

Fœtopathies infectieuses: le point de vue de la Médecine foétale

Les jeudis de Fleurus

14 Octobre 2010

Catherine Donner

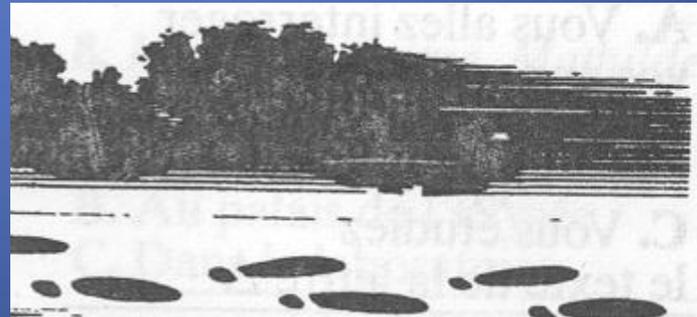
Hôpital Erasme



Objectifs

- Acquérir de l'expérience dans le diagnostic des infections congénitales ainsi que des manifestations et du suivi de la femme enceinte et de l'enfant.
- Aspects diagnostiques: quels sont les tests disponibles pour le diagnostic des infections congénitales et comment les interpréter
- Quelle prise en charge anténatale ?

A la recherche d'une infection foetale



Infections congénitales - Historique

- 1941: observation du premier cas de tératogénèse virale (association cataracte / rubéole congénitale)
- 1950: progrès dans les cultures tissulaires – Identification de nouveaux agents infectieux tératogènes
- 1959 – 1966: Estimation de l'incidence des malformations congénitales liées aux infections (50000 grossesses) \approx 3% des malformations congénitales
- 1970: Dépistage rubéole, toxoplasmose, herpes, cytomégalovirus (CMV)
- 1980 – 1990: progrès techniques dans l'évaluation de la condition fœtale (amniocentèse, cordocentèse, PCR)

Principales infections congénitales

Térogènes connus	Placentites et infections fœtales
Rubéole	Parvovirus B19
Cytomégalovirus	Hépatite B et C
Varicelle	HIV
Herpes simplex	Malaria
Toxoplasmose	Syphilis
Térogènes possibles	
Entérovirus	
Oreillons ...	

Conséquences d'une infection foetale

Perte de la grossesse	FC , MIU
Accouchement prématuré	
RCIU	
Anomalies - Malformations	Placenta
	Ascite, Hydrops
	SNC : μcéphalie, hydrocéphalie, calcification intracrânienne
	Oculaire : chorioretinite, microphthalmie, cataracte
	Cardiorespiratoire : épanchements pleuraux/péricardiques, décompensation cardiaque, malformations cardiaques, myocardite
	GI : hépato splénomégalie, ascite, calcification intra abdominale
	Musculosquelettique : atrophie de membres, cicatrices cutanées
	Hématologique : pancytopénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie, leucocytose

Conséquences d'une infection foetale

- Répercussions variables
- Agent infectieux, âge gestationnel, statut immunitaire maternel, ...
- FC, MIU, malformations congénitales, morbidité / mortalité périnatale et asymptomatiques
- Lésions in utéro, naissance, enfance, adolescence

Voies de transmission mère → embryon - foetus – nouveau né

- **In utero:** ascendante, transplacentaire
- **Intrapartale:** contact avec la filières génitale (secrétions, sang, matières fécales)
- **Post - partum:** allaitement, contact, nosocomiale, transfusion

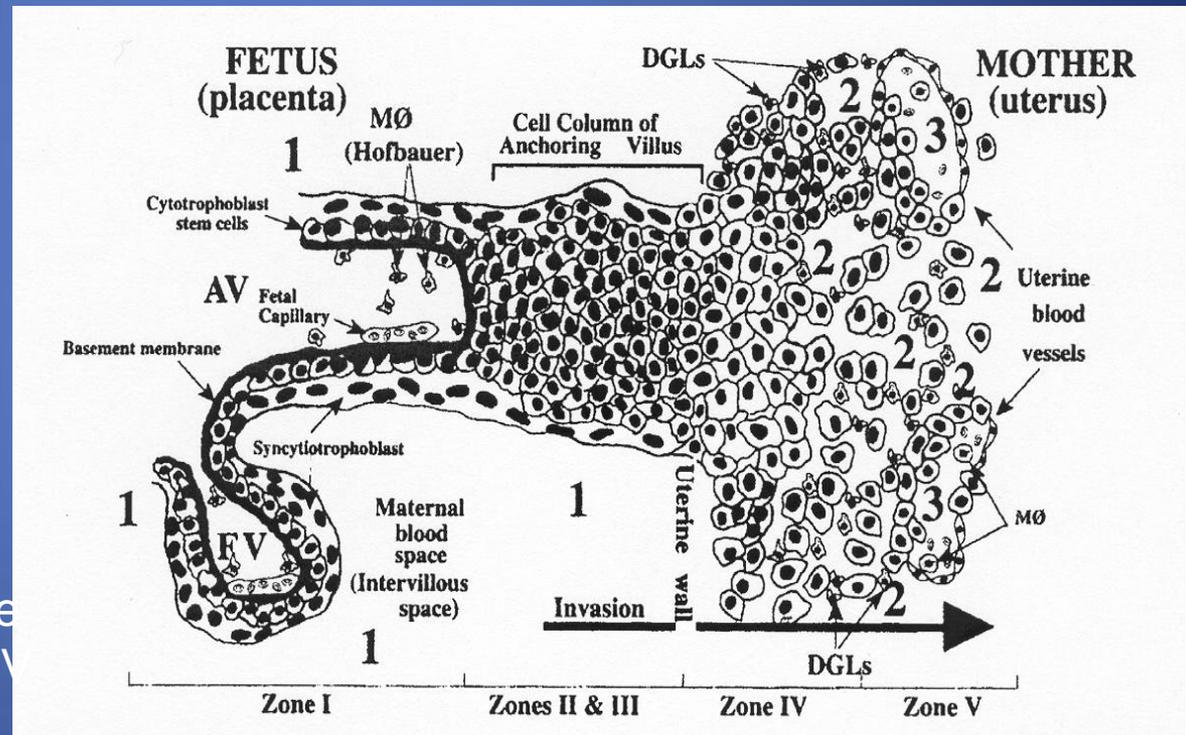
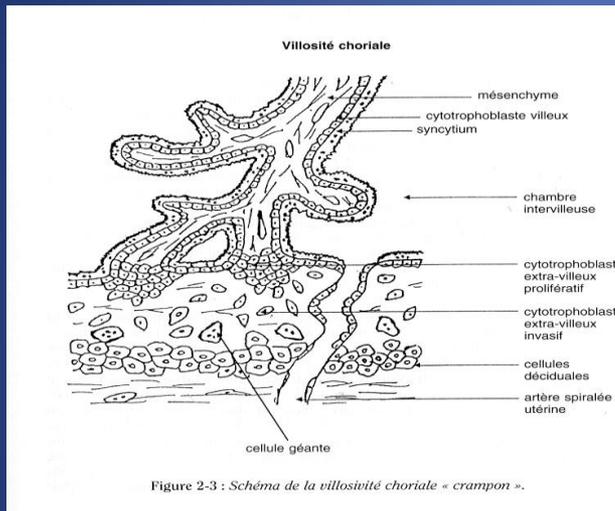
Transmission de l'infection in utero

- Voie transcervicale (rare, RPPE)
- Voie transplacentaire (hématogène, transmembranaire): infections virales, parasitaires, bactériennes
- Après un relais placentaire → **PLACENTITE**

Relais placentaire

- Pénétration et réplication dans le trophoblaste
- Œdème villositaire, angéite, nécrose cellulaire, thrombose
- Pénétration et réplication dans les cellules fœtales
- **VIREMIE FŒTALE** (bactériémie, parasitémie)

Pénétration et réplication dans le trophoblaste



DGL = leucocyte

Zone 1,2,3 = zone proposée pour la transmission du CMV

Transmission de l'infection

- Infection maternelle



- Placentite



- Insuffisance placentaire aiguë ou chronique
- Fausse couche, mort fœtale ou retard de croissance intra-utérin
- Infection fœtale → lésions fœtales



Lésions foétales

- ≠ mécanismes (mort cellulaire, inhibition mitoses, réponse inflammatoire secondaire – vasculite)
- Tous les systèmes
- La vulnérabilité dépend de l'âge gestationnel
- Les effets dus à l'agent infectieux sont présents in utero, à la naissance, en période néonatale ou des années plus tard

