

Pronostic neurodéveloppemental à long terme et croissance des enfants infectés par un chikungunya materno-néonatal: étude de cohorte matchée CHIK13+

Raphaëlle Sarton ¹, Marie-Odile Mery ², Julie Ruiz ³,
Samir Medjane ³, Brahim Boumahni ⁴, Patrick Gérardin ⁵

1 Pédiatrie, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

2 CAMPS Christian Isautier, Fondation Père Favron, Saint Louis, Réunion

3 Direction de la Recherche Clinique, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

4 Néonatalogie, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

5 Centre d'Investigation Clinique, INSERM CIC1410, CHU Réunion, Saint Pierre, Réunion

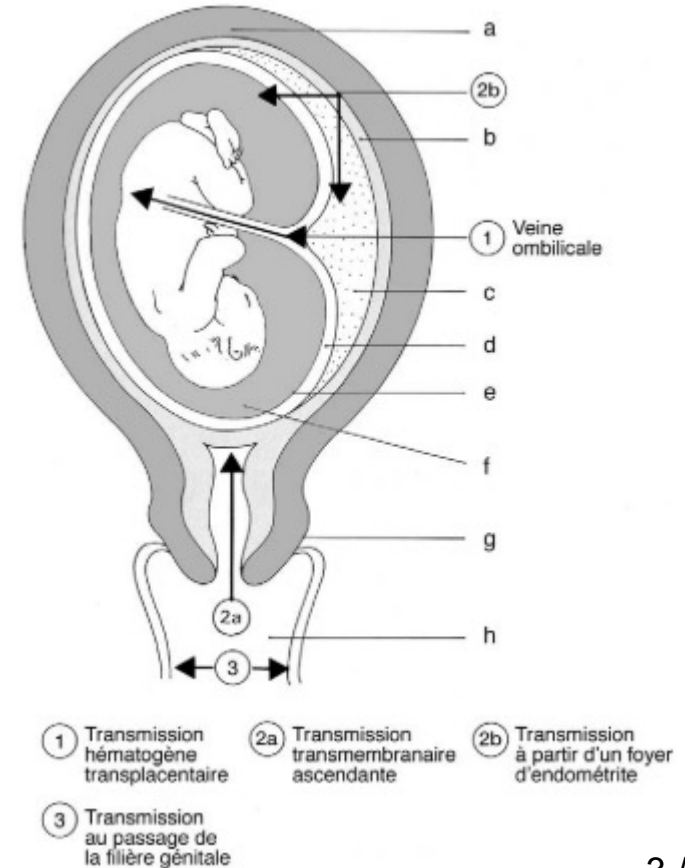
Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : **Aucun**
- Liens durables ou permanents : **Aucun**
- Interventions ponctuelles : **Aucun**
- Intérêts indirects : **Aucun**

Transmission materno-néonatale du Chikungunya

- Fin de 1^{er}- début du 2nd trimestre (10 – 17 SG) : pertes embryo-fœtales exceptionnelles
- Non tératogène
- Transmission hématogène en pré-partum immédiat
- Mère virémique : **transmission au nouveau-né ~ 50 %**

Gérardin P et al., PLoS Med 2008
Contopoulos-Ioannidis D et al., PLoS Negl Trop Dis 2018
Salamo M et al., Viruses 2021

