

CMV Rubela Entérovirus

Tình hình năm 2018



Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse

Professeur O. Picone
Service de Gynécologie-Obstétrique,
Hôpital Louis Mourier, Colombes
Université Paris 7
IAME Inserm UMR1137
olivier.picone@aphp.fr

<https://www.infections-grossesse.com/>



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



Centre Pluridisciplinaire
de Diagnostic Prénatal
LEONARD DE VINCI



université
PARIS
DIDEROT



Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse



UNIVERSITÉ
PARIS
SUD

Comprendre le monde,
construire l'avenir®

Hôpitaux
universitaires
Paris-Sud
Antoine-Béclère Bicêtre Paul-Brousse

CMV Rubela Entérovirus Tình hình năm 2018

Christelle VAULOUP-FELLOUS
Service de Virologie, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud
Faculté de médecine Paris-Sud
CNR des infections rubéoleuses materno-fœtales
Christelle.vauloup@aphp.fr

CYTOMEGALOVIRUS:

Nguyên nhân chính gây nhiễm trùng bẩm sinh ở Châu Âu
0,3-1% trẻ sơ sinh

Paris:

40-50% bệnh nhân có huyết thanh âm tính
0,3 à 1% chuyển đổi huyết thanh
0,37% trẻ sơ sinh

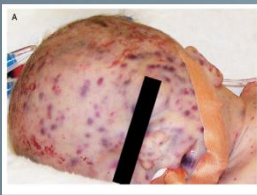
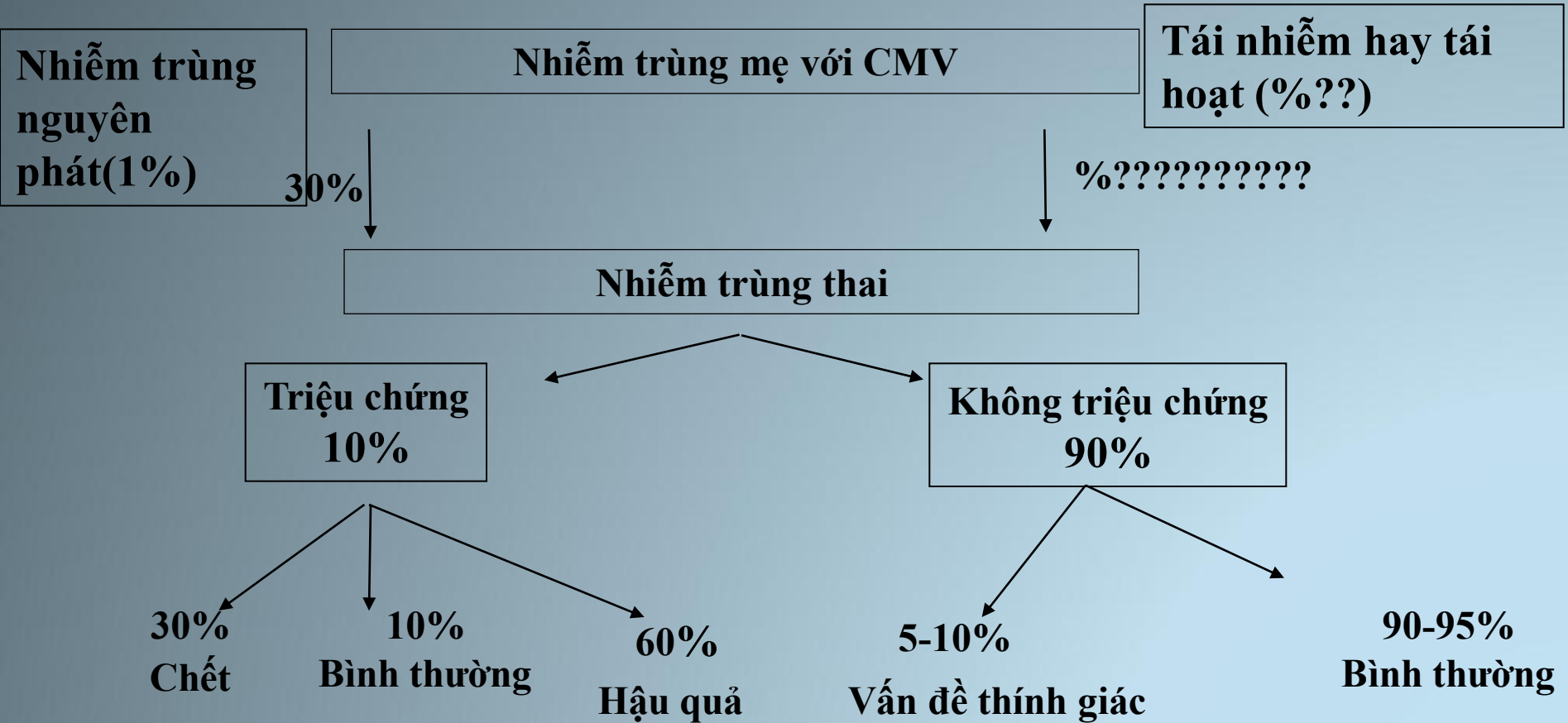
Picone et al., BJOG 2009

Vauloup-Fellous e al., J Clin Virol 2009

N'Diaye et al, Plos One 2014

Leruez-Ville et al., Clin Inf Dis 2017

Infection en cours de grossesse



giá trị chẩn đoán Siêu âm +/-IRM

Giá trị chẩn đoán âm tính của siêu âm = 90%

Guerra et al., Am J Obstet Gynecol 2006

Chiến thuật cũ dựa vào chọc ối + siêu âm: những trường hợp nặng đã được chẩn đoán

Picone et al, Prenat Diagn 2013

Nguy cơ hậu quả những trường hợp âm tính với siêu âm hoặc IRM = vấn đề thính giác

Lipitz et al., Ultrasound Obstet Gynecol 2013

siêu âm không phát hiện được

Vấn đề thính giác

Những tổn thương vi thể khi làm tử thiết
virus....

Những nghiên cứu về độ nhạy của siêu âm cần được đánh giá thận trọng ...

Article: Leyder et al, Am J Obstet Gynecol 2016

Letter: Picone O et Mandelbrot L, Am J Obstet Gynecol 2017

Nguy cơ hậu quả những trường hợp âm tính với siêu âm hoặc
IRM = vấn đề thính giác

Lipitz et al., Ultrasound Obstet Gynecol 2013
Picone et al, Prenat Diagn 2013

Giá trị chẩn đoán âm
tính rất tốt

Những bất thường đơn độc ở chất trắng trên IRM

169 thai nhi: bất thường đơn độc ở

40 (23,7%) vs 4,2% (không nhiễm)

11 cas tăng tín hiệu (vùng trán hoặc đỉnh) : 0 SNHL

21 cas tăng tín hiệu (thùy thái dương): 3 SNHL

tổng: 32 tr hợp, không có bất thường thần kinh

Phương pháp điều trị khả dĩ

• Vaccin?

Huyết thanh?

- Phòng lây truyền mẹ con?
- Điều trị?

Valaciclovir?

Aciclovir và Valaciclovir

CMV:

VIH và ghép tạng: nhiều công trình
về hiệu quả và giảm tải lượng virus và thải ghép

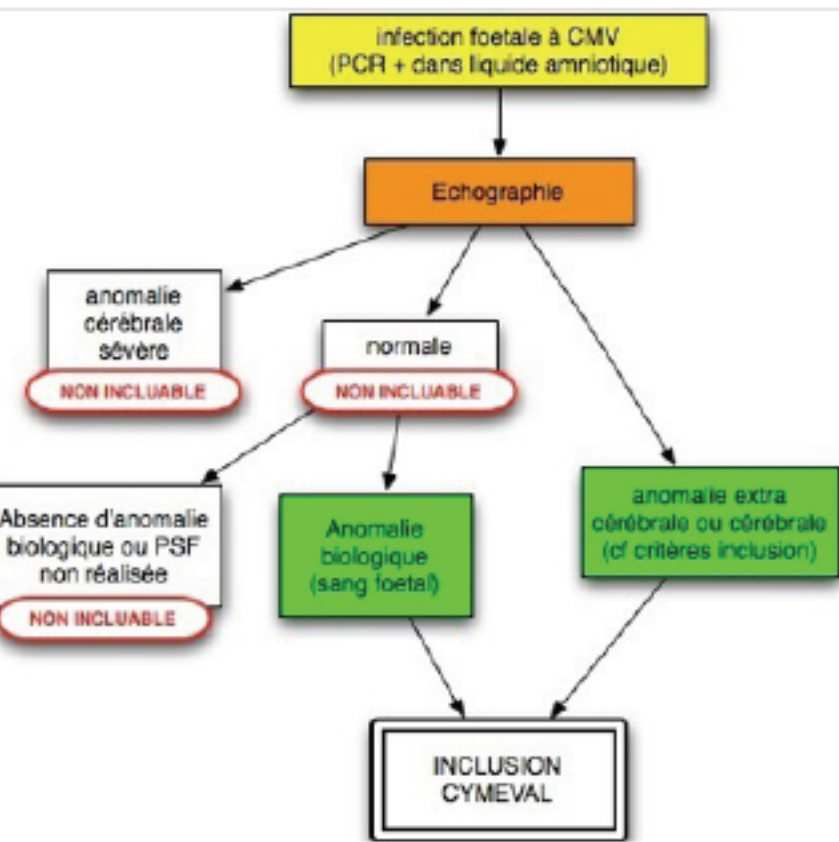
Herpès:

bớt sử dụng ở phụ nữ mang thai

• Objectif:

- Evaluer l'effet du valaciclovir dans les cas d'infection foetale à **CMV** avérée (PCR CMV positive dans le liquide amniotique) et présentant des **signes échographiques et/ou biologiques** pouvant être attribués à l'infection.
- Obtenir une proportion élevée (**80%**) d'enfants **asymptomatiques** à la naissance

Définition Clinique + biologique



• I re étape: **11** sujets

Modèle de Simpson

- Si ≤ 7 aspt l'étude est stoppée et on conclut à l'inefficacité du VCV
- Sinon, on passe à l'étape 2 en incluant **32** sujets supplémentaires,
- soit **43** sujets au total
- Inefficacité si < 31 succès.
- Si au moins 30 succès, produit est considéré comme admissible pour un développement ultérieur en phase III.

Thu thập: dấu hiệu siêu âm trung bình+++ tiêu chuẩn chính: triệu chứng học sau sinh

Định nghĩa không triệu chứng= lâm sàng, sinh học, đáy mắt, thính lực Nx.

3 nghiên cứu được phân tích, 47 th thai nhi có tiêu chuẩn thu thập= cyméal 2
tỷ trọng trẻ sơ sinh không triệu chứng= 20/47 : hoặc 43%

So sánh với nghiên cứu phân tích ở Anh vs nghiên cứu thuần tập Cymeval 2
Valaciclovir nếu dấu hiệu siêu âm + « trung bình »

bước 1: 11 thai nhi đầu: 8 không triệu chứng chấp thuận

bước 2: 32 thai nhi tiếp: tổng 43: 34 không triệu chứng chấp thuận
hay là 34/43 (82%) vs 20/47 (43%) $p < 0,05$

Accepted Manuscript

In Utero Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Valacyclovir in a
multicentre, open-label, phase II study

Marianne Leruez-Ville, M.D., Ph.D., Idir Ghout, MS.c, Laurence Bussièrès, Ph.D,
Julien Stimemann, M.D. Ph.D., Jean-François Magny, M.D, Sophie Couderc, M.D,
Laurent J. Salomon, M.D. Ph.D, Tiffany Guillemot, B.A, Philippe Aegerter, M.D.,
Ph.D, Guillaume Benoit, M.D., Ph.D., Norbert Winer, M.D, Olivier Picone, M.D.,
Ph.D, François Jacquemard, M.D, Yves Ville, M.D



Tiêu chuẩn phụ

Không có tác dụng phụ khi điều trị

Tải lượng virus trong máu và nước tiểu đồng nhất giữa nhóm có triệu chứng và không triệu chứng

Giảm tải lượng virus và tăng tiểu cầu lúc bắt đầu đến kết thúc điều trị

	Fetal blood (before beginning maternal treatment)	Neonatal cord blood	Differences*	P
Viral DNA in blood (log₁₀ IU/millilitre)				
Median (Interquartile range)	4.0 (3.55–4.6)	3.05 (2.57–3.92)	-0.5 (-2.075; -0.075)	0.01
N	28	32	24	
Platelet count (per cubic millimetre)				
Median (Interquartile range)	173 000 (141 500–201 500)	245 000 (193 000–274 000)	101 000 (47 500–122 000)	<0.001
N	27	41	27	

Không có so sánh với nhóm không điều trị +++

Accepted Manuscript

In Utero Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Valacyclovir in a multicentre, open-label, phase II study

Marianne Lervez-Ville, M.D., Ph.D., Idir Ghout, MS.c, Laurence Bussi eres, Ph.D., Julien Stimemann, M.D. Ph.D., Jean-Fran ois Magny, M.D, Sophie Couderc, M.D, Laurent J. Salomon, M.D. Ph.D, Tiffany Guillemint, B.A, Philippe Aegerter, M.D., Ph.D, Guillaume Benoist, M.D., Ph.D., Norbert Winer, M.D, Olivier Picone, M.D., Ph.D, Fran ois Jacquemard, M.D, Yves Ville, M.D



Kết luận: điều trị chống CMV

Không có bằng chứng cao cho đến nay
cho việc làm giảm lây truyền mẹ- con
cho việc điều trị thể có triệu chứng trong tử cung
Thêm lý do để điều trị sơ sinh

Sử dụng trước sinh:

chỉ trong trường hợp thử nghiệm lâm sàng
thai nhi có triệu chứng nhưng không có yêu cầu đình chỉ thai?
về tính an toàn: có còn hơn không?