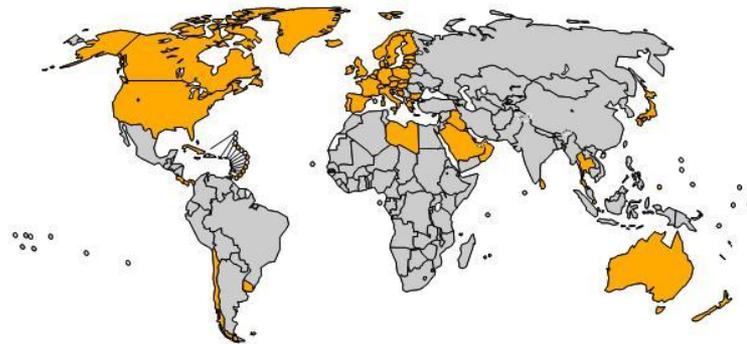
Le point de vue de la Médecine Fœtale

- Prévention primaire
- Dépistage
- Diagnostic de l'infection maternelle
- Diagnostic de l'infection fœtale
- Pronostic
- Traitement

Prévention primaire

- Vaccination: nombre limité d'infection (ex: rubéole)

Countries using rubella vaccine in their national immunization system



1996

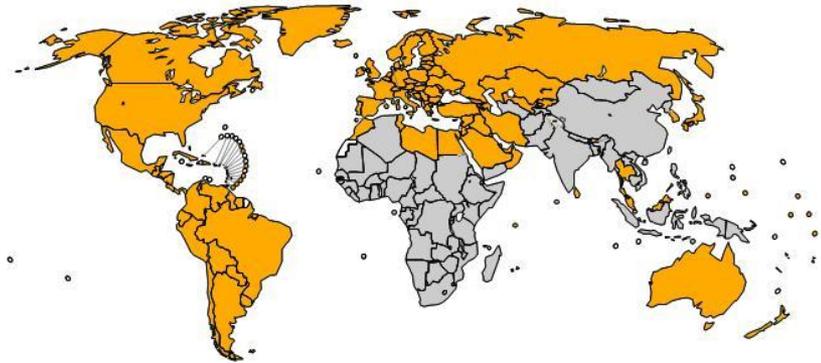
65 countries

12% of birth cohort

2006

123 countries

27% of birth cohort



Source: WHO/IVB database, 2006 and the "World Population Prospects: the 2006 Revision", New York, UN

193 WHO Member States. Data as of August 2007

Date of slide: 13 September 2007

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved.



Rubéole -Vaccin

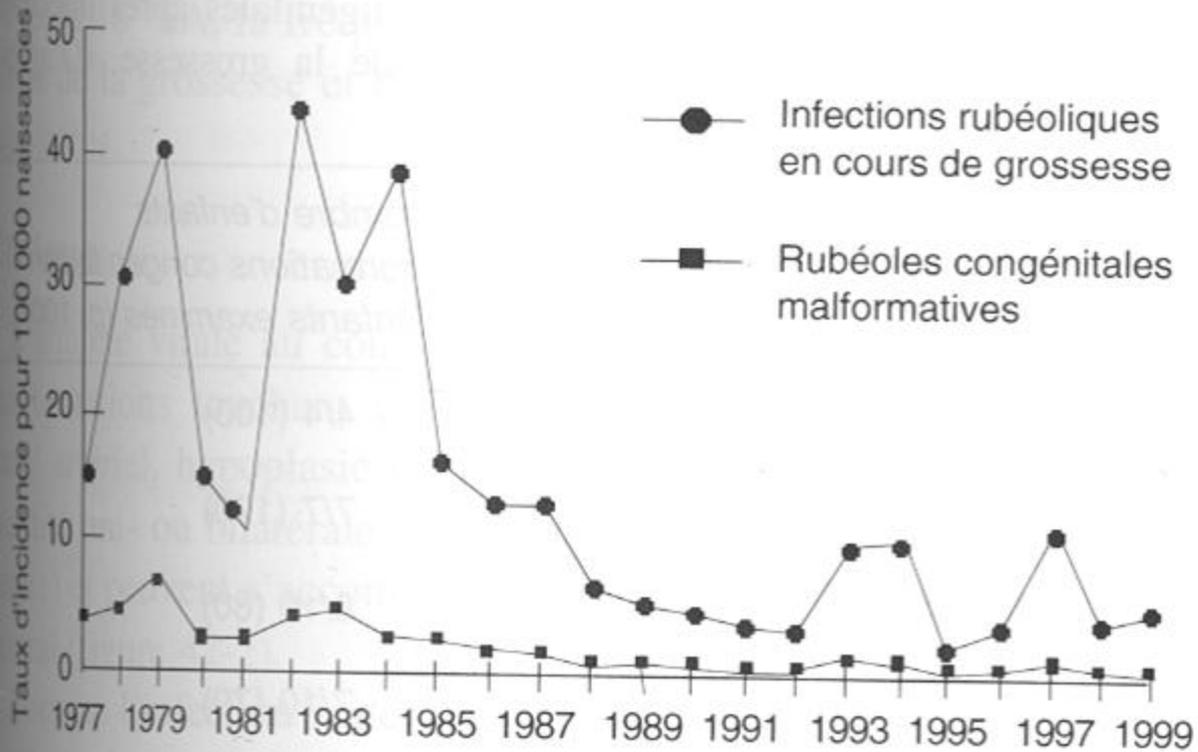


Figure 42-1 Taux d'incidence des infections rubéoliques chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives (France métropolitaine, années 1976-1999, réseau Rénarub).

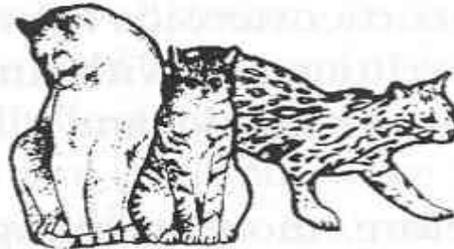
Prévention primaire



- Mesures d'hygiène
- ***Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. J Perinat Med. 2004;32(3):211-4. Breugelman M, Naessens A, Foulon W***
- ***Recent Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections Semin Perinatol 200731:10-18 Stuart P. Adler, MD,* Giovanni Nigro, MD,† and Lenore Pereira, PhD‡***

Toxoplasmosis

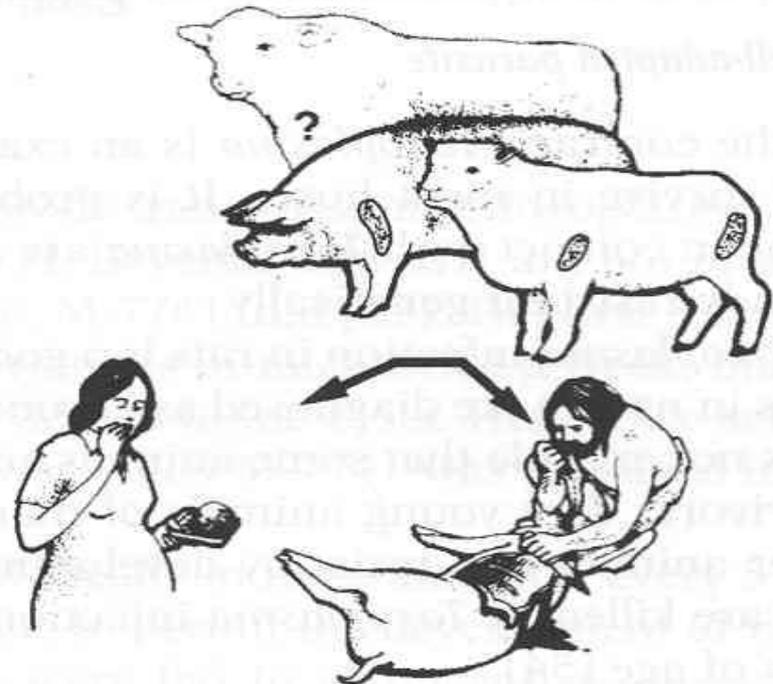
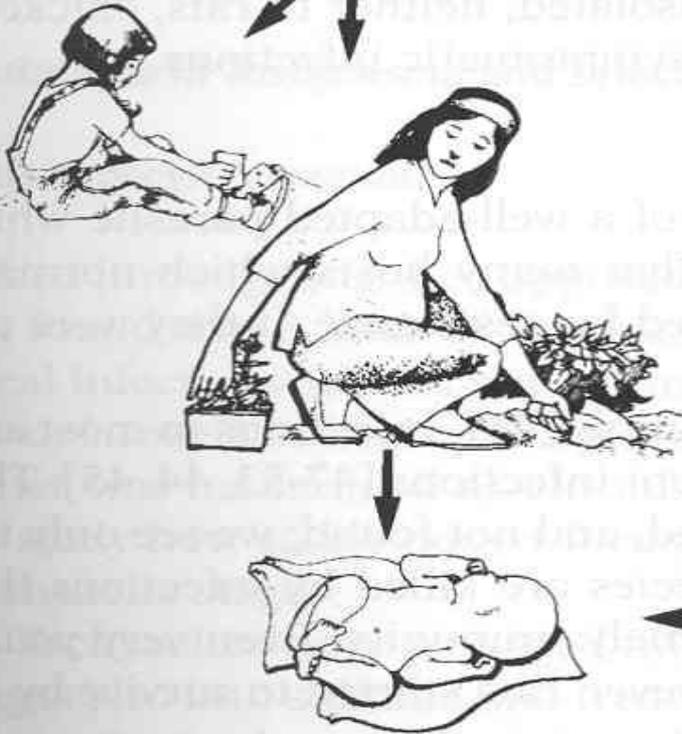
TRANSMISSION OF *TOXOPLASMA* TO MAN