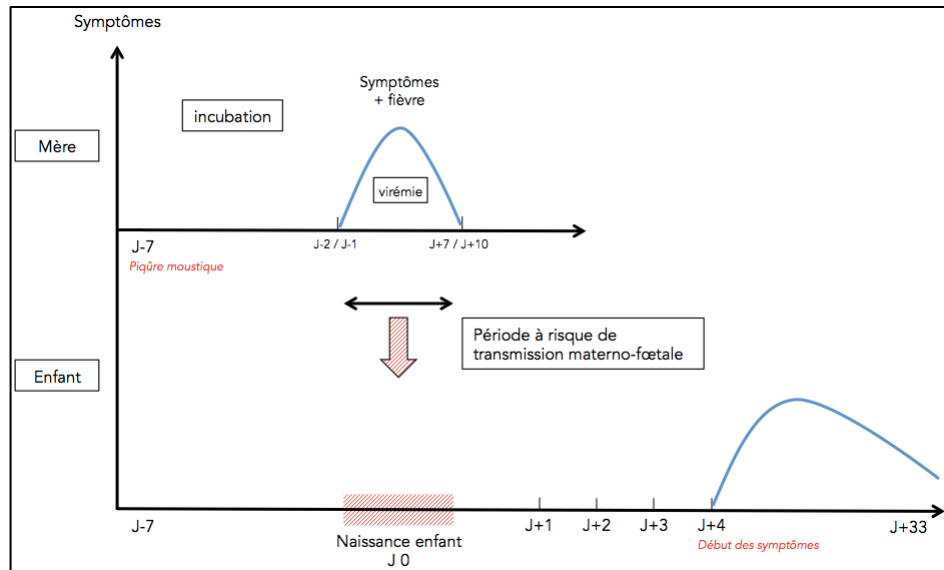


Infection materno-néonatale à Chikungunya

- Aucun symptôme à la naissance
- J3-J5 : Fièvre, rash, douleurs
- **Encéphalopathie** voire **encéphalite** avec difficultés de succion, hypotonie et convulsions
- Formes atypiques : myocardiopathie, bulles



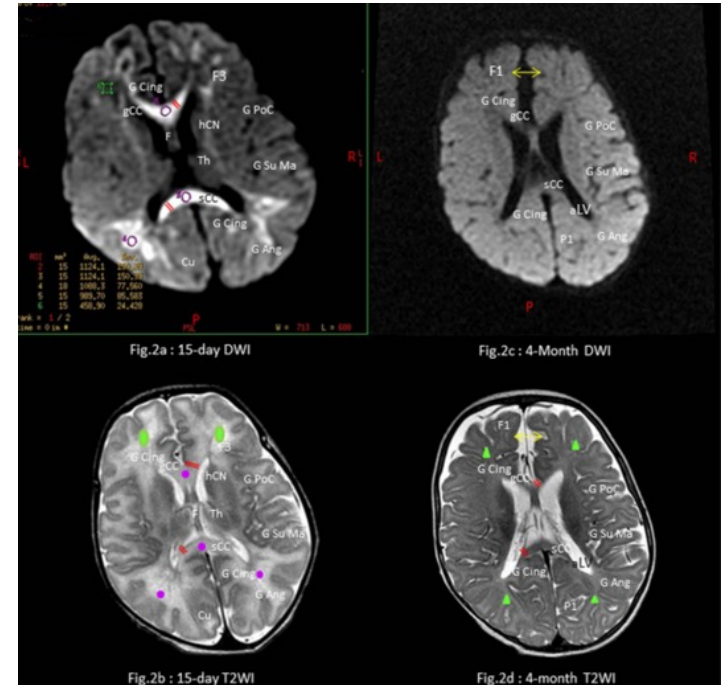
Avec l'aimable permission
du Dr Duksha Ramful



Ramful D et al, Pediatr J Infect Dis 2007
Gérardin P et al., PLoS Med 2008
Ritz N et al., Pediatr Infect Dis J 2015

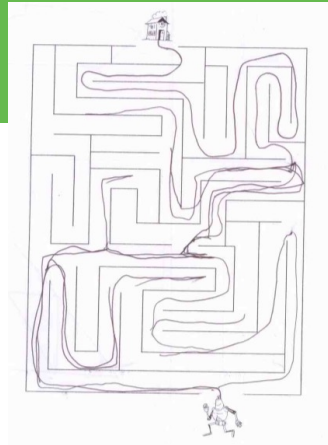
Impact neurodéveloppemental dans la cohorte CHIMERE (~ 2 ans)

- **Cohorte CHIMERE (2006-2008) :**
 - 33 enfants infectés à la naissance
 - 135 enfants contrôles (70 exposés, 65 non exposés)
 - **51% des enfants infectés avec un Q.D de Brunet-Lézine ≤ 85** (75% en cas d'encéphalopathie, 38% en cas de forme simple)
 - **Effet de l'infection sur le Q.D indépendant des facteurs de confusion** dont un score du niveau social maternel, l'hypotrophie, la croissance du PC (l'âge gestationnel ou l'allaitement)
 - **Perte de substance blanche à prédominance frontale**