Phòng bệnh bằng phương pháp vệ sinh

POURQUOI,
POURQUOI,
POURQUOI ?



Bởi phương pháp vệ sinh có hiệu quả

Virus mất khả năng sống khi nước bọt khô

Không còn trên bề mặt trong 5 phút

Không còn trên tay trong vòng 15 phút

Biến mất hoàn toàn và ngay lập tức khi rửa tay thường
quy

Faix et al., J Paediatrics 1985

Faix et al., Infect Control Hosp Epidemiol 1987

Stowell et al., J Infect Dis 2012

Trẻ con tránh tiếp xúc với dịch tiết cơ thể : máu, nước bọt, nước mắt, nước tiểu, phân
không hôn lên miệng trẻ
không ăn chung thìa với trẻ
rửa tay trước khi thay đồ cho trẻ

Nhóm nguy cơ

23% đến 50% trẻ mẫu giáo tiết dịch chứa CMV

Cannon et al., Rev Med Virol 2011

Grosjean et al., J Clin Virol 2014

Tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh nếu phơi nhiễm: 24%

Hyde et al., Rev Med Virol 2010

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

Christelle Vauloup-Fellous^{a,b,*,1}, Olivier Picone^{c,d,1}, Anne-Gaëlle Cordier^c, Isabelle Parent-du-Châtelet^e, Marie-Victoire Senat^{c,f}, René Frydman^{c,d}, Liliane Grangeot-Keros^{a,b}



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Clinical Virology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcv



A 2-year study on cytomegalovirus infection during pregnancy in a French hospital

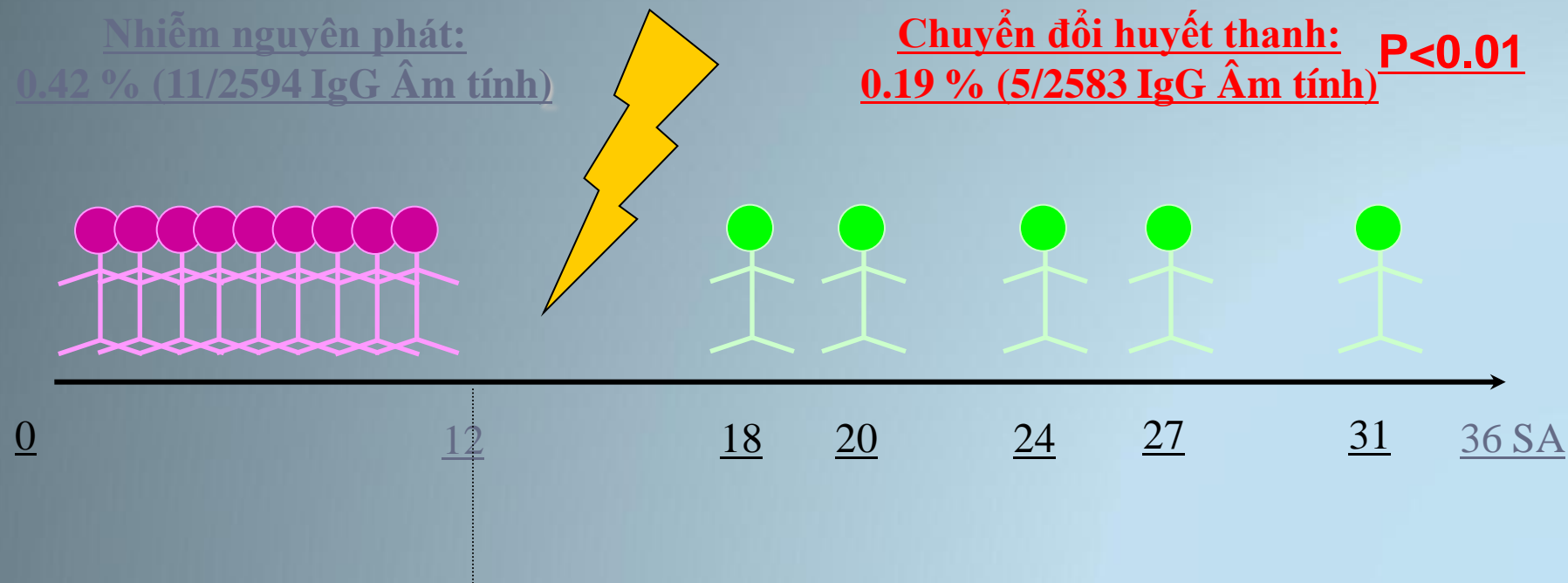
O Picone,^{*,a,b,c} C Vauloup-Fellous,^{*,d,e} A-G Cordier,^a I Parent Du Châtelet,^f M-V Senat,^{a,g} R Frydman,^{a,b,c} L Grangeot-Keros^{d,e}

© 2009 The Authors. Journal compilation © RCOG 2009. BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology

12SA giữ vệ sinh

Nhiễm nguyên phát:
0.42 % (11/2594 IgG Âm tính)

Chuyển đổi huyết thanh: **P<0.01**
0.19 % (5/2583 IgG Âm tính)



Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy☆

Maria Grazia Revello^a, Cecilia Tibaldi^e, Giulia Masuelli^e, Valentina Frisina^e, Alessandra Sacchi^e, Milena Furione^b, Alessia Arossa^a, Arsenio Spinillo^a, Catherine Klersy^c, Manuela Ceccarelli^f, Giuseppe Gerna^{d,*}, Tullia Todros^e, for the CCPE Study Group¹

ARTICLE IN PRESS

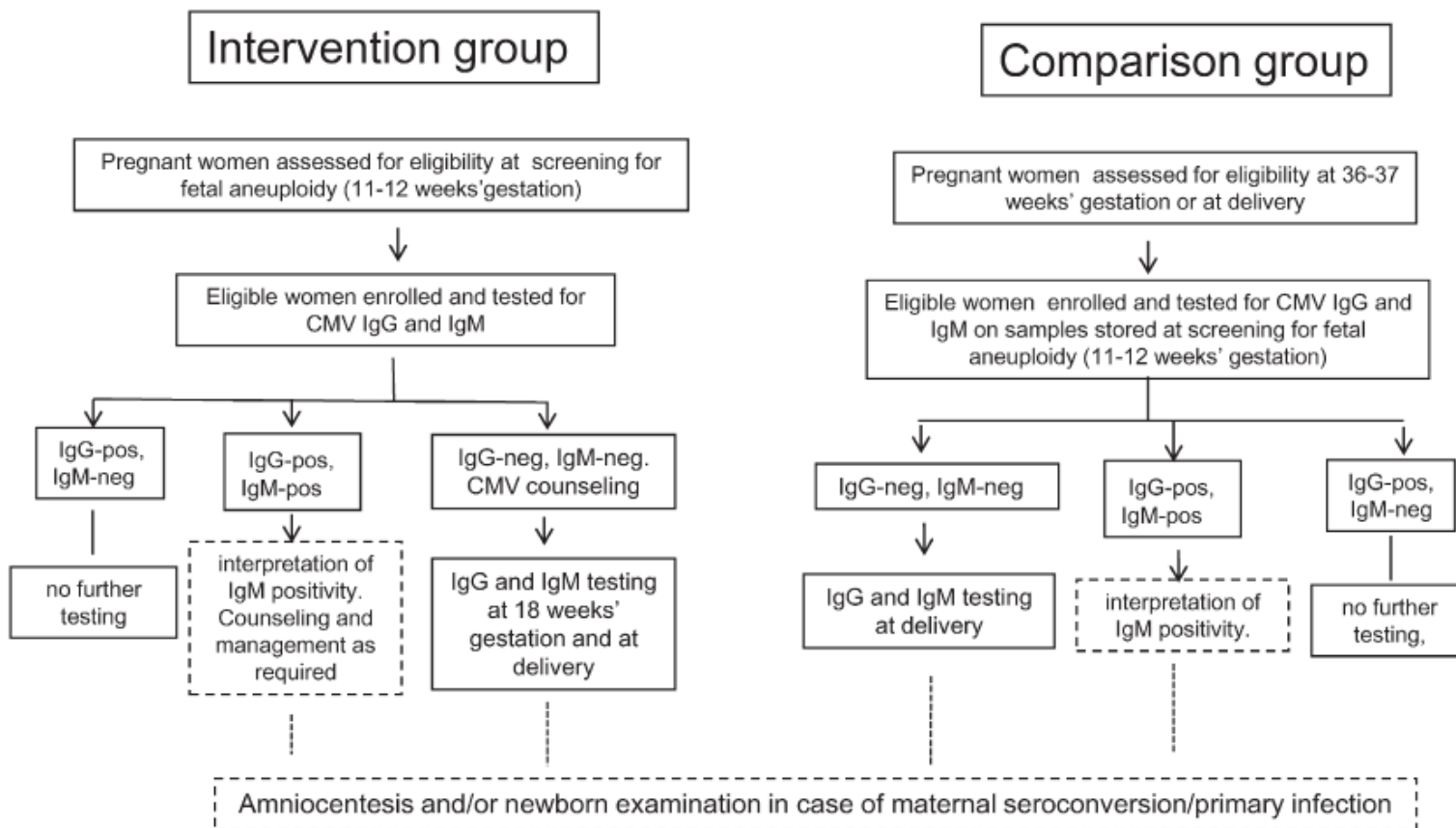
2015

EBIOM-00230; No. of Pages 6

EBioMedicine xxx (2015) xxx-xxx

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine



1.2% chuyển đổi huyết thanh vs 7.6%
(p < 0.001; 95% CI 3.2–9.6;)

Bởi những biện pháp phòng ngừa dễ dàng và hiệu quả

Rửa tay sau khi thay quần áo, cho ăn, tắm cho trẻ và xếp đồ chơi

Dễ thực hiện 97,5 %

Không dùng chung cốc, đĩa, , assiettes, gia dụng, bàn chải, thức ăn :

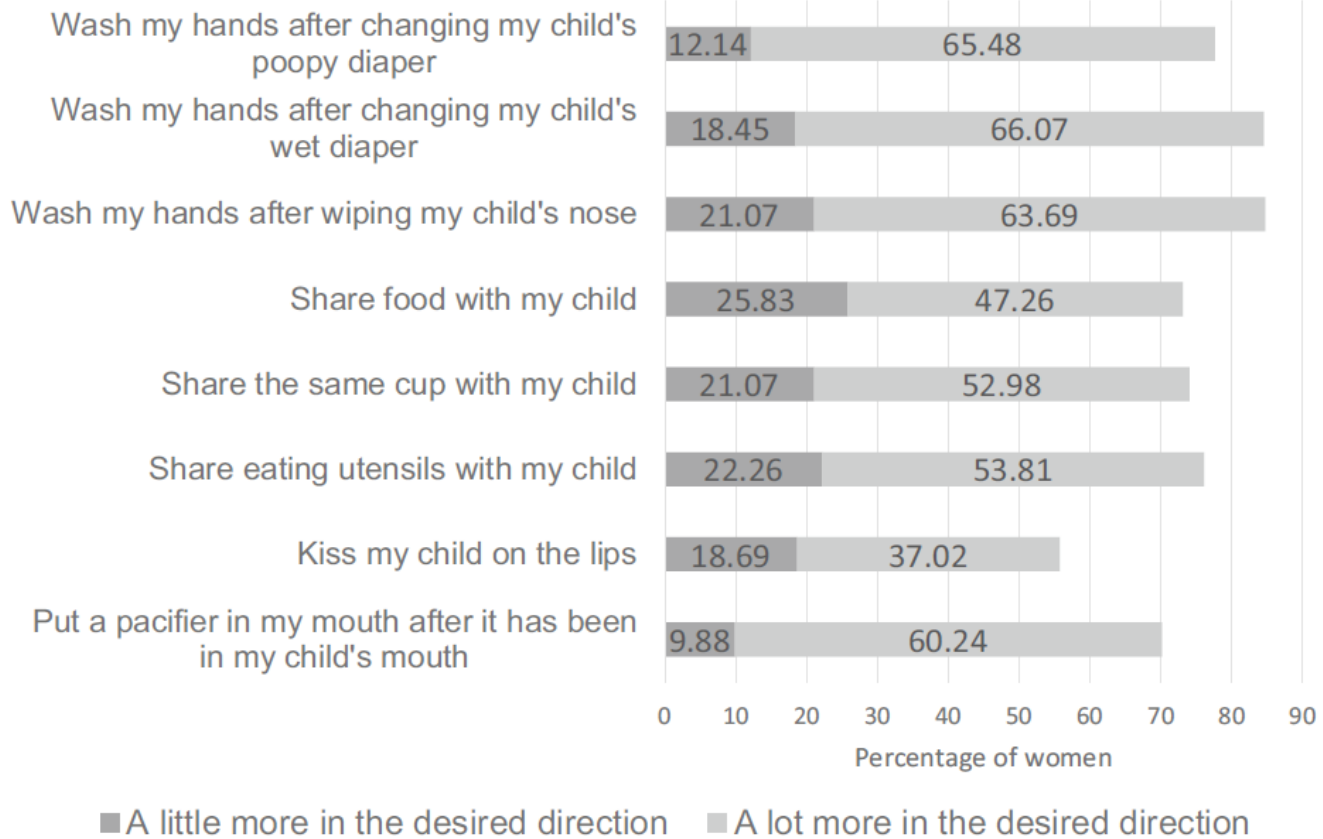
Dễ tránh 92,5 %

Không chùi mũi và lau nước mắt:

Khó tránh 62 %

Không hôn môi:

Dễ tránh 84.9 %



Effectiveness of message framing on women's intention to perform cytomegalovirus prevention behaviors: a cross-sectional study



VỆ SINH

=

Giảm tỷ lệ chuyển đổi huyết
thanh 4 lần

Do đó

Giảm 4 lần tỷ lệ trẻ sơ sinh
nhiễm, tàn phế, vấn đề thính
giác, không phải phá thai!



R E V I E W



The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model

Jutte J. C. de Vries^{1*}, Erik W. van Zwet², Friedo W. Dekker³,
Aloys C. M. Kroes¹, Paul H. Verkerk⁴ and Ann C. T. M. Vossen¹

Tần xuất lưu hành trong quần thể càng cao,
Số lượng trẻ nhiễm càng tăng lên

Cần thiết của thông tin đại chúng đến bệnh nhân: không
nhiễm nguyên phát

Huyết thanh sàng lọc: chuyển đổi HT

Dấu hiệu SA gợi ý

Âm tính → Chẩn đoán loại trừ

Huyết thanh

Dương tính

Chọc ối sau 21 tuần thai và 6 tuần sau nhiễm nguyên phát PCR

PCR ÂM TÍNH

PCR DƯƠNG TÍNH

Theo dõi bình thường
Nguyên nhân khác?

Siêu âm/15 ngày

SA bình thg

Chọc lấy máu thai nhi?

Bất thường siêu âm

Sinh học bình thường

Sinh học bất thường

Tiền lượng khó: ruột tăng âm, RCIU, thiếu ối đơn độc
Tiền lượng xấu: dấu hiệu não

IRM vào 32-34 tuần ?

Khả năng đình chỉ thai nghén

Theo dõi nhi khoa

Kết luận

Xử trí hợp lý: có thể làm được

Quan trọng của phòng bệnh: vệ sinh++++

Siêu âm chẩn đoán+++

+/- IRM, chọc máu thai...

vai trò CNGOF, 2017

« Lợi ích khi nhóm nguy cơ hiểu biết về nhiễm CMV trước sinh :
trước khi thụ thai
và lần khám thai đầu

Chiến dịch thông tin đại chúng và trong ngành y

Xét nghiệm huyết thanh xung quanh thời kì thụ thai có thể cho biết rõ
nhóm có nguy cơ nhiễm nguyên phát »

DEAR COLLEAGUES, OUR STRATEGY FOR ENTERING IN CONTACT WITH THE FOETUS HAS BEEN SABOTAGED.

ANNUAL C.M.V. CONFERENCE

* CYTO MEGALO VIRUS

OUR PRIVILEGED ROUTE OF CONTAMINATION, AS YOU KNOW, IS YOUNG CHILD'S SALIVA, STOOLS, URINE AND TEARS.

THE OPPORTUNITIES ARE NUMEROUS!

EXCHANGES OF PACIFIER'S OR CUTLERY
KISS ON THE MOUTH
AND SNUFFING

BUT THE MOTHERS HAVE REACTED!

THEY WASH THEIR HANDS AFTER ANY CONTACT WITH A YOUNG CHILD OR A BATH.

THEY DO NOT SHARE THEIR CUTLERY WITH A YOUNG CHILD

BUT LUCKILY, WE HAVE FOUND A WAY TO CONTAMINATE THE FOETUS! THEIR SPOUSE!

LET'S GO FOR HIM!
I SEE ONE!

BUT ??
WHAT IS HAPPENING?

RHAAAAA

THE SPOUSE IS FOLLOWING THE SAME MEASURES...

THE END

OF THE CMV BUT THIS IS THE START OF A WONDERFUL STORY.

Available in 10 languages

Tình huống chẩn đoán mẹ

❖ sàng lọc

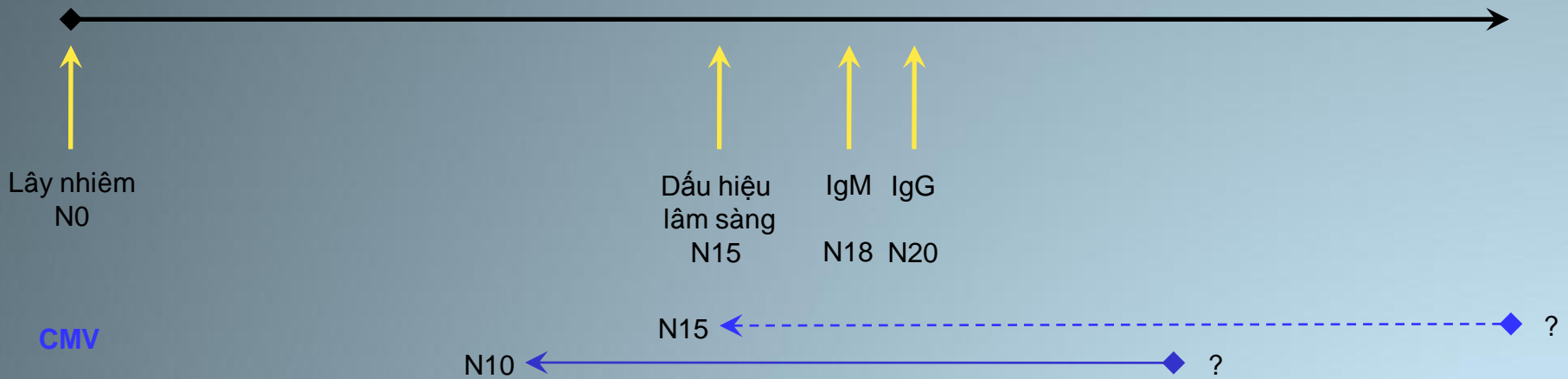
- Hệ thống : theo tiêu chuẩn WHO => không
- Đích=> tương đối tốt
- Khuyến cáo ANAES 2004 => non
- Khuyến cáo CNGOF 2017 => tương đối tốt
- Khuyến cáo HCSP 2018 => ?

❖ dấu hiệu lâm sàng

thường không triệu chứng và không đặc hiệu

❖ bất thường siêu âm

Nhiễm nguyên phát ở mẹ



Vào thời điểm có dấu hiệu lâm sàng, huyết thanh có thể âm tính
Trong nhiễm nguyên phát, IgM luôn xuất hiện trước IgG

IgG tăng cao có nghĩa là gì?

Kỹ thuật	I Trung bình UI/ml	II Trung bình UI/mL	III Trung bình UI/mL
Abbott Architect (6)	79	44	461
Abbott AxSYM (15)	-	75	425
Siemens Immulite (1.1)	-	4	24
Beckman Access/DXI (15)	-	84	456
bioMérieux Vidas (6)	37	29	171
DiaSorin Liaison XL (14)	55	28	164
Roche Cobas 6000/Elecsys/ Modular (1)	81	4	1129

Kết quả tương đồng dù là xét
thí nghiệm nào?

Đáp ứng miễn dịch giữa các cá nhân khác nhau dù cùng
loại vi

**Không được diễn giải huyết thanh
khi không thực hiện bởi
cùng 1 loại kỹ thuật**

Nhiều c

Phản ứng khác nhau với những kịch bản rất khác nhau

IgG ổn định nghĩa là gì?

02-04-2015

05-05-2015

01-06-2015

IgG LXL

Âm tính <5

Dương tính **43,1**

Dương tính **47,7**

IgG
VIDAS

Âm tính <4

Âm tính <4

Gợi ý 5

IgM

Âm tính <5

Dương tính 73

Dương tính 51,6

Ái tính

NF

Không thể

Yếu **18%**

Với nhiễm virus

Nồng độ kháng thể ổn định không cho phép loại trừ nhiễm nguyên phát gần đây

Tăng nồng độ kháng thể

Định nghĩa

tăng gấp đôi nồng độ sau 3 tuần

Tình huống

- nhiễm nguyên phát
- tái nhiễm, tái hoạt
- kích thích nhân lên không điển hình của hệ miễn dịch

Xuất hiện IgM đặc hiệu

« luôn » thấy trong nhiễm nguyên phát gần đây

Nhưng tương đương và thường tiếp sau :

- tồn tại dai dẳng IgM
- nhiễm thứ phát (tái nhiễm hay tái hoạt)
- kích thích nhân lên không điển hình của hệ miễn dịch
- phản ứng chéo (*Herpesvirus*)

Gí trị chẩn đoán dương tính IgM CMV

5.000-7.000 huyết thanh PN

IgG+
IgM+

3-12%

Ái tính thấp

7,8 đến 41,2%

Ái tính trung bình

8,2 đến 18,9%

Ái tính cao

50 đến 80%

Phản ứng IgM CMV

Độ đặc hiệu của IgM đối với CMV

Độ nhạy của IgM đối với nhiễm nguyên phát CMV



Độ đặc hiệu của IgM đối với nhiễm nguyên phát CMV



Tương tự với tất cả huyết thanh Đôi khi khó diễn giải!!!

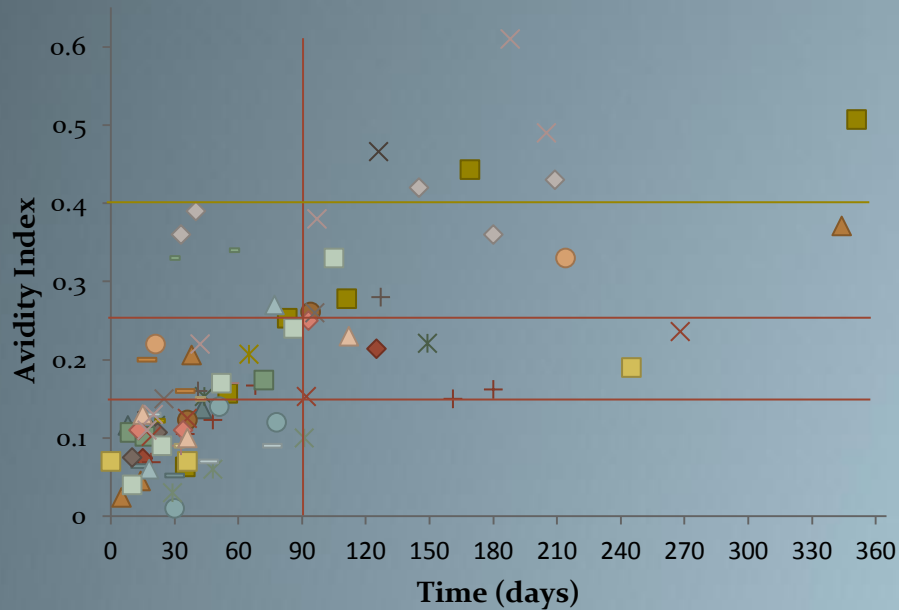
Thái độ xử trí IgM CMV +

IgM ≠ tiêu chuẩn vàng

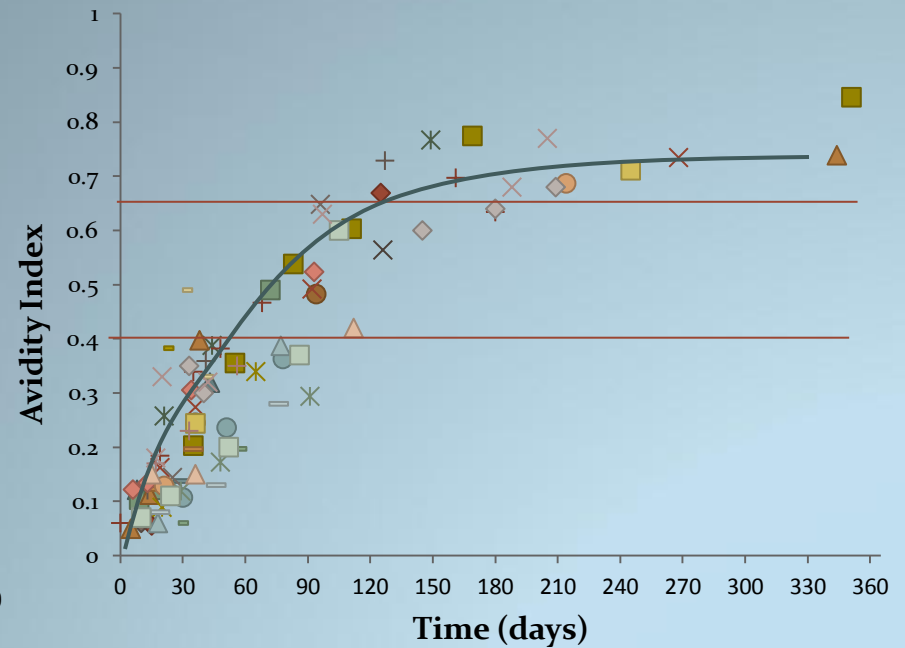
IgM = « điểm bắt đầu »

