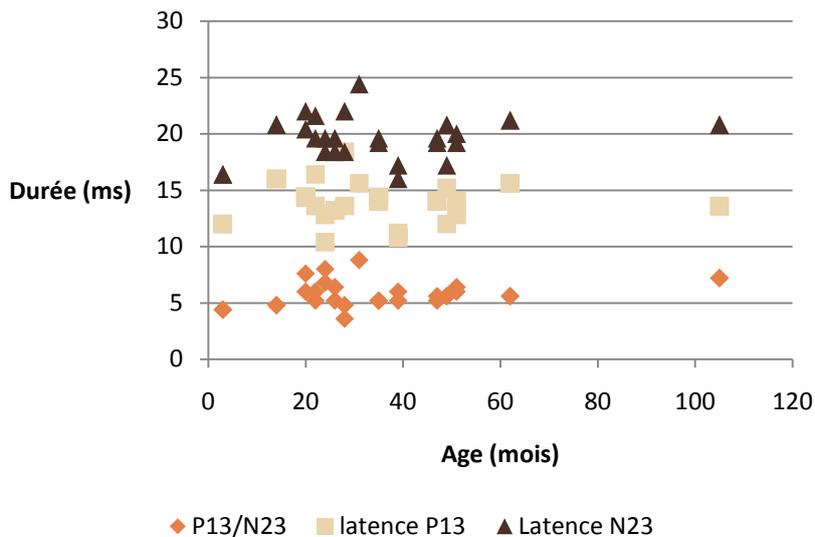


Figure 81 - Latence d'apparition des ondes P13 et N23 et intervalle P13/N23 (en ms) en fonction de l'âge

43,75% des enfants testés présentaient une atteinte de la fonction sacculaire.

Épreuves rotatoires pendulaires

Leur réalisation n'a été possible que sur un faible effectif. Sur 9 examens, 7 enfants n'avaient pas de prépondérance, 2 avaient une prépondérance droite. Le gain du VOR moyen est de 0,56 (0,46 – 0,74). Le gain du VVOR moyen est de 0,47 (0,4 – 0,56). Les enregistrements étaient très artéfactés par les clignements palpébraux.

Sept patients sur 9 avaient une épreuve rotatoire pendulaire normale. Les enregistrements ont été très artéfactés.

Épreuves caloriques

Tous les enfants ont pu avoir des épreuves caloriques à froid. Trois ont été testés à l'air car ils étaient porteurs d'aérateurs trans-tympaniques, les autres ont été testés à l'eau. 37,5% avaient une atteinte canalaire horizontale.

Le nystagmus a pu être enregistré avec les lunettes de vidéonystagmographie pour 9 enfants :

- 7 avaient une normoréflexie bilatérale (nystagmus > 5°/s) ;
- 1 avait une aréflexie droite et une normoréflexie gauche ;
- 1 avait une aréflexie droite et une hyporéflexie gauche.

Pour 15 le contage s'est fait aux lunettes de Frenzel :

- 8 avaient une normoréflexie bilatérale avec plus de 10 secousses nystagmiques objectivées ;
- 3 avaient une hyporéflexie unilatérale (entre 0 et 10 secousses nystagmiques) et une normoréflexie controlatérale ;
- 1 avait une hyporéflexie unilatérale et une aréflexie controlatérale ;
- 2 avaient une aréflexie unilatérale et une normoréflexie controlatérale ;
- 1 avait une aréflexie bilatérale.

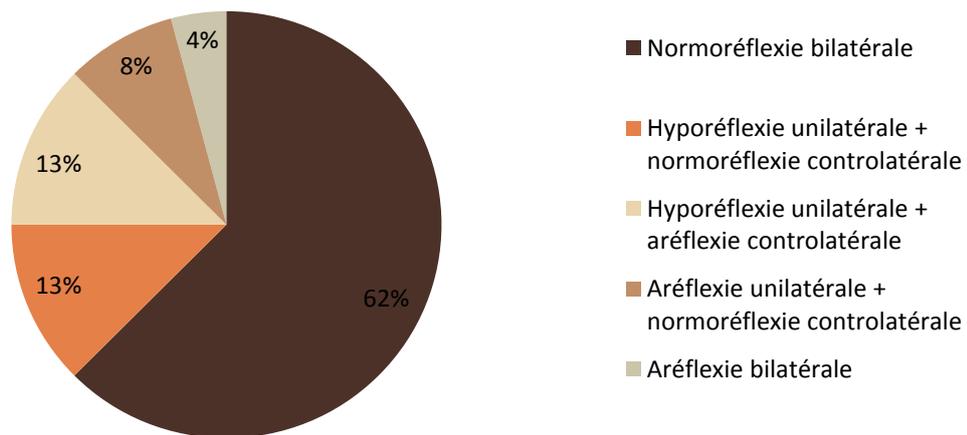


Figure 82 - Résultats des épreuves caloriques (N=24)

A l'exception d'un cas (tests réalisés au cours d'une importante otite séro-muqueuse), les résultats du VHIT étaient corrélés aux résultats de l'épreuve calorique.

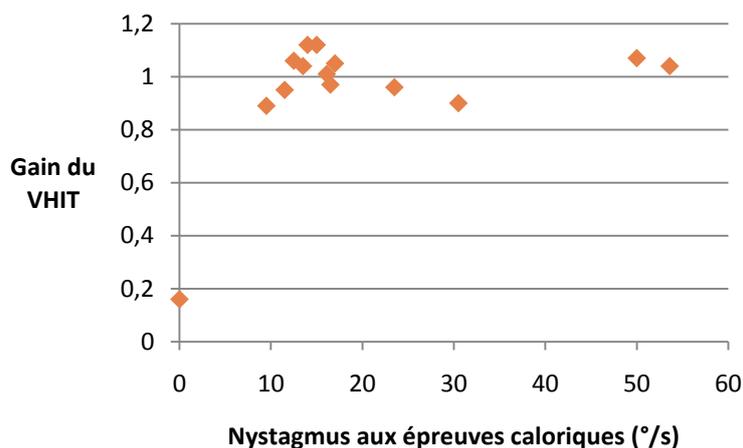


Figure 83 - Corrélation VHIT/épreuves caloriques

Des enregistrements en °/s n'ont pas été obtenus pour chaque patient.

38% des patients avaient une atteinte canalaire horizontale aux épreuves caloriques : 21% avaient une atteinte unilatérale, 17% avaient une atteinte bilatérale.

Synthèse du bilan vestibulaire

En moyenne 2,9 examens paracliniques vestibulaires par patient ont pu être réalisés lors d'un bilan. Sept patients avaient eu 4 examens, 9 patients avaient eu 3 examens, 6 en avaient eu 2 et 2 patients n'avaient pu avoir qu'un seul examen (épreuve calorique).

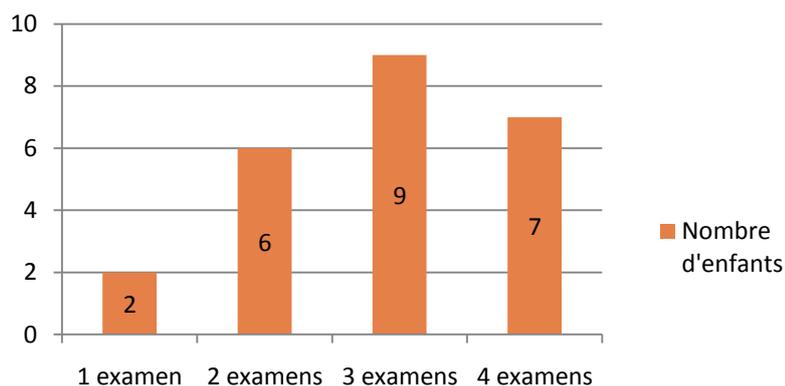


Figure 84 - Nombre d'enfants ayant eu 1, 2, 3 ou 4 examens paracliniques vestibulaires lors de la consultation

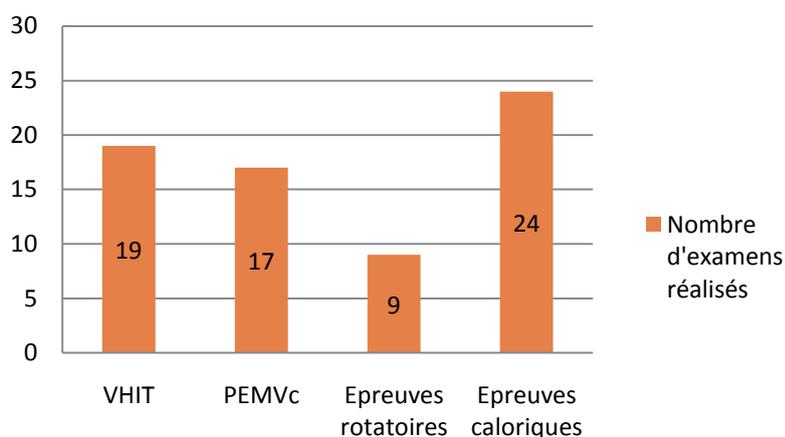


Figure 85 - Nombre d'examen effectués par catégorie

Douze enfants avaient un bilan normal :

- 4 avaient eu un VHIT, une épreuve calorique, une épreuve rotatoire pendulaire et des PEMVc ;
- 3 avaient eu un VHIT et une épreuve calorique ;
- 3 avaient eu un VHIT, une épreuve calorique et des PEMVc ;
- 1 avait eu une épreuve calorique et des PEMVc ;
- 1 avait une épreuve calorique seule.

Douze enfants avaient une atteinte vestibulaire :

- 3 patients avaient une fonction canalaire horizontale normale avec une atteinte partielle unilatérale sacculaire ;
 - o tous avaient eu une épreuve calorique (deux à l'eau, un à l'air), un VHIT, des PEMVc ;
 - o deux avaient eu une épreuve rotatoire pendulaire ;
 - o le bilan audiométrique était normal ;
- une patiente avait une aréflexie complète droite et une hyporéflexie gauche canalaire horizontale ;
 - o elle n'avait pas de réponse otolithique ;
 - o elle avait eu une épreuve calorique, des PEMVc, une épreuve rotatoire pendulaire ;

- elle n'avait pas d'atteinte auditive ;
- un patient avait une aréflexie canalaire horizontale droite et une normoréflexie gauche ;
 - il n'avait pas d'atteinte sacculaire ;
 - il avait eu une épreuve calorique, un VHIT, des PEMVc ;
 - cet enfant est suivi dans le service pour une cophose gauche (audition normale à droite) ;
- une patiente avait une hyporéflexie canalaire horizontale droite ;
 - elle avait eu une épreuve calorique (air) et un VHIT ;
 - cette enfant est suivie dans le service pour une surdité sévère droite (audition normale à gauche) ;
- un patient avait une hyporéflexie canalaire horizontale droite ;
 - l'épreuve calorique, réalisée à l'air, ne retrouvait pas de réponse à droite et de faibles réponses à gauche (inhibition par la fixation) ;
 - le VHIT objectivait un gain normal à gauche, diminué à droite ;
 - les PEMVc étaient présents à gauche et non contributifs en raison d'un défaut de contraction à droite ;
 - l'épreuve rotatoire pendulaire objectivait une prépondérance droite ;
 - le bilan audiométrique était normal ;
- un patient avait une hyporéflexie canalaire horizontale et sacculaire gauche, et une normoréflexie droite ;
 - il avait eu une épreuve calorique, un VHIT, des PEMVc ;
 - l'audition était normale ;
- une patiente avait une hyporéflexie canalaire horizontale sur les basses fréquences à gauche et sur les hautes fréquences à droite, ainsi qu'une atteinte partielle de la fonction sacculaire gauche :
 - elle présentait une absence de réponse à l'épreuve calorique gauche (réponse normale à droite),
 - une absence de réponse au VHIT droit (gain normal à gauche) ;
 - les PEMVc étaient présents des deux côtés, d'amplitude diminuée à gauche ;
 - le bilan a été réalisé dans un contexte d'importante otite séro-muqueuse ;
 - l'audition était normale (en conduction osseuse) ;
- une patiente avait une aréflexie droite et une hyporéflexie gauche canalaire horizontale à l'épreuve calorique ;
 - les autres tests n'ont pu être réalisés en raison d'un retard important de développement ;
 - elle est suivie dans le service pour une surdité sévère bilatérale, en attente d'implantation cochléaire au moment du bilan ;
- une patiente avait une normoréflexie droite et une hyporéflexie canalaire horizontale gauche ;
 - elle avait eu une épreuve calorique (réponse nystagmique diminuée à gauche) et des PEMVc (présents et symétriques) ;
 - elle avait 3 mois lors du bilan, pas d'atteinte auditive ;

- une patiente de 11 mois avait une aréflexie complète (canaire horizontale et sacculaire) bilatérale ;
 - o elle avait eu une épreuve calorique, un VHIT, des PEMVc ;
 - o elle est en attente d’implant cochléaire pour une surdité profonde bilatérale.

Fonction canalaire horizontale	Fonction sacculaire			
Fonction normale : 15	Fonction normale : 8	Non testés : 4		Atteinte partielle unilatérale : 3
Hyporéflexie unilatérale : 4	Fonction normale : 1	Atteinte partielle homolatérale : 1	Fonction controlatérale normale, homolatérale non contributive : 1	Non testé : 1
Aréflexie canalaire horizontale unilatérale : 1	Fonction normale			
Aréflexie canalaire horizontale et hyporéflexie controlatérale : 2	Absence de réponse sacculaire bilatérale : 1		Non testé : 1	
Aréflexie canalaire horizontale bilatérale : 1	Absence de réponse sacculaire bilatérale			
Hyporéflexie canalaire horizontale sur les basses fréquences à gauche et sur les hautes fréquences à droites : 1	Atteinte partielle unilatérale gauche			

Tableau 15 - Synthèse des résultats du bilan vestibulaire

Trois enfants avaient une fonction canalaire horizontale normale et une atteinte partielle sacculaire unilatérale ; l’amplitude du pic P13/N23 dépendant de la qualité de la contraction du muscle sterno-cléido-mastoïdien, nous avons considéré ces enfants comme ayant une fonction vestibulaire normale.

Trois enfants avaient une otite séro-muqueuse lors du bilan :

- deux avaient une fonction vestibulaire normale ;
- une avait une hyporéflexie canalaire horizontale sur les basses fréquences à gauche et sur les hautes fréquences à droite, et une atteinte partielle de la fonction sacculaire gauche ; ces résultats pouvant être imputés à l’otite séro-muqueuse, ils n’ont pas été inclus pour le traitement des données.

Au total, 23 enfants ont été inclus, 8 patients présentaient une atteinte vestibulaire, canalaire horizontale (34,8%) ; 3 patients (13%) avaient une atteinte partielle unilatérale de la fonction sacculaire pour laquelle nous avons un doute sur la qualité de la contraction lors des PEMVc. Quatre enfants (17,4%) avaient une aréflexie canalaire horizontale uni ou bilatérale.

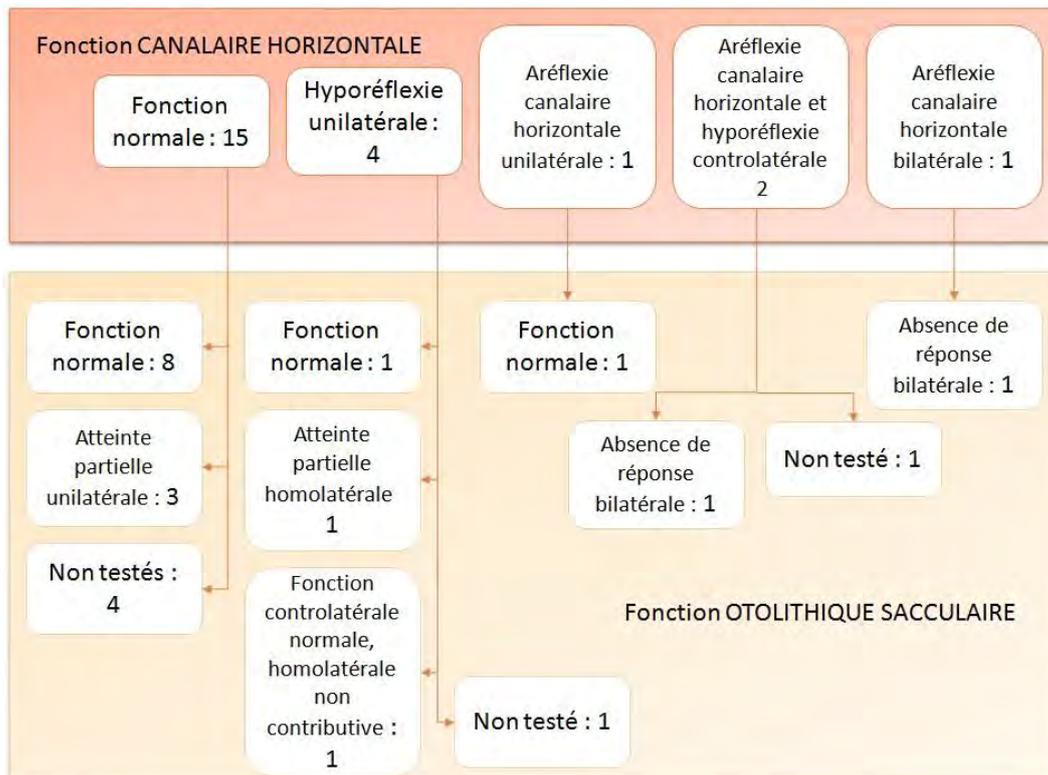


Figure 86 - Synthèse des résultats du bilan vestibulaire chez les enfants inclus dans l'étude

3] Expression clinique du CMV à la naissance

Sur les 7 enfants symptomatiques à la naissance, 4 (57,1%) présentaient une atteinte vestibulaire :

- 3 avaient une fonction canalaire horizontale normale ;
 - o un patient avait une fonction sacculaire normale ;
 - o un avait une atteinte sacculaire partielle unilatérale ;
 - o pour le troisième nous n'avons pu réaliser le test ;
- un avait une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale ; les PEMVc n'étaient contributifs que du côté controlatéral (normaux) ;
- 2 avaient une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une hyporéflexie controlatérale ;
 - o l'une n'avait pas de fonction sacculaire ;
 - o pour l'autre nous n'avons pu faire les PEMVc ;
- une avait une aréflexie complète canalaire horizontale et sacculaire.

Un patient avait une atteinte unilatérale, 3 avaient une atteinte bilatérale.

Sur les 16 patients asymptomatiques à la naissance, 4 avaient une atteinte vestibulaire (25%) :

- douze avaient une fonction canalaire horizontale normale ;
 - o 6 avaient une fonction sacculaire normale ;
 - o 2 avaient une atteinte sacculaire partielle unilatérale ;
 - o pour 4 nous n'avons pu réaliser les PEMVc ;
- trois avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale :

- pour l'un les PEMVc étaient normaux ;
- un avait une atteinte partielle sacculaire homolatérale ;
- un n'avait pu être testé ;
- un avait une aréflexie canalaire horizontale unilatérale avec une fonction sacculaire normale.

Les 4 patients avaient une atteinte unilatérale.

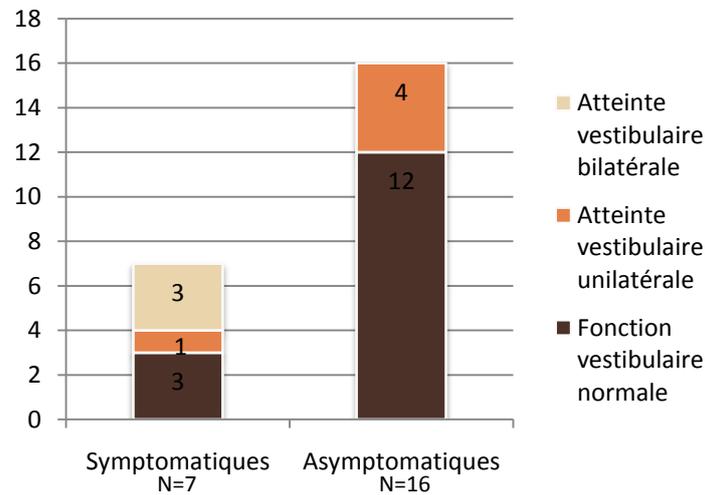


Figure 87 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV à la naissance (en nombre de patients)

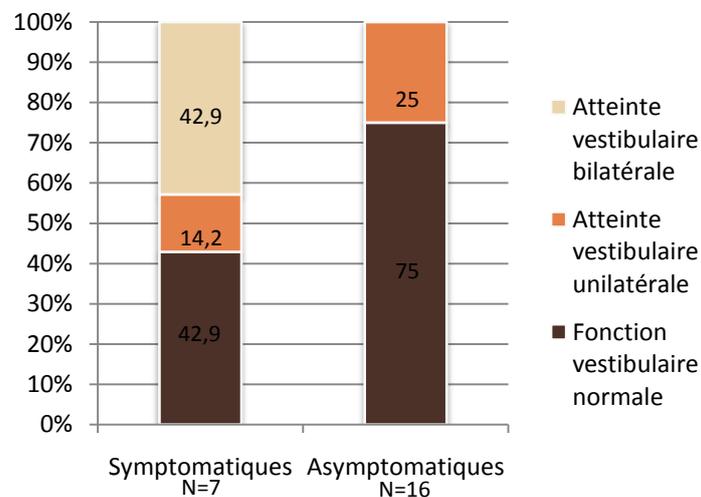


Figure 88 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV à la naissance (en pourcentage)

Toutes les atteintes vestibulaires bilatérales ont été diagnostiquées chez les enfants symptomatiques pour le CMV à la naissance. 57,1% des patients symptomatiques à la naissance présentaient une atteinte vestibulaire, contre 25% en l'absence d'expression clinique à la naissance.

4] Expression clinique du CMV au moment de l'examen vestibulaire

Huit enfants étaient symptomatiques au moment de l'examen clinique, 6 (75%) avaient une atteinte vestibulaire :

- deux avaient une fonction canalaire horizontale et sacculaire normale ;
- deux avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale :
 - o pour l'un la fonction sacculaire controlatérale était normale, les PEMVc n'étaient pas concluants du côté de l'atteinte ;
 - o pour l'autre patiente, nous n'avons pas pu faire les PEMVc ;
- un avait une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une fonction sacculaire normale ;
- deux avaient une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une hyporéflexie controlatérale. L'une n'avait pas de fonction sacculaire, pour l'autre nous n'avons pu faire les PEMVc.
- une avait une aréflexie complète canalaire horizontale et sacculaire.

Trois patients avaient une atteinte unilatérale, 3 avaient une atteinte bilatérale, dont une complète.

Quinze patients étaient asymptomatiques lors du bilan vestibulaire. Deux (13,3%) avaient une atteinte vestibulaire :

- 13 patients avaient une fonction canalaire horizontale normale ;
 - o 5 avaient des PEMVc normaux ;
 - o 3 avaient une atteinte partielle sacculaire unilatérale ;
 - o pour 5 les PEMVc n'étaient pas contributifs ;
- 2 patients avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale ;
 - o pour l'un les PEMVc étaient normaux ;
 - o l'autre avait une atteinte partielle sacculaire homolatérale.