IRM coupes axiales en diffusion (haut) ; T2 (bas)
J15 (gauche) et 4 mois (droite)

Hypothèses et objectifs



- **Hypothèses :**

- **Séquelles cérébrales** altérant les performances neurocognitives notamment préfrontales (**planification**, la coordination, les raisonnements perceptif et conceptuel) ?
- Le **ralentissement de la croissance du PC** observé vers l'âge d'~2 ans chez les enfants infectés s'est poursuivi dans l'enfance et touche taille et poids

- **Objectifs :**

Evaluer à partir de l'âge de 13 ans :

- les **performances neurodéveloppementales, neurosensorielles et le comportement**
- l'**évolution de la croissance du PC, du poids et de la taille** entre la naissance et le suivi d'enfants infectés par le CHIKV, en comparaison d'enfants non infectés

Thèse de Raphaëlle Sarton 2019
21 enfants infectés ré-évalués vers
l'âge de 10 ans à l'aide de l'EDA

Sarton R, HAL Open Sci 2019,
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02112103>

Paramètres au suivi (~ 2 ans)	CHIK -	CHIK +
PC (cm)	48,1 (1,7)	46,7 (1,8) ***
Δ PC moyen entre T0 et T1 (cm)	+ 14,1 (1,7)	+ 13,1 (2,0) ***
Petite tête (- 1 DS)	3 (2,5 %)	1 (3,2 %) **
Microcéphalie (- 2 DS)	0 (0 %)	4 (12,9 %)
Taille (cm)	83,0 (6,1)	83,6 (9,4)
Δ T moyen entre T0 et T1 (cm)	+ 34,0 (6,1)	+ 34,2 (9,4)
Poids (kg)	11,5 (1,8)	11,5 (1,0)
Δ P moyen entre T0 et T1 (kgs)	+ 8,3 (1,7)	+ 8,4 (0,9)