DIRECT



INDIRECT



Toxoplasmose – Prévention

- Sérologie maternelle pré-conceptionnelle, première CPN
- Conseils hygiéno-diététiques

	Conseils
1	Éviter la consommation de viande crue ou saignante; ne manger de viande que très cuite ou préalablement congelée
2	Laver soigneusement les fruits , les légumes et les plantes aromatiques ainsi que les ustensiles ou surfaces ayant servi à la préparation des repas
3	Se laver les mains avant et après toute manipulation d'aliments
4	Nettoyer le réfrigérateur régulièrement
5	Lors des repas pris hors domicile, éviter les crudités
6	Porter des gants pour jardiner et se laver les mains après toute manipulation de terre
7	Faire nettoyer tous les jours par une autre personne, le bac à litière du chat (ou porter des gants), ne pas lui donner de viande crue

CMV - Mesures d'hygiène

- Adler 1996,2004: groupes à risques, différence significative surtout si la femme est enceinte
- Critiques: population à haut risque, petit échantillon, nécessité d'étude randomisées ...
- *Autres: Si les études ne sont pas suffisamment « puissantes » pour démontrer l'efficacité des mesures préventives, des études concernant le lavage des mains pour d'autres infections ont fait leur preuve. La motivation des femmes enceintes est considérable et si il y a moyen d'arrêter de fumer L'approche doit donc être différente au lieu de se demander si ces mesures sont efficaces et ne pas les encourager, il faut mettre en place des études évaluant l'efficacité des différentes stratégies proposées*

CMV - Mesures d'hygiène adressées aux femmes enceintes « séronégatives »

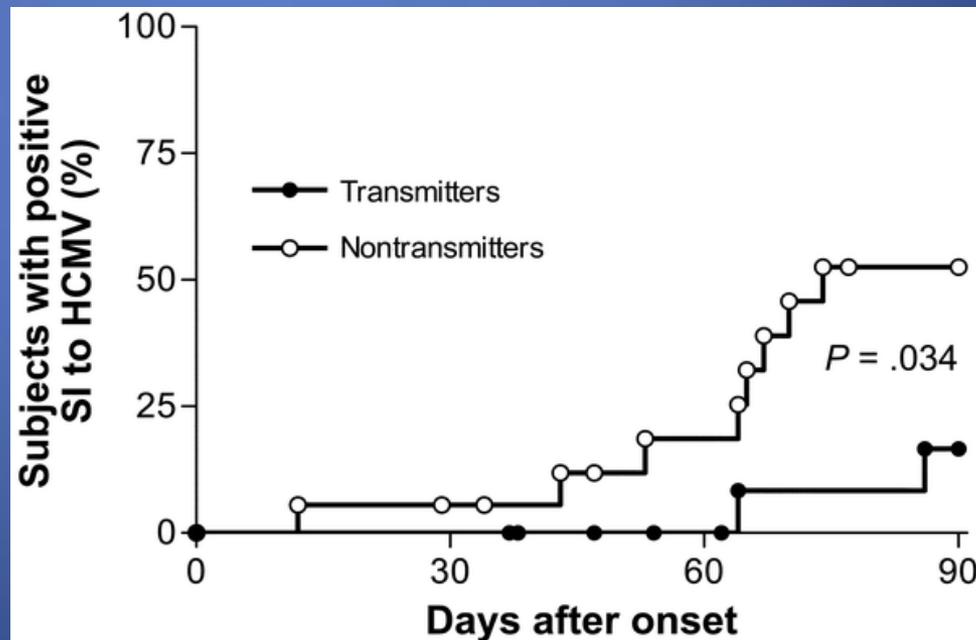
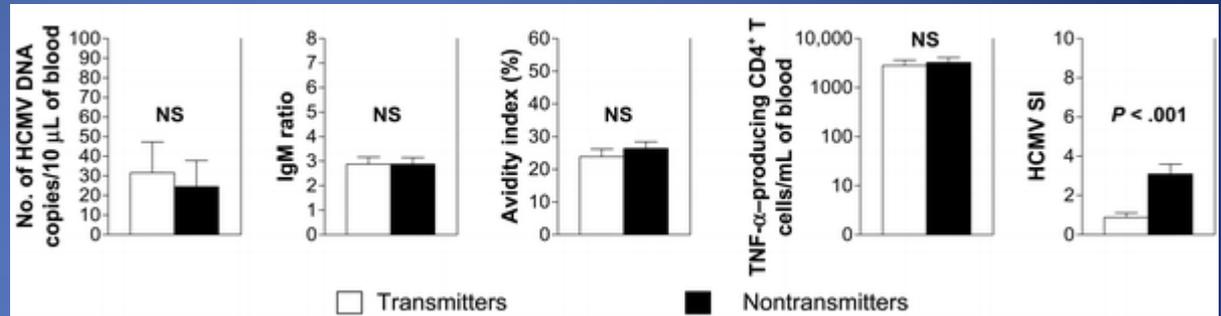
- *Si vous êtes en contact avec des enfants de moins de trois ans (surtout s'ils sont en crèche ou en garderie)*
- **Lavage des mains fréquents** (par exemple après la manipulation de jouets)
- Utiliser des gants pour changer les couches et moucher les enfants ou bien vous laver les mains après chaque change
- Éviter de partager leurs couverts ou leurs verres, de terminer leurs repas, ne pas goûter les biberons et ne pas sucer les tétines
- Ne pas utiliser leurs affaires de toilette (gants, brosse à dents)
- Ne pas les embrasser sur la bouche ...

CMV - Vaccination

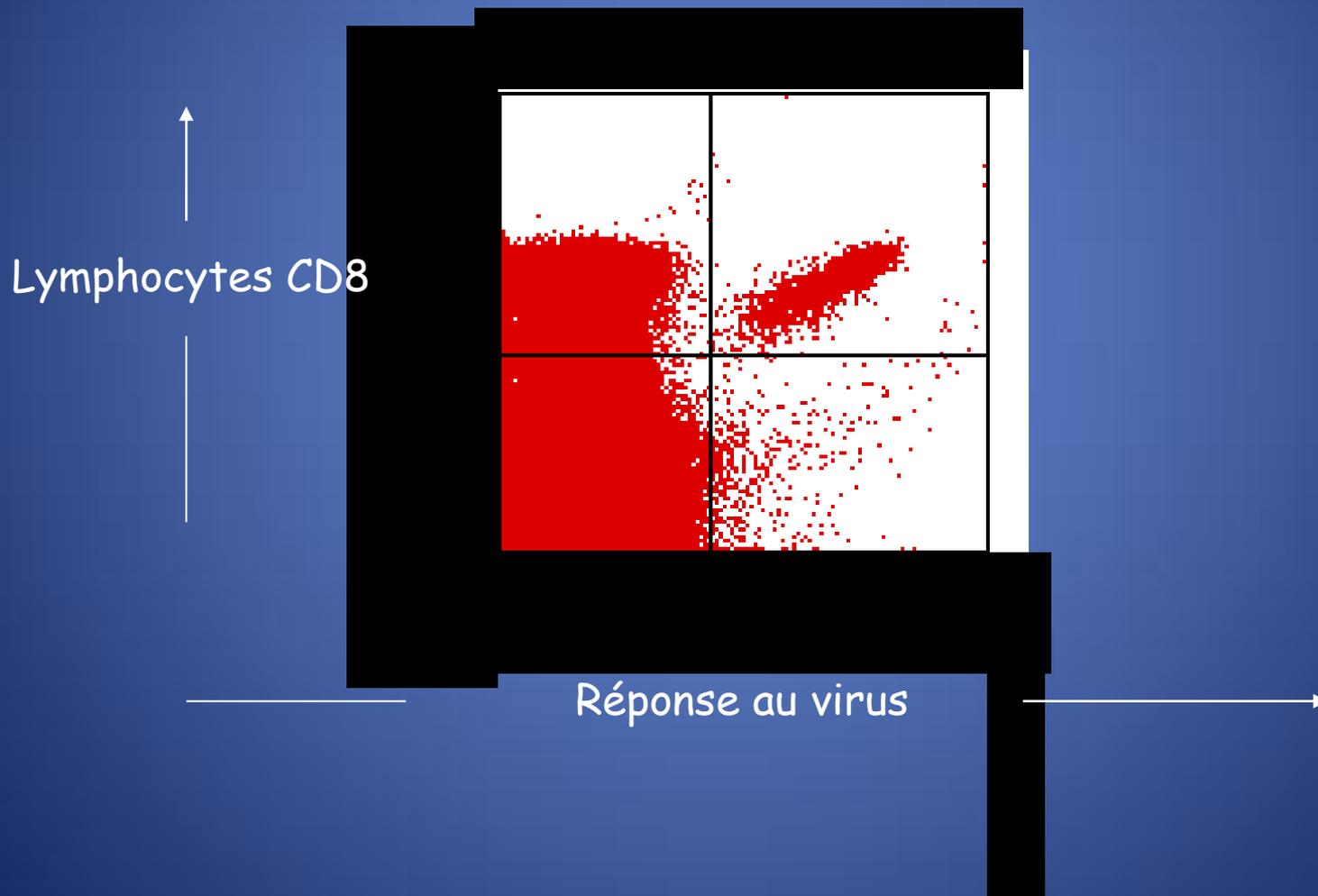
- Actuellement 2 vaccins sont en cours d'évaluation
- Vaccin anti-infection
- **Vaccin anti- transmission !**
- Importance des études sur les déterminants immunologiques de la transmission
- Tester sur une population définie – système de surveillance