Les 2 patients avaient une atteinte partielle unilatérale.

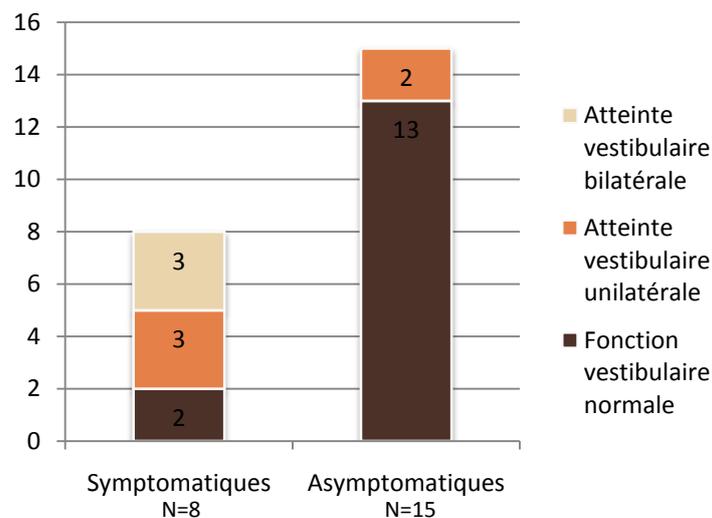


Figure 89 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV lors du bilan vestibulaire (en nombre de patients)

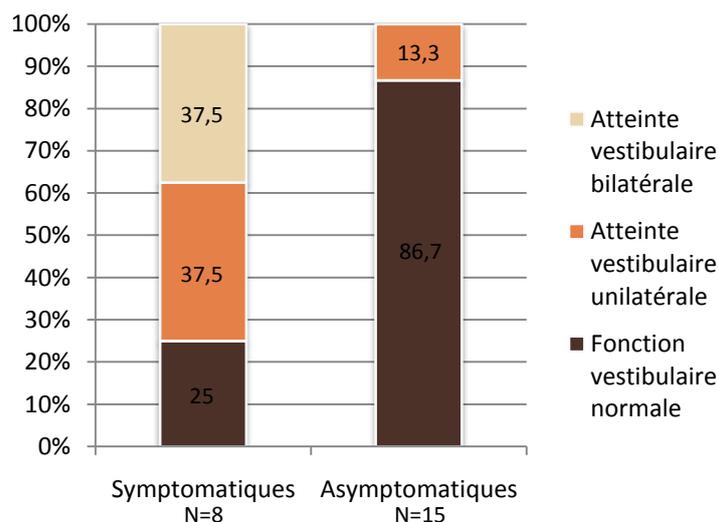


Figure 90 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV lors du bilan vestibulaire (en pourcentage)

Toutes les atteintes vestibulaires bilatérales ont été diagnostiquées chez les enfants symptomatiques pour le CMV au moment de l'examen clinique. 3/4 avaient une atteinte vestibulaire, contre seulement 13,3% des asymptomatiques.

5] Atteintes auditives

Sur les 5 enfants ayant une atteinte auditive, 4 (80%) avaient une atteinte vestibulaire :

- un patient avec une surdité moyenne unilatérale avait un bilan vestibulaire normal (fonction canalaire horizontale et sacculaire) ;
- une patiente suivie pour une surdité sévère unilatérale avait une hyporéflexie canalaire horizontale homolatérale ; nous n'avions pu tester la fonction sacculaire ;
- un patient suivi pour une cophose gauche avait une aréflexie canalaire horizontale droite, la fonction sacculaire était normale et symétrique ;
- une patiente présentant une surdité sévère bilatérale avait une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une hyporéflexie canalaire horizontale controlatérale ; la fonction sacculaire n'avait pu être testée ;
- une patiente suivie pour une surdité profonde bilatérale avait une aréflexie canalaire horizontale et sacculaire bilatérale.

Deux patients avaient une atteinte unilatérale, deux avaient une atteinte bilatérale.

Sur les 18 normoentendants, 4 (22,2%) présentaient une atteinte vestibulaire :

- 14 avaient une fonction canalaire horizontale normale ;
 - o 6 avaient des PEMVc normaux et symétriques ;
 - o 3 avaient une atteinte partielle sacculaire unilatérale ;
 - o pour 4 les PEMVc n'étaient pas contributifs ;
- 3 avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale ;
 - o pour l'un les PEMVc étaient normaux ;
 - o un avait une atteinte partielle sacculaire homolatérale ;

- un n'avait pu être testé (PEMVC controlatéraux présents, insuffisance de contraction du côté de l'hyporéflexie) ;
 - une avait une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une hyporéflexie controlatérale ; elle n'avait pas de fonction sacculaire.
- Trois patients avaient une atteinte unilatérale, une avait une atteinte bilatérale.

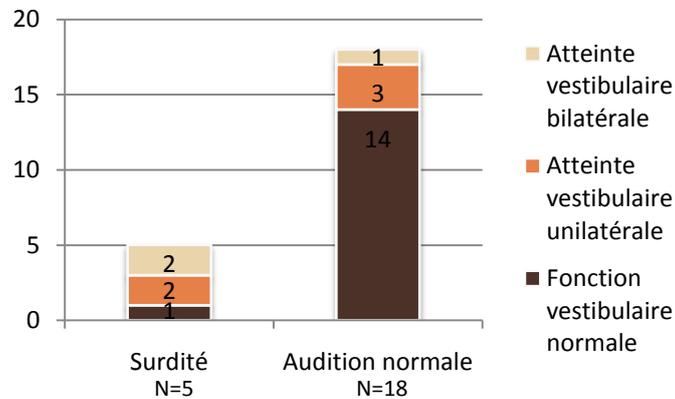


Figure 91 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction des atteintes auditives (en nombre de patients)

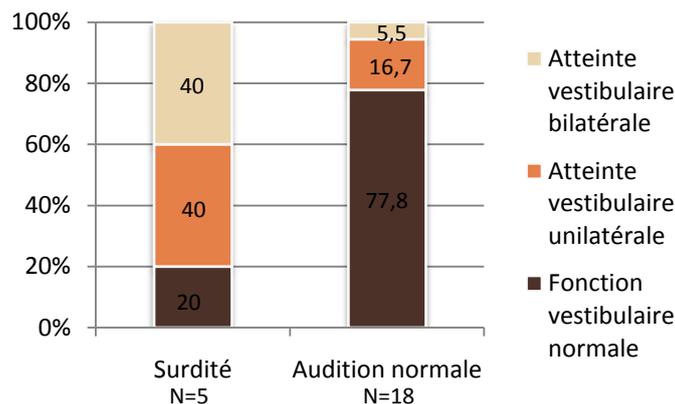


Figure 92 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction des atteintes auditives (en pourcentage)

80% des enfants avec atteinte auditive et 22,2% des normoentendants avaient une atteinte vestibulaire.

6] Imagerie cérébrale

Dix-huit enfants avaient eu une IRM cérébrale ; 12 enfants avaient une IRM normale, 5 présentaient des anomalies (hypersignaux de la substance blanche isolés pour 2, associés à une ventriculomégalie banale pour 1, associés à une micropolygyrie pour 2). Pour un patient, l'IRM anténatale retrouvait des hypersignaux de la substance blanche ; une seconde IRM réalisée un mois après la naissance objectivait des hypersignaux de la substance blanche normaux pour l'âge corrigé. Cet enfant a été exclu des résultats.

Parmi les 5 enfants ayant des lésions cérébrales à l'IRM, 3 avaient une atteinte auditive :

- 2 avaient une audition normale ;

- l'une avait des anomalies de gyration intéressant le cortex fronto-temporo-pariétal droit, des hypersignaux de la substance blanche, une ventriculomégalie ;
- l'autre avait des anomalies de la substance blanche et une ventriculomégalie banale ;
- un enfant avait une cophose unilatérale ; son IRM objectivait des anomalies de signal de la substance blanche ;
- une patiente avait une surdité bilatérale sévère ; à l'IRM, elle avait une ventriculomégalie mineure bilatérale, des lésions de démyélinisation péri-ventriculaires postérieures, une microcéphalie, et des anomalies de la gyration ;
- une patiente avait une surdité bilatérale profonde ; l'IRM objectivait des anomalies de signal de la substance blanche.

Sur les 12 avec IRM normale, un seul patient avait une surdité moyenne unilatérale.

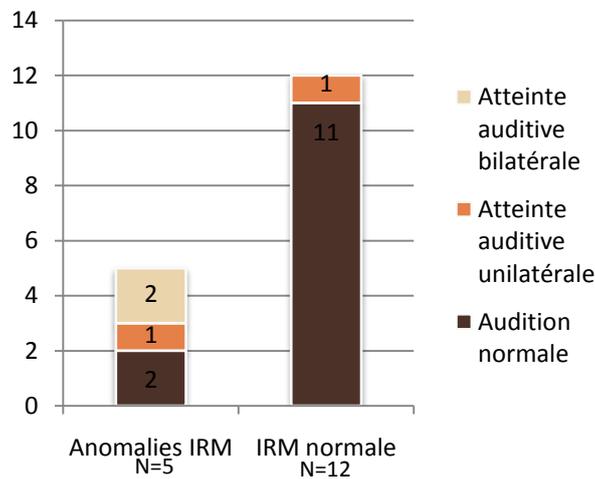


Figure 93 - Répartition des atteintes auditives selon l'IRM cérébrale (en nombre de patients)

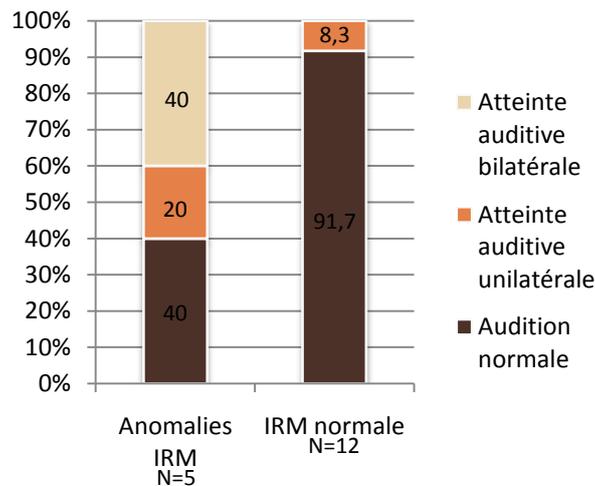


Figure 94 - Répartition des atteintes auditives selon l'IRM cérébrale (en pourcentage)

Parmi les 5 enfants ayant des lésions cérébrales à l'IRM, 4 avaient une atteinte vestibulaire :

- un enfant avait une fonction canalaire horizontale normale et une fonction sacculaire normale ; l'IRM objectivait des anomalies de signal de la substance blanche et une ventriculomégalie banale ;
- un patient avait une aréflexie canalaire horizontale droite, la fonction sacculaire était normale et symétrique ; il présentait des anomalies de la substance blanche à l'IRM ;
- deux patientes avaient une aréflexie canalaire horizontale unilatérale et une hyporéflexie controlatérale :
 - o une d'entre elles n'avait pas de fonction sacculaire ; à l'IRM, elle avait des anomalies de gyration intéressant le cortex fronto-temporo-pariétal droit, des hypersignaux de la substance blanche, une ventriculomégalie ;
 - o pour l'autre nous n'avions pu enregistrer les PEMVc en raison d'une absence de tonus cervical. A l'IRM, elle avait une ventriculomégalie mineure bilatérale, des lésions de démyélinisation péri-ventriculaires postérieures, une microcéphalie, et des anomalies de la gyration ;
- une patiente avait une aréflexie canalaire horizontale et sacculaire bilatérale ; l'IRM objectivait des anomalies de signal de la substance blanche.

Sur les 12 enfants avec une IRM normale, 2 (16,6%) avaient une atteinte vestibulaire, unilatérale :

- dix enfants avaient une fonction canalaire horizontale normale :
 - o 5 avaient une fonction sacculaire normale ;
 - o 2 avaient une atteinte partielle sacculaire unilatérale ;
 - o pour 3 enfants nous n'avions pu réaliser les PEMVc ;
- deux enfants avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale :
 - o un avait une fonction sacculaire normale ;
 - o un avait une atteinte partielle sacculaire homolatérale.

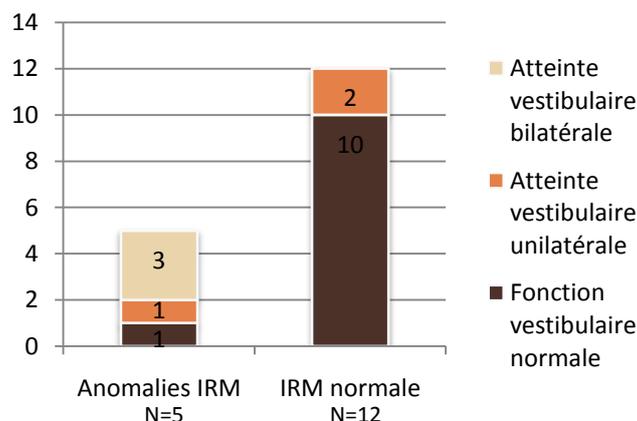


Figure 95 - Répartition des atteintes vestibulaires selon l'IRM cérébrale (en nombre de patients)

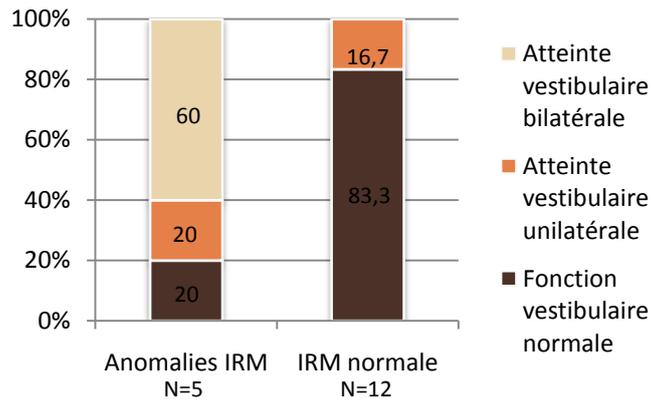


Figure 96 - Répartition des atteintes vestibulaires selon l'IRM cérébrale (en pourcentage)

60% des patients présentant des anomalies IRM et 8,3% avec IRM cérébrale normale avaient des atteintes auditives. 3/4 des patients avec anomalie IRM et 16,7% avec IRM normale avaient des atteintes vestibulaires. En cas d'IRM normale, aucun n'avait d'atteinte bilatérale.

7] Développement posturo-moteur

Parmi les 15 enfants ne présentant pas d'atteinte vestibulaire :

- l'âge moyen de tenue de tête était de 2,67 mois ;
- l'âge moyen de tenue assis sans aide était de 8,28 mois (pour 14 enfants, un étant âgé de 3 mois lors du test) ;
- l'âge moyen d'acquisition de la marche autonome était de 13,15 mois (sur 13, un enfant de 22 mois ne marchait pas encore lors du bilan).

Parmi les 8 enfants présentaient une atteinte vestibulaire canalaire horizontale :

- l'âge moyen de tenue de tête était de 8,1 mois (sur 7 enfants, une patiente ne tenait pas sa tête lors de l'examen à 11 mois, et à 18 mois) ;
- l'âge moyen de tenue assis sans aide était de 20,5 mois (sur 6 enfants, une ayant 3 mois lors du bilan et celle ne tenant pas sa tête à 18 mois) ;
- l'âge moyen d'acquisition de la marche autonome était de 19 mois (sur 4 enfants, une ne marchait pas sans aide à 10 ans, une âgée de 11 mois lors du bilan a tenu sa tête à 12 mois, assise sans aide à 13 mois).

Cinq enfants présentaient une atteinte canalaire horizontale unilatérale :

- l'âge moyen de tenue de tête était de 4,2 mois ;
- l'âge moyen de tenue assis sans aide était de 9,5 mois (sur 4 enfants, un nourrisson était âgé de 3 mois lors du bilan) ;
- chez les 4 enfants âgés de 28 à 62 mois lors du bilan, l'âge moyen d'acquisition de la marche autonome était de 19 mois.

Chez les 3 enfants ayant une atteinte canalaire horizontale bilatérale :

- une a tenu sa tête à 24 mois, a tenu assise sans aide à 72 mois, et n'a pas acquis la marche autonome ;

- une patiente, âgée de 11 mois lors du bilan, ne tenait pas sa tête à 18 mois ;
- une patiente, âgée de 11 mois lors du bilan, a tenu sa tête à 12 mois et assise sans aide à 13 mois.

		N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Minimum (mois)	Maximum (mois)
Bilan vestibulaire normale N=15	Tenue de tête	15/15	2,67	3	1	5
	Tenue assis sans aide	14/15	8,28	9	7	13
	Marche autonome	13/15	13,15	12	11	18
Atteinte vestibulaire canalaire horizontale N=8	Tenue de tête	7/8	8,1	4	2	24
	Tenue assis sans aide	6/8	20,5	11	7	72
	Marche autonome	4/8	19	18	13	27
Atteinte canalaire horizontale unilatérale N=5	Tenue de tête	5/5	4,2	3	2	9
	Tenue assis sans aide	4/5	9,5	9,5	7	12
	Marche autonome	4/5	19	18	13	27
Atteinte canalaire horizontale bilatérale N=3	Tenue de tête	2/3	18	18	12	24
	Tenue assis sans aide	2/3	42,5	42,5	13	72
	Marche autonome	0/3	-	-	-	-

Tableau 16 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur en fonction des résultats du bilan vestibulaire

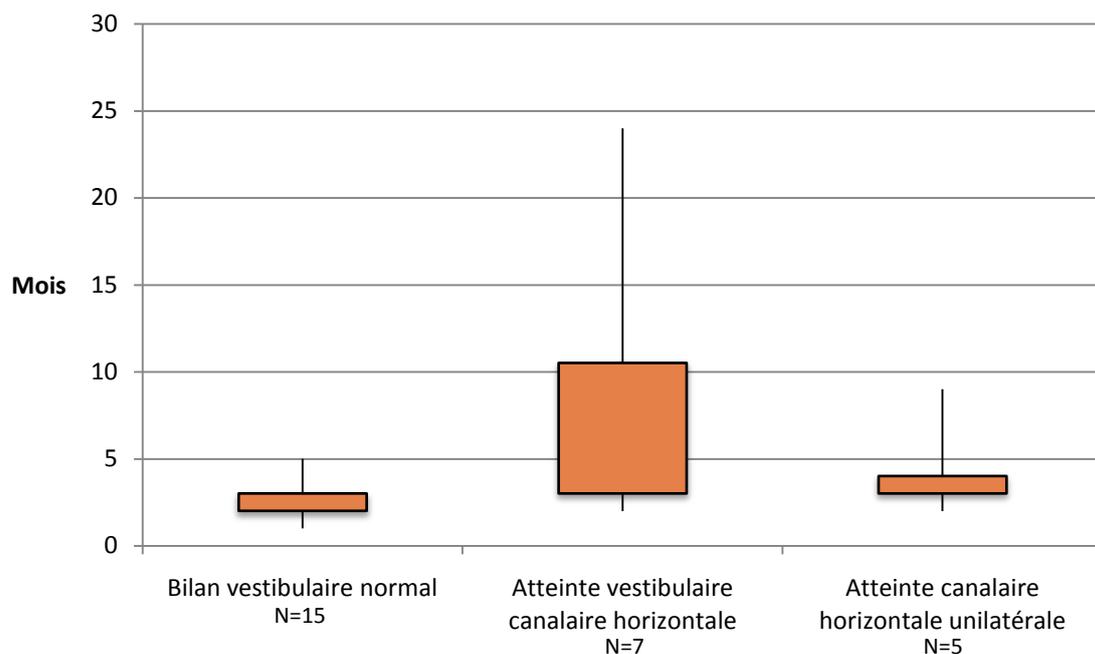


Figure 97 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête (mois)

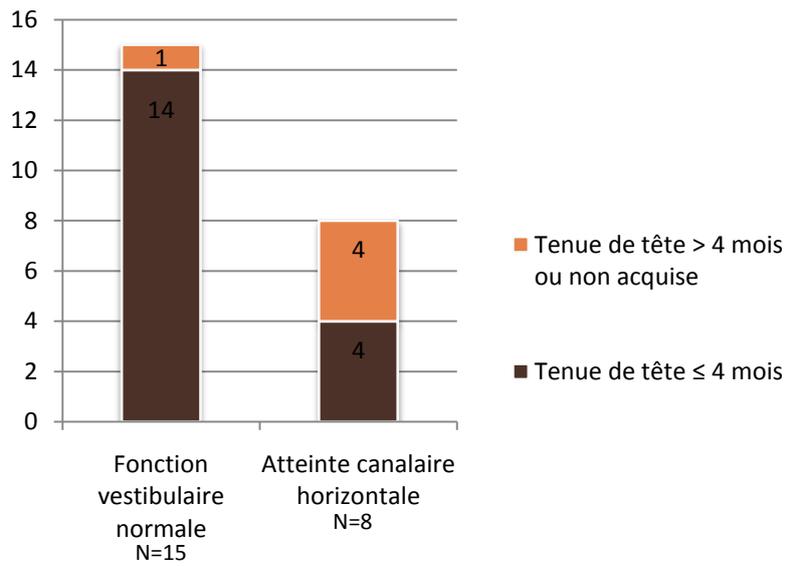


Figure 98 - Acquisition de la tenue de tête avant et après 4 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients)

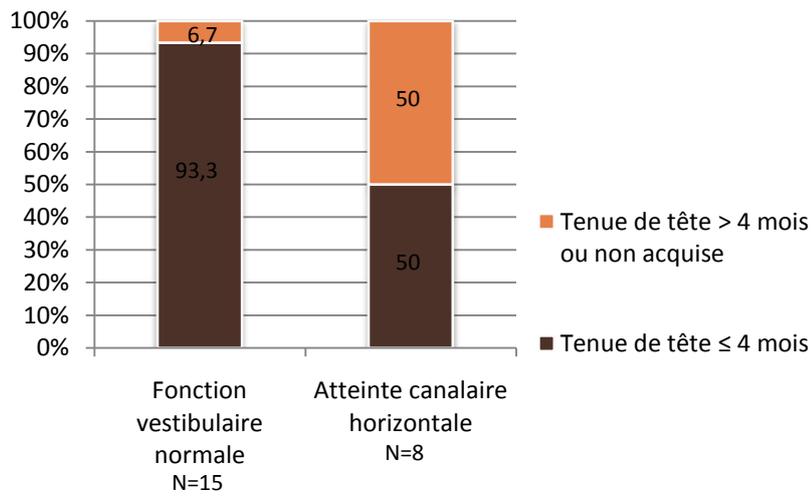


Figure 99 - Acquisition de la tenue de tête avant et après 4 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage)