IgM => ái tính

Phát triển của Ái tính tùy theo kĩ thuật



Tech 1 => sàng lọc thời gian
khó khăn)
RLU > 50000

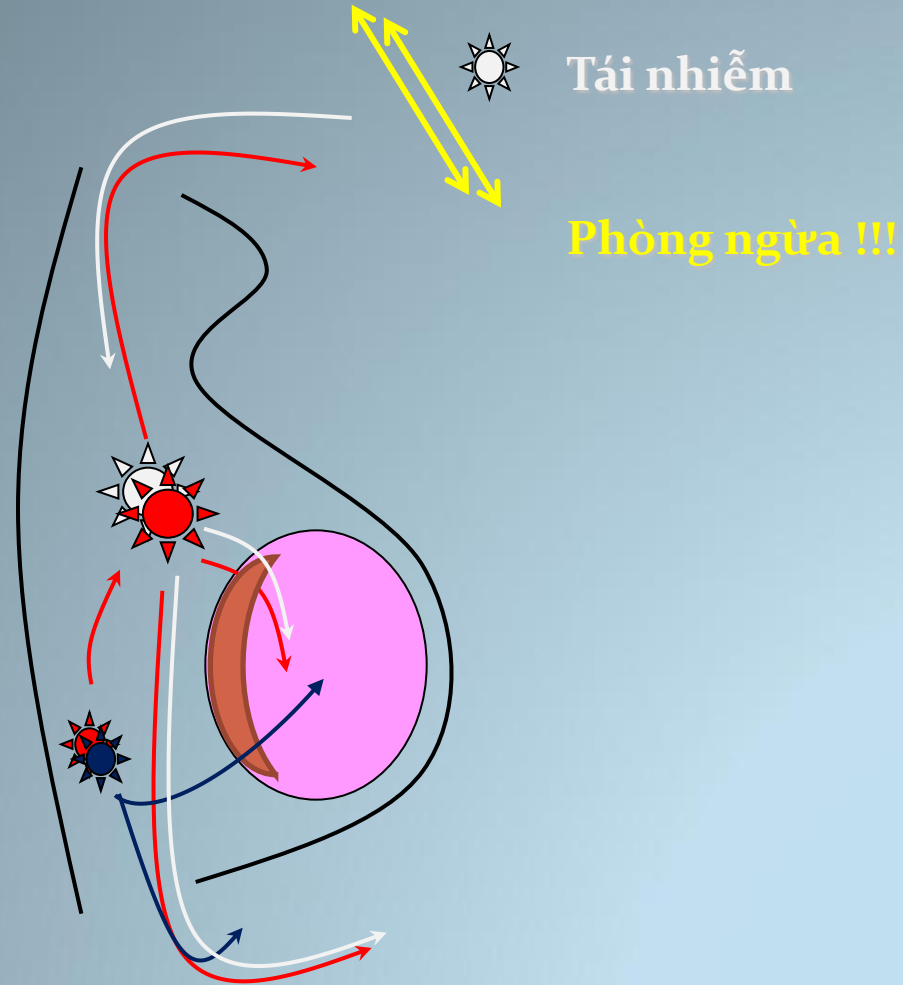


Tech 2 => thời gian

Nhiệm trùng mẹ thứ phát

Tái hoạt chung

Tái hoạt tại chỗ



Chẩn đoán nhiễm trùng mẹ thứ phát

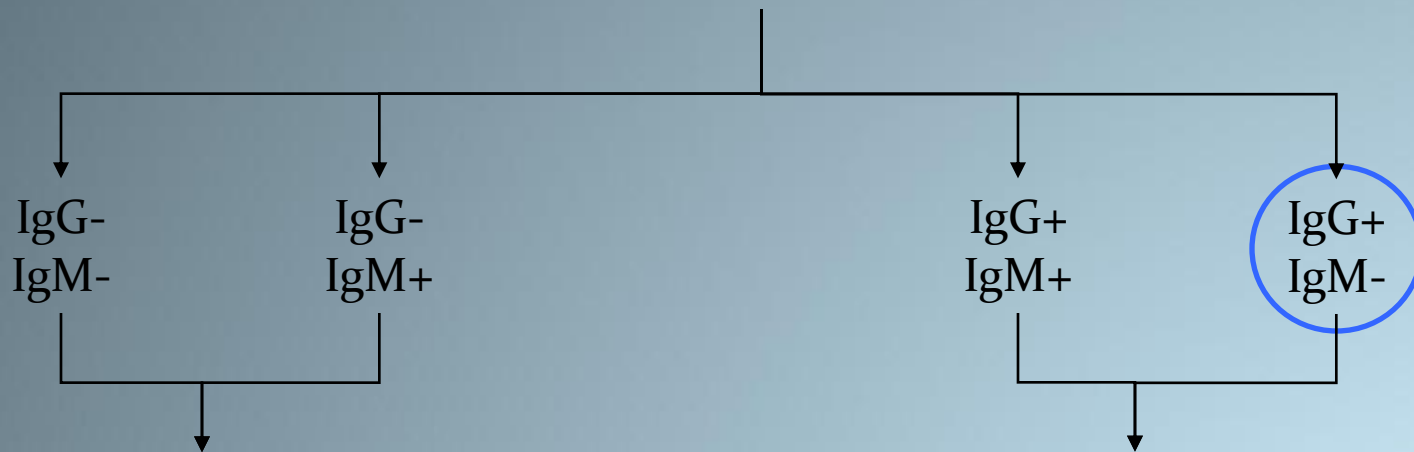
- Sàng lọc ? => XN virus nước tiểu hàng tháng=> không
- Lấy nhiễm ? => cơ hội
- Dấu hiệu LS? => nghèo nàn
- Nghề nguy cơ?
- Tăng hiệu giá kháng thể? => ít tin cậy
- Xuất hiện IgM đặc hiệu ? => ít tin cậy



Chẩn đoán sinh học không tin cậy
KHÔNG dùng thực hành LS

Phiên giải huyết thanh khi có bất thường siêu âm gợi ý nhiễm virus

Huyết thanh IgG / IgM



Bất thường không liên quan nhiễm trùng

Có thể nhiễm trùng sau thụ thai

Định lượng ái tính IgG

Phân tích huyết thanh lúc bắt đầu thai kì

Lưu ý! Vào thời điểm thấy những bất thường trên siêu âm IgM có thể đã biến mất

Chẩn đoán trước sinh

Chẩn đoán trước sinh

● Tình huống:

- Bất thường siêu âm+++
- Nhiễm nguyên phát mẹ? (đặc biệt là nhiễm sau thụ thai < 20 tuần)

● Điều kiện :

CMV có thể là nguyên nhân của những bất thường quan sát được kể từ khi mẹ có IgG+

Phân tích tuân theo quy chuẩn của bộ y tế

Virus trong máu mẹ dương tính: nguy cơ y khoa cho thai nhi?

Virus trong máu mẹ (PCR) dương tính vào thời điểm chọc ối ở 4/14 (28%) phụ nữ với sơ sinh nhiễm so với 12/65 (18,4%) phụ nữ với sơ sinh không nhiễm (không có ý nghĩa: $p= 5.466$, power 80%)

Liesnard et al, 2000

Virus trong máu mẹ(PCR) dương tính vào thời điểm chọc ối ở 4/22 (18%) phụ nữ với sơ sinh nhiễm so với 4/40 (10%) phụ nữ với sơ sinh không nhiễm (không có ý nghĩa: OR, 2.0 [95% interv conf, 0.4– 8.9]; $p=0.43$)

Revello et al, JID, 2008

Không làm tăng thêm nguy cơ vào khi sinh cho trẻ nhiễm khi virus trong máu mẹ dương tính (PCR) vào thời điểm chọc ối
Nhưng có lẽ nên tránh chọc ối nếu virus (PCR) trong máu mẹ dương tính
đặc biệt nếu tải lượng virus cao
Quyết định từng ca một...

Chẩn đoán trước sinh

- Bằng chứng ADN của CMV trong dịch ối(PCR)
 - Độ đặc hiệu > 95%
 - Độ nhạy > 95%
- Chọc ối ít nhất 6 tuần sau nhiễm nguyên phát mẹ và từ tuần 21 thai kì
- Hoặc kể từ khi thấy những bất thường siêu âm

Ngay cả trong những trường hợp tối ưu...

- Hiếm khi âm tính giả của chẩn đoán trước sinh:
 - PCR âm tính trong dịch ối và PCR dương tính trong nước tiểu trẻ sơ sinh
- Nguyên nhân:
 - Độ nhạy mặc định của PCR? Nói chung là không (độ nhạy 200cp/ml)
 - Chọc ối quá sớm
 - **Virus truyền qua muộn**(> 6 tuần giữa nhiễm trùng mẹ và nhiễm trùng thai)
- Tiên lượng thế nào trong trường hợp truyền muộn?
 - PCR âm tính trong dịch ối= yếu tố đảm bảo dài hạn?

Tiền lượng thể nào trong trường hợp truyền máu?

- *Revello et al, JID, 2008*

8 trường hợp trong đợt nghiên cứu (1990 à 2007)

=> 8 trẻ sơ sinh không triệu chứng

- *Gabbay-Benziv, J Matern Fetal Neonatal Med, 2012*

10 trng hợp (2006-2011): theo dõi từ 1-62 tháng

=> 6 trẻ không triệu chứng, 3 trẻ có khiếm khuyết thính giác (trong đó 2 có cải thiện khi điều trị), 1 trẻ có bất thường ETF