Lymphoproliferative response in primary human cytomegalovirus (HCMV) infection is delayed in HCMV transmitter mothers. Revello MG, Lilleri D, Zavattoni M, Furione M, Genini E, Comolli G, Gerna G JID 2006:193

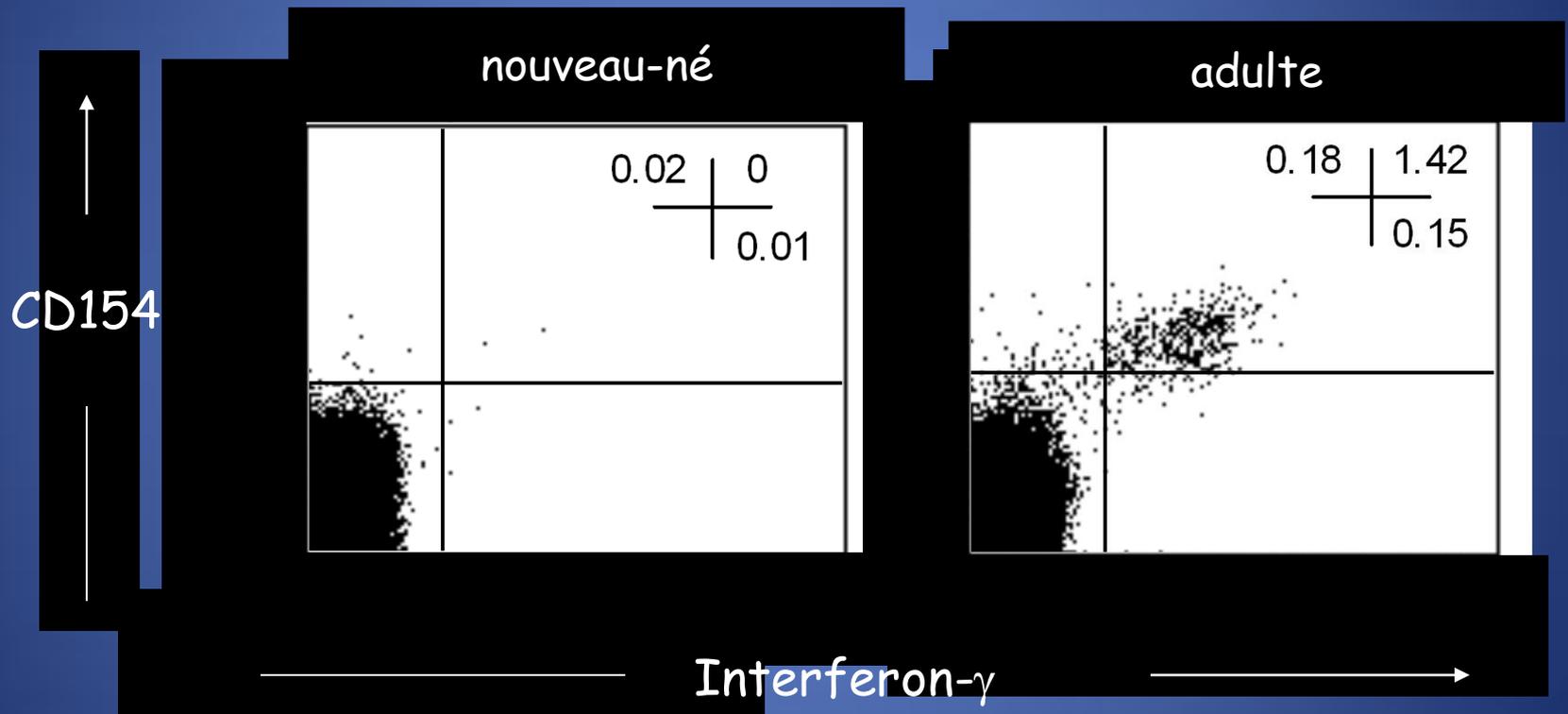
- 19 ♀ (CMV 1^{er} et 2^{ème} trimestre) **transmission**
- 21 ♀ (CMV 1^{er} et 2^{ème} trimestre) **non transmission**
- Lien ? Entre l'immunité cellulaire, la virémie maternelle et la transmission intra-utérine



Surprenante capacité du fœtus à se défendre contre le cytomegalovirus



Défaut de réponse des lymphocytes CD4 à l'infection congénitale par le CMV



Dépistage

- Infections maternelles généralement asymptomatiques ou symptômes peu spécifiques (fatigue, lymphadénopathies, fièvre, rash,...)
- Systématique (sérologies maternelles)
- Signes échographiques
- Mort in utéro
- Dépistage néonatal

Dépistage systématique ?

- **CMV**
- *Pas dépistage*
- *Sérologie en début de grossesse*
- *Sérologie 1x/mois jusqu'à24 semaines*
- *Sérologie 1x/mois jusqu'à 'accouchement*
- *Diagnostic anténatal sur signes d'appel maternels*
- *Diagnostic anténatal sur signes d'appel fœtaux*
- *Dépistage à la naissance (PCR urine, dépistage des déficits de l'audition)*
- *! Dépistage « sauvage »*

CMV- KCE – Recommandations - 2004

- On ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander un dosage sérologique des anticorps contre le cytomégalovirus avant et/ou durant la grossesse
- Les praticiens conseilleront aux femmes enceintes de prendre des mesures de prévention primaire. Un examen sérologique unique avant ou au début de la grossesse peut s'avérer utile s'il peut inciter les femmes (non immunes) à prendre des mesures préventives ou s'il permet de rassurer (du moins partiellement) celles qui sont immunisées

Dépistage systématique ?

- **Toxoplasmose**
- *France: séroprévalence chez la femme enceinte (54,3 %) (1995), risque de séroconversion (0,5 à 1,5%), femmes infectées pendant la grossesse: 1300-4000/an, nombre d'infections congénitales: 400 à 1200/an.*
- *USA: séroprévalence (15,8%)*
- *Asie: séroprévalence basse*

TOXO - KCE- recommandations - 2004

- On ne dispose pas de preuves suffisantes pour recommander en routine, de répéter un examen sérologique des anticorps contre la toxoplasmose à différents moments de la grossesse.
- Vu la (relativement) haute prévalence de cette affection en Belgique, une stratégie systématique de prévention de la toxoplasmose congénitale est indiquée.
- En Belgique, la prévention primaire semble efficace. C'est la raison pour laquelle toutes les femmes non-immunisées seront informées en routine des mesures de prévention.
- Un examen sérologique unique avant ou au commencement de la grossesse peut s'avérer utile s'il peut inciter les femmes, (non-immunes) à prendre des mesures préventives ou s'il permet de rassurer celles qui sont immunisées

Diagnostic de l'infection maternelle et fœtale

- Infection maternelle: clinique, sérologie (IgG,IgM, avidité, laboratoires de référence)
- Infection fœtale: amniocentèse, cordocentèse, PCR, culture, IgM, tests hépatiques, ...