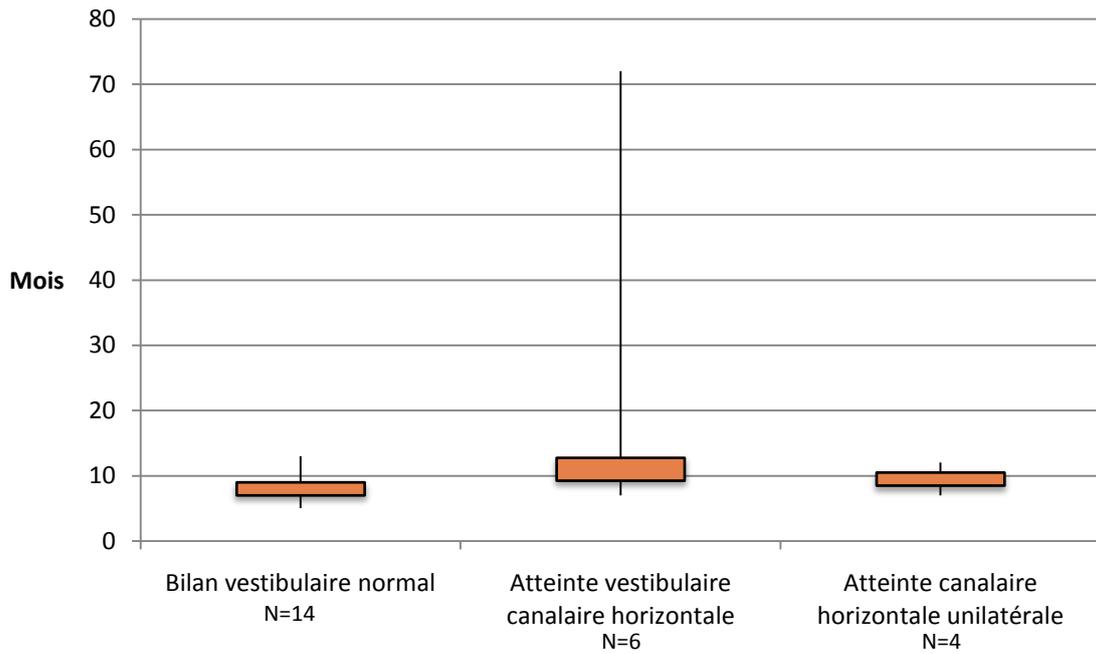


Figure 100 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide (mois)

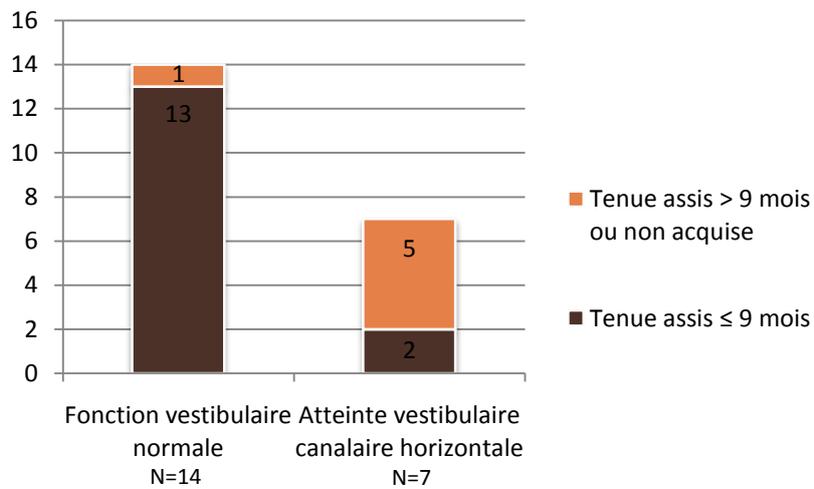


Figure 101 - Acquisition de la tenue assis sans aide avant et après 9 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients)

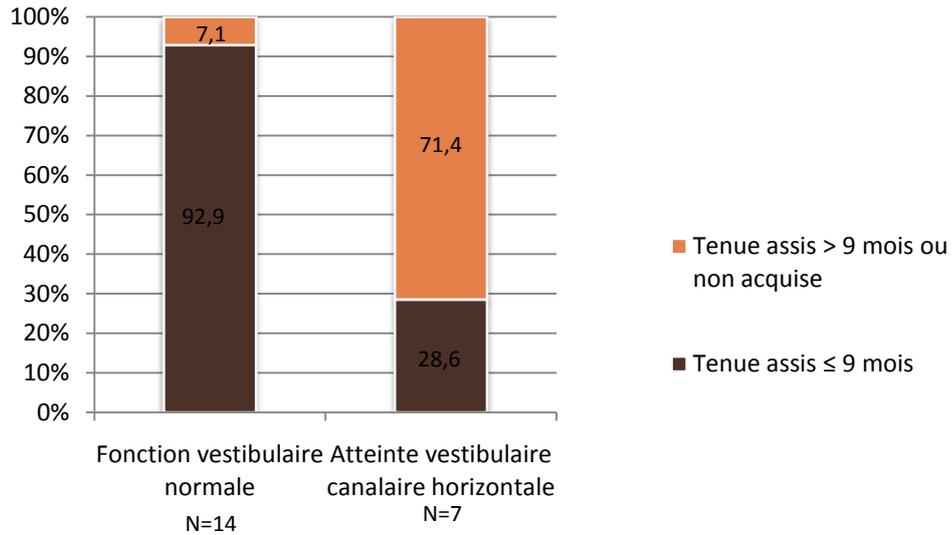


Figure 102 - Acquisition de la tenue assis sans aide avant et après 9 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage)

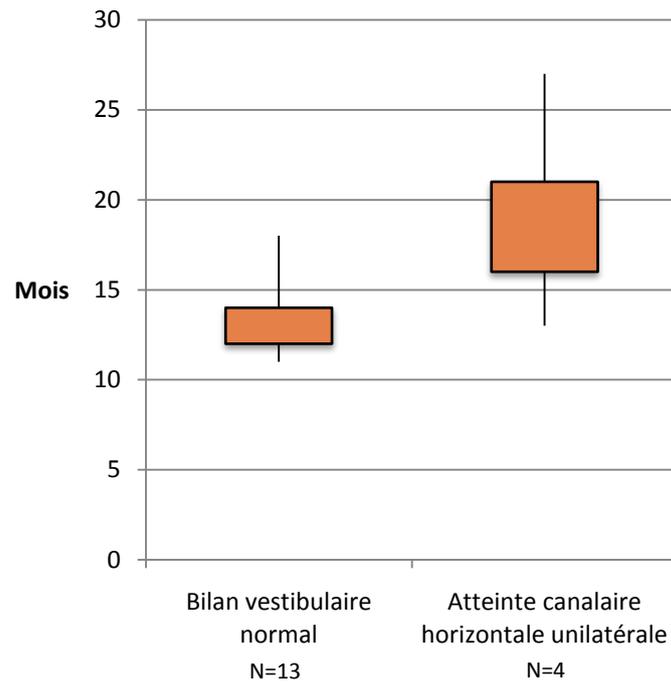


Figure 103 - Répartition de l'âge d'acquisition de la marche autonome (mois) en fonction des résultats du bilan vestibulaire

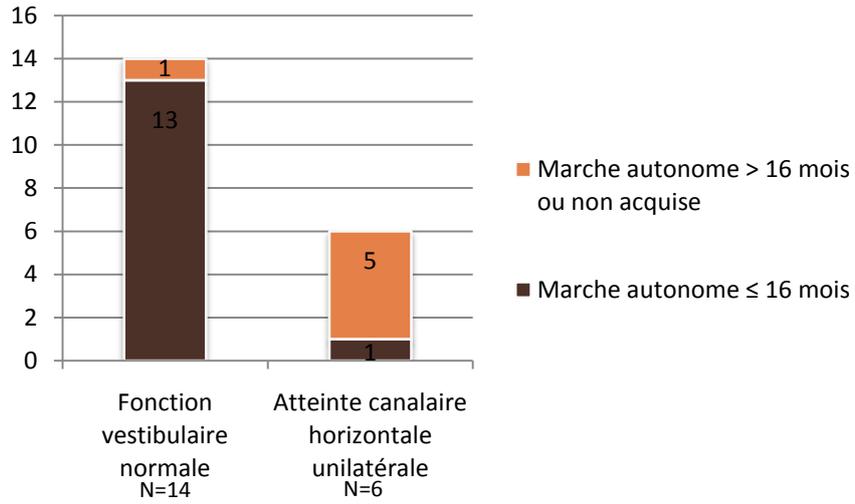


Figure 104 - Acquisition de la marche autonome avant et après 16 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients)

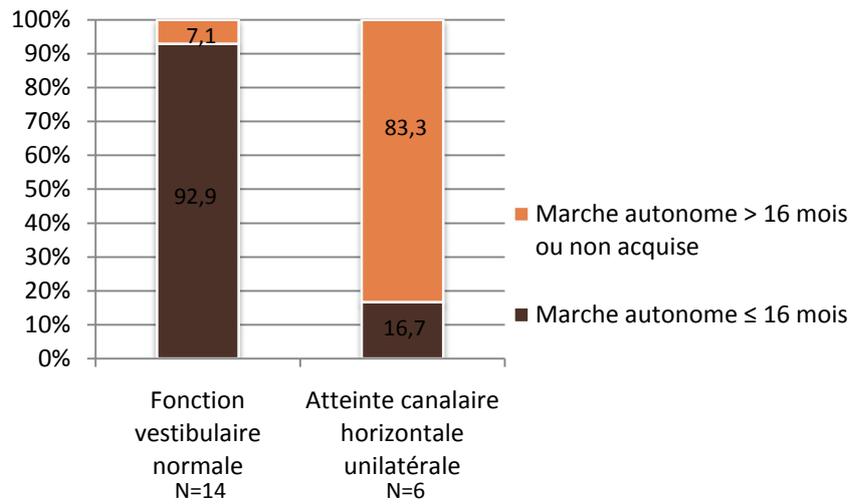


Figure 105 - Acquisition de la marche autonome avant et après 16 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage)

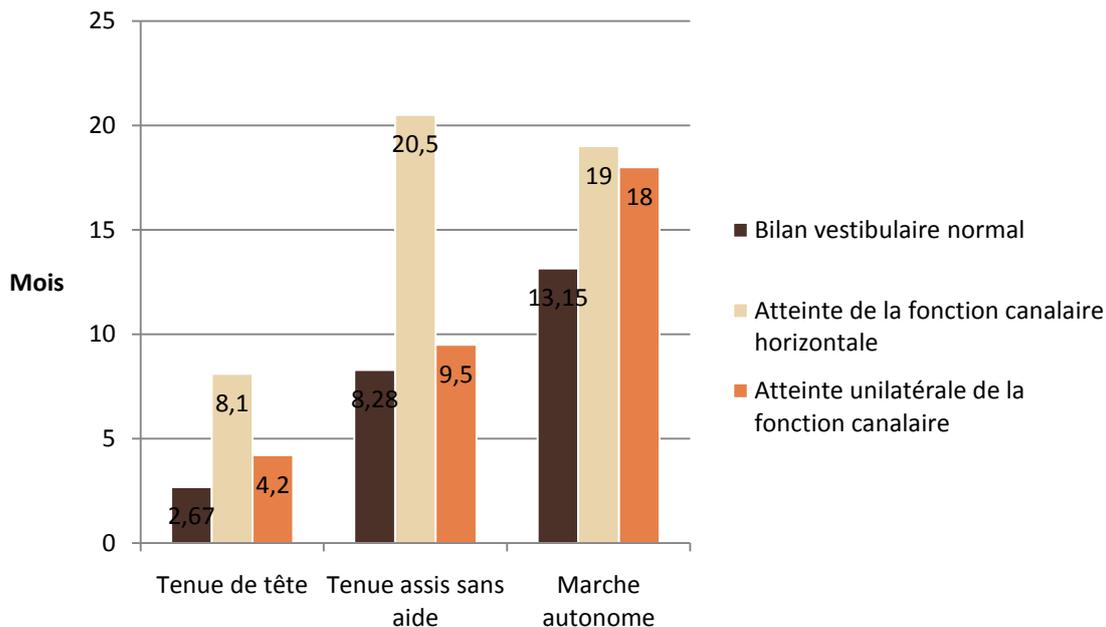


Figure 106 - **Age moyen (mois) d'acquisition de chaque étape du développement posturo-moteur selon le type d'atteinte vestibulaire**

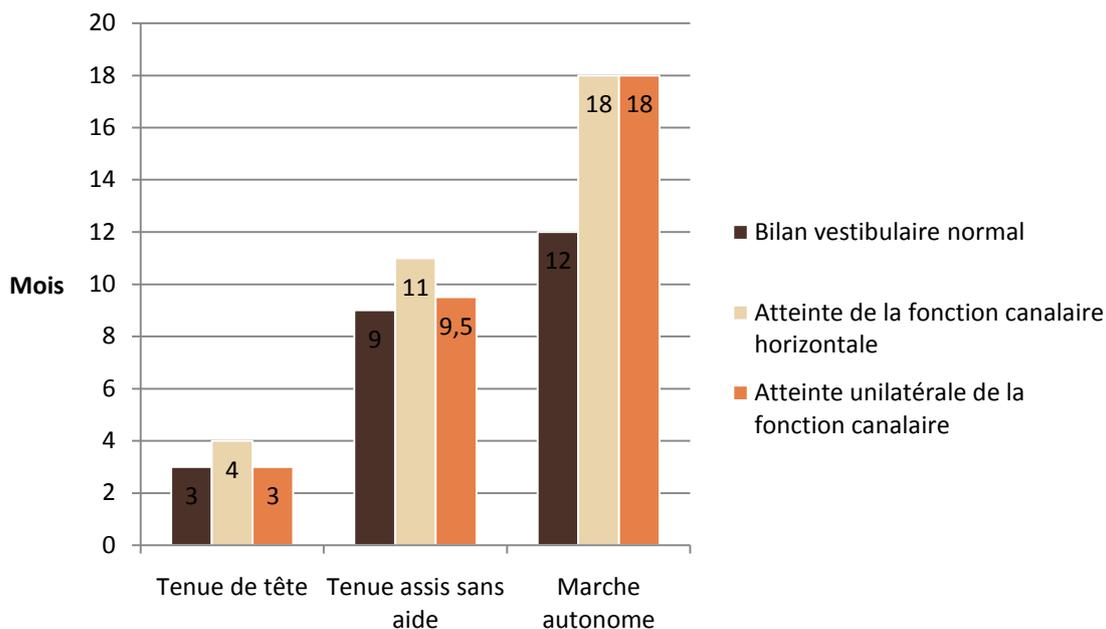


Figure 107 - **Age médian (mois) d'acquisition de chaque étape du développement posturo-moteur selon le type d'atteinte vestibulaire**

Les patients avec atteinte vestibulaire ont une acquisition retardée des principales étapes du développement posturo-moteur : à 4 mois, 93,3% des patients sans atteinte tiennent leur tête contre 50% seulement des patients avec atteinte canalaire horizontale ; à 9 mois, 92,9% des patients sans atteinte tiennent assis sans aide contre 28,6% des patients avec atteinte canalaire horizontale ; à 16 mois, 92,9% avec bilan normal marchent seuls contre 16,7% avec atteinte canalaire horizontale.

8] Développement posturo-moteur et imagerie cérébrale

Pour les 5 enfants ayant des anomalies IRM :

- l'âge moyen de tenue de tête était de 12,5 mois, une (aucun ne la tenait à 4 mois), 1 patiente ne tenait pas sa tête à 18 mois ;
- l'âge moyen de tenue assis sans aide est de 27 mois (sur 4 enfants), aucun ne tenait assis à 9 mois ;
- un seul enfant a acquis la marche autonome à 27 mois.

Pour les 12 enfants dont l'IRM était normale :

- l'âge moyen de tenue de tête était de 2,58 mois, tous l'ont tenue avant le 5^{ème} mois ;
- l'âge moyen de tenue assis sans aide était de 7,7 mois, tous avaient acquis cette étape à 9 mois ;
- l'âge moyen d'acquisition de la marche autonome était de 13,2 mois ; tous l'avaient acquise à 16 mois sauf un à 18 mois.

		N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Minimum (mois)	Maximum (mois)
IRM normale N=12	Tenue de tête	12/12	2,58	3	1	4
	Tenue assis sans aide	10/12	7,7	8	5	9
	Marche autonome	10/12	13,2	12,5	11	18
Anomalies IRM N=5	Tenue de tête	4/5	12,5	10,4	5	24
	Tenue assis sans aide	4/5	27	13	10	72
	Marche autonome	1/5	27	-	-	-

Tableau 17 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur en fonction des résultats de l'IRM

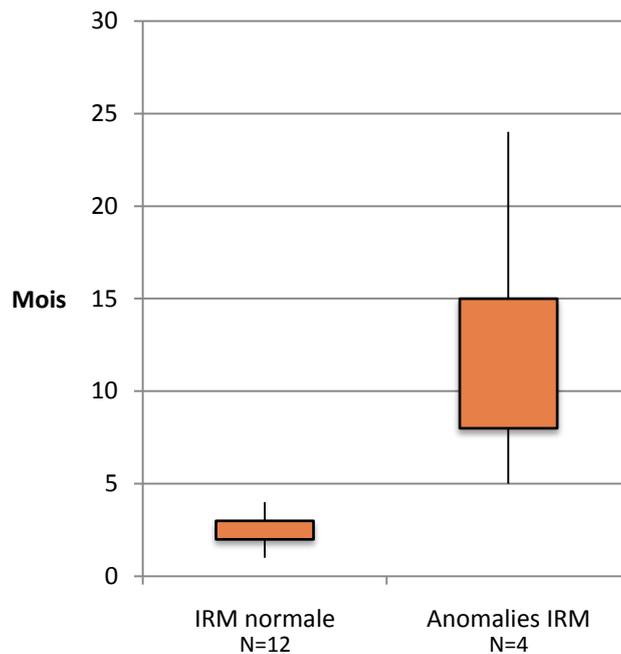


Figure 108 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête (mois) en fonction de l'IRM cérébrale

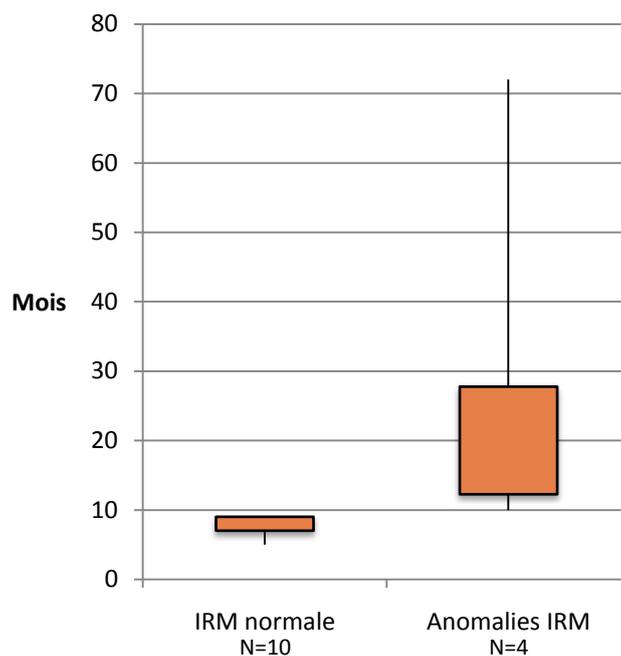


Figure 109 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide (mois) en fonction de l'IRM cérébrale

Les patients ayant des anomalies à l'IRM cérébrale ont une acquisition retardée des principales étapes du développement posturo-moteur : tenue de tête en moyenne à 12,5 mois contre 2,6 mois si l'IRM est normale ; tenue assis sans aide en moyenne à 27 mois versus 7,7 mois. Un seul des 5 enfants avec anomalies IRM avait acquis la marche au moment du bilan vestibulaire.

9] Modalités de découverte du CMV congénital et résultats du bilan

Pour 16 enfants, le diagnostic avait été posé en anténatal :

- sur des anomalies échographiques pour 5 enfants :
 - 3 avaient une IRM anténatale normale ;
 - 2 avaient une audition normale et une normoréflexie canalaire horizontale (fonction sacculaire normale pour l'un, non testée pour l'autre) ;
 - un avait une cophose gauche et une aréflexie canalaire horizontale droite, fonction sacculaire normale (l'IRM postnatale objective des anomalies de signal de la substance blanche) ;
 - 2 avaient des anomalies IRM ;
 - l'un avait des hypersignaux de la substance blanche isolés, il n'avait pas d'atteinte auditive et une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale (PEMVc normaux en controlatéral, non contributifs en homolatéral) ;
 - l'autre avait des hypersignaux de la substance blanche, une microcéphalie, une micropolygyrie ; elle présentait une surdité sévère bilatérale, une aréflexie canalaire horizontale droite et une hyporéflexie gauche (PEMVc non contributifs) ;
- 4 enfants avaient été diagnostiqués sur des signes infectieux maternels ; 3 avaient une IRM anténatale normale (audition normale) ; un n'avait pas eu d'IRM (échographie transfontanellaire : images kystiques de la zone germinative probablement post hémorragiques) et avait une surdité unilatérale ;
 - 2 patients avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale (fonction sacculaire normale pour l'un, non testée pour l'autre),
 - 2 avaient une normoréflexie canalaire horizontale bilatérale (fonction sacculaire normale pour l'un, non testée pour l'autre) ;
- 2 enfants avaient été diagnostiqués suite à une primo-infection à CMV chez le conjoint ; leur IRM anténatale était normale :
 - un avait une surdité unilatérale et une normoréflexie ;
 - l'autre avait une audition normale et une hyporéflexie vestibulaire unilatérale ;
- 5 enfants avaient été diagnostiqués suite à une sérologie de dépistage maternel ; pour 4 l'IRM anténatale était normale (un n'en a pas eu) ; leur audition était normale, ils n'avaient pas d'atteinte de la fonction canalaire horizontale :
 - un avait une fonction sacculaire normale ;
 - 2 avaient une atteinte partielle unilatérale sacculaire ;
 - pour 2 les PEMVc n'étaient pas contributifs.

Pour 6 enfants, le diagnostic avait été posé à la naissance :

- 2 sur une hypotrophie isolée :
 - l'une n'avait pas eu d'IRM (échographie transfontanellaire normale), pour l'autre l'IRM était normale ;
 - l'audition et le bilan vestibulaire étaient normaux ;

- un sur une microcéphalie isolée :
 - o il n'avait pas eu d'IRM (échographie transfontanellaire normale) ;
 - o l'audition et la fonction canalaire horizontale étaient normales ;
 - o il présentait une atteinte partielle sacculaire unilatérale ;
- une sur une hépatosplénomégalie :
 - o l'IRM objectivait des hypersignaux diffus de la substance blanche ;
 - o elle présente une surdité profonde bilatérale et une aréflexie vestibulaire bilatérale ;
- un sur une hypotonie et une cholestase :
 - o il avait à l'IRM des hypersignaux diffus de la substance blanche et une ventriculomégalie ;
 - o audition et fonction vestibulaire normales.
- une au cours d'un bilan systématique (mère séropositive pour le VIH) :
 - o elle n'a pas eu d'IRM (échographie transfontanellaire normale),
 - o l'audition et la fonction canalaire horizontale sont normales.