*** $p < 0,001$. ** $p < 0,01$. * $p < 0,05$ CHIMERE, données non publiées

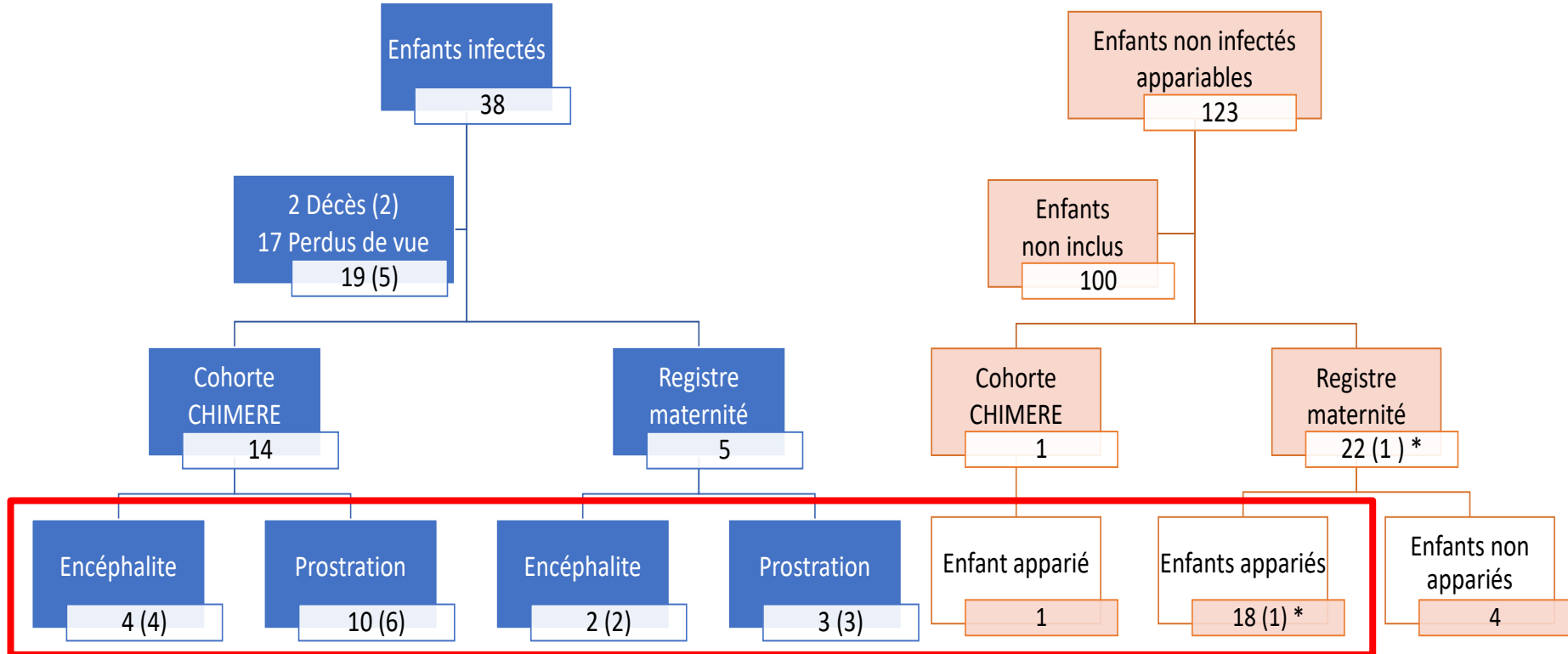
Schéma d'étude et population

- Etude de **cohorte rétrospective exposé – non exposé matchée**
- **Appariement d'enfants infectés et non infectés issus des registres des maternités sur :**
 - l'âge maternel,
 - le niveau d'étude maternel,
 - le mois de naissance,
 - le sexe du nouveau-né,
 - l'âge gestationnel du nouveau-né
 - le poids de naissance du nouveau-népar **score de propension**
- Calcul pragmatique du NSN à partir des contacts obtenus en 2016 (thèse de **Raphaëlle Sarton**) :
 - appariement 1:1 de 21 enfants infectés
 - **puissance d'au moins 90%** pour mettre en évidence une **différence du Q.I.T (WISC-5) entre 5 et 15 points**, au risque alpha de 5% avec une précision du double du Δ observé.

Critères d'évaluation et analyse statistique

- **WISC-5** (*Wechsler Intelligence Scale for Children*): **QIT**, ICV, IVS, IRF, IMT, IVT
- **VABS-2** (*Vineland*) : **score total**, communication, vie quotidienne, socialisation, motricité
- **SDQ** (*Strength and Difficulties*) **parental**: **score général**, troubles émotionnels, de l'hyperactivité, des interactions, comportement prosocial, symptômes émotionnels
- **Périmètre crânien et son évolution** entre la naissance et le suivi (**référentiels du CDC**)
- **Taille et poids et leur évolution** entre la naissance et le suivi (**référentiels du CDC**)
- **Analyse statistique** : tests classiques (Chi2, Fisher-exact, Mann-Whitney) et pour séries appariées (Mac Nemar, test des rangs signés de Wilcoxon), sous Stata.
- Financement par l'**Appel d'Offre Interne 2018** du CHU Réunion

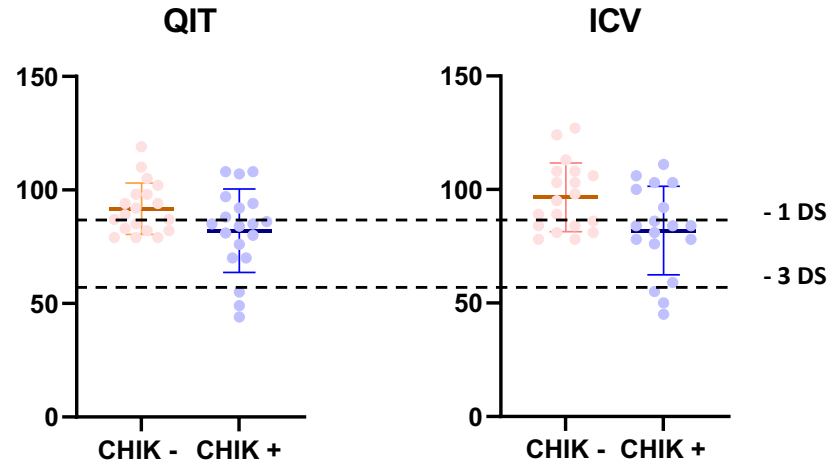
Population étudiée (n = 42)