The infectious origins of stillbirth.

Goldenberg R, Thompson C. Am J Obstet Gynecol 2003

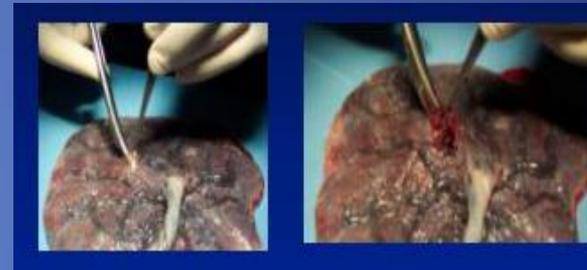
- Pays industrialisés: 1 à 2 MIU causées par une infection / 1000 grossesses (MIU 6-8 / 1000)
- Pays en voie de développement : x 10

MIU

- Pays industrialisés: infection / MIU essentiellement bactériennes – voie ascendante
- Pays en voie de développement: Σ , malaria, infection bactériennes d'origine vaginale
- Importance de rechercher l'origine infectieuse d' une MIU → identification des agents pathogènes (PCR), prévention (traitement , vaccination)

MIU – mise au point

- Amniocentèse
- Placenta (culture , PCR)
- Frottis (foëtaux et placentaires)
- Autopsie, RX



Pronostic

- Age gestationnel
- Signes échographiques
- IRM
- Charges virales
- Tests sanguins fœtaux ...

Pronostic

- Age gestationnel

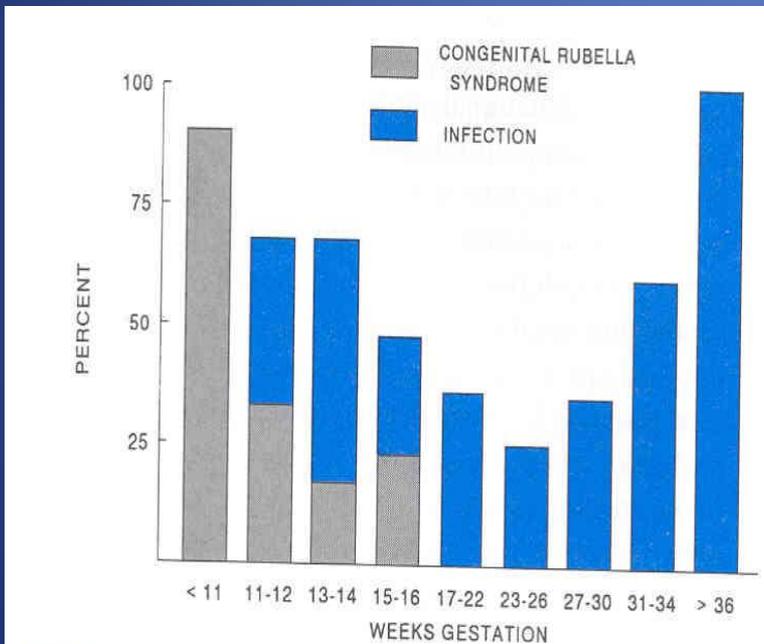
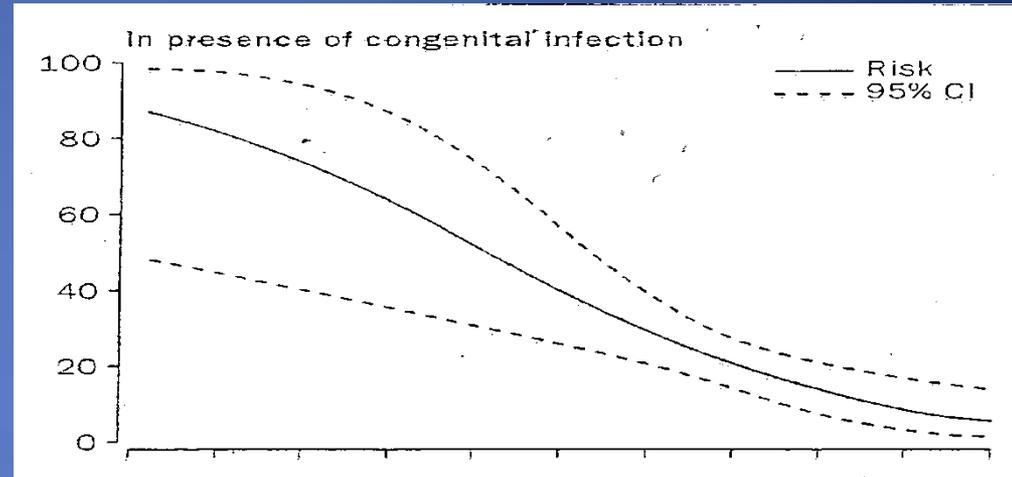


FIGURE 56-2. Proportion of fetuses with evidence for rubella infection but no stigmata (dark bars) compared with fetuses born with congenital rubella syndrome (hatched bars). (Data from Miller and colleagues, 1982.)



Toxoplasmosse: Risque de développer des signes cliniques avant l'âge de 3 ans (65% à 13 semaines, 20% à 36 semaines)

Signes échographiques

- *L'échographie peut être utilisée comme outil de dépistage en absence de suivi sérologique ou comme outil pronostique.*
- Signe d'appel d'une infection fœtale
- Signes d'appel d'un fœtus ou nouveau-né à risque de séquelles

Lésions fœtales

- **Atteintes cérébrales** *dilatations ventriculaires, calcifications, porencéphalie, hydrocéphalie*
- **Atteintes viscérales** *cardiomégalie, hépatosplénomégalie, épanchements, calcifications, hyperéchogénicité*
- **Anomalie de quantité du liquide amniotique**
- **RCIU**

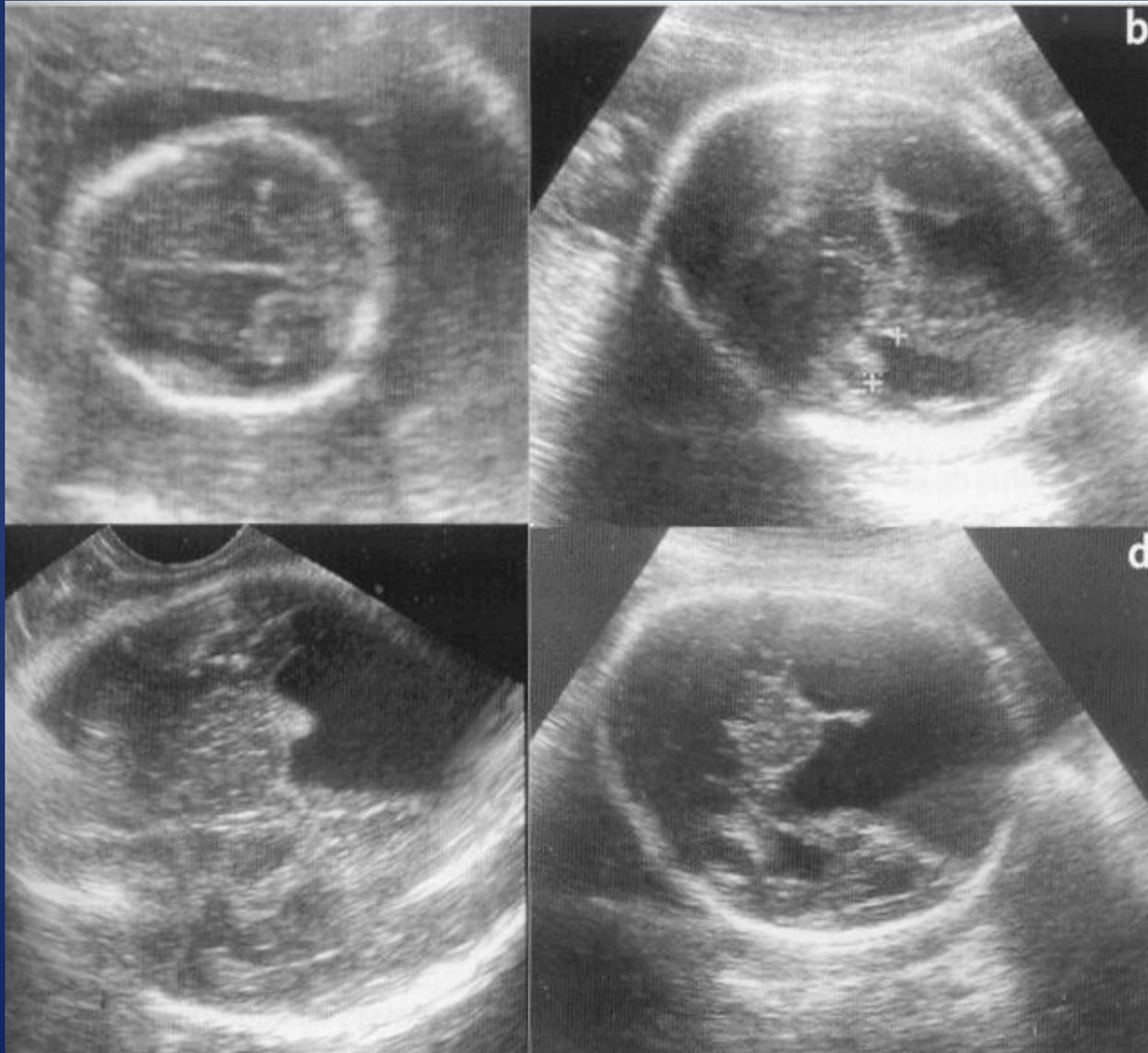
Lésions cérébrales

- **Ventriculomégalie**
- **Calcifications**
- **Porencéphalie**
- **Microcéphalie**