Pour un enfant, le diagnostic a été posé dans la première année de vie, sur un retard de développement psychomoteur :

- elle avait à l'IRM des hypersignaux de la substance blanche, une micropolygyrie, une ventriculomégalie ;
- l'audition était normale ;
- le bilan vestibulaire retrouvait une aréflexie canalaire horizontale droite, une hyporéflexie gauche et une absence de fonction sacculaire.

Lorsque le diagnostic avait été posé sur des signes d'appel fœtaux/néonataux, 27,2% des enfants présentaient une atteinte auditive ; 18,2% avaient une atteinte bilatérale. Lorsque le diagnostic avait été posé sur des signes maternels, 16,7% avaient une atteinte auditive ; aucun n'avait d'atteinte bilatérale.

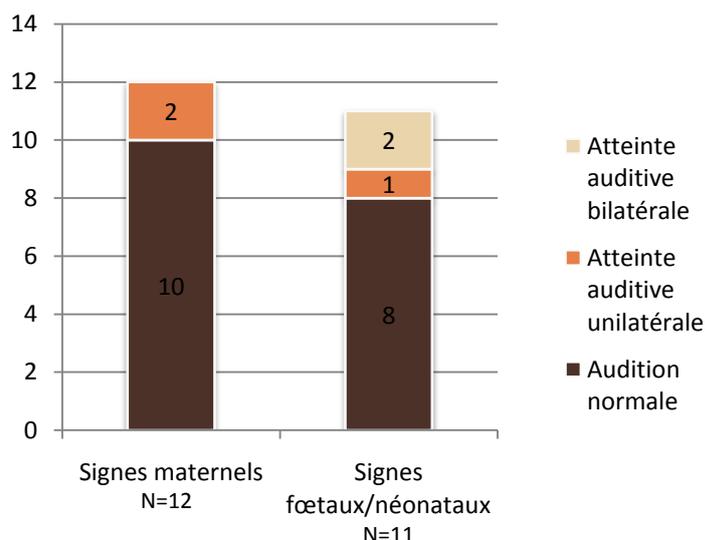


Figure 110 - Répartition des atteintes auditives selon les modalités de diagnostic (en nombre de patients)

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

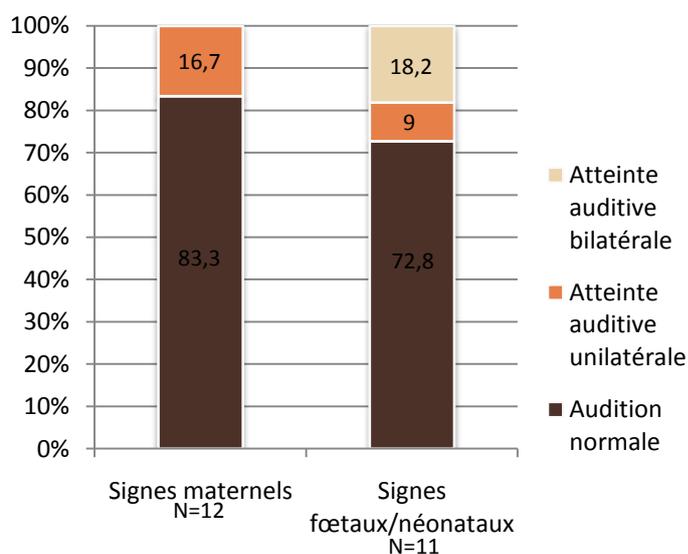


Figure 111 - Répartition des atteintes auditives selon les modalités de diagnostic (en pourcentage)

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

Lorsque le diagnostic avait été posé sur des signes fœtaux/néonataux, 45,4% des enfants présentaient une atteinte vestibulaire ; 27,3% présentaient une atteinte bilatérale. Lorsque le diagnostic avait été posé sur des signes maternels, 25% des enfants présentaient une atteinte vestibulaire ; aucun n'avait d'atteinte bilatérale.

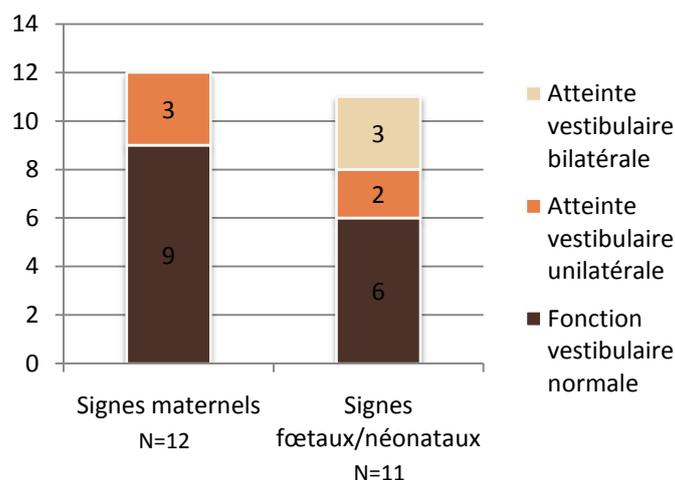


Figure 112 - Répartition des atteintes vestibulaires selon les modalités de diagnostic (en nombre de patients)

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

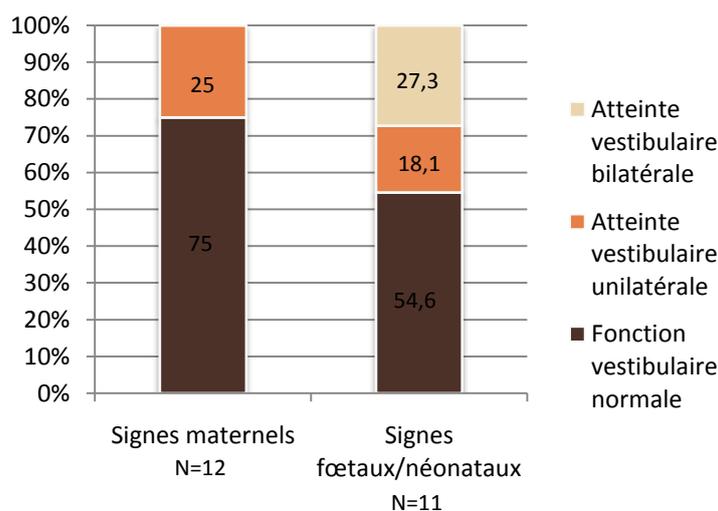


Figure 113 - Répartition des atteintes vestibulaires selon les modalités de diagnostic (en pourcentage)

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

En cas de diagnostic sur signes d'appel maternels, l'âge moyen de tenue de tête était de 2,5 mois, de tenue assis sans aide était de 7,4 mois et de marche autonome était de 12,7 mois.

Lorsque le diagnostic avait été posé sur signes d'appels fœtaux/néonataux, l'âge moyen de tenue de tête était de 6,7 mois, de tenue assis sans aide était de 16,5 mois, de marche autonome 17,1 mois.

		N	Moyenne (mois)	Médiane (mois)	Minimum (mois)	Maximum (mois)
Signes maternels N=12	Tenue de tête	12/12	2,5	3	1	3
	Tenue assis sans aide	10/10	7,4	7	5	9
	Marche autonome	10/10	12,7	12	11	17
Signes fœtaux/ néonataux N=11	Tenue de tête	10/11	6,7	4	2	24
	Tenue assis sans aide	10/11	16,5	9,5	9	72
	Marche autonome	7/9	17,1	16	12	27

Tableau 18 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur selon les modalités de diagnostic

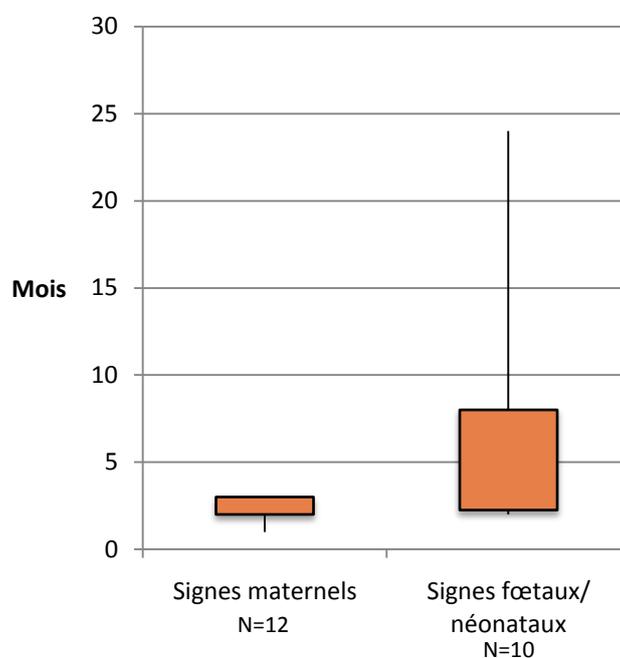


Figure 114 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête (mois) selon les modalités de diagnostic
 Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

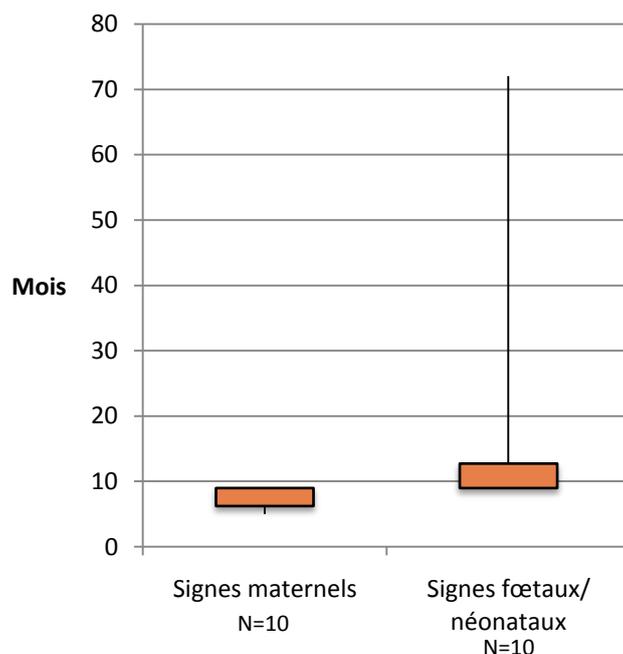


Figure 115 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide (mois) selon les modalités de diagnostic

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

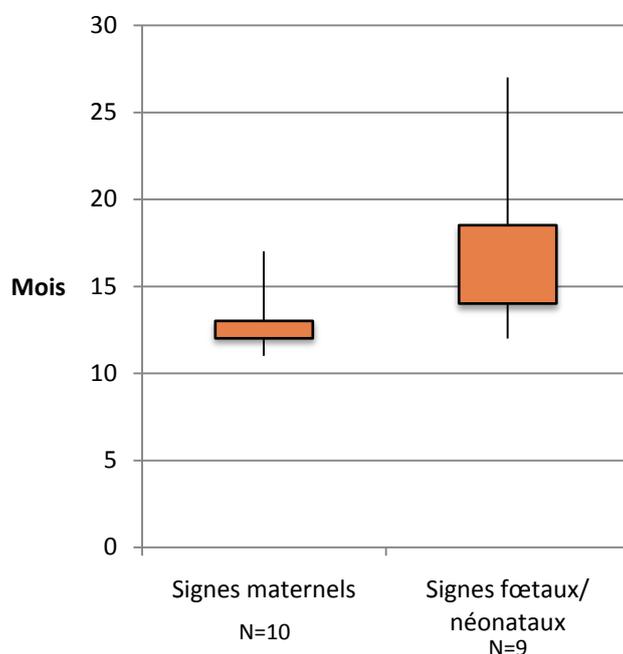


Figure 116 - Répartition de l'âge d'acquisition de la marche autonome (mois) selon les modalités de diagnostic

Signes maternels : sérologie de dépistage, infection du conjoint, signes cliniques infectieux, bilan de séropositivité pour le VIH. Signes fœtaux/néonataux : anomalies échographiques, recherche d'une infection sur signes cliniques évocateurs à la naissance ou retard de développement.

Lorsque l'infection congénitale à CMV a été diagnostiquée sur des points d'appels fœtaux/néonataux, 27,2% des patients présentaient une atteinte auditive et 45,4% avaient des atteintes vestibulaires. En cas de diagnostic sur signes d'appel maternels, 16,7% avaient une atteinte auditive et 25% une atteinte vestibulaire, et aucun d'entre eux n'avait d'atteinte bilatérale ; il n'y avait pas de retard de développement posturo-moteur.

DISCUSSION

1] Population

Toutes les séries publiées de bilan vestibulaire chez les CMV congénitaux ont été réalisées avec des enfants sourds ou symptomatiques à la naissance (170–175). Il s'agit de la première étude évaluant la prévalence des atteintes vestibulaires et leur retentissement chez des enfants sans expression clinique du cytomégalovirus au moment de l'examen. En effet, nous avons proposé un bilan vestibulaire à tous les enfants nés entre 2005 et 2015 identifiés comme ayant un CMV congénital. Les bilans réalisés chez les enfants implantés n'ont pas été inclus en raison de l'impact possible d'une implantation sur la fonction vestibulaire (selon les études, jusqu'à 71% de modification du bilan vestibulaire) (193). L'effectif testé est faible : certaines familles ont été perdues de vue, des parents ont refusé de participer car le suivi recommandé leur semble contraignant, surtout pour les enfants asymptomatiques. Le faible nombre de sujets inclus ne nous a pas permis de réaliser une étude statistique, notre étude est donc observationnelle.

2] Bilan vestibulaire

Pour la réalisation de cette étude, nous avons mis en place un protocole permettant en une heure d'évaluer la fonction vestibulaire d'un enfant. Le développement de cette activité en a étendu les indications. La réalisation de ces 4 examens additionnés à l'interrogatoire et à l'examen clinique en une heure s'avère dense pour les parents et les enfants. Les quelques bilans réalisés l'après-midi, aux heures de sieste ont été moins productifs et il a été difficile d'obtenir une bonne coopération des enfants, notamment pour les PEMVc ; le VHIT est davantage accepté lorsque l'enfant est fatigué. De plus, ce bilan, pour les enfants asymptomatiques, n'était pas indispensable au suivi et il nous était difficile d'insister pour la réalisation de certains examens en cas de réticence de l'enfant.

De nombreux parents nous ont fait part de leur surprise : ils ne s'attendaient pas à de tels examens. Nous développons actuellement deux supports d'information complémentaires : une plaquette expliquant les examens et les objectifs du bilan vestibulaire pour les parents et un roman-photo pour les enfants.

Examen clinique

L'examen clinique est un temps essentiel : il nous a fallu faire participer les parents, notamment pour l'acceptation du port des lunettes de vidéonystamoscopie. Il permet une prise de contact par le jeu, donnant une idée de l'équilibre, et conditionne la poursuite du bilan. Les résultats sont subjectifs et n'ont pas été traités.

Vidéo Head Impulse Test

Ce test a eu le plus fort taux d'adhésion et a été contributif pour 19 patients (79,2%). Nous avons pu le réaliser chez un nourrisson de 3 mois qui a fixé la cible. Nous avons constaté que les nourrissons de moins de un an préféraient les cibles telles que des jouets d'éveil ; au-delà, leur préférence allait pour les écrans. Une fois l'enfant installé sur son parent et concentré sur la cible, il était facile d'imprimer des mouvements à sa tête et l'examen durait moins de cinq minutes. Nous avons rencontré des difficultés lorsque le contact était compliqué et qu'ils ne toléraient pas que nous les touchions, et avec les enfants sourds profonds évalués avant un an, avec qui la communication était plus réduite, et pour qui ces impulsions de tête étaient intrusives. Une patiente de 10 ans aréfléctique à droite et hyporéfléctique à gauche, suivie pour une encéphalopathie à CMV, a bien participé mais n'a pu inhiber un clignement palpébral à chaque impulsion de tête : c'est un phénomène de compensation de la gêne occasionnée par les saccades de refixation, inépuisable dans son cas.

Sur 19 patients, une patiente avait une absence de réponse bilatérale, 5 avaient une atteinte unilatérale : 31,5% des patients avaient une atteinte canalaire horizontale sur les fréquences rapides de stimulation. Karltorp, sur 26 enfants âgés de 3 à 17 ans implantés pour un CMV congénital, objective au VHIT 5 patients avec atteinte unilatérale et 5 avec atteinte bilatérale (175). Au HIT, qui est un examen clinique, plus difficile à analyser, Bernard relève, sur 52 enfants (92,3% de surdité), 57,7% d'atteintes (174). A notre connaissance, nous sommes la seule étude réalisant des VHIT chez des enfants de moins de 3 ans.

Une étude du VHIT chez les enfants de 3 à 19 ans estime qu'un gain inférieur à 0,7 a une sensibilité de 66%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 90% pour détecter une anomalie de fonctionnement canalaire horizontal (184).

Ce test permet d'évaluer la fonction canalaire horizontale sur les fréquences moyennes à rapides de stimulation. Il nous a permis d'obtenir dans la quasi-totalité des cas une estimation fine du gain du réflexe vestibulo-oculaire très rapidement, sans être invasif.

Potentiels Évoqués Myogéniques Vestibulaires cervicaux

Les PEMVc ont aussi été fortement contributifs (17 patients, soit 70,8%) ; pour certains patients, l'acceptation des électrodes a été le principal écueil, notamment entre 2 et 3 ans. La stimulation se faisait en conduction aérienne car nous ne sommes pas équipés pour une stimulation en conduction osseuse. Trois enfants présentaient une otite séro-muqueuse lors de l'examen : pour deux d'entre eux, la fonction vestibulaire était normale et les PEMVc présents et symétriques. Une enfant présentait une très importante otite séro-muqueuse à proximité d'un épisode d'otite moyenne aiguë et les PEMVc objectivaient une atteinte partielle unilatérale. Une stimulation en conduction osseuse permettrait d'éviter le biais dû aux otites séro-muqueuses – pathologie pédiatrique par excellence – et il serait intéressant de développer l'activité en ce sens, avec des tests réalisés en conduction aérienne et en

conduction osseuse. Chez le cobaye, la conduction aérienne stimule le saccule tandis que la conduction osseuse stimule le saccule et l'utricule (194).

Nous n'avons pas objectivé de tendance en fonction de l'âge de l'enfant : dans notre étude, l'amplitude, les latences d'apparition des ondes P13 et N23 et l'intervalle moyen entre les deux pics restaient au même niveau. L'effectif est trop faible pour conclure.

Une absence d'onde précoce ou une diminution du pic P13/N23 de plus de 50% du côté par rapport à l'autre reflète une atteinte sacculaire. Nous n'avons pas de définition d'une atteinte sacculaire partielle bilatérale, la plupart des mesures d'amplitude P13/N23 se situant dans cette étude entre 50 et 200 μV ; l'amplitude du pic P13/N23 dépend de l'amplitude de l'activité électromyographique et du type de stimulus administré. Chez les trois enfants ayant une atteinte partielle sacculaire unilatérale sans atteinte canalaire horizontale, l'amplitude maximale des pics P13/N23 était de 487, 323 et 212 μV et l'amplitude minimale était respectivement de 142, 34 et 83 μV . Les résultats sont à pondérer par la nécessité d'obtenir une contraction de bonne qualité de manière bilatérale. Ces 3 patients ont été considérés comme ayant une fonction vestibulaire normale. Un enregistrement électromyographique de la contraction du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien permettrait une mesure objective d'un constat qui demeure subjectif (187,195).

Dans notre étude, 43,75% des enfants testés présentaient une atteinte de la fonction sacculaire, 25% en excluant les 3 enfants ayant une atteinte partielle isolée. Karltorp, sur 26 enfants CMV implantés objective 26,9% d'atteinte aux PEMVc. Zagólski, sur 16 enfants asymptomatiques à la naissance, n'a aucune atteinte des PEMVc et 60% d'atteinte de la fonction sacculaire chez les enfants symptomatiques à la naissance (sur 20 oreilles). Bernard, sur 51 enfants (avec atteinte auditive dans 92,3% des cas) relève 78,4% d'atteinte de la fonction sacculaire (173–175).

Les PEMVc ont été contributifs mais parfois d'interprétation délicate. C'est un examen opérateur-dépendant. Nous allons améliorer les méthodes d'enregistrement et développer les tests en conduction osseuse. L'utilisation d'un enregistrement électromyographique permettrait d'en améliorer la fiabilité.

Épreuves rotatoires pendulaires

Lorsque l'examen avait été compliqué, avec des difficultés pour faire accepter les lunettes, le VHIT et les PEMVc, nous ne tentions pas les épreuves rotatoires et seuls 9 patients en ont bénéficié. Lorsque l'examen s'était bien déroulé, nous avons essayé : souvent l'enfant refusait le port des lunettes de vidéonystagmoscopie ou l'obscurité.

Quand l'enfant acceptait le port de lunette, l'interprétation du gain du VVOR ou du VOR est difficile car les enregistrements étaient très artefactés par de nombreux clignements palpébraux. On pourrait penser que l'étude du nystagmus aurait été facilitée par une électronystagmographie, néanmoins la présence d'électrodes autour des yeux est difficile à

accepter par l'enfant, et l'enregistrement serait, de la même manière, parasité par les clignements palpébraux (72).

Pour deux enfants, nous avons constaté une prépondérance droite : l'une avait une aréflexie canalaire horizontale droite et une hyporéflexie gauche, l'autre avait une hyporéflexie droite. 87,8% des patients ont dans l'étude de Bernard une anomalie aux épreuves rotatoires (174). Les autres études n'ont pas publié les résultats des épreuves rotatoires pendulaires.

Épreuves caloriques

L'épreuve calorique est dans notre pratique l'examen paraclinique de base du bilan vestibulaire de l'adulte et de l'enfant ; lorsque l'enfant refuse le masque de vidéonystagmoscopie sur le visage, il est toujours possible de compter le nystagmus lors de la période de culmination de la réponse sous lunettes de Frenzel. Cet examen permet de mesurer le réflexe vestibulo-oculaire pour les basses fréquences de stimulation du canal horizontal, oreilles séparées. Nous avons pu réaliser des épreuves caloriques à froid chez tous les enfants. Pour tous les patients sauf une, il y avait une concordance entre les résultats du VHIT et des épreuves caloriques. Cette patiente présentant une importante otite séro-muqueuse avait un gain du VHIT mesuré à 0,02 à droite et à 1,01 à gauche : aux lunettes de Frenzel nous n'avons pas objectivé de nystagmus à gauche et nous avons eu une réponse normale à droite. Ces contradictions peuvent être imputées certes à une fixation visuelle lors de la réalisation du test, mais surtout au contexte inflammatoire local (l'inflammation augmente la température dans l'oreille moyenne, faussant la stimulation calorique). Un tiers des enfants souffrant d'otite séro-muqueuse présentent des dysfonctions vestibulaires temporaires (196).

Nous avons observé chez le nourrisson ce nystagmus très ample décrit dans la littérature : un contage rigoureux est nécessaire. De plus, la moindre source lumineuse entraîne très rapidement une fixation du regard chez les enfants.