Performances à l'échelle WISC-5

Score	CHIK -	CHIK +	P value
QIT	91,8 (11,3)	82,0 (18,4)	0,043
ICV	97,3 (15,2)	81,9 (19,5)	0,015
IVS	95,7 (12,2)	88,1 (17,0)	0,151
IRF	94,8 (10,8)	87,4 (18,4)	0,125
IMT	87,7 (11,1)	84,7 (16,9)	0,482
IVT	99,1 (10,7)	85,7 (19,3)	0,058

Moyennes (écart types). Test des rangs signés de Wilcoxon
85 = - 1 DS, 70 = - 2 DS, 55 = - 3 DS

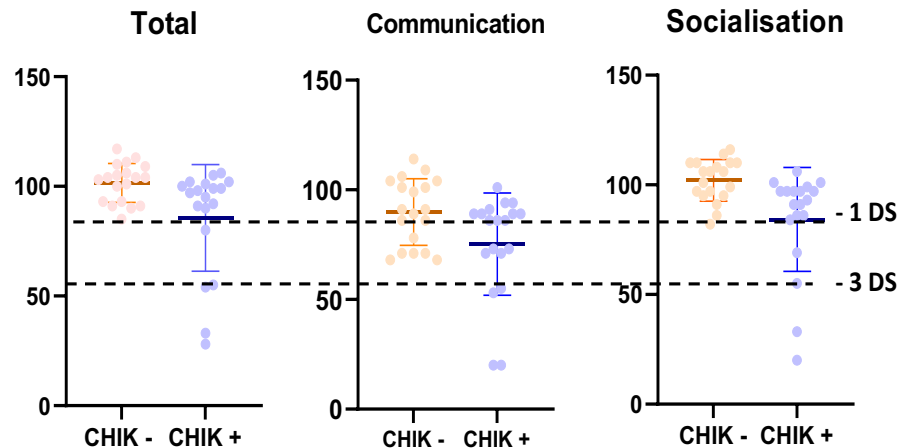


- CHIK+ = 52 % ont un QIT sous le 85^{ème} percentile :
 - 3 déficiences sévères (QIT < 70) et 2 retards légers (QIT 80 – 84) dans le groupe encéphalite
 - 3 déficiences légères (QIT 70 – 79) et 2 retards légers dans le groupe prostration

Performances à l'échelle VABS-2 (Vineland)

Score	CHIK -	CHIK +	P value
Total	101,6 (8,9)	85,6 (24,3)	0,010
Communication	89,9 (15,2)	75,3 (23,3)	0,018
Vie quotidienne	113,0 (7,1)	97,3 (29,5)	0,174
Socialisation	102,1 (9,5)	84,2 (23,7)	0,002
Troubles de la motricité	2,8 (2,6)	3,5 (2,1)	0,299

Moyennes (écart types). Test des rangs signés de Wilcoxon
85 = - 1 DS, 70 = - 2 DS, 55 = - 3 DS

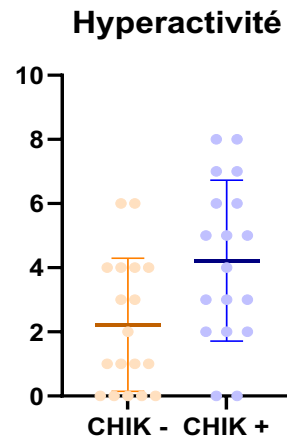


- CHIK+ = **26 % ont un VABS sous le 85^{ème} percentile :**
 - 4 déficits d'adaptation sévères (VABS < 70) dont une en l'absence de déficience intellectuelle dans le groupe encéphalite
 - 1 dysfonction adaptative (QIT 70 – 85) dans le groupe prostration en l'absence de déficience intellectuelle

Performances au questionnaire SDQ parental

Score	CHIK -	CHIK +	P value
Difficultés générales	8,6 (5,0)	10,6 (4,3)	0,400
Troubles émotionnels	2,3 (1,9)	3,0 (2,3)	0,381
Troubles du comportement	1,4 (1,0)	1,8 (1,3)	0,390
Hyperactivité	2,1 (2,1)	4,4 (2,5)	0,009
Troubles relationnels	2,1 (1,9)	2,6 (1,1)	0,082
Prosocial	8,4 (2,4)	7,6 (1,9)	0,244