- *Bilavsky, Clin Infect Dis, 2016*

46 trng hợp (2006-2015): theo dõi 19-54 tháng

=> Trẻ có triệu chứng 4,3% vs 25%

=> Khiếm thính khi sinh ra 2,2% (cải thiện khi điều trị) vs 17,4%

=> Tất cả đều không có triệu chứng về dài hạn

Chẩn đoán nhiễm CMV ở trẻ sơ sinh

máu (IgM) : KHÔNG : độ nhạy < 50 %

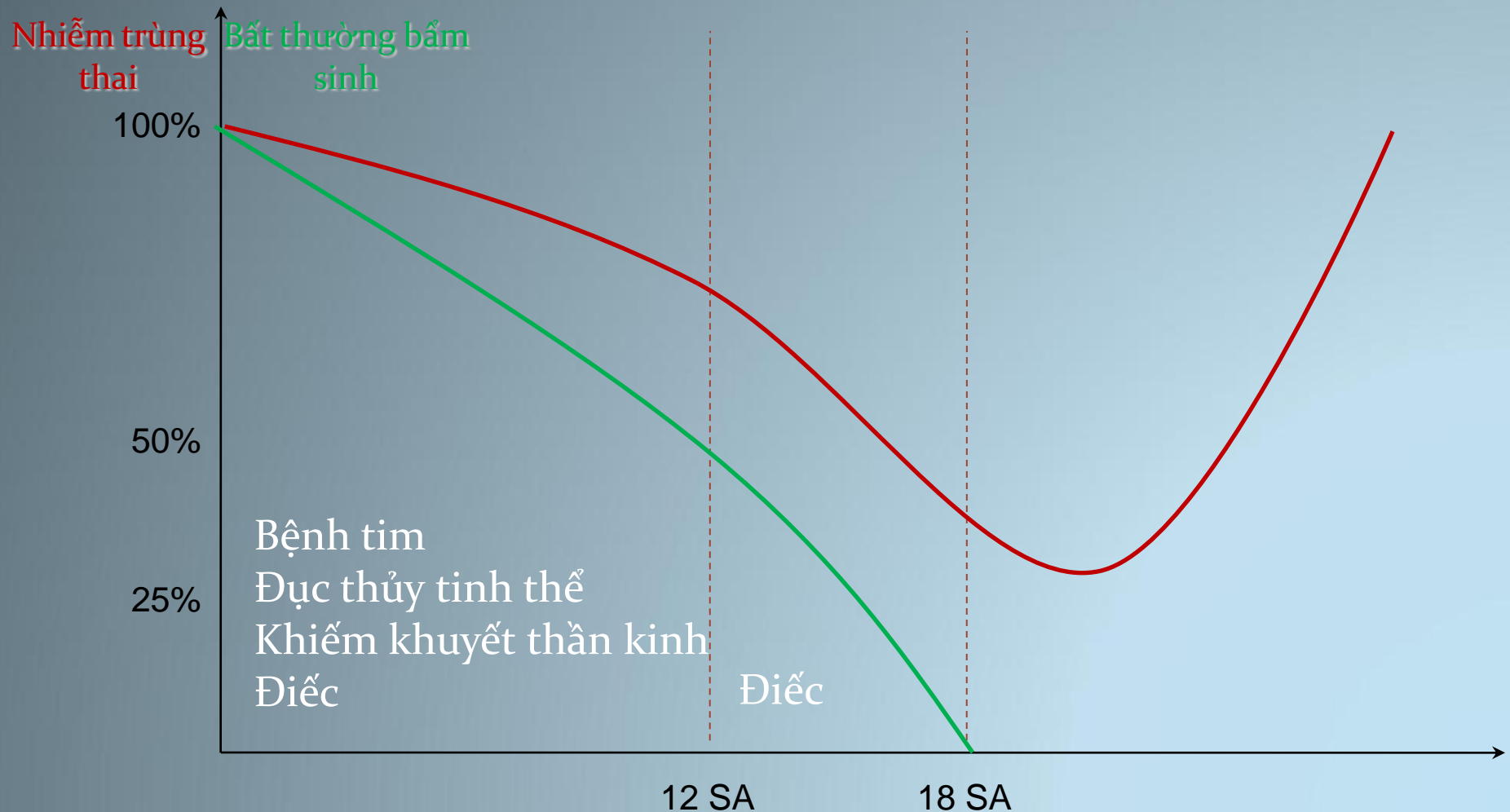
Nước tiểu (PCR) : độ nhạy/độ đặc hiệu +++ nếu lấy mẫu được tiến hành trong 15 ngày sau sinh

Nước bọt (PCR) : độ nhạy++/độ đặc hiệu + ; nếu dương tính phải khẳng định lại bằng PCR nước tiểu (chú ý cho bú)

Rubella

- > 70% quốc gia đưa vaccin phòng Rubella vào trong chương trình quốc gia
- 100,000 RCM /năm chủ yếu ở Châu Phi và châu Á
- Độ đặc hiệu/độ nhạy của chẩn đoán lâm sàng ~ 50%
=> vai trò quan trọng của bằng chứng sinh học

Hậu quả lâm sàng của truyền Rubella từ mẹ sang con



Chiến lược tiêm chủng

Lưu ý!

Không khuyến cáo tiêm vaccin cho trẻ ở cả 2 giới nếu độ phủ vaccin $\geq 80\%$

Trong trường hợp ngược lại, ưu tiên tiêm phòng cho phụ nữ trong tuổi sinh đẻ

Việc tiêm chủng trên thế giới

2012
134 countries
44% of birth cohort



Source: WHO/IVB database and the "World Population Prospects: the 2010 Revision", New York, UN
194 WHO Member States. Date of slide: 26 July 2013

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 2013. All rights reserved



Tiêm chủng và thai kì

- *Không* có nguy cơ Rubella bẩm sinh dị dạng
- Rubella bẩm sinh : $\approx 5\%$

Xác định tình trạng miễn dịch

Tại sao ?

Xác định
những PN
không tiêm
chung

Tiêm chủng

Ai và khi nào?

PN ở tuổi sinh
sản, thường là
PN đang mang
thai

Như thế nào ?

Định lượng
IgG đặc hiệu
của Rubella
(RV-IgG)

Khó khăn khi xác định tình trạng miễn dịch

- Sự tương hợp như thế nào giữa các kỹ thuật khác nhau trên thị trường?
- ảnh hưởng ra sao đến chẩn đoán và xử trí mẹ?

.... Dimech et al, JCM 2008
Enders et al, CVI 2013
Huzly et al, JCV 2016
Bouthry et al, JCM 2016

So sánh sự đáp ứng RV-IgG

React. Control

Ib	Dxi Beckman-Coulter		Architect Abbott		Vidas bio Mérieux		Enzygnost Siemens		LXL DiaSorin		Cobas Roche		Centaur Siemens		Serion	
Nt	E: 10-14		E: 5-9		E: 10-15		E: 5-6		E: 5-9		N<10		E: 5-10		E: 10-20	
P/P	9.4	N	5	E	10	E	6	E	3.5	N	60.4	P	10.7	P	8.11	N
P/P	12.2	E	7	E	10	E	13	P	4.9	N	>500	P	14.1	P	10.8	E
P/P	14.4	E	10.7	P	22	P	14	P	23.2	P	9.5	N	58.5	P	36.9	P

Diễn giải rất khác nhau (dương tính/âm tính) cho 58.2% mẫu huyết thanh
 3 khả năng diễn giải (âm tính/gợi ý/dương tính) cho 55.5% mẫu huyết thanh

Tất cả đáp ứng sử dụng Unité Internationales (IU)

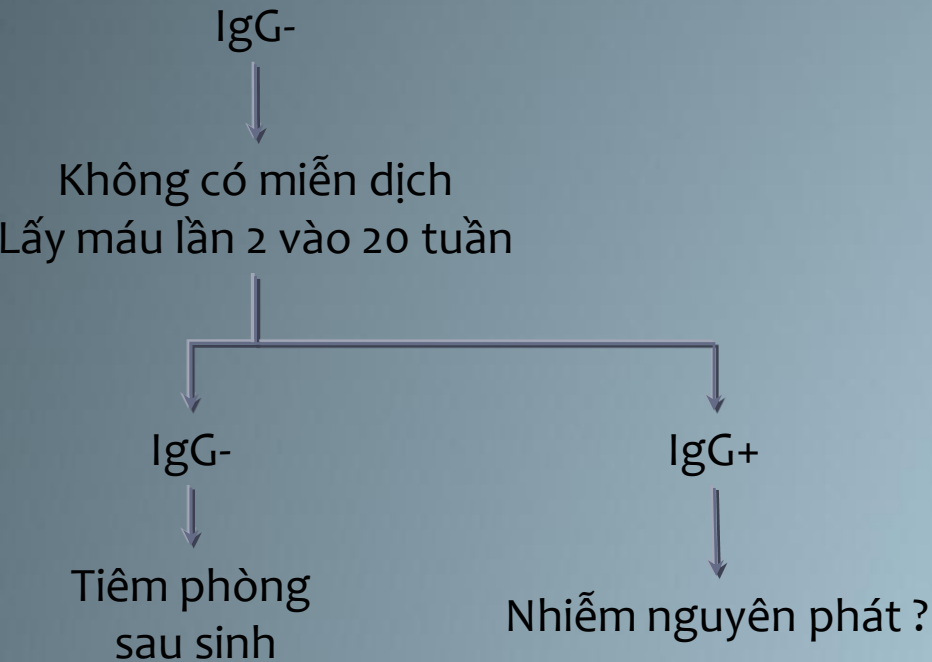
100% mẫu Ib/Nt âm tính là âm tính trong tất cả mẫu đáp ứng đánh giá

Khó khăn khi xác định tình trạng miễn dịch

- Sự tương hợp như thế nào giữa các kỹ thuật khác nhau trên thị trường?
- ảnh hưởng ra sao đến chẩn đoán và xử trí mẹ?

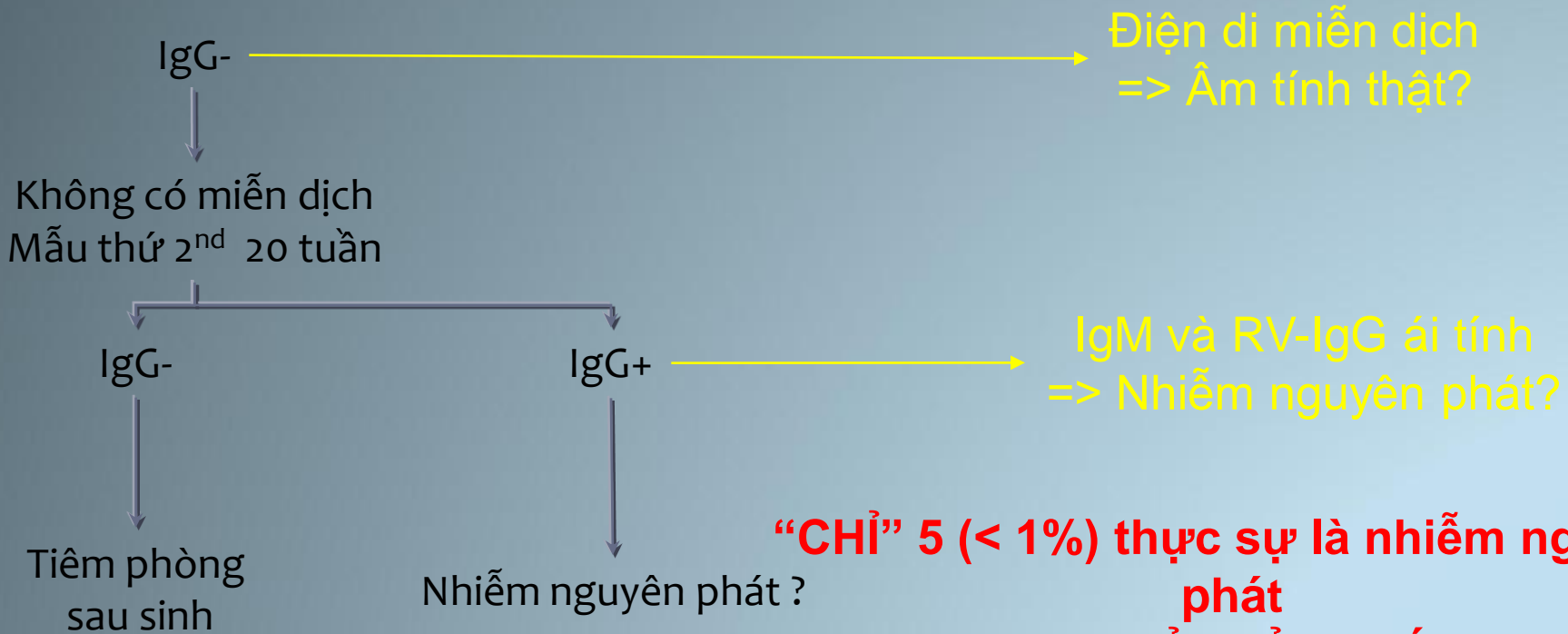
Giá trị tiên lượng khi IgM dương tính?

Pháp năm 2013-2017
Nghỉ ngờ chuyển đổi huyết thanh
ở 517 phụ nữ !



⇒ Gửi đến CNR
Điều tra tiếp theo

Giá trị tiên lượng khi IgM dương tính?