Dans la littérature, l'absence de réponse avant l'âge de six mois aux épreuves caloriques n'est pas interprétable. Une étude portant sur 276 nourrissons de la naissance à un an montre que l'intensité et la durée du nystagmus induit par les épreuves caloriques augmente jusqu'à 3 mois, les enfants nés à terme ayant les plus fortes réponses. A 6 mois, les réponses s'homogénéisent mais le groupe des prématurés atteint des réponses comparables à 9 mois. Deux nourrissons de trois mois ont été testés dans notre série :

- l'un avait des réponses normales et symétriques, avec un nystagmus très ample ;
- l'autre patient avait des réponses asymétriques, franches à droite et beaucoup moins à gauche. Le diagnostic d'hyporéflexie canalaire horizontale a été porté (PEMVc présents et symétriques).

La série de Zagólski a été réalisée sur des nourrissons de 3 mois et rapporte une absence de réponse aux épreuves caloriques chez 16 oreilles sur 40, avec une stimulation à 20°C (173,191,197). Karltorp relève une atteinte chez 30,7% des enfants testés (tous implantés pour une surdité), Bernard chez 74,5% (51 enfants, dont 92,3% avec atteinte auditive) (174,175).

Lorsqu'un enregistrement du nystagmus a été possible, le seuil pour différencier une hyporéflexie d'une aréflexie a été établi à 5°/s, l'épreuve n'étant réalisée qu'à froid. Lorsqu'un enregistrement du gain du VOR au VHIT a été possible, nous constatons qu'un nystagmus supérieur ou égal à 9,5°/s correspond à un gain du VOR supérieur à 0,8. Pour un patient, le gain est mesuré à 0,16 et aucun nystagmus n'est enregistré. Il aurait été très intéressant de colliger les valeurs de gain intermédiaires, malheureusement dans ces cas l'enregistrement aux lunettes de vidéonystagmoscopie n'a pas été possible.

Le VHIT et les épreuves caloriques sont deux examens complémentaires, l'un testant le vestibule sur les fréquences rapides de stimulation et l'autre sur les fréquences lentes. La question se pose de la substitution des épreuves caloriques par le VHIT : en effet, le VHIT est dans la majorité des cas nettement mieux accepté par l'enfant lorsque le contact a été bien établi, et moins traumatisant car il ne déclenche pas de vertige ou de nausée et se réalise dans une pièce éclairée, sans pose de matériel sur l'enfant (184).

Synthèse des résultats du bilan vestibulaire

Dans notre série de 23 cas, 34,8% des enfants ont une atteinte vestibulaire canalaire horizontale, 20,8% ont une atteinte auditive. 80% des patients ayant une atteinte auditive ont une atteinte vestibulaire, uni ou bilatérale, et 22,2% des normoentendants ont une atteinte vestibulaire. 57,1% des enfants symptomatiques à la naissance et 25% des asymptomatiques ont une atteinte canalaire horizontale. Toutes les atteintes bilatérales sont observées chez les enfants symptomatiques pour le CMV à la naissance et au moment de l'examen clinique.

Dans son étude sur 10 nourrissons de 3 mois symptomatiques et 16 asymptomatiques à la naissance, Zagólski identifie 30% d'atteintes canales horizontales (comptées en oreilles), plus fréquentes dans le groupe des enfants symptomatiques à la naissance. Le pourcentage d'enfants atteints n'est pas précisé dans l'étude. Huit oreilles avaient des seuils de PEA supérieurs à 80 dB (toutes dans le groupe des enfants symptomatiques à la naissance). Les atteintes vestibulaires chez les 4 enfants ayant une surdité ne sont pas détaillées. Il n'y a pas de déficit vestibulaire dans le groupe témoin (40 nourrissons). Les atteintes neurologiques ne sont pas décrites.

Loundon, dans une étude rapportant les résultats orthophoniques d'implantation cochléaire, fait état de 81% d'anomalies du bilan vestibulaire (18 patients). Parmi les enfants n'ayant aucune difficulté d'évolution linguistique, l'IRM cérébrale était normale dans 83,3% des cas. S'ils présentaient des difficultés, l'IRM était normale dans 11% des cas ; il s'agit d'une étude concernant des résultats orthophoniques et l'imagerie cérébrale n'est pas corrélée aux résultats du bilan vestibulaire, qui figure à titre informatif.

Bernard retrouve chez 52 enfants infectés (92,3% ayant une atteinte auditive) 92,3% d'atteintes vestibulaires. Les déficits vestibulaires sont complets et bilatéraux dans 33,3% des cas, partiels et bilatéraux dans 43,7% des cas et partiels unilatéraux dans 22,9% des cas. Quatorze enfants ont bénéficié de plusieurs tests vestibulaires : la moitié garde une fonction vestibulaire stable, les autres s'aggravent. Un retentissement significatif sur le développement

posturo-moteur de ce groupe a été mis en évidence. Une association a été faite entre l'existence d'une atteinte vestibulaire et d'une atteinte auditive, mais il n'y a pas de lien entre la gravité de l'infection à la naissance et la gravité des atteintes vestibulaires. 96,6% des enfants symptomatiques à la naissance présentaient une atteinte vestibulaire. Les résultats de l'imagerie cérébrale ne sont pas détaillés dans la présentation de cette étude ; au moment de l'examen clinique vestibulaire, 21,1% des patients présentent une atteinte neurologique, 59,6% ont un retard posturo-moteur.

Karltorp retrouve 88% d'atteintes vestibulaires chez 26 enfants sourds profonds avec implant cochléaire sur un CMV congénital. Il n'y a pas de déficit vestibulaire chez les enfants du groupe témoin (surdité liée au gène de la Connexine 26). Les enfants testés sont âgés de 3 à 17 ans, et aucun n'a été évalué avant l'implantation, qui peut altérer la fonction vestibulaire. Dans cette étude, seuls 12 enfants avaient eu une IRM ; il semblerait que la réalisation d'une IRM cérébrale avant implantation cochléaire ne soit pas systématique dans cette équipe. Dix enfants présentaient des anomalies IRM (hypersignaux de la substance blanche, kystes, anomalies de la gyration)(172–175).

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature : nous retrouvons une prévalence des atteintes vestibulaires comparable à celles mesurées, notamment chez les enfants avec atteinte auditive et symptomatiques à la naissance. La prévalence des atteintes vestibulaires est supérieure à celle de la surdité. Toutes ces études sont à pondérer : elles sont réalisées sur de petits effectifs, non représentatifs par le biais de sélection des patients (les parents d'enfants symptomatiques participent plus facilement) ; il existe aussi un biais d'interprétation de certains examens.

3] Développement posturo-moteur

Le recueil de l'acquisition des trois étapes du développement posturo-moteur est simple ; la tenue de tête et la marche autonome sont deux étapes dont les parents se souviennent et qui sont mentionnées avec détail dans le carnet de santé. L'acquisition de la tenue assis sans aide est beaucoup moins discriminante : lorsque le développement est normal, peu de parents s'en souviennent et le médecin traitant l'a mentionnée de façon systématique comme acquise à 9 mois. Les enfants au développement normal ont donc une date moyenne d'acquisition de cette étape artificiellement retardée.

Nous avons comparé les moyennes et les médianes d'acquisition des étapes du développement posturo-moteur chez les enfants avec bilan normal, atteinte vestibulaire, et chez les sous-groupes avec atteinte canalaire unilatérale ou bilatérale. Nous n'avons pas de représentation graphique des données concernant le groupe des enfants ayant une atteinte bilatérale de la fonction canalaire horizontale : seuls 2 des 3 enfants tenaient leur tête et assis sans aide.

Selon l'échelle de développement de Bayley (22), l'âge moyen de l'acquisition de la tenue de tête est 1,6 mois (0,7 – 4). Dans notre étude, chez les enfants avec un bilan

vestibulaire normal, la moyenne est 2,67 mois (1 – 5). L'enfant ayant tenu sa tête à 5 mois présentait un retard de développement d'origine neurologique. Les autres avaient un bilan neurologique normal. La moyenne est augmentée dans le groupe avec atteinte canalaire horizontale (8,1 mois, 4 – 24), la médiane est à 4 mois. La patiente avec atteinte bilatérale tenant sa tête à 24 mois augmente les valeurs. Une patiente avec atteinte bilatérale a tenu sa tête à 12 mois, l'autre ne la tenait pas à 18 mois. En synthèse, seuls 8,1% des enfants (un patient) sans atteinte vestibulaire ne tiennent pas leur tête à 4 mois, alors que la moitié des enfants avec atteinte canalaire horizontale ne la tiennent pas à 4 mois.

L'âge moyen d'acquisition de la tenue assis sans aide est 6,6 mois (5 – 9) selon l'échelle de Bayley. Dans notre étude, cette donnée est peu discriminante : chez les enfants avec développement normal, nous avons dans la majorité des cas recueilli 9 mois. Ainsi, quand le bilan vestibulaire était normal, l'âge moyen était 8,28 mois (7 – 13) et 20,5 mois (7 – 72) en cas d'atteinte de la fonction canalaire horizontale. La médiane est constante, 9 mois en cas de bilan normal, 11 mois en cas d'atteinte canalaire horizontale. La même patiente ayant tenu assis sans aide à 72 mois augmente la moyenne dans le groupe avec atteinte canalaire horizontale, de même que l'enfant avec atteinte neurologique (13 mois) dans le groupe avec fonction vestibulaire normale. En synthèse, nous constatons qu'à 9 mois, 90,9% des enfants sans atteinte vestibulaire tiennent assis, contre seulement 28,6% des enfants avec atteinte canalaire horizontale.

Les données les plus intéressantes concernent l'acquisition de la marche autonome : aucune donnée concernant les enfants avec atteinte neurologique n'est mentionnée dans les graphiques montrant la répartition de l'âge d'acquisition, puisqu'aucun d'entre eux ne marche sans aide. De ce fait, il n'y a pas de biais lié aux atteintes neurologiques pour cette étape du développement. Selon l'échelle de Bayley, celle-ci se fait en moyenne à 11 mois (9 – 16). Dans le groupe avec bilan normal, la moyenne est de 13,15 mois (11 – 18) ; elle est de 19 mois (13 – 27) en cas d'atteinte canalaire horizontale. La médiane est elle aussi impactée : elle passe de 12 (bilan normal) à 18 mois s'il y a atteinte canalaire horizontale. Pour cette donnée, le groupe « atteinte canalaire horizontale » est identique au groupe « atteinte canalaire horizontale unilatérale », aucun des enfants avec atteinte bilatérale ne marchant. En synthèse, sur l'ensemble des enfants en âge de marcher, 81,8% marchent à 16 mois en l'absence d'atteinte vestibulaire, contre 16,7% en cas d'atteinte.

La représentation graphique de l'âge moyen d'acquisition des étapes du développement posturo-moteur semble montrer un retentissement des atteintes vestibulaires sur les trois étapes du développement, mais les moyennes ne tiennent pas compte des valeurs extrêmes (la médiane est une meilleure mesure de tendance centrale en présence de valeurs extrêmes). La représentation selon l'âge médian met en exergue les données concernant la marche autonome, alors qu'elle ne montre pas de différence de tendance entre les différents groupes pour l'acquisition de la tenue de tête et assis sans aide. Il semblerait qu'une atteinte canalaire horizontale unilatérale n'ait qu'un impact modéré sur la tenue de tête et la tenue assis sans aide, mais retarde l'acquisition de la marche autonome. Les atteintes vestibulaires ont un impact probablement plus important sur l'acquisition de la marche : la tenue de tête et

la tenue assis sans aide sollicitent préférentiellement les muscles posturaux, tandis que la locomotion implique les afférences vestibulaires.

Lorsque nous étudions le développement posturo-moteur en fonction des résultats IRM, nous constatons une différence importante. Chez les enfants avec IRM normale, l'âge moyen d'acquisition de la tenue de tête est de 2,58 mois (1 – 4), se rapprochant un peu plus des normes selon l'échelle de Bayley. En cas d'anomalie, l'âge moyen est de 12,5 mois (5 – 24). La médiane est de 3 mois en cas d'IRM normale, 10,4 mois en cas d'anomalie. Nous observons le même impact sur la tenue assis sans aide, acquise en moyenne à 7,7 mois (5 – 9) si l'IRM est normale et 27 mois (10 – 72) en cas d'anomalie. Seuls 4 enfants avec anomalies IRM tenaient leur tête et assis sans aide, par conséquent ces données sont relatives.

Dans notre série, pour l'analyse de l'acquisition de la tenue de tête et de la position assise, l'atteinte vestibulaire semble corrélée à un retard de développement posturo-moteur, mais les atteintes centrales sont étroitement intriquées avec les atteintes périphériques, ne permettant pas d'affirmer la seule implication vestibulaire. En revanche, l'acquisition de la marche montre clairement un retentissement, certes à pondérer par le faible nombre de données, mais qui pourrait être en relation avec l'atteinte vestibulaire puisque les enfants avec une encéphalopathie n'avaient pas acquis cette étape.

4] Atteintes vestibulaires et atteintes neurologiques

Cette étude a été motivée par le constat suivant : les analyses foëto-pathologiques, réalisées dans le cadre d'interruptions médicales de grossesse en raison d'atteintes cérébrales sévères (objectivées à l'échographie et/ou l'IRM anténatale), montrent d'importantes atteintes histologiques cochléaires et vestibulaires. Une infection active avec une inflammation globale au niveau vestibulaire est décrite par Teissier. Le virus prend pour cible les cellules de support et les cellules sombres, et l'infection s'étend vers le sac endolymphatique, qui régule les échanges ioniques. Des inclusions cytomégaliqes sont aussi décrites dans le nerf acoustique et les voies auditives et vestibulaires centrales (178).

Les trois patients présentant une atteinte vestibulaire bilatérale ont aussi, parallèlement, d'importantes atteintes centrales.

Une patiente avait 10 ans lors du test : le diagnostic de l'infection congénitale a dans son cas été porté de manière rétrospective. Elle est née à 37 semaines d'aménorrhée, elle présentait un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et une hypotonie axiale. La dernière échographie objectivait une hypotonie des cornes occipitales, les explorations de ce RCIU n'ont pas été poussées davantage. Lors du bilan dans sa première année de vie, l'IRM cérébrale retrouvait une anomalie de gyration intéressant le cortex fronto-temporo-pariétal droit, évoquant des micropolygyries, des hypersignaux de la substance blanche et une ventriculomégalie. Le bilan neurologique retrouve une tétraparésie spastique asymétrique : elle présente une encéphalopathie à CMV avec un trouble des fonctions supérieures et de commande ainsi qu'une déficience intellectuelle profonde (niveau moyenne section à 10 ans).

Elle a acquis la tenue de tête à 24 mois, la tenue assis sans aide à 72 mois et ne peut marcher sans aide extérieure. L'audition est normale. Le bilan vestibulaire objective une aréflexie canalaire horizontale droite et une hyporéflexie canalaire horizontale gauche. Pour elle, le retard de développement est expliqué par un défaut de commande centrale chez une patiente présentant une encéphalopathie sévère. L'atteinte vestibulaire vient aggraver le tableau mais n'est pas seule responsable du retard de développement posturo-moteur.

Une patiente avait 11 mois lors du test. Le diagnostic avait été porté lors de la grossesse sur des anomalies échographiques (notamment des calcifications intra-cérébrales), l'IRM à 33 semaines d'aménorrhée objectivait des anomalies de la gyration, une démyélinisation péri-ventriculaire postérieure, une microcéphalie et une ventriculomégalie mineure. A la naissance, elle était symptomatique avec une hyponie et une hypotrophie. L'examen clinique neurologique objectivait une tétraparésie spastique asymétrique, témoignant d'un trouble de la commande neurologique centrale. Elle était suivie dans notre service pour une surdité sévère bilatérale. A 18 mois, elle ne tenait pas sa tête. Le bilan vestibulaire objectivait une aréflexie droite et une hyporéflexie gauche. Cette patiente présente elle aussi une atteinte neurologique grave expliquant à elle seule le retard de développement, aggravée potentiellement par l'atteinte vestibulaire.

Pour une autre patiente de 11 mois, le diagnostic avait été porté à la naissance sur une hépatosplénomégalie et des troubles hématologiques. L'échographie transfontanellaire retrouvait de volumineuses images kystiques au niveau de la tête du noyau caudé gauche, une ventriculomégalie prédominant à gauche avec des images bilatérales en chandelier. Le bilan auditif retrouvait à la naissance des otoémissions acoustiques présentes et 15 jours plus tard des seuils de PEA à 15 dB. A 3 mois, il n'y avait plus de seuil au PEA et l'audiométrie comportementale à 4 mois objectivait des réactions à 100 dB. L'IRM retrouve seulement des hypersignaux de la substance blanche, témoins de lésions de démyélinisation. Ces hypersignaux lorsqu'ils sont isolés, n'ont pas de valeur péjorative démontrée. Dans son cas les plages sont vastes et il y a des atteintes sévères de la substance blanche sous-corticale profonde. Cette enfant a une atteinte neurologique centrale, expliquant le retard de développement : à 9 mois, elle n'a pas de réflexe de posture (parachute) et ne tient pas encore sa tête ; elle a tenu sa tête à 12 mois, et assise sans aide à 13 mois. Le bilan vestibulaire retrouve dans son cas une aréflexie vestibulaire complète bilatérale, venant aggraver le tableau.

Un garçon était âgé de 5 ans lors du bilan. La mère avait eu une séroconversion CMV lors du premier trimestre. Il s'agissait d'une grossesse gémellaire (bi-choriale, bi-amniotique), le jumeau présentait des lésions cérébrales et une ascite, l'IRM cérébrale du patient était normale. Une césarienne avec fœticide sur le jumeau a été induite à 34 semaines d'aménorrhée. Le patient était asymptomatique à la naissance (hypotrophie harmonieuse). L'audition était normale jusqu'à 17 mois. Dans la troisième année, il y a eu une rupture temporaire de suivi et à 35 mois, le bilan auditif objective une cophose gauche. Une IRM à 3 ans retrouve de petites lésions de démyélinisation sous-corticale témoignant d'une embryofœtopathie. A 5 ans, il présente une déficience neuro-intellectuelle légère avec

troubles dys n'expliquant pas le retard de développement posturo-moteur : il a tenu sa tête à 9 mois, tenu assis sans aide à 10 mois, et a acquis la marche autonome à 27 mois. Le bilan vestibulaire a trouvé une aréflexie canalaire horizontale droite et une normoréflexie gauche. La fonction sacculaire est préservée. Dans son cas, il n'y a pas d'encéphalopathie à CMV et le retard de développement posturo-moteur peut être imputé à l'atteinte vestibulaire.

Un garçon de 2,5 ans lors du bilan était issu d'une grossesse gémellaire. La naissance a été induite sur RCIU du patient, son frère était asymptotique. L'IRM anténatale objectivait des hypersignaux de la substance blanche. A la naissance, il présentait une hypotrophie, une thrombopénie et il a fait une pneumopathie à CMV. Une IRM postnatale retrouvait des hypersignaux de la substance blanche, normaux pour l'âge (la prématurité empêchant de conclure). Le suivi auditif était normal. Le suivi neurologique retrouve une légère hypertonie des membres inférieurs, témoignant d'une note pyramidale et un élargissement du polygone de sustentation témoignant d'une atteinte cérébelleuse ou vestibulaire. Il n'a pas de dysmétrie. Il a tenu sa tête à 4 mois, tenu assis sans aide à 12 mois, acquis la marche autonome à 19 mois. Le bilan vestibulaire objective une hyporéflexie canalaire horizontale droite et une normoréflexie canalaire horizontale gauche. Il est difficile chez lui de mesurer la part neurologique et la part vestibulaire dans ce léger retard des acquisitions posturo-motrices.

Les autres enfants n'avaient pas de retard de développement majeur, hormis un patient avec une encéphalopathie, mais une audition et une fonction vestibulaire préservée.

Nous retrouvons une intrication étroite entre les atteintes IRM cérébrales, les atteintes vestibulaires et les atteintes neurologiques, et pour les 3 patients ayant une atteinte vestibulaire bilatérale, la gravité de l'encéphalopathie à CMV explique déjà le retard de développement posturo-moteur.

En pratique clinique, l'IRM cérébrale, et a fortiori l'IRM anténatale, est le seul examen (en complément de l'échographie) permettant au praticien de donner un pronostic sur le développement aux parents. Dans notre étude, les enfants ayant une IRM normale ont un développement psychomoteur normal, un faible risque d'atteinte auditive (un patient sur 12 a une atteinte auditive unilatérale ; 8,3%), et un faible risque d'atteinte vestibulaire (2 patients avaient une hyporéflexie canalaire horizontale unilatérale, soit 16,7%). Dans les 2 cas, il n'y a pas de retentissement sur le développement posturo-moteur. Un simple suivi auditif annuel pourrait suffire pour ces enfants, les atteintes vestibulaires n'ayant pas de retentissement.

Dans la littérature, les anomalies de signal diffuses de la substance blanche sont de pronostic incertain ; isolées, elles n'ont pas de valeur péjorative démontrée (122). Sur les 5 patients de notre série ayant des anomalies IRM, 3 avaient des anomalies de signal de la substance blanche sans autre atteinte. Parmi ces 3 patients, un seul a eu un développement sub-normal (marche autonome à 27 mois, déficience neuro-intellectuelle légère, cophose gauche, aréflexie canalaire horizontale droite). Les 4 autres patients ont des atteintes neurologiques sévères, et deux ont une surdité sévère à profonde bilatérale. Il est probable que

la répartition de ces atteintes joue un rôle sur le pronostic (dans notre série, le patient au développement subnormal a quelques atteintes très focalisées, tandis que les autres ont des atteintes très diffuses, sous-corticales pour l'une).

5] Atteinte vestibulaire centrale ou périphérique ?

Dans notre étude, les patients présentant les déficits vestibulaires les plus profonds ont aussi de graves atteintes neurologiques. D'après les séries d'analyses fœto-pathologiques, ces patients présentent des atteintes histologiques périphériques et sur les voies vestibulaires centrales, évoquant une intrication de phénomènes périphériques et centraux. Teissier, sur 6 fœtus avec signes de gravité à l'échographie et l'IRM anténatale, retrouve des signes d'atteinte de l'oreille interne (cochléaire et vestibulaire) chez tous les fœtus (8). Une étude réalisée sur 20 fœtus avec infection congénitale à CMV documentée n'a pas retrouvé de preuve d'atteinte cérébrale chez seulement 6 fœtus. Parmi les 14 avec atteinte cérébrale, 9 avaient une immunohistochimie positive pour le CMV au niveau de l'oreille interne (tous avaient des atteintes vestibulaires). Aucun des fœtus sans atteinte cérébrale n'avait d'atteinte de l'oreille interne. Chez 3 fœtus, les cellules ciliées de l'utricule étaient positives pour le CMV unilatéralement. Aucun patient n'a d'atteinte sacculaire isolée (un seul a une atteinte sacculaire bilatérale), mais 7 patients ont une infiltration par des lymphocytes T-CD8 au niveau sacculaire (4).