Moyennes (écart types). Test des rangs signés de Wilcoxon



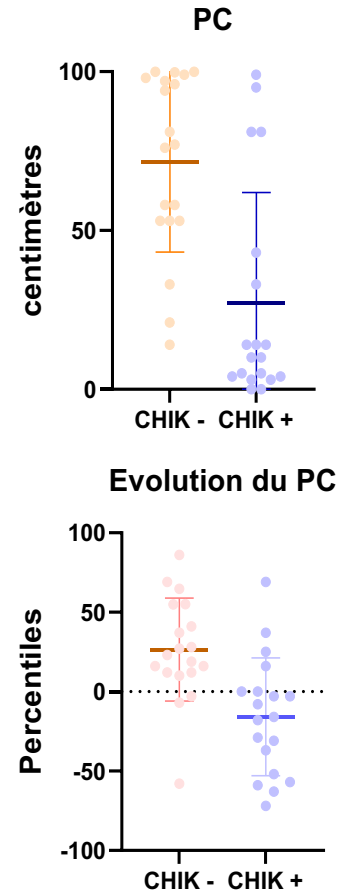
- CHIK+ = **3 enfants ont des troubles du comportement d'après leurs parents (SDQ-parental > 16)** :
 - 1 enfant en difficulté générale et 3 enfants hyperactifs dans le groupe encéphalite
 - 2 enfants en difficulté générale et 3 enfants hyperactifs dans le groupe prostration

Evolution du périmètre crânien

Paramètres à 14 ans	CHIK -	CHIK +	P value
PC (cm)	56,0 (2,1)	53,2 (2,3)	< 0,001
PC (percentiles)	73,1 (28,1)	27,3 (34,7)	< 0,001
Δ négatif entre T0 et T2 (%)	3 (15,8 %)	13 (68,4 %)	0,001
Δ moyen entre T0 et T2 (pe)	+ 26,5 (32,4)	- 15,8 (37,0)	< 0,001
Petite tête (- 1 DS)	0 (0 %)	6 (31,6 %)	0,001
Microcéphalie sévère (- 3 DS)	0 (0 %)	2 (10,5 %)	-
Périmètre crânien (+ 1 DS)	2 (8,7 %)	1 (5,3 %)	0,263
Grosse tête (+ 2 DS)	5 (21,7 %)	1 (5,3 %)	-

Moyennes (écart types) ou nombres (%), en cm ou percentiles (pe)

Test des rangs signés de Wilcoxon, Chi2 ou exact de Fisher

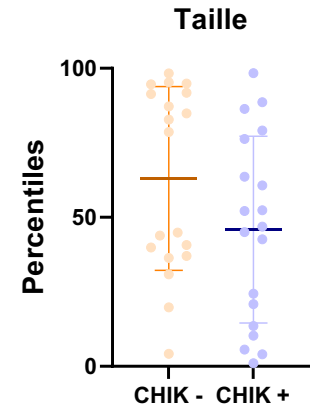
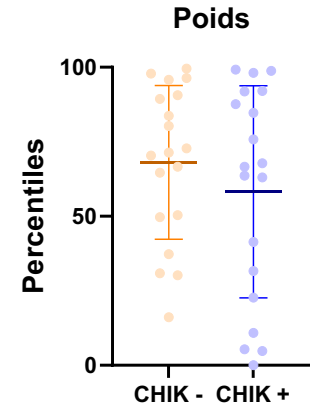


Evolution de la taille et du poids

Paramètres à 14 ans	CHIK -	CHIK +	P value
Taille (cm)	167,9 (8,9)	163,9 (8,8)	0,125
Taille (percentiles)	65,1 (30,3)	45,9 (31,3)	0,066
Δ taille entre T0 et T2 (pe)	+ 20,9 (38,5)	+ 21,2 (30,7)	1,000
Poids (kgs)	60,8 (13,6)	59,3 (16,1)	0,976
Poids (percentiles)	68,5 (25,6)	58,2 (35,6)	0,418
Δ poids entre T0 et T2 (pe)	+ 27,5 (34,9)	+ 20,8 (37,1)	0,568
Petits pour l'âge (<i>stunted</i>)	0 (0 %)	4 (21,0 %)	< 0,001
Malnutris pour l'âge (<i>wasted</i>)	1 (5,3 %)	5 (26,0 %)	0,001
Nouvellement en surpoids	2 (10,5 %)	7 (36,8 %)	0,013