“CHỈ” 5 (< 1%) thực sự là nhiễm nguyên phát

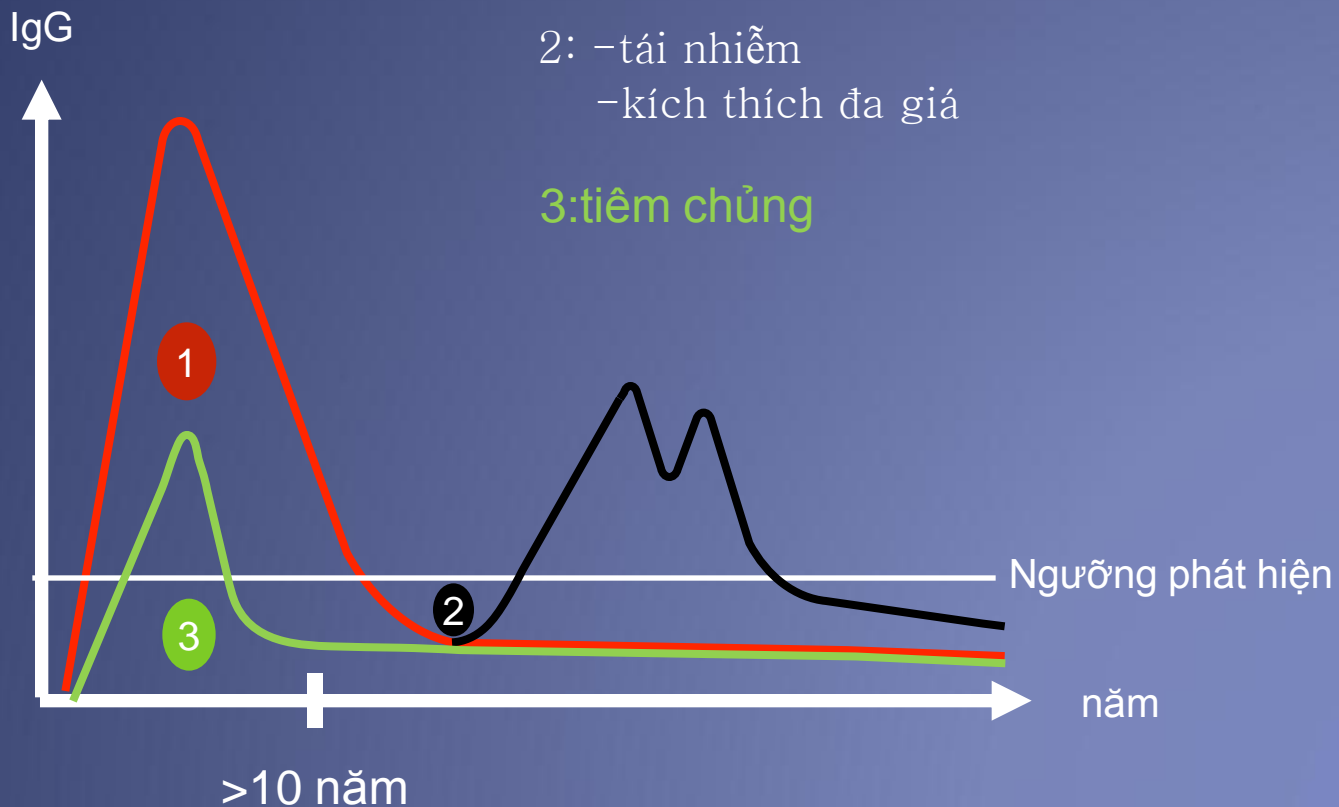
⇒ 99% chuyển đổi huyết thanh không phải là nhiễm nguyên phát

Chuyển đổi huyết thanh ≠ nhiễm Rubella nguyên phát

1: nhiễm nguyên phát

2: -tái nhiễm
-kích thích đa giá

3:tiêm chủng



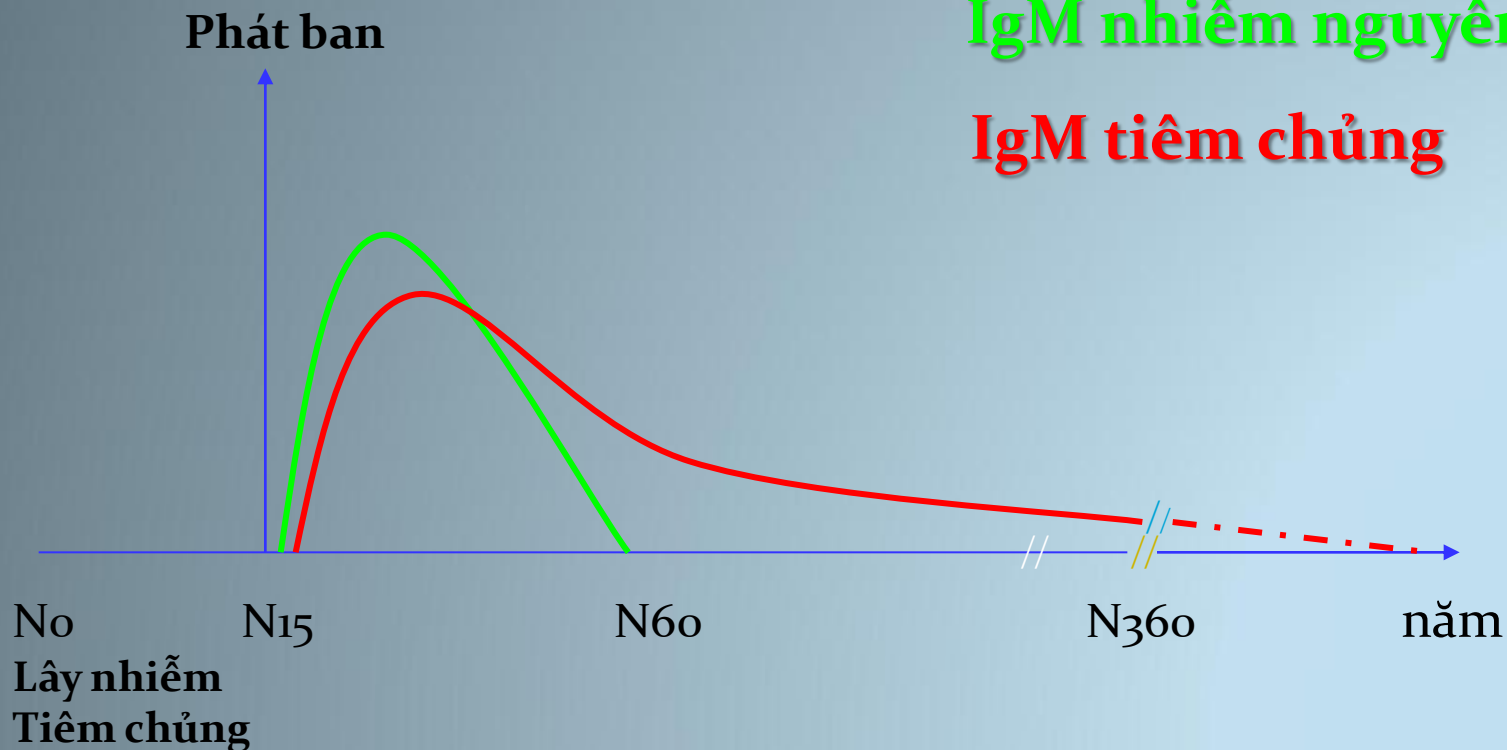
Phải nghĩ đến gì khi nồng độ IgG yếu?

	IgG < ngưỡng 128 PN mang thai	
	Immunoblot âm tính trước tiêm chủng	Immunoblot dương tính sau tiêm chủng
Đáp ứng ban đầu khi tiêm chủng	61/63 (96.5%)	0/65 (0%)
Đáp ứng nhắc lại khi tiêm chủng	2/63 (3.2%)	65/65 (100%)

100% bệnh nhân immunoblot dương tính => đáp ứng miễn dịch nhắc lại khi tiêm chủng
100% bệnh nhân nhiễm nguyên phát => immunoblot âm tính trước tiêm chủng
=> Nồng độ yếu thường có tính chất bảo vệ

Tồn tại IgM đặc hiệu

IgM nhiễm nguyên phát
IgM tiêm chủng



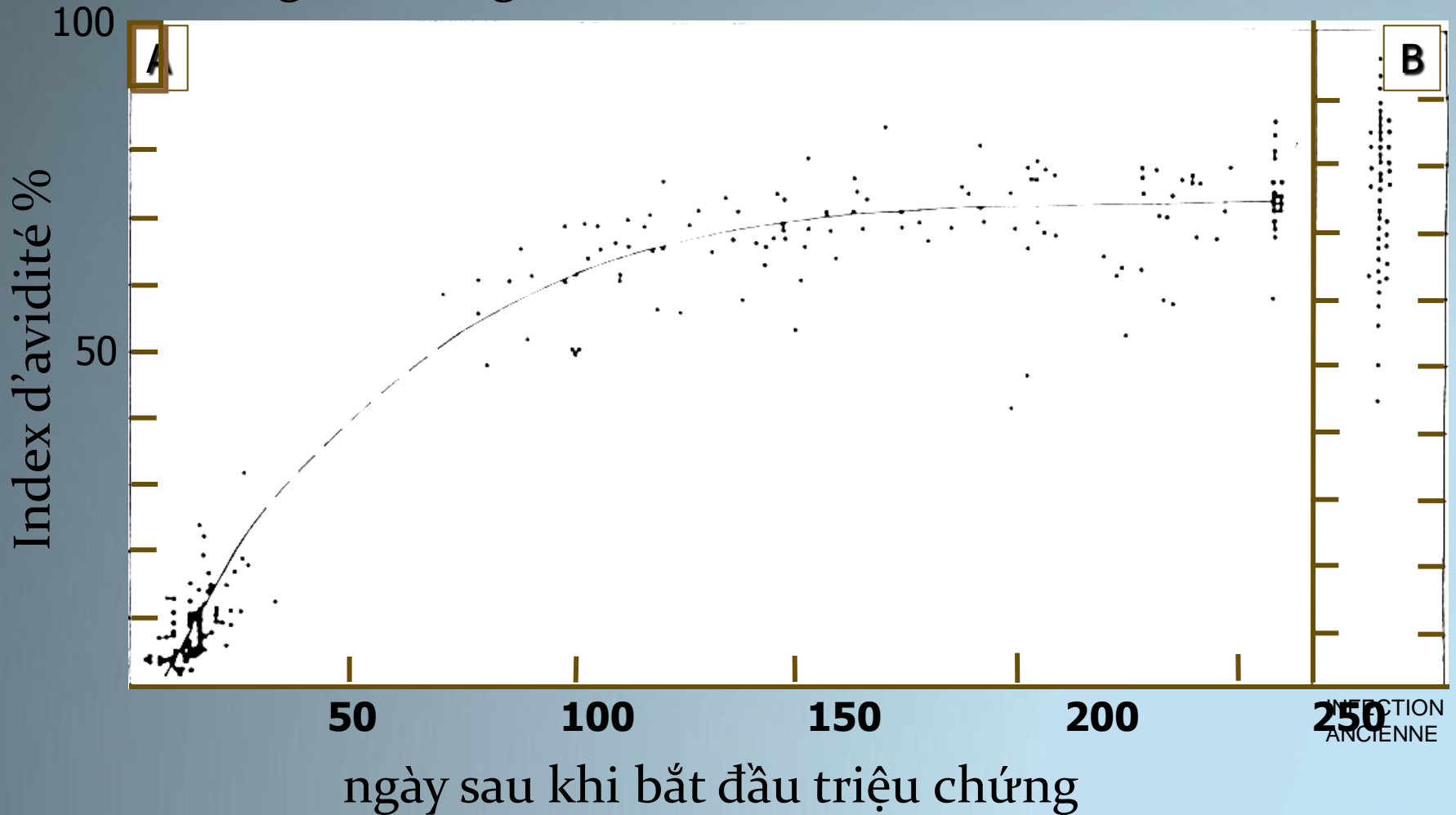
Kích thích đa giá không đặc hiệu của hệ thống miễn dịch

Date	CMV Seuil G: 0,6 Seuil M: 30	HSV Seuil G: 1,1 Seuil M: 1,1	Parvo B19 Seuil G: 1,1 Seuil M: 1,1	Toxo Seuil G: 10.5 Seuil M:1.0	Rubéole Seuil G: 15 Seuil M: 1,2	EBV Seuil EBV G: 20 Seuil VAC G: 40 Seuil VAC M: 20
08/09/11	G: <0,2 M: <8	G: 5,7 M < 0,5	G: 22 M: 0,1	G: 0.0 M: 0.1	G: 14,3 M: 0.23	EBNA G 175 VCA G 143 VAC M < 10
18/12/11	G: < 0,2 M: 14,9	/	/	G: 0.0 M: 0.1	G: 11.6 M: 0.20	
27/12/11	G: 0,4 M: 143	G: 7,4 M: 1,3	G: 32,9 M: 6,2	G: 0.0 M: 0.1	G: 22.8 M: 2.18	EBNA G 210 VCA G 277 VCA M 62.8
04/01/12	G: 1 M: 175 Avidité: très faible	G: 7,8 M: 3,3	G: 32 M: 7,3	G: 0.0 M: 0.0	G: 18.6 M: 2.16	EBNA G 221 VCA G 205 VCA M 141
18/01/12	G: 1.5 M: >240 Av faible	G: 5.2 M: 1,3	G: 26.3 M: 3.3	G: 0.1 M: 0.1	G: 19 M: 1.80	EBNA G 210 VCA G 144 VCA M >160
15/02/12	G: 1.4 M: 106 Av faible		G: 28.4 M: 2.4	G: 0.0 M: 0.1	G: 15.8 M: 0.18	EBNA G 203 VCA G 177 VCA M 88.4