Les tests réalisés ne nous permettent pas de différencier les atteintes périphériques des centrales. Chez l'adulte, il est possible d'évaluer les voies vestibulaires centrales lors de la réalisation d'une vidéonystagmographie. Une augmentation significative de l'indice de fixation oculaire, des troubles saccadiques avec une hypermétrie, une poursuite oculaire lente (baisse des gains), un effondrement des gains aux tests optocinétiques permettent d'orienter vers une atteinte des voies vestibulaires centrales. Ces tests sont souvent difficiles pour les adultes ; les adapter pour les enfants auxquels ils sont destinés est un challenge, en raison de leurs atteintes centrales (72).

En pratique, le diagnostic d'aréflexie vestibulaire, qu'elle soit centrale ou périphérique, conduira à la mise en œuvre des mêmes techniques compensatrices de psychomotricité (renforcement des autres afférences sensorielles, repères de verticalité, travail de coordination œil/main, exercices de graphomotricité...). En cas d'atteinte périphérique, ces exercices seront davantage bénéfiques, en raison de la plasticité cérébrale (75).

6] Modalités du diagnostic et atteintes ORL

Lorsque le diagnostic d'infection congénitale à CMV été posé sur des signes d'appel maternels, il semble que nous pouvons rassurer les parents : aucun enfant de notre étude n'a d'atteinte vestibulo-cochléaire bilatérale, 16,7% ont une atteinte auditive, 25% ont une atteinte vestibulaire. Lorsqu'il s'agit d'un diagnostic sur signes d'appel fœtaux/néonataux, 27,2% présentent une atteinte auditive et 45,4% une atteinte vestibulaire. Tous les enfants

avec atteinte bilatérale vestibulaire et/ou cochléaire ont eu un diagnostic sur signes fœtaux ou néonataux.

Les 3 patients pour lesquels le diagnostic a été posé sur un RCIU isolé et/ou une hypotrophie isolée à la naissance n'ont pas d'atteinte ORL ni neurologique.

Trois patients présentent une atteinte partielle sacculaire unilatérale, et ont une fonction canalaire horizontale normale : 2 ont été diagnostiqués sur une sérologie systématique chez la mère, 1 a été diagnostiqué sur une microcéphalie isolée à la naissance. Aucun n'a d'atteinte auditive ou neurologique.

Ainsi, si l'échographie et l'IRM sont normales et que le diagnostic a été posé sur signe d'appel maternel, nous pouvons rassurer les parents : aucun patient de notre étude n'a d'atteinte neurologique ou ORL bilatérale. Ces résultats concordent avec une revue de la littérature, portant sur 27 études, évaluant la prévalence des atteintes audiolinguistiques chez les enfants ayant une infection congénitale à CMV. La prévalence de l'infection congénitale à CMV y est évaluée à 0,58%, et parmi ces nouveaux-nés, 12,6% vont développer une surdité. Un sur trois chez les symptomatiques, un sur dix chez les asymptomatiques. Chez les enfants symptomatiques à la naissance, la majorité a une surdité bilatérale, chez les enfants asymptomatiques, une perte unilatérale prédomine (169).

En l'absence d'expression clinique du CMV à la naissance, un suivi auditif annuel seul pourrait être suffisant. Des cohortes de plus grande envergure ont montré que la survenue de séquelles neurologiques est relativement précoce ; un enfant asymptomatique à douze mois a peu de risque de séquelles neurologiques ultérieures (104,132).

7] Davantage d'atteintes vestibulaires que d'atteintes auditives ?

Notre série ainsi que celle de Zagólski objective une prévalence des atteintes vestibulaires (30%) supérieure à celle de la surdité (10 à 15% en moyenne, selon les études). Les autres études ont été réalisées sur des populations avec atteinte auditive et retrouvent en moyenne 80% d'atteintes vestibulaires.

Les études fœto-pathologiques ont été réalisées la plupart dans un contexte d'interruption médicale de grossesse pour atteintes cérébrales/d'organes graves. Il n'a pas été décrit d'atteinte de l'oreille interne sans atteinte cérébrale et toutes les atteintes vestibulaires étaient couplées à des atteintes auditives.

Les atteintes auditives liées au CMV sont décrites comme évolutives, au gré de réactivations virales, ce que nous constatons dans notre cohorte. Elles sont dépistées, grâce à un suivi clinique régulier, pour organiser une prise en charge adaptée en raison de leur retentissement potentiel sur l'acquisition du langage et l'intégration scolaire.

Ainsi, une réactivation virale labyrinthique avec une perte partielle de la fonction vestibulaire (auparavant intègre) pourra passer inaperçue : l'entourage évoquera un épisode infectieux digestif en cas de symptomatologie de névrite vestibulaire (vertiges et vomissement) et l'enfant compensera très vite en renforçant les autres afférences sensorielles.

Une fois les principales étapes du développement posturo-moteur acquises, de tels épisodes répétés passeraient inaperçus.

Pour 14 enfants dans l'étude de Bernard, les examens ont été répétés : dans un cas sur deux, les atteintes vestibulaires se sont aggravées, suggérant une évolutivité similaire des atteintes vestibulaires (174).

Ainsi, chez les enfants avec une atteinte cochléaire et/ou vestibulaire partielle, en l'absence d'anomalie neurologique, il est probable que les lésions histologiques soient très focalisées, et de fréquence supérieure dans le labyrinthe. Une autre hypothèse est qu'une lésion très focalisée cochléaire ne sera pas objectivée à l'audiométrie et aura un retentissement nul ; une lésion focalisée labyrinthique sera objectivée aux examens paracliniques et n'aura aucun retentissement clinique.

Un biais de réalisation et d'interprétation des examens paracliniques vestibulaires peut aussi augmenter la prévalence, notamment en présence d'une otite séro-muqueuse, lors du contage des secousses nystagmiques aux lunettes de Frenzel, une mauvaise orientation du stimulateur lors de l'irrigation du conduit auditif externe ou un défaut de contraction du muscle sterno-cléïdo-mastoïdien aux PEMVc.

Il serait intéressant de reproduire les bilans vestibulaires afin de mesurer l'évolutivité de la fonction vestibulaire, et de la corréler à l'audition. Bernard ne retrouve pas de corrélation entre les atteintes auditives et les atteintes vestibulaires dans son étude. Dans notre série, nous avons trop peu de patients avec atteinte auditive pour faire une étude de corrélation. Il est intéressant de souligner qu'un patient présentait une cophose gauche et une aréflexie canalaire horizontale droite, avec une fonction sacculaire préservée. Ce cas suggère la disparité des atteintes de l'oreille interne et leur évolution indépendante. Grâce au suivi auditif, nous savons que cette cophose s'est installée dans la troisième année ; nous n'avons pas de profil évolutif vestibulaire. Cet enfant a tenu sa tête à 9 mois et ne présente pas d'encéphalopathie à CMV. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'atteinte vestibulaire était présente dès la première année de vie. Un diagnostic plus précoce aurait pu permettre de mettre en place des stratégies de rééducation en psychomotricité complémentaires.

PERSPECTIVES

Nous avons adapté les examens paracliniques vestibulaires aux populations pédiatriques ; ils viennent ainsi compléter l'examen clinique, et en une heure nous obtenons une évaluation précise de la fonction vestibulaire de l'enfant. Chez les nourrissons, le VHIT Ulmer (Synapsys[®]) nous a fourni une estimation fiable du gain du réflexe vestibulo-oculaire, corrélée aux résultats de l'épreuve calorique. Ce type de VHIT est très bien toléré : il n'y a pas de nécessité de maintenir un masque sur l'enfant, à la différence des autres systèmes commercialisés. A ce jour, aucune étude à notre connaissance n'a été publiée concernant la faisabilité de cet examen chez l'enfant de moins de 3 ans. Le développement de ce test pourrait permettre d'en faire un examen de dépistage des atteintes vestibulaires périphériques lors de la première consultation pour vertige ou retard de développement posturo-moteur. En cas d'examen clinique vestibulaire et ORL normal et en l'absence d'antécédent familial, un VHIT normal permettrait d'éviter pour l'enfant une épreuve calorique.

Notre étude montre le retentissement des atteintes vestibulaires sur le développement posturo-moteur des enfants, laissant supposer d'autres conséquences d'après les données de la littérature (difficultés d'acquisition de la lecture, interaction avec l'environnement...); nous constatons aussi que l'impact de l'infection congénitale à CMV sur la fonction vestibulaire est très variable. Ainsi les enfants asymptomatiques n'ont que des atteintes partielles vestibulaires, unilatérales, sans retentissement sur le développement posturo-moteur. En cas d'expression clinique du CMV congénital, les atteintes vestibulaires sont plus importantes et semblent avoir un retentissement clinique même en l'absence d'encéphalopathie à CMV.

En pratique clinique, un bilan vestibulaire devrait être réalisé chez tous les enfants symptomatiques à la naissance (à l'exception d'une hypotrophie isolée) ou le devenant (apparition d'une surdité, retard de développement posturo-moteur...), idéalement à partir de l'âge de 6 mois et hors contexte d'otite séro-muqueuse en phase aiguë. Il serait intéressant de renforcer notre coopération avec les psychomotriciens et les neuropédiatres, les résultats de ce bilan permettant d'optimiser la prise en charge de l'enfant.

Les atteintes vestibulaires semblent, au même titre que la surdité, évolutives. Le recul est insuffisant pour affirmer la nécessité d'un suivi vestibulaire chez les enfants symptomatiques pour le CMV, une étude de plus grande envergure est nécessaire. De même, un rythme idéal de suivi reste à déterminer; en cas d'aggravation auditive, un nouveau bilan vestibulaire semble indispensable à la prise en charge ORL.

Notre étude souligne l'étroite intrication entre les atteintes vestibulaires et neurologiques; les atteintes bilatérales sont constatées chez les enfants suivis pour une encéphalopathie à CMV, qui à elle seule explique le retard de développement. Cette notion permet de relativiser les résultats publiés par certaines équipes, qui analysent le retentissement sur le développement posturo-moteur des atteintes vestibulaires liées au CMV sans décrire les atteintes cérébrales associées.

Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour évaluer plus précisément la prévalence des atteintes vestibulaires, incluant notamment davantage de sujets asymptomatiques. Un bilan vestibulaire à 6 mois et à 6 ans (âge à partir duquel l'enfant se plaindra spontanément, par analogie avec le suivi audiométrique), en l'absence d'expression clinique du CMV dans l'intervalle, permettrait de mesurer l'évolution des atteintes vestibulaires et/ou corriger une évaluation initiale trop pessimiste de leur prévalence (biais de réalisation?).

CONCLUSION

L'absence complète ou partielle d'informations vestibulaires retentit sur le développement des enfants, avec des conséquences sur le développement posturo-moteur, la stabilisation du regard, le maintien de l'équilibre et la locomotion.

Il s'agit de la première étude évaluant la prévalence des atteintes vestibulaires et leur retentissement chez des enfants sans expression clinique du cytomégalo virus au moment de l'examen. Nos résultats indiquent que les enfants suivis pour un CMV congénital présentent des atteintes vestibulaires, de prévalence supérieure à celle des atteintes auditives ; ces atteintes sont plus graves chez les enfants symptomatiques à la naissance ou le devenant. Chez eux, la pathologie vestibulaire est corrélée à un retard de développement posturo-moteur, dans un contexte d'atteintes neurologiques conjointes. Chez les enfants asymptomatiques pour le CMV et en cas de dépistage sur signes d'appel maternels, les atteintes vestibulaires sont moins fréquentes, unilatérales, et ne semblent pas avoir de retentissement sur le développement posturo-moteur.

Afin d'optimiser la prise en charge de ces patients, un bilan vestibulaire devrait être réalisé chez tous les enfants avec expression clinique du CMV congénital, entre 6 mois et 1 an, à distance d'un épisode otitique. Un diagnostic d'atteinte vestibulaire permettra d'orienter la prise en charge en psychomotricité (renforcement des entrées somatosensorielles et visuelles, exercices visuo-vestibulaires...) et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Professeur Bernard FRAYSSE
SERVICE ORL
CHU Toulouse
Hôpital Pierre Paul Riquier
TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan

J.P. VINEL

Bibliographie

1. Van Den Abbeele T. Embryologie de l'oreille interne. EMC- Oto-Rhino-Laryngologie 2014. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés; 2007. p. 1-12.
2. Catala M. Embryologie de l'oreille interne. EMC- Oto-Rhino-Laryngologie 2014. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés; 2014. p. 1-10.
3. Sakka L, Vitte E. Anatomie et physiologie du système vestibulaire: Revue de la littérature. Morphologie. 2004;88(282):117-26.
4. Gabrielli L, Bonasoni MP, Santini D, Piccirilli G, Chiereghin A, Guerra B, et al. Human fetal inner ear involvement in congenital cytomegalovirus infection. Acta Neuropathol Commun. 2013;1(1):63.
5. Pujol R, INSERM, Université de Montpellier. Voyage au centre de l'audition - Spécialités | Cochlea. Voyage au centre de l'audition. Disponible sur: <http://www.cochlea.eu/>
6. Bonfils P-J, Chevallier J-M. Anatomie: ORL. Flammarion médecine-sciences; 2005.
7. Zdebik AA, Wangemann P, Jentsch TJ. Potassium Ion Movement in the Inner Ear: Insights from Genetic Disease and Mouse Models. Physiology. 1 oct 2009;24(5):307-16.
8. Crozat-Teissier N. Modélisation et caractérisation de l'atteinte cochléaire et cérébrale lors de l'infection materno-foetale à CMV. UNIVERSITE DE PARIS; 2012. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2012PA05T019/abes>
9. Nouvian R. Physiologie de l'audition. EMC- Oto-Rhino-Laryngologie 2014. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés; 2006. p. 1-15.
10. Pujol R. Audition. Cours module neurosciences présenté à Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2005. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-integres/MI3_neuro/sensorialite/audition/cours/cours_impression/audition.pdf
11. Promenade en équilibre - © Jacqueline RAYMOND – 2007. Disponible sur: <http://www.neuroreille.com/levestibule/index.htm>
12. Gentine A. Naissance, vie et mort du vestibule. Amplifon; 2009.
13. Cullen K. Home Page | Vestibular Gaze Control Lab - McGill University. Disponible sur: <http://www.mcgill.ca/vestibular-gazecontrol-lab/>
14. Lévêque M. Physiologie vestibulaire : bases anatomiques, cellulaires, immunohistochimiques et électrophysiologiques. EMC- Oto-Rhino-Laryngologie 2009. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés; 2009. p. 1-15.
15. Sauvage J-P. Vertiges: manuel de diagnostic et de réhabilitation. Elsevier Masson; 2014.
16. Cochen de Cock V. Physiologie de l'équilibration. Disponible sur: http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/UE_systeme_neurosensoriel/Ressources_locales/Physiologie_equi_libre.pdf
17. Magnus R. Croonian Lecture: Animal Posture. Proc R Soc Lond Ser B Contain Pap Biol Character. 1 août 1925;98(690):339-53.
18. McDonald D. How does a cat fall on its feet. New Sci. 1960;7(189):1647-9.
19. Charpiot A, Tringali S, Ionescu E, Vital-Durand F, Ferber-Viart C. Vestibulo-ocular reflex and balance maturation in healthy children aged from six to twelve years. Audiol Neurootol. 2009;15(4):203-10.
20. Vasseur R. Importance des aspects biomécaniques et des points d'appui posturaux dans la genèse de l'axe corporel. Enfance. 2000;53(3):221-33.
21. Hines Woollacott M, Shumway-Cook A. Changes in posture control across the life span - a systems approach. Phys Ther. 1990;(70):799-807.
22. Haywood K, Getchell N. Life Span Motor Development 6th Edition. Human kinetics; 2014.
23. Mazet P, Housel D. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Ed Maloine. 1993;
24. Lasserre E. Les déficiences vestibulaires congénitales. Centre de ressources Robert Laplane; 2009. Disponible sur: http://centreressourceslaplane.org/soucesdocu/deficience_vestibulaire13.pdf

25. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(8):4398-403.
26. Woollett K, Maguire EA. Acquiring « the Knowledge » of London's layout drives structural brain changes. *Curr Biol.* 2011;21(24):2109-14.
27. Brandt T. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain.* 29 sept 2005;128(11):2732-41.
28. Hübner K, Hamilton DA, Kalla R, Stephan T, Glasauer S, Ma J, et al. Spatial memory and hippocampal volume in humans with unilateral vestibular deafferentation. *Hippocampus.* 2007;17(6):471-85.
29. Bächtold D, Baumann T, Sandor PS, Kritos M, Regard M, Brugger P. Spatial- and verbal-memory improvement by cold-water caloric stimulation in healthy subjects. *Exp Brain Res.* 1 janv 2001;136(1):128-32.
30. Wilkinson D, Nicholls S, Pattenden C, Kilduff P, Milberg W. Galvanic vestibular stimulation speeds visual memory recall. *Exp Brain Res.* 2008;189(2):243-8.
31. Albaret JM, Aubert E. Etalonnage 15-19 ans du test de rotation mentale de Vandenberg. *Evol Psychomot.* 1996;206-9.
32. Wraga M, Shephard JM, Church JA, Inati S, Kosslyn SM. Imagined rotations of self versus objects: an fMRI study. *Neuropsychologia.* janv 2005;43(9):1351-61.
33. Zu Eulenburg P, Müller-Forell W, Dieterich M. On the recall of vestibular sensations. *Brain Struct Funct.* janv 2013;218(1):255-67.
34. Gaunet F, Berthoz A. Mental rotation for spatial environment recognition. *Cogn Brain Res.* 2000;9(1):91-102.
35. Lenggenhager B, Lopez C, Blanke O. Influence of galvanic vestibular stimulation on egocentric and object-based mental transformations. *Exp Brain Res.* 16 nov 2007;184(2):211-21.
36. Dilda V, MacDougall HG, Curthoys IS, Moore ST. Effects of Galvanic vestibular stimulation on cognitive function. *Exp Brain Res.* janv 2012;216(2):275-85.
37. Grabherr L, Cuffel C, Guyot J-P, Mast FW. Mental transformation abilities in patients with unilateral and bilateral vestibular loss. *Exp Brain Res.* mars 2011;209(2):205-14.
38. Hanes DA, McCollum G. Cognitive-vestibular interactions: a review of patient difficulties and possible mechanisms. *J Vestib Res.* 2006;16:75-91.
39. Loetscher T, Schwarz U, Schubiger M, Brugger P. Head turns bias the brain's internal random generator. *Curr Biol.* 2008;18(2):R60-2.
40. Ulrich R, Maienborn C. Left-right coding of past and future in language: The mental timeline during sentence processing. *Cognition.* nov 2010;117(2):126-38.
41. Ulrich R, Eikmeier V, de la Vega I, Ruiz Fernández S, Alex-Ruf S, Maienborn C. With the past behind and the future ahead: Back-to-front representation of past and future sentences. *Mem Cognit.* avr 2012;40(3):483-95.
42. Hartmann M, Mast FW. Moving along the mental time line influences the processing of future related words. *Conscious Cogn.* sept 2012;21(3):1558-62.
43. Mast FW, Preuss N, Hartmann M, Grabherr L. Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture. *Front Integr Neurosci.* 27 mai 2014 ;8.
44. Risey J, Briner W. Dyscalculia in patients with vertigo. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 1990;
45. Bottini G, Karnath H-O, Vallar G, Sterzi R, Frith CD, Frackowiak RS, et al. Cerebral representations for egocentric space Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain.* 2001;124(6):1182-96.
46. Rode G, Vallar G, Jacquin-Courtois S, Revol P, Farné A, Rossetti Y. Manipulations sensorielles et troubles de représentation du corps. *Rev Neuropsychol.* 2010;2(3):235-43.
47. Yen Pik Sang F. Depersonalisation/derealisation symptoms in vestibular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juin 2006;77(6):760-6.

48. Smith PF, Darlington CL. Personality changes in patients with vestibular dysfunction. *Front Hum Neurosci* . 2013 ;7.
49. Guidetti G, Monzani D, Trebbi M, Rovatti V. Impaired navigation skills in patients with psychological distress and chronic peripheral vestibular hypofunction without vertigo. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2008;28(1):21.
50. Godemann F, Linden M, Neu P, Heipp E, Dörr P. A prospective study on the course of anxiety after vestibular neuronitis. *J Psychosom Res*. mars 2004;56(3):351-4.
51. Yardley L, Britton J, Lear S, Bird J, Luxon LM. Relationship between balance system function and agoraphobic avoidance. *Behav Res Ther*. 1995;33(4):435-9.
52. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev*. juin 2011;67(1-2):119-46.
53. Gurvich C, Maller JJ, Lithgow B, Haghgooe S, Kulkarni J. Vestibular insights into cognition and psychiatry. *Brain Res*. nov 2013;1537:244-59.
54. Wiener-Vacher SR, Hamilton DA, Wiener SI. Vestibular activity and cognitive development in children: perspectives. *Front Integr Neurosci* . 2013;7.
55. Braswell J, Rine RM. Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(11):1957-65.
56. Lacour M, Barthelemy J, Borel L, Magnan J, Xerri C, Chays A, et al. Sensory strategies in human postural control before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res*. 1997;115(2):300-10.
57. Rine RM, Spielholz NI, Buchman C. Postural control in children with sensorineural hearing loss and vestibular hypofunction: deficits in sensory system effectiveness and vestibulospinal function. *Control Posture Gait*. 2001;40-5.
58. Cushing SL, Chia R, James AL, Papsin BC, Gordon KA. A test of static and dynamic balance function in children with cochlear implants: the vestibular olympics. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 2008;134(1):34-8.
59. Cushing SL, Papsin BC, Rutka JA, James AL, Gordon KA. Evidence of Vestibular and Balance Dysfunction in Children With Profound Sensorineural Hearing Loss Using Cochlear Implants: The Laryngoscope. oct 2008;118(10):1814-23.
60. Wiener-Vacher S, Ledebt A, Bril B. Changes in otolith VOR to off vertical axis rotation in infants learning to walk. *Ann N Y Acad Sci*. 1996;781(1):709-12.
61. Wiener-Vacher SR, Toupet F, Narcy P. Canal and otolith vestibulo-ocular reflexes to vertical and off vertical axis rotations in children learning to walk. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1996;116(5):657-65.
62. De Kegel A, Maes L, Van Waelvelde H, Dhooge I. The influence of a vestibular dysfunction on the motor development of deaf and hard of hearing children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. mai 2011;75:64.
63. Crowe TK, Horak FB. Motor proficiency associated with vestibular deficits in children with hearing impairments. *Phys Ther*. 1988;68(10):1493-9.
64. Rine RM, Cornwall G, CAN K, LoCASCIO C, O'HARE T, Robinson E, et al. Evidence of progressive delay of motor development in children with sensorineural hearing loss and concurrent vestibular dysfunction. *Percept Mot Skills*. 2000;90(3c):1101-12.
65. Kaga K, Suzuki J-I, Marsh RR, Tanaka Y. Influence of labyrinthine hypoactivity on gross motor development of infants. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;374(1):412-20.
66. Wiener-Vacher SR, Amanou L, Denise P, Narcy P, Manach Y. Vestibular function in children with the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1999;125(3):342-7.
67. Inoue A, Iwasaki S, Ushio M, Chihara Y, Fujimoto C, Egami N, et al. Effect of Vestibular Dysfunction on the Development of Gross Motor Function in Children with Profound Hearing Loss. *Audiol Neurotol*. 2013;18(3):143-51.
68. Franco ES, Panhoca I. Vestibular function in children underperforming at school. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(6):815-25.