19 semaines-CMV

Lésions cérébrales



b Fig 11-6 : Évolution des lésions cérébrales chez un fœtus atteint de toxoplasmose congénitale
a : Échographie cérébrale normale à 21 semaines de gestation
b : Dilatation ventriculaire (11,9 mm) à 26 semaines
c : Ventriculomégalie à 30 mm à 30 semaines
d : Hydrocéphalie et destruction parenchymateuse à 34 semaines

Toxoplasmose

Calcifications

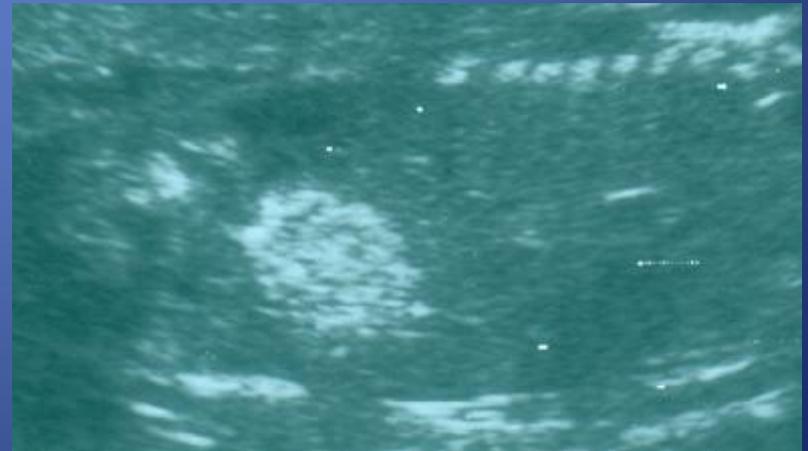


30 semaines-calcifications péricaleuses-CMV



30 semaines-calcifications en
candélabre-CMV

Atteintes viscérales



Hyperéchogénicité intestinale

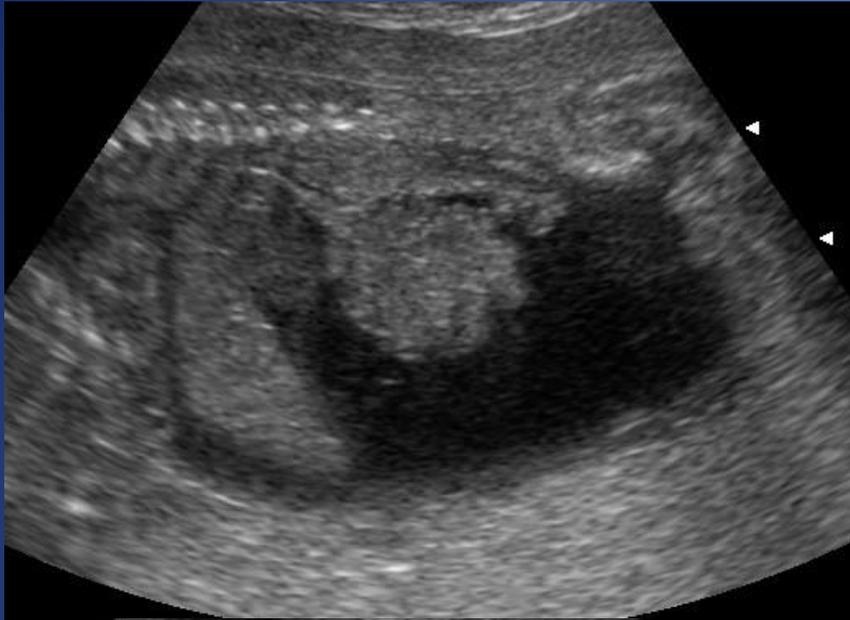


CMV 21 semaines

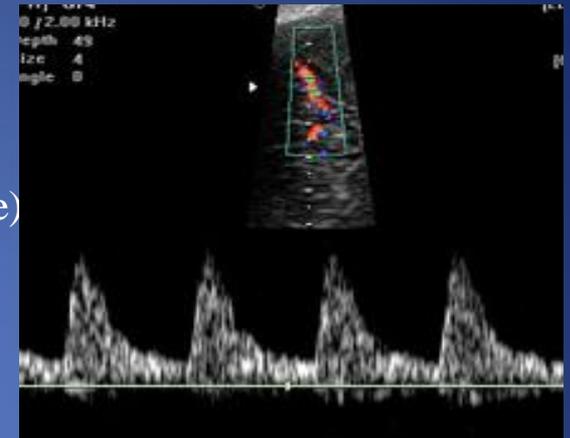
Atteintes viscérales



Ascite et placenta épaissi dans le cadre d'une infection à Parvovirus



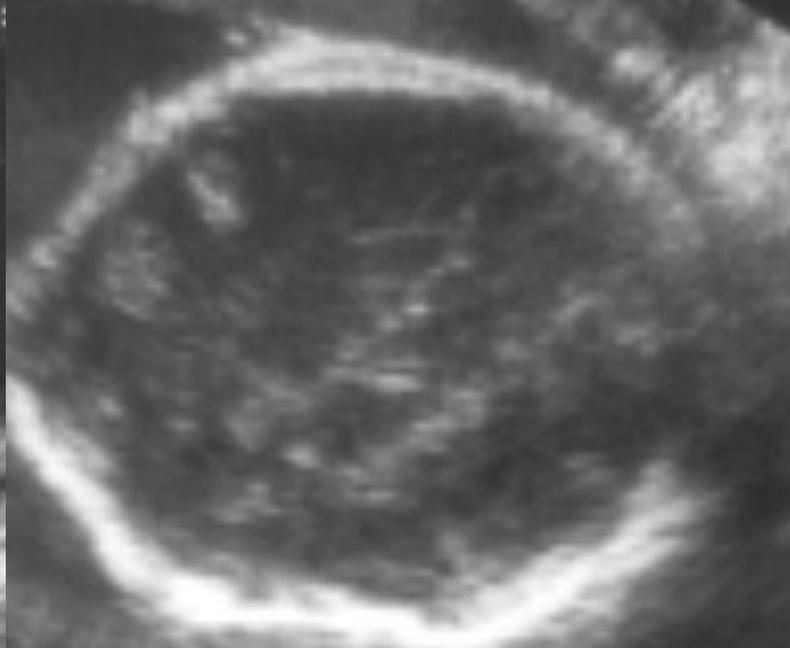
Ascite
(coupe longitudinale)



Ascite
(coupe transversale)



Placenta épaissi



Signes échographiques - CMV

Primo-infection maternelle	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
388 cas Hôpital Erasme 2003	26%	93%	59%	76%
600 cas Guerra et al. 2008	15%	93%	45%	76%

Signes échographiques – fœtus infectés - CMV

Hôpital Erasme 2003	Signes écho	Signes cérébraux	Signes viscéraux	RCIU	LA
Age moyen de détection (sem.)	25±7	22 ± 3	24 ± 7	25 ±4	30±8
Intervalle moyen (sem.)	7 ± 6	15 ± 4	6 ± 5	6 ±6	7± 7

Guerra et al 2008: anomalies échographiques diagnostiquées entre 20-22 semaines (65%), 27-33 semaines (34%)

Signes échographiques – foetus infectés - CMV

	Signes écho	Signes cérébraux	Signes viscéraux	LA	RCIU
Erasme 2003 110 cas	29 26%	6 5%	21 19%	5 5%	10 7%
Guerra 2008 154	23 15%	11 7%	11 7%	0	3 2%