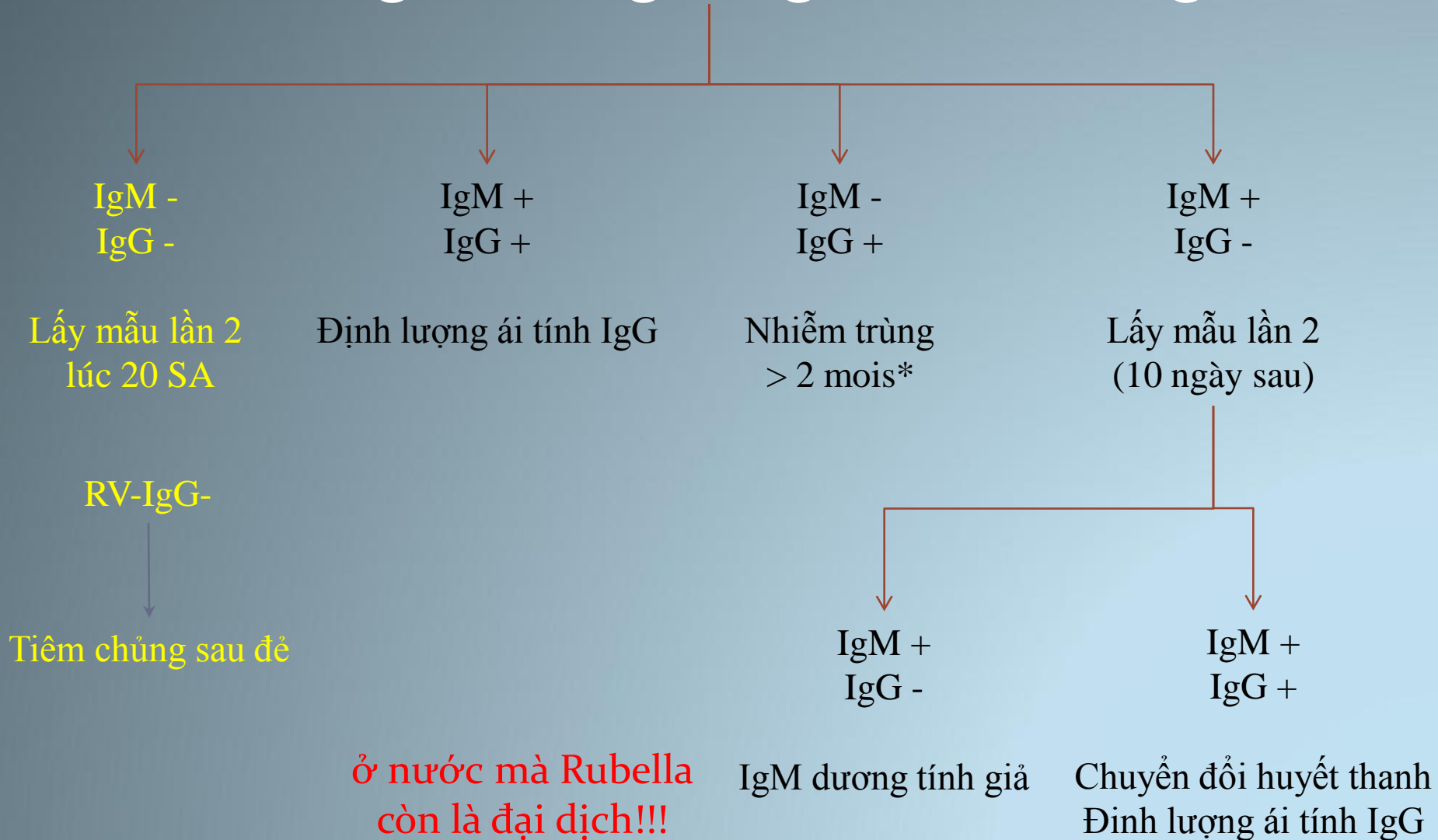
Ái tính IgG

Nhiễm nguyên phát

Định lượng ái tính IgG, ví dụ : rubella



Diễn giải trong sàng lọc hệ thống



Chẩn đoán trước sinh

Dịch ối: ARN virus

lấy mẫu: ≥ 6 tuần sau phát ban, ≥ 22 tuần thai
vận chuyển đá khô, lưu trữ $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$
độ nhạy $> 90\%$ - độ đặc hiệu $> 95\%$

Máu thai nhi: IgM

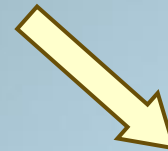
lấy mẫu: ≥ 6 tuần sau phát ban, ≥ 22 tuần thai
độ nhạy $> 90\%$ - độ đặc hiệu $> 95\%$

Chẩn đoán sau sinh

Tình huống



Nhiễm Rubella
ở PN mang thai



Dấu hiệu lâm sàng
ở trẻ sơ sinh

Hội chứng Rubella bẩm sinh (CRS)

Định nghĩa WHO=

- Trg hợp nghi ngờ: ≥ 1 dấu hiệu của n
- trg hợp tương hợp:
 ≥ 2 dấu hiệu nhóm A HC ≥ 1 nhóm B

Nhóm A
Đau mắt bẩm sinh
Đau mắt sắc tố võng mạc
Đục thủy tinh thể (s)
Glaucome bẩm sinh

nhóm B
Giảm tiểu cầu
lách to
não nhỏ
chậm phát triển
viêm màng não
bất thg khoáng hóa xương
vàng da sớm sơ sinh

1 dấu hiệu nhóm A (tim/TMH/mắt) không có nguyên nhân rõ ràng cần làm xét nghiệm sàng lọc sơ sinh ++++





Fig. 4: cataracte congénitale et microphthalmie unilatérale au cours du SRC

Lahbil et al

1991-2014: 24 trg hợp được mô tả trước sinh, trong đó 17 t/h có bất thường

54 bất thường thấy trên siêu âm trên 17 trẻ:

Qté nước ối (12/17)

Thai chậm phát triển (11/17)

Bất thường tim(11/17)

Bất thường não(7/17)

Bất thường nhãn cầu(2/17)

1943-2014: 1109 trẻ, 1970 bất thường

Mắt: đục thủy tinh thể (234), mắt nhỏ (41), viêm võng mạc (178)

tim (427): còn ống động mạch(115), hẹp động mạch phổi(81), bất thường vách buồng tim(69)

Vấn đề thính giác(375)

PPN (174: 9%)

Hệ thần kinh: não nhỏ (97), não úng thủy (9), canxi hóa (6)

Cơ quan sinh dục/ thận (40)

Gan lách to (55)

Table 1. Anomalies accessible or not to prenatal diagnosis in cases of CRS (antenatal ± postnatal ± national reference center datas).

	Anomalies accessible to prenatal diagnosis		Anomalies not accessible to prenatal diagnosis
	>10 cases reported	<10 cases reported	
Heart	septal defects [2–4,6–8,14,17–19,22,23, 26,27,33,34,36,37] (<i>n</i> = 74) pulmonary artery stenosis [2,18,19,22,23,26, 27,32,38,34,35] (<i>n</i> = 81)	Aorta coarctation (<i>n</i> = 3), Aorta atresia (<i>n</i> = 3), transposition of the great arteries (<i>n</i> = 1), tetralogy of Fallot (<i>n</i> = 5), cardiomegaly (<i>n</i> = 1), pulmonary venous return anomalies (<i>n</i> = 1), axial heart deviation (<i>n</i> = 1), coarctation of the branches of the pulmonary artery (<i>n</i> = 1) [2,7, 23,27]	patent ductus arteriosus (<i>n</i> = 115) [3,4,6,7,12,14,17–19, 27,30,31,28,32,38,33,34,36,37]
Brain	Microcephaly [2–4,7,13,15,18,23,24,31,38, 33,36,37] (<i>n</i> = 99)	Ventriculomegaly (<i>n</i> = 10), Dandy-Walker syndrome (<i>n</i> = 2), anencephaly (<i>n</i> = 3), periventricular calcifications (<i>n</i> = 8), cerebellar vermis agenesis (<i>n</i> = 2), corpus callosum hypoplasia (<i>n</i> = 1), hydranecephaly (<i>n</i> = 1) [3,4,10,12,15,20,23,26,33]	
Face	Cataract [4–7,12–27] (<i>n</i> = 237) microphthalmia [4,12–14,17,18,21,23,28] (<i>n</i> = 43)	cleft palate (<i>n</i> = 1), low-inserted ears [18], micrognathia (<i>n</i> = 7) [4,22]	Glaucoma (<i>n</i> = 25), Chorioretinitis (<i>n</i> = 178) [7,13,14,18 21,23,24,30,31], retinopathy (<i>n</i> = 25) [4,6,7,12–27]
Limbs		Syndactyly (<i>n</i> = 4) [18,22]	long-bone anomalies (<i>n</i> = 10) 22
Genitourinary tract		vesicoureteral reflux (<i>n</i> = 3), renal agenesis (<i>n</i> = 2), hydronephrosis (<i>n</i> = 1), hypospadias (<i>n</i> = 1) [4,12,23,28]	ectopic testicle (<i>n</i> = 18) [12,23,9]
Abdomen	Hepatosplenomegaly (<i>n</i> = 57) [7,9,12–14,16,18,22,25,31–33,36]	Ascitis (<i>n</i> = 1) ⁸ , meconium peritonitis (<i>n</i> = 1), duodenal stenosis (<i>n</i> = 1), diaphragmatic hernia (<i>n</i> = 1) [9,18,20,38]	inguinal hernia [23]
Other	IUGR/Low birth weight (<i>n</i> = 189) [3–5,7–9,11–13,15,22,23, 25,26,30–34,36,37,39] amniotic fluid abnormalities (<i>n</i> = 13) [4,7,8,11]		Purpura (<i>n</i> = 45), hearing-impairment (<i>n</i> = 347), thrombocytopenia (<i>n</i> = 45) [13,14,16,18,22,24,25]
Placenta		Placentomegaly (<i>n</i> = 5) [4,8] single umbilical artery (<i>n</i> = 2) ⁴	

REVIEW ARTICLE

Fetal and neonatal abnormalities due to congenital rubella syndrome: a review of literature

Alexandre Yazigi¹, Aurelia Eldin De Pecoulas¹, Christelle Vauloup-Fellous², Liliane Grangeot-Keros², Jean-Marc Ayoubi^{1,3}, and Olivier Picone^{1,3}

Chẩn đoán sau sinh nhiễm trùng bẩm sinh

→ Chẩn đoán trực tiếp

- nước tiểu, nước bọt, ...
- RT-PCR, nuôi cấy →
 - khó khăn
 - vận chuyển trong đá khô
 - lưu trữ ở -80°C

→ Chẩn đoán gián tiếp

Phát hiện IgM đặc hiệu +++

Nhiễm trùng entérovirus

- Đề kháng với môi trường bên ngoài và **truyền đường phân – miệng** trực tiếp hoặc gián tiếp
- Nguồn dự trữ trên con người (cá nhân nhiễm có biểu hiện bệnh hoặc không)
- Truyền nhiễm bệnh viện
- Bệnh dịch hệ – thu với mức độ khác nhau + những trường hợp đơn lẻ
- Nhiễm trùng thường là không triệu chứng
- Dự phòng bằng những nguyên tắc vệ sinh chung

Nhiễm trùng entérovirus

- Nhiễm trùng thường xuyên
- Tỷ lệ truyền bệnh?
- Nguy cơ bất thường?
- Biểu hiện gần giống parvovirus B19
- Lưu ý nhiễm trùng xung quanh thời kì sinh nở+++ => nguy cơ +++ sơ sinh
- Nghĩ đến trong trg hợp sốt/phát ban đơn độc

Entérovirus = 1 tỷ nhiễm khuẩn/ năm, trẻ <15 tuổi

Các dấu hiệu lâm sàng

sốt

hội chứng cúm

viêm màng não

ỉa chảy, viêm khớp

phát ban (nổi ban, hội chứng tay chân miệng, mụn rộp)

viêm cơ tim, viêm ngoại tâm mạc, viêm màng não vô khuẩn, **viêm não**

Soudée et al., Arch Ped 2014; Gilbert Med J Aust 2002

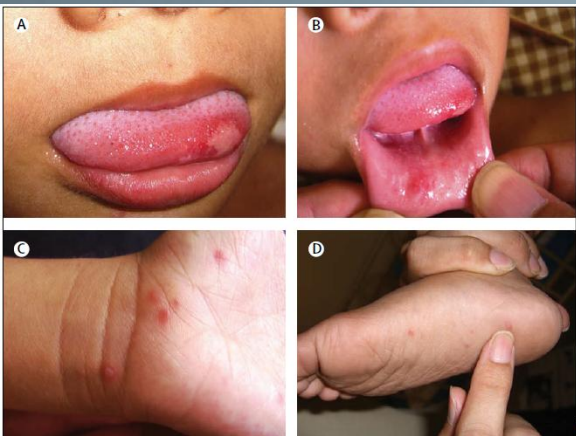


Figure 1: Mucocutaneous lesions in hand, foot, and mouth disease
Ulcers on (A) the tongue and (B) inside the lip, and vesicular and macular lesions on (C) the wrists and (D) the soles

Với biến chứng sản khoa nào?