69. Wiener-Vacher SR, Obeid R, Abou-Elew M. Vestibular impairment after bacterial meningitis delays infant posturo-motor development. *J Pediatr.* 2012;161(2):246-51. e1.
70. Beritoff JS, Liberson WT, Liberson WT. Neural mechanisms of higher vertebrate behavior. Little Brown; 1965.
71. Wiener-Vacher S, Lecervoier S. Troubles de l'équilibre chez l'enfant. ACFOS; 2012. Disponible sur: http://www.acfos.org/publication/autresp/troublesequilibre_juin2012.pdf
72. Rine RM, Wiener-Vacher S. Evaluation and treatment of vestibular dysfunction in children. *NeuroRehabilitation.* 2013;32(3):507-18.
73. Rine RM, Braswell J, Fisher D, Joyce K, Kalar K, Shaffer M. Improvement of motor development and postural control following intervention in children with sensorineural hearing loss and vestibular impairment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* sept 2004;68(9):1141-8.
74. Braswell J, Rine RM. Preliminary evidence of improved gaze stability following exercise in two children with vestibular hypofunction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* nov 2006;70(11):1967-73.
75. Lecervoier S. Rééducation vestibulaire chez l'enfant sourd - apports de la psychomotricité - . 2009. Disponible sur: <http://s3.e-monsite.com/2011/01/30/88575031reeducation-vestibulaire-chez-l-enfant-sourd-pdf.pdf>
76. Fernandes R, Hariprasad S, Kumar VK. Physical therapy management for balance deficits in children with hearing impairments: A systematic review: Balance rehabilitation in deafness. *J Paediatr Child Health.* août 2015;51(8):753-8.
77. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol (Berl).* juin 2008;197(2):65-73.
78. Rauwel B. Activation du récepteur nucléaire PPAR-gamma par le cytomégalo-virus humain: implication dans la réplication virale et la perturbation de la migration placentaire. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2010. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/798/>
79. Cotin S. Cytomégalo-virus humain, mutations de résistances, et nouveaux antiviraux. Université de Limoges : Faculté de médecine ; 2011.
80. ICTV Virus Taxonomy 2013. International Committee on Taxonomy of Viruses. Disponible sur: <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>
81. CMIT. Généralités sur les infections à Herpès Virus. In: E PILLY. Vivactis Plus Ed. 2006. p. 444-5.
82. Benard M-CM. Conséquences de l'infection à cytomégalo-virus sur le placenta humain. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2014. Disponible sur: <http://thesesups.ups-tlse.fr/2355/>
83. Streblow DN, Varnum SM, Smith RD, Nelson JA. A proteomics analysis of human cytomegalovirus particles. *Cytomegaloviruses Mol Biol Immunol Caister Acad Press Wymondham Norfolk U K.* 2006;91-110.
84. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(12):725-38.
85. Reddehase MJ. The immunogenicity of human and murine cytomegaloviruses. *Curr Opin Immunol.* 2000;12(4):390-6.
86. Meier JL. Reactivation of the Human Cytomegalovirus Major Immediate-Early Regulatory Region and Viral Replication in Embryonal NTera2 Cells: Role of Trichostatin A, Retinoic Acid, and Deletion of the 21-Base-Pair Repeats and Modulator. *J Virol.* 15 févr 2001;75(4):1581-93.
87. Reynolds D, Stagno S. Maternal cytomegalovirus Excretion and perinatal infection. *N Engl J Med.* 1973;289:1-5.
88. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(2):147-52.
89. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier A-G, Parent Du Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital: Epidemiology of CMV infection. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mai 2009;116(6):818-23.

90. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The « Silent » Global Burden of Congenital Cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 2013;26(1):86-102.
91. CMIT. Infections à cytomégaloVirus. In: E PILLY. Vivactis Plus Ed. 2006. p. 457-9.
92. Stagno S, Cloud G, Pass RF, Britt WJ, Alford CA. Factors associated with primary cytomegalovirus infection during pregnancy. *J Med Virol.* 1984;13(4):347-53.
93. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* juill 2007;17(4):253-76.
94. Leruez-Ville M. Protocole CYMEPEDIA. 2013.
95. Panissard C. Analyse descriptive de séroconversions cytomégaloVirus au cours de la grossesse. Université Toulouse III - Paul Sabatier, Ecole de sages-femmes; 2014.
96. Grangeot-Keros L, Simon B, Audibert F, Vial M. Should we routinely screen for cytomegalovirus antibody during pregnancy? *Intervirol.* 1997;41(4-5):158-62.
97. Gouarin S, Palmer P, Cointe D, Rogez S, Vabret A, Rozenberg F, et al. Congenital HCMV infection: a collaborative and comparative study of virus detection in amniotic fluid by culture and by PCR. *J Clin Virol.* 2001;21(1):47-55.
98. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics.* 1999;104(1):55-60.
99. Avettand-Fenoel V, Magny J-F, Ville Y, Leruez-Ville M. [Virological tools for the diagnosis, the prognosis and the surveillance of congenital cytomegalovirus infections]. *Arch Pédiatrie.* févr 2013;20(2):204-8.
100. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre-and periconceptual primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(2):166-72.
101. Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson S-A, Harris S, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection: on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. *Scand J Infect Dis.* 1983;15(2):129-38.
102. Yow MD, Williamson DW, Leeds LJ, Thompson P, Woodward RM, Walms BF, et al. Epidemiologic characteristics of cytomegalovirus infection in mothers and their infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(5):1189-95.
103. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006;35(2):216-20.
104. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson S-A, Tookey PA, Peckham CS. Long-term Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 1 mai 2013;56(9):1232-9.
105. Avettand-Fenoël V, Marlin S, Vauloup-Fellous C, Loundon N, François M, Couloigner V, et al., others. Congenital cytomegalovirus is the second most frequent cause of bilateral hearing loss in young French children. *J Pediatr.* 2013;162(3):593-9.
106. Williams EJ, Gray J, Luck S, Atkinson C, Embleton ND, Kadambari S, et al. First estimates of the potential cost and cost saving of protecting childhood hearing from damage caused by congenital CMV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 29 juin 2015;
107. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health.* 2005;5(1):70.
108. CMV Vaccine Program | VBI Vaccines Inc. Disponible sur: <http://www.vbivaccines.com/cmV/>
109. Nigro G. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* juin 2003;110(6):572-7.
110. Griffith BP, McCormick SR, Fong CK, Lavalley JT, Lucia HL, Goff E. The placenta as a site of cytomegalovirus infection in guinea pigs. *J Virol.* 1985;55(2):402-9.
111. Lanari M, Capretti MG, Lazzarotto T, Gabrielli L, Rizzollo S, Mostert M, et al. Neuroimaging in CMV congenital infected neonates: how and when. *Early Hum Dev.* 2012;88:S3-5.

112. Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, et al. Human Cytomegalovirus Infection Is Detected Frequently in Stillbirths and Is Associated With Fetal Thrombotic Vasculopathy. *J Infect Dis*. 1 juin 2011;203(11):1526-33.
113. Syridou G, Spanakis N, Konstantinidou A, Piperaki E-T, Kafetzis D, Patsouris E, et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: Association with pathological findings. *J Med Virol*. oct 2008;80(10):1776-82.
114. Benoist G, Salomon L, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2008;115(7):823-9.
115. Pereira L, Maidji E, McDonagh S, Tabata T. Insights into viral transmission at the uterine-placental interface. *Trends Microbiol*. avr 2005;13(4):164-74.
116. Vauloup-Fellous, Grangeot-Keros. Cytomégalovirus et grossesse. *Virologie*. juin 2009;13(3):145-58.
117. Aspects échographiques des infections foetales. Disponible sur: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-gyneco-obst/cycle3/poly/1700fra.asp>
118. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of Pediatric Central Nervous System Cytomegalovirus Infection¹. *RadioGraphics*. nov 2010;30(7):1779-96.
119. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. avr 2008;198(4):380.e1-380.e7.
120. Picone O, Teissier N, Cordier AG, Vauloup-Fellous C, Adle-Biassette H, Martinovic J, et al. Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection: Detailed in utero ultrasound description of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. juin 2014;34(6):518-24.
121. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn*. août 2008;28(8):753-8.
122. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, et al. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn*. avr 2011;31(4):360-6.
123. Nassar MN, Elmaleh M, Cohen A, Van Den Abbeele T, Wiener-Vacher SR, Teissier N. Vestibular Calcification in a Case of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2015
124. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. sept 2007;17(5):355-63.
125. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 1983;7(1):31-42.
126. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11(2):93-8.
127. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Problèmes posés par le dépistage systématique du cytomégalovirus chez la femme enceinte. In: *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*. 2002. p. 111-35. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2002_GO_111_subtil.pdf
128. Benoist G, Jacquemard F, Leruez-Ville M, Ville Y. Infection congénitale à Cytomégalovirus (CMV). *Gynécologie Obstétrique Fertil*. mars 2008;36(3):248-60.
129. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr*. 2006;148(3):332-6.
130. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997;130(4):624-30.

131. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* mars 2001;138(3):325-31.
132. Ivarsson S-A, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics.* 1997;99(6):800-3.
133. Dunin-Wasowicz D, Kasprzyk-Obara J, Jóźwiak S. Successful antiepileptic drug withdrawal in infants with epilepsy and cytomegalovirus neuroinfection: Longitudinal study: AED Withdrawal in HCMV Neuroinfection. *Epilepsia.* 22 déc 2009;51(7):1212-8.
134. Baumal CR, Levin AV, Kavalec CC, Petric M, Khan H, Read SE. Screening for cytomegalovirus retinitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(11):1186-92.
135. Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc.* 1996;67(5):273-8.
136. Boppana S, Amos C, Britt W, Stagno S, Alford C, Pass R. Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13(12):1139-42.
137. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* avr 2000;4(2):110-6.
138. Salamon PR. Recommandations de l'Anaes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2005;34(2):170-4.
139. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21(5):362-77.
140. Bodéus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn.* 1999;19(4):314-7.
141. Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus Blood Viral Load and Hearing Loss in Young Children With Congenital Infection: *Pediatr Infect Dis J.* juill 2009;28(7):588-92.
142. Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, et al. Prospective Identification of Congenital Cytomegalovirus Infection in Newborns Using Real-Time Polymerase Chain Reaction Assays in Dried Blood Spots. *Clin Infect Dis.* 1 mars 2011;52(5):575-81.
143. Carrara J, N'Diaye D, Azria E, Launay O, Rozenberg F, Yazpandanah Y, et al. Management of Cytomegalovirus Seroconversion during Pregnancy in France. *Fetal Diagn Ther.* mai 2015
144. CMIT. Anti-CMV. In: E PILLY. *Vivactis Plus* Ed. 2006. p. 113-6.
145. Monographie ganciclovir. eVIDAL. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.docadis.upstlse.fr/showProduct.html?productId=4695>
146. Monographie valganciclovir. eVIDAL. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.docadis.upstlse.fr/showProduct.html?productId=19934>
147. Monographie foscarnet. eVIDAL. Disponible sur: <https://www-evidal-fr.docadis.upstlse.fr/showProduct.html?productId=7129>
148. Kimberlin DW, Lin C-Y, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* juill 2003;143(1):16-25.
149. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol.* déc 2009;46:S22-6.
150. Lackner A, Acham A, Alborn T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol.* avr 2009;123(04):391.
151. Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1061-7.

152. Jansen CFM, Toet MC, Rademaker C, Ververs TF, Gerards LJ, Loon AM van. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med*. 2005;33(4):364-6.
153. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015;372(10):933-43.
154. Yildiz S, Parodi M, Laccourreye L, Magny J, Garabédian E, Loundon N. Efficacité du traitement par valganciclovir (Rovalcyte®) dans l'atteinte auditive lors de l'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV). Étude préliminaire. *Ann Fr Oto-Rhino-Laryngol Pathol Cervico-Faciale*. 2014;131(4):A17-8.
155. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit?: Newborn CMV screening evidence of benefits. *Rev Med Virol*. sept 2014;24(5):291-307.
156. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J-M, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 6 juill 2007;114(9):1113-21.
157. Roxby AC, Atkinson C, Ásbjörnsdóttir K, Farquhar C, Kiarie JN, Drake AL, et al. Maternal Valacyclovir and Infant Cytomegalovirus Acquisition: A Randomized Controlled Trial among HIV-Infected Women. Doherty TM, éditeur. *PLoS ONE*. 4 févr 2014;9(2):e87855.
158. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review: Prevention and treatment of congenital CMV. *Rev Med Virol*. nov 2014;24(6):420-33.
159. Visentin S, Manara R, Milanese L, Da Roit A, Forner G, Salviato E, et al. Early Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Maternal Hyperimmunoglobulin Therapy Improves Outcomes Among Infants at 1 Year of Age. *Clin Infect Dis*. 15 août 2012;55(4):497-503.
160. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang M-L, et al. Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med*. 19 mars 2009;360(12):1191-9.
161. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier A-G, Parent-du-Châtelet I, Senat M-V, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy?: Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol*. 2009;46:S49-53.
162. Medearis Jr DN. Observations concerning human Cytomegalovirus infection and disease. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1964;114:181-211.
163. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening—a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2151-64.
164. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-Year Prospective Study of Sensorineural Hearing Loss in Children with Congenital Cytomegalovirus Infection. *J Pediatr*. juill 2008;153(1):84-8.
165. Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol*. 2000;11(5):283-90.
166. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002;110(4):762-7.
167. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: Association between Virus Burden in Infancy and Hearing Loss. *J Pediatr*. juin 2005;146(6):817-23.
168. Amir J, Schwarz M, Levy I, Haimi-Cohen Y, Pardo J. Is lenticulostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? *Arch Dis Child*. 1 sept 2011;96(9):846-50.
169. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014;134(5):972-82.
170. Pappas DG. Hearing impairments and vestibular abnormalities among children with subclinical cytomegalovirus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92(6):552-7.

171. Strauss M. A clinical pathologic study of hearing loss in congenital cytomegalovirus infection. *The Laryngoscope*. 95(8):951-62.
172. Loundon N, Busquet D, Gaillard D, Prang I, Garabédian E-N. Implantation pédiatrique et foetopathie à CMV. *Rééduc Orthophonique*. 2006;44(228):61-72.
173. Zagólski O. Vestibular-evoked myogenic potentials and caloric stimulation in infants with congenital cytomegalovirus infection. *J Laryngol Otol*. juin 2008;122(06).
174. Bernard S, Wiener-Vacher S., Van Den Abbeele T., Teissier N., Disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2015, 136.
175. Karltorp E, Löfkvist U, Lewensohn-Fuchs I, Lindström K, Eriksson Westblad M, Teär Fahnehjelm K, et al. Impaired balance and neurodevelopmental disabilities among children with congenital cytomegalovirus infection. *Acta Paediatr*. nov 2014;103(11):1165-73.
176. Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, Morishita Y, Sato E, Hattori T, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *J Med Virol*. 2003;69(1):72-5.
177. Rarey KE, Davis LE. Temporal bone histopathology 14 years after cytomegalic inclusion disease: a case study. *The Laryngoscope*. 1993;103(8):904-9.
178. Teissier N, Delezoide A-L, Mas A-E, Khung-Savatovsky S, Bessières B, Nardelli J, et al. Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta Neuropathol (Berl)*. déc 2011;122(6):763-74.
179. Teissier N, Fallet-Bianco C, Delezoide A-L, Laquerrière A, Marcorelles P, Khung-Savatovsky S, et al., others. Cytomegalovirus-induced brain malformations in fetuses. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(2):143-58.
180. Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One*. 2012;7(3):e33365.
181. Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, et al. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm*. 2013;120(1):121-30.
182. Milewska-Bobula B, Zebrowska J, Olszaniecka M, Pijanowska S, Radziszewska-Konopka M, Lipka B. Evaluation of intellectual development of children following congenital, mildly symptomatic cytomegalovirus (CMV) infection. A prospective study. *Med Wieku Rozwoj*. 2009;14(4):370-3.
183. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. The Video Head Impulse Test (vHIT) Detects Vertical Semicircular Canal Dysfunction. *Thurtell M, éditeur. PLoS ONE*. 22 avr 2013;8(4):e61488.
184. Hamilton SS, Zhou G, Brodsky JR. Video head impulse testing (VHIT) in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. mai 2015
185. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009;73(14):1134-41.
186. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):190-7.
187. Young Y-H. Assessment of functional development of the otolithic system in growing children: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. avr 2015;79(4):435-42.
188. Kelsch TA, Schaefer LA, Esquivel CR. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Young Children: Test Parameters and Normative Data: *The Laryngoscope*. juin 2006;895-900.
189. Weckel A. Pathologies vestibulaires : les besoins d'innovation du point de vue du clinicien. Université Toulouse III - Paul Sabatier, Facultés de médecine; 2015.
190. Chmiel M. L'intérêt de la vidéonystagmographie dans les vertiges. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - Fès : Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2012. Disponible sur: http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/141-12.pdf
191. Fife TD, Tusa RJ, Furman JM, Zee DS, Frohman E, Baloh RW, et al. Assessment: Vestibular testing techniques in adults and children Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;55(10):1431-41.

192. Wiener-Vacher S. Spécificités liées à l'enfant pour les explorations vestibulaires. In: *Electrophysiologie en ORL*. SFORL; 2008. p. 189-93.
193. Jacot E, Van Den Abbeele T, Debre HR, Wiener-Vacher SR. Vestibular impairments pre- and post-cochlear implant in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. févr 2009;73(2):209-17.
194. Curthoys IS, Kim J, McPhedran SK, Camp AJ. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res*. nov 2006;175(2):256-67.
195. Waele C de, Huy PTB. Le test des potentiels évoqués myogéniques induits par des stimulations galvaniques de courte durée et de forte intensité (PEMG). In: *Electrophysiologie en ORL*. 2008. p. 150-3.
196. Myers EN, Koyuncu M, Saka MM, Tanyeri Y, Şleşlen T, Tekat A, et al. Effects of otitis media with effusion on the vestibular system in children. *Otolaryngol--Head Neck Surg*. 1999;120(1):117-21.
197. Eviatar L, Miranda S, Eviatar A, Freeman K, Borkowski M. Development of nystagmus in response to vestibular stimulation in infants. *Ann Neurol*. 1979;5(6):508-14.

Annexe 1 - Description des cas d'infections congénitales

AIHE : anses intestinales hyperéchogènes

F : sujet féminin

HIV : hémorragie intraventriculaire

IMG : interruption médicale de grossesse

M : sujet masculin

NC : non communiqué

PC : périmètre crânien

PN : poids de naissance

SA : semaines d'aménorrhées

T : trimestre

TN : taille de naissance

	Sexe	Naissance				Symptomatique/Asymptomatique	Mode de découverte	Echographie transfontanellaire
		Terme (SA)	PN (g)	TN (cm)	PC (cm)			
Cas 1	F	37	2120	46	31	Symptomatique (hypotonie, microcéphalie, RCIU)	Postnatal : bilan d'hypotonie (hospitalisation pour fièvre suite à un vaccin)	-
Cas 2	F	35	1610	43	31	Asymptomatique (hypotrophie pathologie placentaire)	Anténatal sur RCIU : séroconversion 24 SA	Hémorragie intraventriculaire (HIV) grade 1
Cas 3	M	34	1385	40	NC	Asymptomatique	Anténatal : IMG sur jumeau (anomalies échographiques jumeau)	Asymétrie ventriculaire ; hémorragie zone germinative droite
Cas 4	F	38	2350	46	34	Asymptomatique (hypotrophie)	Postnatal : hypotrophie à la naissance	Normale
Cas 5	F	37	2835	46	34	Asymptomatique	Anténatal : fièvre (primoinfection T1)	Images kystiques de la zone germinative probablement post-hémorragiques
Cas 6	M	39	2880	48	33	Asymptomatique	Anténatal : primoinfection périconceptionnelle	Normale
Cas 7	F	38	2450	45	31	Asymptomatique (hypotrophie)	Postnatal : hypotrophie à la naissance	-
Cas 8	M	40	3950	51	36	Asymptomatique	Anténatal : pétéchie 26 SA + perturbations bilan hépatique (primoinfection 12 SA)	Normale
Cas 9	M	39	3480	49	34	Asymptomatique	Anténatal : primoinfection 6 SA	Vasculopathie lenticulo-thalamostriée minime gauche.
Cas 10	M	33	1760	43	28	Asymptomatique	Anténatal : RCIU jumeau	HIV 1 bilatérale en voie de cavitation à gauche, ventriculomégalie mineure bilatérale, lésions hyperéchogènes punctiformes du parenchyme.
Cas 11	M	33	1400	41	28	Symptomatique (hypotrophie, thrombopénie, pneumopathie)	Anténatal : RCIU (primoinfection périconceptionnelle)	Images en chandelier
Cas 12	F	41	3100	48	33	Symptomatique (microcéphalie, cytolysé hépatique)	Anténatal : séroconversion 24 SA	-
Cas 13	M	39	3955	53	35	Asymptomatique	Anténatal : séroconversion (dépistage)	Normale

	Sexe	Naissance				Symptomatique/Asymptomatique	Mode de découverte	Echographie transfontanellaire
		Terme (SA)	PN (g)	TN (cm)	PC (cm)			
Cas 14	M	38	3010	48	34	Asymptomatique	Anténatal : dépistage sur primo-infection CMV du conjoint (27 SA)	Normale
Cas 15	M	38	2870	47	34	Asymptomatique	Anténatal : syndrome pseudo-grippal du conjoint (19 SA)	Normale
Cas 16	M	39	3200	52	37	Symptomatique (hypotonie, cholestase)	Postnatal : hypotonie néonatale	Normale
Cas 17	F	40	3890	50	35	Asymptomatique	Anténatal : dépistage (séroconversion 5 SA)	-
Cas 18	M	38	2875	NC	32	Symptomatique	Postnatal : microcéphalie	-
Cas 19	F	37	1990	41	27	Symptomatique (atteintes neurologiques, hypotrophie)	Anténatal : foetopathie 22sa+5 (AIHE, calcifications périventriculaires) réactivation ou réinfection	Normale
Cas 20	F	38	2850	48	34	Asymptomatique	Postnatal : bilan HIV (réactivation ou réinfection)	
Cas 21	M	40	4040	51	37	Asymptomatique	Anténatal : dépistage (séroconversion 15-18 SA)	Normale
Cas 22	F	38	2950	47	33	Asymptomatique	Anténatal : bilan cholestase maternelle T3	Normale
Cas 23	F	39	3865	50	34	Symptomatique (atteinte neurosensorielle, hématologique, hépatique)	Postnatal : hépatosplénomégalie à la naissance	Normale
Cas 24	M	36	2625	46	30	Asymptomatique	Anténatal : bilan de cholestase (séroconversion 25 SA avidité en faveur d'une infection en début de grossesse)	Images kystiques de la tête du noyau caudé gauche, ventriculomégalie prédominant à gauche, des images bilatérales en chandelier, zones hyperéchogènes frontales droites