Signes échographiques – fœtus infecté et nouveau- né symptomatique

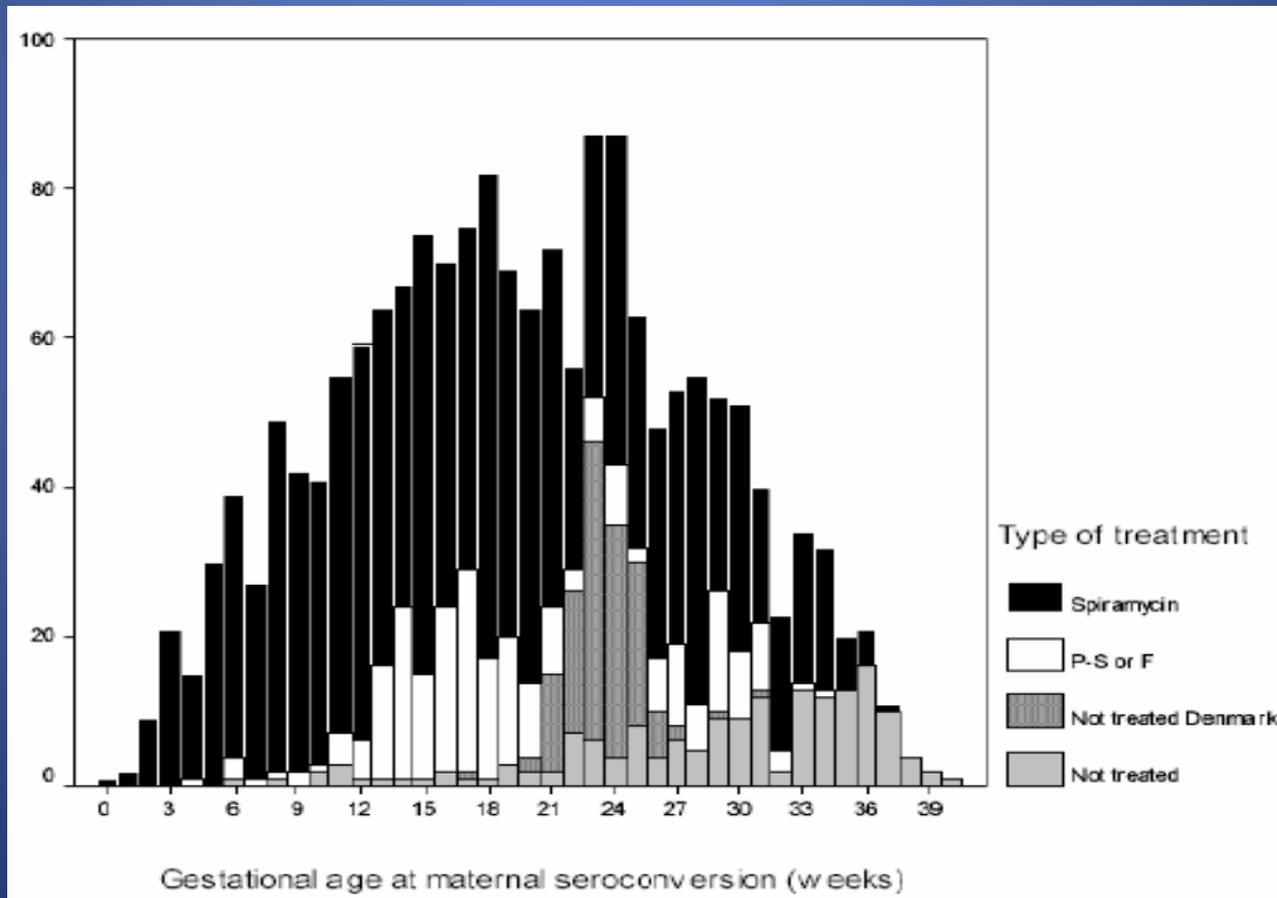
- Guerra et al 2008: sensibilité 20,93%, spécificité 92,64%, VPP 78,26%, VPN 48,09% *mais incluent les NN et les IMG*
- Hôpital Erasme 2003: sensibilité 33%, spécificité 79%, VPP 20%, VPN 88% pour 68 NN dont 15 avec signes d'appel échographique (5/6 signes cérébraux IMG)
- Nombre de NN symptomatiques: $9/68 = 13\%$

Traitements

- Manque de validation
- CMV: études préliminaires (gammaglobulines, ganciclovir ...)
- Toxoplasmose: schémas de traitement différents (France Spiramycine dès la connaissance de l'infection maternelle puis pyriméthamine – sulphonamide (PS) si le fœtus est infecté, Autriche PS si grossesse > 15 semaines puis Spiramycine si fœtus non infecté)

Traitements - Toxoplasmose

Toxoplasmose: patientes traitées/non traitées
difficilement comparables



Traitements - Toxoplasmose

- Diminution de la transmission si traitement dans les 3 semaines (peu importe le traitement)
- Risque de séquelles diminue avec l'âge gestationnel
- Peu d'impact du traitement ante ou post natal sur les lésions oculaires
- Le traitement pendant la grossesse diminue les lésions intra crâniennes
- *Il n'y a pas de preuve de l'efficacité du traitement préventif anténatal*
- *Il n'y a pas de preuve de l'absence d'efficacité*
- *On ne pourra vraisemblablement jamais conclure à partir de données d'observation*
- *Intérêt d'un grand essai clinique randomisé*

Toxoplasmosis

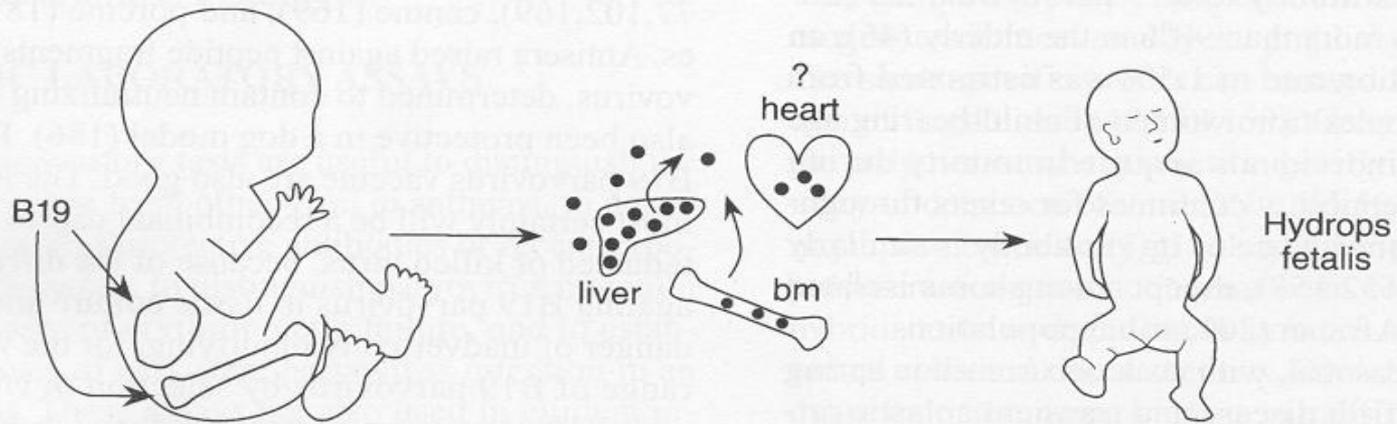
Eskild Petersen, Sem Fet Neonat
Med 2007;12:214-23

- **Points clés**
- Mesures d'hygiène
- Transmission ↓ si traitement dans un délai <3 semaines
- Traitement pas d'effet sur les lésions oculaires et ↓ peut être les lésions intracérébrales

Parvovirus B19

- 1981 lien entre le parvovirus et maladie chez l'être humain
- Épidémies novembre et mars, contamination gouttelettes oro-pharyngées
- Syndrome grippal, érythème facial, rash cutané, arthralgies (genoux, coudes)

Parvovirus B19



Parvovirus B19 – Transmission

- 30% de transmission
- 8% d'atteinte foétale
- Atteinte foétale: FC, non tératogène, aplasie transitoire → **anémie**, **myocardite**, hydrops foetal réversible (1/2), mort in utero (1/2)



Fig 11-8 : Ascite foétale. Infection à parvovirus B 19

Artère cérébrale moyenne

Mari, NEJM 2000

- V_{max} en systole
- Coupe passant par les thalami, le cavum SP - polygone de Willis
- Angle d'insonation doit être $\sim 0^\circ$