Ooi et al., Lancet Neurol 2010

Enterovirus: gây sẩy thai tự nhiên?

Chuột mang thai + CV-B₃

Hwang et al., Exp Anim 2014

	CV sống	CV bất hoạt	Gpe chứng
Tx sẩy thai tự nhiên	38,3%	2,7%	4,7%

Phụ nữ:

RT-PCR và hóa mô miễn dịch trong bánh rau cũng như trong tổ chức sẩy thai:

CV+ sẩy thai sớm (57,1%) vs AT (3,7%) $p < 0,05$

Hwang et al., Yonsei Med J. 2014

IgM CV-B₁₋₅ +:

42% sẩy thai tự nhiên vs 18% đình chỉ thai nghén

Axelsson et al., J Med Virol 1993

Bệnh lý thai nhi với Enterovirus

1^{er} cas mô tả 1967

Moss et al., Br Med J 1967

RCIU nặng đơn độc
đẻ 30tuần, 700g

Bryce et al., J Inf 1988

Triệu chứng phổ biến

bệnh tim, tràn dịch các màng, đa ối....

thai lưu

giãn não thất
thiếu sản phổi
phát ban da

Dommergues et al., Fetal D Therap 1994

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Bonin et al., J Clin Virol 2015

Johansson et al., Scand J Infect Dis 1992

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Yu et al., Pediatr Dev Pathol. 2015

Dommergues et al., Fetal Therap 1994

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Sauerbrei et al., Infection 2000

Nghiên cứu >2000 thai kì =
Tăng nguy cơ có trẻ nhũ nhi
nhẹ cân khi sinh
sinh non
PPAG

ORa 2,29 IC 95% 1,42-3,69

ORa 1,67 IC 95% 1,04-2,68

ORa 1,63 IC 95% 1,14-2,33

Chen Y-H, Am J Obstet Gynecol 2010

Tiến cứu: hội chứng sốt(> 38°)
không có nguyên nhân vi khuẩn rõ
ràng

Hồi cứu: thai chết lưu không rõ
nguyên nhân

Bệnh nhân sốt n=31

4 t/h EV+

Tỷ lệ 12,9%

	Trung bình \pm DS N (%)
Tuổi mẹ	31 \pm 5,3
Lần mang thai	2,48 \pm 1,2
Lần sinh	1,1 \pm 0,8
Tuổi thai khi lấy mẫu EV	26,22 \pm 10,8

Trg hợp EV+ khẳng định

	BN 1	BN 2	BN 3	BN 4
Lần sinh	1	2	1	0
Tuổi thai (SA)	35	18	38	16
Lý do khám	Sốt và co bóp tử cung	Đau đầu dữ dội +++	Sốt và co bóp tử cung	Sốt và đau đầu
	39° Phát ban	38,8°	38,6° nôn	39,5°
Phương pháp chẩn đoán EV	PCR máu mẹ	PCR ở LCR	PCR máu mẹ	PCR máu mẹ

Trường hợp 1

Kiểm tra thai nhi lúc sinh ra bình thường

N5 sau sinh

Viêm màng não do entérovirus, nhập viện ở khoa sơ sinh (A. Paré)

N9 sau sinh

Tình trạng sốc tim nặng thứ phát sau viêm cơ tim có rối loạn chức năng thất trái và tăng áp phổi cần điều trị hồi sức

Nhập viện hồi sức (Necker) trong 10 ngày

Suy đa tạng → cải thiện dần dần

XN nguyên nhân viêm cơ tim âm tính, chỉ có PCR dương tính với entérovirus, kết luận nguyên nhân virus

Thai chết lưu không rõ nguyên nhân

75 BN được lấy mẫu nước ối trong 5 năm



1 mẫu nước ối dương tính với EV



Tỷ lệ 1,33%

Nhiễm trùng bẩm sinh biểu hiện sơ sinh

	Biểu hiện lâm sàng nhiễm trùng sơ sinh	Triệu chứng mẹ	Chẩn đoán sinh học + Sérotype
Moss et al. 1965 (21) n=1 MNN	Suy hô hấp	ND	E-3 tìm thấy khi cấy : LCR, họng, phân
Piraino et al., 1982 (23) n=7 (4MNN)	Suy hô hấp, ban ở da, sốt, rên, tim nhịp nhanh, phù phổi , ỉa chảy, viêm não-màng não	Sốt	E-11 và 7 và CV-B4 tìm thấy khi cấy : nước tiểu, máu, LCR, phân , trực tràng
Mostoufizadeh et al., 1983 (22) n=5 MNN	Li bì, suy hô hấp, vang da, gan lách to, suy gan	Sốt, đau bụng, ỉa chảy, ban da vỡ	E-11 tìm thấy ở : họng, phân, nước tiểu
Bose et al., 1983 (24) (1MNN)	song thai : li bì, hạ thân nhiệt, viêm gan, CIVD	ND	E-11
Sauerbrei et al., 2000 (29) n=1	Ban phỏng nước ở da lan tỏa, vỡ loét	Dấu hiệu hô hấp	CV-B3 tìm thấy : họng , phân và chuyển đổi huyết thanh trong thai kì
Bending et al., 2003 (25) MNN	Viêm cơ tim, phù phổi, suy sụp	Sốt sau sinh	CV-B3 tìm thấy bằng PCR ở cuống rốn từ No-N10
Yen et al., 2003 (26) MNN	CIVD, vàng da , ngủ gà	Sốt	E-6 và 71 tìm thấy khi cấy: trực tràng, máu
Kao et al., 2005 (27) MNN	Sốt	Sốt	CV-B5 tìm thấy khi cấy : họng, trực tràng và họng mẹ
Soudée et al., 2012 (3) n=120	Sốt, kích thích, dấu hiệu hô hấp, da và tiêu hóa	Sốt, hội chứng cúm, ỉa chảy, ban ở da	Chủ yếu : CV-B4, CV-B5 E-9, E-11, E-25 tìm thấy bằng PCR trong máu

Enterovirus

- 13% trẻ sơ sinh nhiễm
 - 80% không triệu chứng
 - 20% li bì, sốt, viêm cơ tim, DC
 - 50% nhiễm trùng nặng được đã được truyền qua rau thai (không phải trong đẻ)
 - 50% truyền trong nhiễm khuẩn bệnh viện hoặc cộng đồng
- Yếu tố nguy cơ nặng: sinh non, mẹ có triệu chứng, nhiễm khuẩn trong vòng 10 ngày sau sinh

Chẩn đoán

- KHÔNG CÓ KHÁNG THỂ ĐẶC HIỆU
=> Xét nghiệm huyết thanh không có giá trị lâm sàng
- PCR rất nhạy cảm và đặc hiệu
- Lấy bệnh phẩm
 - máu (cuống rốn)
 - Họng
 - phân

Bệnh lý thai nhi với Enterovirus

1^{er} cas mô tả 1967

Moss et al., Br Med J 1967

RCIU nặng đơn độc
đẻ 30tuần, 700g

Bryce et al., J Inf 1988

Triệu chứng phổ biến

bệnh tim, tràn dịch các màng, đa ối....

thai lưu

giãn não thất
thiếu sản phổi
phát ban da

Dommergues et al., Fetal D Therap 1994

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Bonin et al., J Clin Virol 2015

Johansson et al., Scand J Infect Dis 1992

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Yu et al., Pediatr Dev Pathol. 2015

Dommergues et al., Fetal Therap 1994

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Sauerbrei et al., Infection 2000

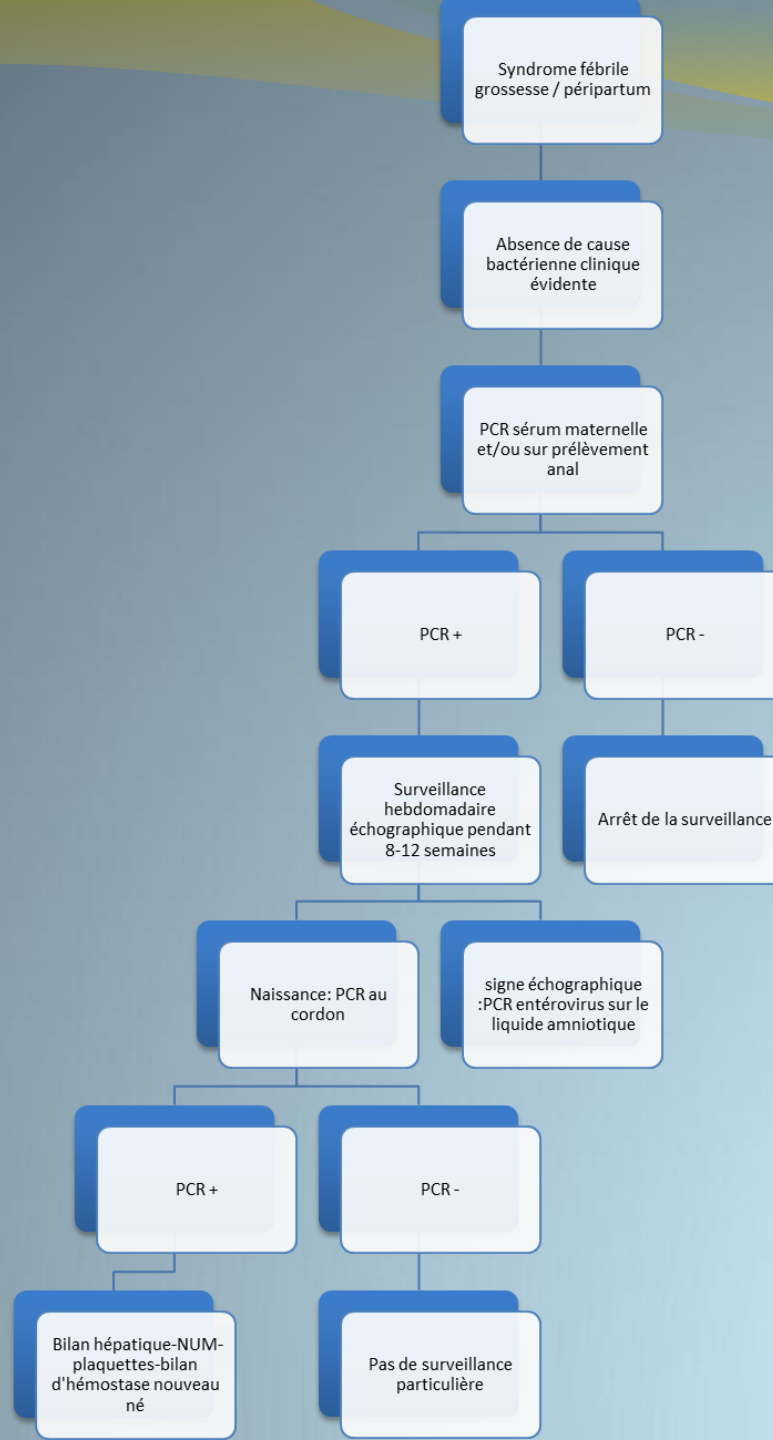
Kết luận

Enterovirus:

Có thể là nguyên nhân chưa được đánh giá đúng mức ở các biến chứng sản khoa

Biến chứng sơ sinh+++
nghĩ đến EV++

Thái độ xử trí??



Điểm mấu chốt

- Chuyển đổi huyết thanh \neq nhiễm nguyên phát
- Ý nghĩa khi nồng độ kháng thể cao \Rightarrow **không có ý nghĩa**
- IgM dương tính \neq nhiễm nguyên phát \Rightarrow **ái tính**
- Nồng độ ổn định IgG \neq nhiễm trùng cũ
- **Không bao giờ đánh giá huyết thanh khi không làm bởi cùng 1 kỹ thuật**
- Khi thấy bất thường trên siêu âm, IgM có thể đã biến mất
- Nếu kháng thể âm tính (IgG-/IgM-) vào thời điểm xuất hiện triệu chứng, làm lại sau 3 đến 5 ngày
- Chẩn đoán nhiễm trùng thứ phát \Rightarrow **không tin cậy**

Tiến bộ thường xuyên của phương tiện chẩn
đoán huyết thanh

Quan trọng của đối chiếu
lâm sàng- sinh học+++

CẢM ƠN ĐÃ CHÚ Ý LẮNG NGHE