Moyennes (écart types) ou nombres (%), en cm ou percentiles (pe)

Test des rangs signés de Wilcoxon ou de Mac Nemar



Forces et limites

Forces

- **Etude contrôlée** avec groupe comparateur de sujets non infectés
- **Exposition confirmée** par pcr ou sérologie
- **Evaluation par neuropsychologue**
- **Contrôle des facteurs de confusion** par appariement à l'inclusion et lors de l'analyse

Limites

- **Biais de sélection** (6/14 encéphalites, épidémie de COVID-19) ?
- Exposition connue : pas de possibilité d'insu
- **Recueil non exhaustif des sous échelles**
- **Pas de recueil des facteurs de confusion post-néonataux** : biais de confusion ?

Conclusions et messages à emporter

- L'infection materno-néonatale à CHIKV est responsable de **déficiences intellectuelles (à l'origine de retards des apprentissages et retards scolaires)**.
- L'atteinte préfrontale, à l'origine des dysfonctions exécutives observées à 10 ans, est également cause de **déficits et de dysfonctions adaptatives** à l'adolescence.
- Certains enfants infectés présentent un **déficit de l'attention, voire une hyperactivité** à mettre également en lien avec l'atteinte préfrontale.
- La **microcéphalie sévère** est la conséquence de l'encéphalite, cependant la croissance cérébrale des enfants non encéphalitiques est également altérée.
- L'infection materno-néonatale à CHIKV impacte également la taille et le poids des enfants infectés, et finalement le développement dans son ensemble.

Remerciements

Merci pour votre attention

A la mémoire du Dr Alain Michault



Appel d'offre interne 2018



Bonus

Données complémentaires de l'étude CHIK13+ présentées
au congrès des Sociétés de Pédiatrie, Lille 1-3 juin 2022

Retard des acquisitions



Paramètres au suivi	CHIK -	CHIK +	P value
Retard à la marche	0 (0)	6 (31,6)	< 0,001
Retard de langage	0 (0)	8 (42,1)	< 0,001

Test de Mac Nemar



Scolarisation et soins spécialisés

Critère	CHIK -	CHIK +	P value
Redoublement	0 (0 %)	4 (21 %)	< 0,001
Retard scolaire (ans)	0,13 (0,3)	- 1,4 (2,7)	0,006
Cursus spécialisé	0 (0 %)	4 (21 %)	< 0,001
CAMPS	0 (0 %)	8 (42 %)	0,001
CMPP	0 (0 %)	4 (21 %)	< 0,001
Orthophoniste	4 (17 %)	8 (42 %)	0,057
Psychomotricien	0 (0 %)	6 (32 %)	< 0,001
Kinésithérapeute	0 (0 %)	6 (32 %)	< 0,001

Effectifs (%) ou moyenne (écart type) sur l'ensemble des participants.
Test de Mac Nemar ou de Mann-Whitney sur enfants appariés



Anomalies ophtalmiques

Critère	CHIK -	CHIK +	P value
Ensemble des anomalies	8 (35 %)	13 (68 %)	0,030
Myopie	3 (13 %)	5 (26 %)	0,276
Hypermétropie	2 (9 %)	3 (16 %)	0,480
Hétérophorie	5 (22 %)	4 (21 %)	1,000
Strabisme	1 (4 %)	7 (37 %)	0,015
Amblyopie	2 (9 %)	1 (5 %)	1,000
Baisse de l'acuité visuelle	5 (22 %)	11 (58 %)	0,016
Port de lunettes correctrices	6 (26 %)	10 (53 %)	0,078

Le strabisme et la baisse l'acuité visuelle sont associés aux encéphalites, lesquelles suffisent à expliquer les différences

*Effectifs (%) ou moyenne (écart type) sur l'ensemble des participants.
Test du Chi2 et exact de Fisher sur l'ensemble des participants.*