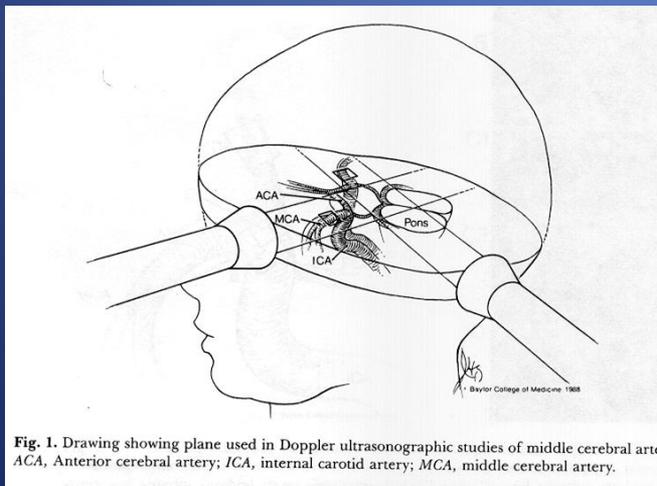
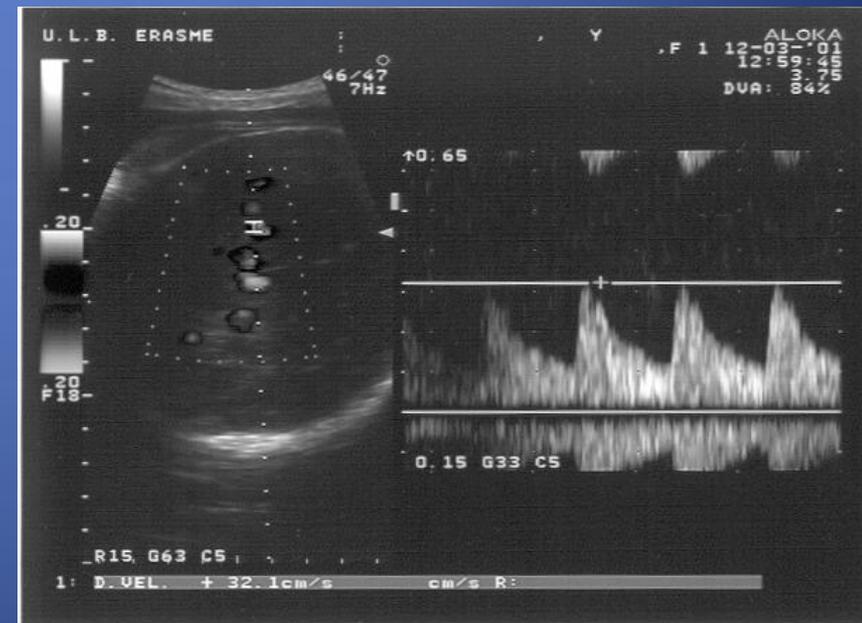
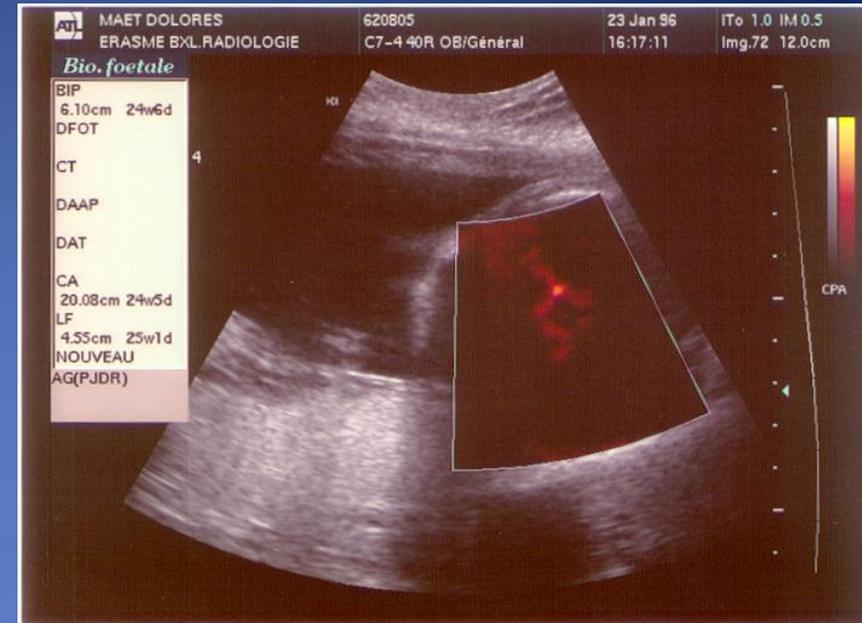


Fig. 1. Drawing showing plane used in Doppler ultrasonographic studies of middle cerebral artery. ACA, Anterior cerebral artery; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery.

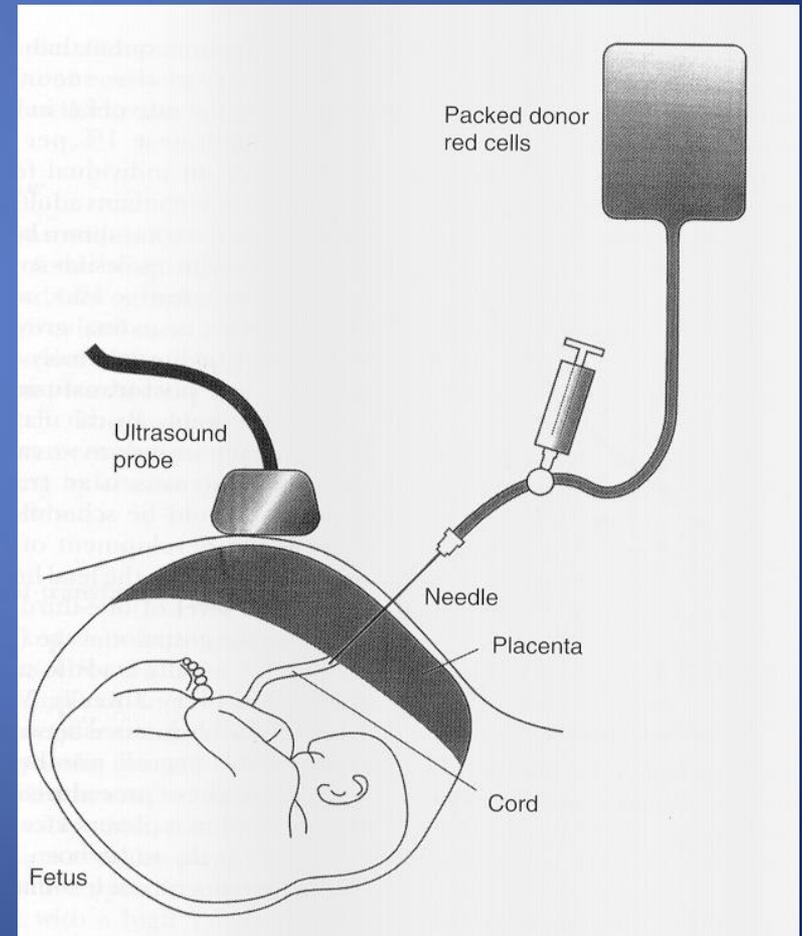


Parvovirus - Attitude pratique

- Si notion d'épidémie ou de contact: sérologie maternelle
- Si séroconversion: surveillance échographique 1x / semaine pendant 6- 8 semaines (α FP maternelle ?)
- Si hydrops: cordocentèse (PCR, hémato, IgM), liquide amniotique (PCR)
- Transfusion in utero (plus risqué que dans les anémies alloimmunes)

Transfusion Intravasculaire

- Veine ombilicale
- Curarisation fœtale
(absence de mvts fœtaux
qq heures)
- Hématocrite fœtal
< 30 %



Décalage information / compréhension

- Madame C, 29 ans, G1P0
- Référée par son médecin à 25 semaines pour des « petits » signes échographiques (facteurs de risque)
- Amniocentèse
- Résultats communiqués à son médecin: caryotype normal, présence de cytomégalovirus (réactivation)
- Médecin → patiente et lui conseille de faire une surveillance échographique

Madame C (suite)

- Pas de nouvelles de la patiente
- Échographie à 34 semaines (moment de l'OB3)
- Hydrocéphalie – RMN – lésions multiples cérébrales – pronostic neurologique sombre
- Neuropédiatrie (résultats = normaux)
- Médecine fœtale
- IMG 36 semaines

Conclusions

- Nécessité d'études randomisées
- Nouveaux traitements
- Education pour hygiène et mesures de prévention
- Facteurs pronostiques
- Vaccinations
- *Prise en charge complexe dans l'accompagnement, l'information donnée aux futurs parents dans un contexte d'incertitudes difficile aussi pour l'équipe médicale*

Transmission verticale de pathogènes:
l'exemple du Wolbachia



Infection de *Armadillidium vulgare* par *Wolbachia*

- transmis de la mère à l'enfant
par les œufs (pas le sperme)
- induit une infection persistante
- transforme les futurs mâles
en femelles



Foetopathies infectieuses: le point de vue de la Médecine Foétale



??????????