	CMV sang (Log- copies/mL)	IRM	Fond d'oeil	Autre	Audition	
					Droite	Gauche
Cas 1	-	11 mois : anomalie de gyration (cortex fronto-temporo-pariétal droit) évoquant des micropolygyries, hypersignaux substance blanche, ventriculomégalie (11 mois)	Normal	Tétraparésie spastique asymétrique, déficience intellectuelle profonde, strabisme	N	N
Cas 2	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 3	4,93	46 mois : lésions de démyélinisation sous-corticale	Normal	Astigmatisme, hypermétropie, déficience neuro intellectuelle modérée/légère avec troubles dys n'expliquant pas le retard de marche	N	Cophose
Cas 4	5,55	-	Normal		N	N
Cas 5	4,25	-	Normal		Surdité sévère	N
Cas 6	3,14	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 7	-	2 mois : normale	Normal		N	N
Cas 8	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 9	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 10	6,05	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 11	5,15	IRM fœtale : hypersignal de la substance blanche. 3 semaines : substance blanche hyperintense, normal pour l'âge (prématurité)	Normal	Légère hypertonie membres inférieurs, note pyramidale, polygone de sustentation élargi, pas de dysmétrie.	N	N
Cas 12	-	-	Normal		N	N
Cas 13	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N

	CMV sang (Log- copies/mL)	IRM	Fond d'oeil	Autre	Audition	
					Droite	Gauche
Cas 14	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 15	4	IRM fœtale normale	Normal		N	Surdité moyenne
Cas 16	-	26 mois : ventriculomégalie banale et anomalies de signal de la substance blanche	Normal	Hypotonie axiale majeure, difficultés de succion, épilepsie, retard de développement	N	N
Cas 17	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 18	-	-	Normal	Méningite sur otite à l'âge de 6 mois	N	N
Cas 19	-	IRM fœtale : ventriculomégalie mineure bilatérale, démyélinisation périventriculaire, microcéphalie, anomalies de la gyration	Rétinite bilatérale	Tétraparésie spastique, asymétrique, prédominant hémicorps gauche, strabisme avec tendance amblyopique	Surdité sévère	Surdité sévère
Cas 20	-	-	Normal		N	N
Cas 21	5,9	IRM fœtale normale	Normal		N	N
Cas 22	-	6 mois : normale	Normal		N	N
Cas 23	4,41	6 mois : lésions d'allure séquellaire dans la substance blanche bi-pariétale.	Normal	Hypotonie globale prédominant au niveau axial	Surdité profonde	Surdité profonde
Cas 24	-	IRM fœtale normale	Normal		N	N

Annexe 2 - Résultats des bilans vestibulaires

ATT : aérateur transtympanique

N : normal

NA : non acquis

NC : non contributif

OSM : otite séromuqueuse

	Age (mois)	Tenue tête (mois)	Tenue assis (mois)	Marche (mois)	Otoscopie	Caloriques (°/s)		VHIT (gain du VOR)		PEMV (amplitude en μ V)		Epreuve rotatoire pendulaire	Conclusion
						Droite	Gauche	Droite	Gauche	Droite	Gauche		
Cas 1	121	24	72	NA	N	0	4,5	NC	NC	-	-	Prépondérance droite	Aréflexie droite, hyporéflexie gauche
Cas 2	105	4	9	16	N	16,1	16,5	1,01	0,97	980,22	1373,98	Pas de prépondérance	Normal
Cas 3	62	9	10	27	N	0	30,5	0,16	0,9	87,36	53,48		Aréflexie canalaire droite, fonction otolithique normale
Cas 4	51	2	9	14	N	50	53,6	1,07	1,04	94,83	154,88	Pas de prépondérance	Normal
Cas 5	48	3	9	17	ATT	Hyporéflexie	+	0,74	0,99	NC	NC		Hyporéflexie droite, normoréflexie gauche
Cas 6	49	3	7	12	N	17	23,5	1,05	0,96	487,14	142,67	Pas de prépondérance	Normal, hypofonction sacculaire G
Cas 7	47	3	9	12	OSM	+	+	0,95	0,98	75,84	86,98	Pas de prépondérance	Normal
Cas 8	39	3	9	12	N	14	21,5	1	1	165,79	89,95	Pas de prépondérance	Normal
Cas 9	35	2	5	13	N	14	15	1,12	1,12	67,29	189,74		Normal, hypofonction sacculaire D
Cas 10	31	2	9	18	N	9,5	11,5	0,89	0,95	NC	NC	Pas de prépondérance	Normal
Cas 11	31	4	12	19	ATT	-	+	0,75	1,1	NC	134,28	Prépondérance droite	Hyporéflexie droite, normoréflexie gauche
Cas 12	30	3	6	12	N	+	+	1,01	0,84	NC	NC		Normal
Cas 13	25	1	6	12	N	+	+	0,9	0,91	NC	NC		Normal
Cas 14	28	3	7	13	N	+	Hyporéflexie	0,94	0,65	323,94	34,94		Hyporéflexie gauche, normal à droite
Cas 15	24	2	7	13	N	+	+	0,88	0,9	167,01	175,25		Normal
Cas 16	22	5	13	NA	OSM	+	+	NC	NC	193,41	119,32		Normal
Cas 17	26	3	6	12	OSM	+	-	0,02	1,01	235,82	115,28		Hyporéflexie bilatérale
Cas 18	20	2	9	14	ATT	13,5	12,5	1,04	1,06	212,1	83,77	Pas de prépondérance	Normal, hypofonction sacculaire G
Cas 19	11	NA	NA	-	N	-	Hyporéflexie	NC	NC	NC	NC		Aréflexie droite, hyporéflexie gauche
Cas 20	13	2	9	12	N	+	+	NC	NC	NC	NC		Normal
Cas 21	14	3	9	11	N	+	+	1,01	1,15	60,42	56,69		Normal
Cas 22	3	2	-	-	N	+	Hyporéflexie	NC	NC	111,47	82,55		Hyporéflexie gauche, normal à droite
Cas 23	11	12	13	-	N	-	-	-0,05	-0,05	-	-		Aréflexie bilatérale
Cas 24	3	3	-	-	N	+	+	0,83	0,91	NC	NC		Normal

Annexe 3 - Proposition de support d'information

MON DOCTEUR VEUT QUE JE FASSE UN BILAN VESTIBULAIRE.



LE VESTIBULE, C'EST UN DES ORGANES DE L'ÉQUILIBRE. IL EST SITUÉ DANS L'OREILLE INTERNE. CE SONT LES ORL QUI FONT CE BILAN.



ET ON VERRA MES YEUX À LA TÊTE !

JE VAIS METTRE DES LUNETTES INFRA-ROUGES



PUIS ON DONNERA DES IMPULSIONS À MA TÊTE PENDANT QUE JE REGARDE UNE TABLETTE. LES DOCTEURS REGARDENT BEAUCOUP MES YEUX : ILS SONT CONNECTÉS À L'OREILLE INTERNE ! ON TESTE MES RÉACTIONS AUX STIMULATIONS RAPIDES.



ON ME COLLERA 4 ÉLECTRODES...



ET ON ME FERA LEVER LA TÊTE : C'EST POUR TESTER UN RÉFLEXE ENTRE L'OREILLE INTERNE ET LES MUSCLES DU COL.



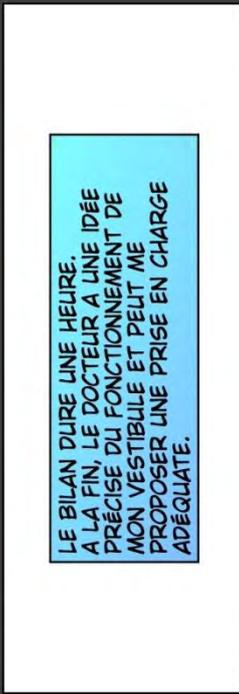
JE VAIS FAIRE DU MANÈGE SUR UN FAUTEUIL ET LE DOCTEUR REGARDERA MES YEUX SUR UN ÉCRAN COMME AU CINÉMA. ON TESTE LES FRÉQUENCES MOYENNES DE STIMULATION DE MON VESTIBULE.



ET ON ME METTRA DE L'EAU FROIDE (OU DE L'AIR) DANS LES OREILLES POUR VOIR SI J'AI LA TÊTE QUI TOURNE : ON TESTE LES FRÉQUENCES LENTES.



LE DOCTEUR REGARDERA LES MOUVEMENTS DE MES YEUX !



LE BILAN DURE UNE HEURE. À LA FIN, LE DOCTEUR A UNE IDÉE PRÉCISE DU FONCTIONNEMENT DE MON VESTIBULE ET PEUT ME PROPOSER UNE PRISE EN CHARGE ADÉQUATE.

Annexe 4 - Table des illustrations

Figure 1 - Formation de la vésicule otique.....	6
Figure 2 - Mode de formation des canaux semi-circulaires.....	6
Figure 3 - Vue latérale de l'oreille interne d'un embryon humain âgé d'environ 41 jours de développement.....	7
Figure 4 - Vue latérale de l'oreille interne d'un embryon humain âgé d'environ 49 jours de développement.....	7
Figure 5 - Cochlée humaine à 21 semaines de développement.....	8
Figure 6 - Les deux organes sensoriels de l'oreille interne : le vestibule et la cochlée.....	9
Figure 7 - Cochlée humaine (fœtus de 5 mois).....	10
Figure 8 - Structure de la cochlée.....	11
Figure 9 - Coupe transversale du canal cochléaire.....	11
Figure 10 - Coupe schématique de l'organe de Corti.....	12
Figure 11 - Organe spiral.....	13
Figure 12 - Composition des fluides cochléaires.....	13
Figure 13 - Transmission du son.....	14
Figure 14 - Modélisation des déplacements des stéréocils et des liens apicaux (tip-links) lors des phénomènes de transduction mécano-électriques.....	15
Figure 15 - Représentation schématique d'une cellule ciliée interne.....	16
Figure 16 - Représentation schématique d'une cellule ciliée externe.....	17
Figure 17 - Résumé du fonctionnement d'une cochlée saine.....	18
Figure 18 - Voies auditives primaires.....	19
Figure 19 - Situation de l'oreille interne.....	20
Figure 20 - Contenu du labyrinthe osseux droit.....	21
Figure 21 - Mouvement relatif de l'endolymphe dans les différents canaux du vestibule droit.....	22
Figure 22 - Crête ampullaire dans l'ampoule d'un canal semi-circulaire.....	23
Figure 23 - Macules otolithiques.....	24
Figure 24 - Représentation schématique de l'utricule gauche et droit chez un sujet au repos en position verticale.....	25
Figure 25 - Schéma des deux types de cellules vestibulaires et de leurs synapses.....	25
Figure 26 - Schéma de la mécanotransduction de la cellule ciliée vestibulaire en cinq étapes.....	26
Figure 27 - Courants ioniques dans la cellule type I.....	27
Figure 28 - Synapse vestibulaire de cellule de type I.....	28
Figure 29 - Relation entre la position de la touffe ciliaire, les variations de potentiel de récepteur et la genèse du potentiel d'action sur la fibre afférente dans les cellules vestibulaires de type I et II.....	29
Figure 30 - Les connexions des récepteurs de l'équilibre.....	30
Figure 31 - Connexions vestibulo-oculaires.....	31
Figure 32 - Mécanisme du réflexe vestibulo-oculaire.....	31
Figure 33 - Régulation du tonus cervical.....	32
Figure 34 - La vrille du chat (cat-twist).....	33
Tableau 1 - Les stades du développement de l'enfant selon l'échelle de développement de Bayley.....	34
Figure 35 - Exemple de tests de rotation mentale.....	36
Figure 36 - Latences moyennes de réponse en fonction de la disposition spatiale et de l'orientation du corps.....	37
Figure 37 - Temps de réponse au cours des tâches de transformation mentale.....	37
Figure 38 - Les cinq symptômes du questionnaire de Cox et Swinson les plus fréquents rapportés par les sujets sains et les patients vestibulaires.....	39
Figure 39 - Scores de seuil critique de lecture et d'acuité de lecture en fonction des atteintes vestibulaires.....	40
Figure 40 - Items du test de Bruininks-Oseretsky de compétences motrices II, section équilibre.....	42
Tableau 2 - Réponses vestibulo-oculaires et étapes du développement psychomoteur chez 7 patients CHARGE comparées avec les sujets témoins.....	43
Figure 41 - Comparaison de l'âge de l'acquisition de la tenue de tête et de la marche indépendante chez les enfants avec une surdité profonde classée selon les atteintes des contingents vestibulaires inférieurs et supérieurs.....	44
Figure 42 - Dysfonctionnement vestibulaire.....	46
Figure 43 - Cellules infectées par le CMV.....	48
Figure 44 - Structure du virion CMV humain.....	49
Figure 45 - Virion du CMV.....	50

Figure 46 - Séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer et prévalence de l'infection congénitale à CMV.....	51
Figure 47 - Distribution des causes de surdité bilatérale chez les enfants français de moins de 3 ans.....	53
Figure 48 - Prévalence de l'infection congénitale à CMV et des séquelles dans une population de forte et faible séroprévalence maternelle.....	54
Figure 49 - Estimations du nombre annuel de naissances avec les principales maladies chroniques et syndromiques de l'enfance aux Etats-Unis.....	55
Tableau 3 - Prévalence des manifestations cliniques lors d'une primo-infection ou récurrence chez les femmes enceintes et chez les sujets contrôles.....	55
Figure 50 - Anomalies échographiques chez des femmes enceintes présentant une infection congénitale à CMV corrélées à l'infection des fœtus/nouveaux-nés.....	57
Figure 51 - Exemples d'images cérébrales évocatrices d'infection congénitale à CMV.....	58
Figure 52 - Calcification intra-vestibulaire chez un enfant présentant un CMV congénital.....	59
Tableau 4 - Anomalies cliniques et biologiques en rapport avec une infection congénitale à CMV chez le nouveau-né.....	60
Figure 53 - Blueberry muffins.....	60
Tableau 5 - Infection congénitale à CMV : estimation des séquelles à long terme.....	61
Figure 54 - Algorithme d'interprétation de la sérologie CMV.....	62
Figure 55 - Interprétation des sérologies maternelles en cas d'observation d'anomalies échographiques évocatrices d'une infection à CMV.....	63
Figure 56 - Diagnostic de l'infection congénitale à CMV chez l'enfant en pratique.....	64
Figure 57 - Proposition de prise en charge d'une suspicion d'infection congénitale à CMV.....	65
Figure 58 - Estimation des surdités secondaires au CMV congénital aux USA.....	67
Figure 59 - Mesures d'hygiène recommandées pour réduire le risque d'infection à CMV chez les femmes enceintes ou prévoyant une grossesse.....	68
Figure 60 - Estimation des causes de surdité à la naissance et à 4 ans aux Etats-Unis.....	69
Figure 61 - Charge virale et surdité.....	70
Figure 62 - Cochlée d'un enfant atteint de CMV congénital.....	72
Figure 63 - Infection � CMV dans la cochlée.....	73
Figure 64 - Réponse inflammatoire fœtale dans l'oreille interne.....	73
Figure 65 - Modélisation de l'atteinte auditive de l'infection congénitale par le CMV.....	74
Figure 66 - Infection � CMV dans l'appareil vestibulaire.....	75
Figure 67 - Présence du CMV dans le bulbe olfactif.....	76
Figure 68 - Impulsions de tête dans les plans des canaux semi-circulaires.....	79
Figure 69 - Installation pour la réalisation d'un VHIT chez un nourrisson âgé de 12 mois.....	80
Figure 70 - Résultats d'un VHIT.....	80
Figure 71 - Positionnement des électrodes et installation pour l'enregistrement des potentiels évoqués myogéniques vestibulaires cervicaux.....	82
Figure 72 - Résultats d'un enregistrement de PEMVc.....	82
Figure 73- Réalisation d'une épreuve rotatoire chez un enfant âgé de 3 ans.....	84
Figure 74 - Enregistrement d'épreuve rotatoire.....	84
Figure 75 - Installation pour la réalisation d'une épreuve calorique.....	85
Figure 76 - Enregistrement d'épreuve calorique à l'eau froide.....	86
Figure 77 - Synthèse des examens paracliniques à notre disposition.....	86
Figure 78 - Diagramme de flux.....	87
Tableau 6 - Caractéristiques de la population.....	88
Tableau 7 - Caractéristiques des groupes selon l'expression clinique du CMV à la naissance.....	88
Tableau 8 - Fréquence à la naissance des signes d'infection congénitale à CMV.....	89
Tableau 9 - Fréquence des manifestations cliniques du CMV congénital au moment de l'examen.....	89
Tableau 10 - Modalités du diagnostic de l'infection congénitale à CMV.....	90
Tableau 11 - Caractérisation des atteintes auditives.....	90
Figure 79 - Résultats des IRM cérébrales.....	92
Tableau 12 - Ages d'acquisition des 3 étapes du développement posturo-moteur.....	92
Tableau 13 - Résultats des VHIT.....	93
Tableau 14 - Résultats des PEMVc.....	94
Figure 80 - Amplitude du pic P13/N23 en fonction de l'âge.....	94
Figure 81 - Latence d'apparition des ondes P13 et N23 et intervalle P13/N23 en fonction de l'âge.....	94

Figure 82 - Résultats des épreuves caloriques (N=24)	96
Figure 83 – Corrélation VHIT/épreuves caloriques.....	96
Figure 84 - Nombre d'enfants ayant eu 1, 2, 3 ou 4 examens paracliniques vestibulaires lors de la consultation.....	97
Figure 85 - Nombre d'examens effectués par catégorie.....	97
Tableau 15 - Synthèse des résultats du bilan vestibulaire.....	99
Figure 86 - Synthèse des résultats du bilan vestibulaires chez les enfants inclus dans l'étude.....	100
Figure 87 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV à la naissance (en nombre de patients).....	101
Figure 88 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV à la naissance (en pourcentage).....	101
Figure 89 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV au moment du bilan vestibulaire (en nombre de patients).....	102
Figure 90 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction de l'expression clinique du CMV au moment du bilan vestibulaire (en pourcentage).....	103
Figure 91 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction des atteintes auditives (en nombre de patients).....	104
Figure 92 - Répartition des atteintes vestibulaires en fonction des atteintes auditives (en pourcentage).....	104
Figure 93 - Répartition des atteintes auditives selon l'IRM cérébrale (en nombre de patients).....	105
Figure 94 - Répartition des atteintes auditives selon l'IRM cérébrale (en pourcentage).....	105
Figure 95 - Répartition des atteintes vestibulaires selon l'IRM cérébrale (en nombre de patients).....	106
Figure 96 - Répartition des atteintes vestibulaires selon l'IRM cérébrale (en pourcentage).....	107
Tableau 16 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur en fonction des résultats du bilan vestibulaire.....	108
Figure 97 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête en fonction des résultats du bilan vestibulaire.....	108
Figure 98 - Acquisition de la tenue de tête avant et après 4 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients).....	109
Figure 99 - Acquisition de la tenue de tête avant et après 4 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage).....	109
Figure 100 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide en fonction des résultats du bilan vestibulaire.....	110
Figure 101 - Acquisition de la tenue assis sans aide avant et après 9 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients).....	110
Figure 102 - Acquisition de la tenue assis sans aide avant et après 9 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage).....	111
Figure 103 - Répartition de l'âge d'acquisition de la marche autonome en fonction des résultats du bilan vestibulaire.....	111
Figure 104 - Acquisition de la marche autonome avant et après 16 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en nombre de patients).....	112
Figure 105 - Acquisition de la marche autonome avant et après 16 mois en fonction du résultat du bilan vestibulaire (en pourcentage).....	112
Figure 106 - Age moyen d'acquisition de chaque étape du développement posturo-moteur selon le type d'atteinte vestibulaire.....	113
Figure 107 - Age médian d'acquisition de chaque étape du développement posturo-moteur selon le type d'atteinte vestibulaire.....	113
Tableau 17 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur en fonction des résultats de l'IRM.....	114
Figure 108 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête en fonction de l'IRM cérébrale.....	115
Figure 109 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide en fonction de l'IRM cérébrale.....	115
Figure 110 - Répartition des atteintes auditives selon les modalités de diagnostic (en nombre de patients).....	118
Figure 111 - Répartition des atteintes auditives selon les modalités de diagnostic (en pourcentage).....	118
Figure 112 - Répartition des atteintes vestibulaires selon les modalités de diagnostic (nombre de patients).....	119
Figure 113 - Répartition des atteintes vestibulaires selon les modalités de diagnostic (en pourcentage).....	119
Tableau 18 - Acquisition des étapes du développement posturo-moteur selon les modalités de diagnostic.....	120
Figure 114 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue de tête selon les modalités de diagnostic.....	120
Figure 115 - Répartition de l'âge d'acquisition de la tenue assis sans aide selon les modalités de diagnostic.....	121
Figure 116 - Répartition de l'âge d'acquisition de la marche autonome selon les modalités de diagnostic.....	121

INFECTION CONGÉNITALE À CYTOMÉGALOVIRUS : ÉVALUATION DE LA PRÉVALENCE DES ATTEINTES VESTIBULAIRES

RESUME EN FRANÇAIS :

L'infection congénitale à cytomégalovirus (CMV) est la première cause de surdité congénitale d'origine infectieuse. Les études fœtopathologiques montrent autant d'atteintes vestibulaires que cochléaires. Cette étude prospective, transversale, monocentrique avait pour objectif d'évaluer la prévalence des atteintes vestibulaires secondaires au CMV congénital. 24 patients suivis pour un CMV congénital ont eu un bilan vestibulaire, l'âge moyen était de 35 mois. 33,3% avaient une expression clinique du CMV lors du bilan ; 20,8% avaient une atteinte auditive. 34,8% des patients présentaient une atteinte canalaire horizontale. 80% des enfants avec atteinte auditive et 22,5% des normoentendants avaient une atteinte vestibulaire. Les patients avec atteinte vestibulaire avaient une acquisition retardée des principales étapes du développement posturo-moteur. Nos résultats montrent une prévalence des atteintes vestibulaire supérieure   celle des atteintes auditives ; elles sont plus graves chez les enfants symptomatiques   la naissance ou le devenant, et sont corrélées   un retard de développement, dans un contexte d'encéphalopathie conjointe. Chez les enfants asymptomatiques, les atteintes vestibulaires sont moins fréquentes, unilatérales, et n'ont pas de retentissement. Un bilan vestibulaire devrait être réalisé chez tous les enfants avec expression clinique du CMV, entre 6 mois et 1 an, afin d'orienter leur prise en charge en psychomotricité.

TITRE EN ANGLAIS : Congenital cytomegalovirus infection : evaluation of the prevalence of vestibular damages

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : cytomégalovirus (CMV), infection congénitale, troubles vestibulaires, surdité, développement posturo-moteur, bilan vestibulaire pédiatrique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Madame le Docteur Marie-Noëlle CALMELS
Co-directeur : Madame le Docteur Marie-José ESTEVE-FRAYSSSE