

CMV Rubéole Entérovirus

Actualités en 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 Rubéole Entérovirus Actualités en 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

LE CYTOMEGALOVIRUS:

Principal agent responsable d'infection congénitale en
Europe

0,3-1% des nouveau-nés

Région Parisienne:

40-50% des patientes sont séronégatives

0,3 à 1% séroconversion

0,37% des nnés

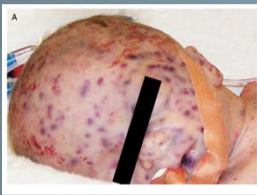
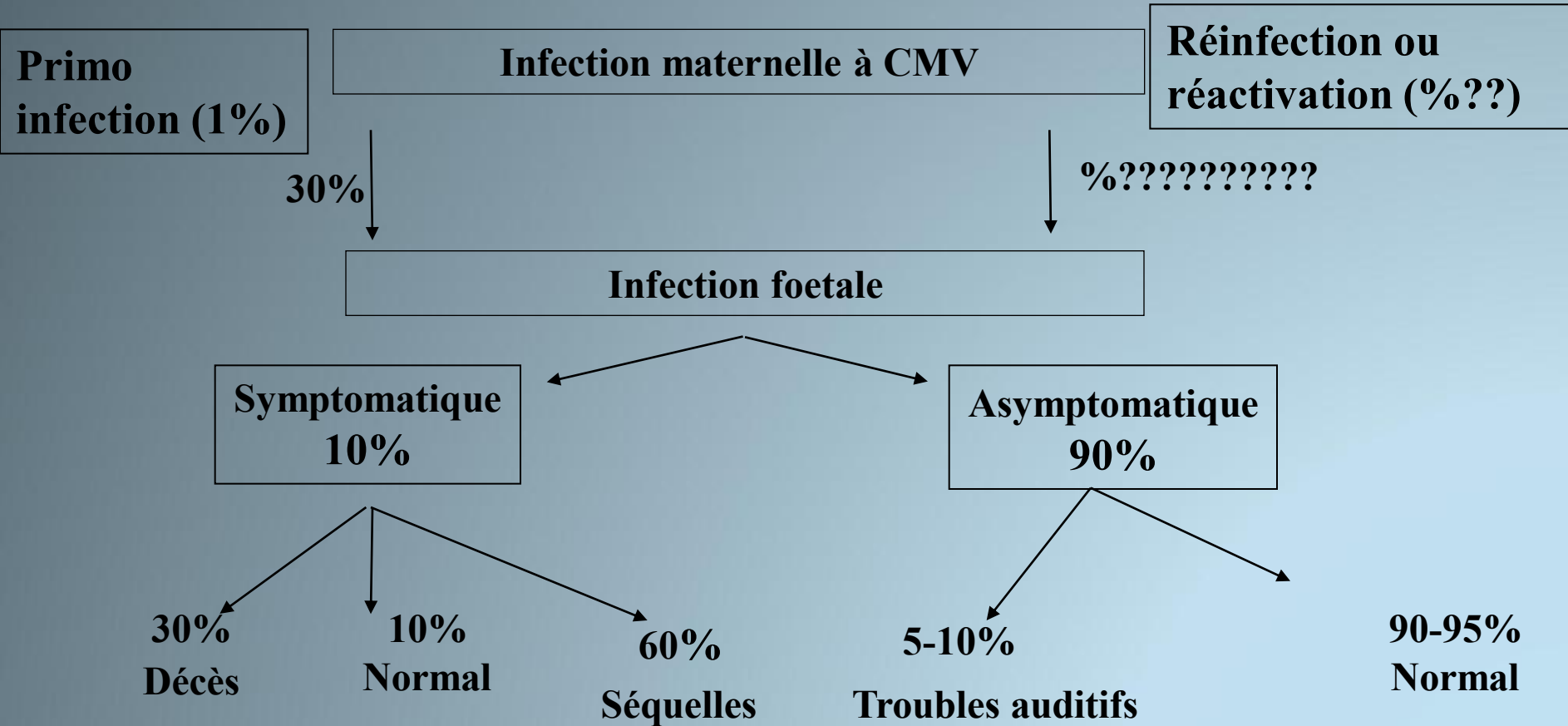
Picone et al., BJOG 2009

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



Valeur prédictive écho +/-IRM

VPN globale de l'écho = 90%

Guerra et al., Am J Obstet Gynecol 2006

Stratégie basée sur amnio + echo: tous les cas grave ont été diagnostiqués

Picone et al, Prenat Diagn 2013

Le risque de séquelles en cas d'écho et IRM nles = Troubles auditifs

Lipitz et al., Ultrasound Obstet Gynecol 2013

Non, l'écho ne voit pas

Les troubles auditifs

Les lésions microscopiques à l'autopsie

Le virus....

Les articles sur la sensibilité de l'échographie doivent être interprétés avec prudence...

Article: Leyder et al, Am J Obstet Gynecol 2016

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

Le risque de séquelles en cas d'écho et IRM nles
= Troubles auditifs

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

EXCELLENTE VPN

Anomalies isolées de la substance blanche en IRM

169 Fœtus: anomalie isolée présente chez

40 (23,7%) vs 4,2% (non infectés)

11 cas d'hypersignaux (frontal ou pariétal) : 0 SNHL

21 cas d'hypersignaux (temporaux): 3 SNHL

Total: 32 cas, Aucune anomalie neuro

Possibilités thérapeutiques

- Vaccin?
- Immunoglobulines?
 - Prévention transmission materno foétale?
 - Traitement?

Valaciclovir?

Aciclovir et Valaciclovir

CMV:

VIH et Greffes: Nombreuses publications
sur efficacité et diminution CV et rejets

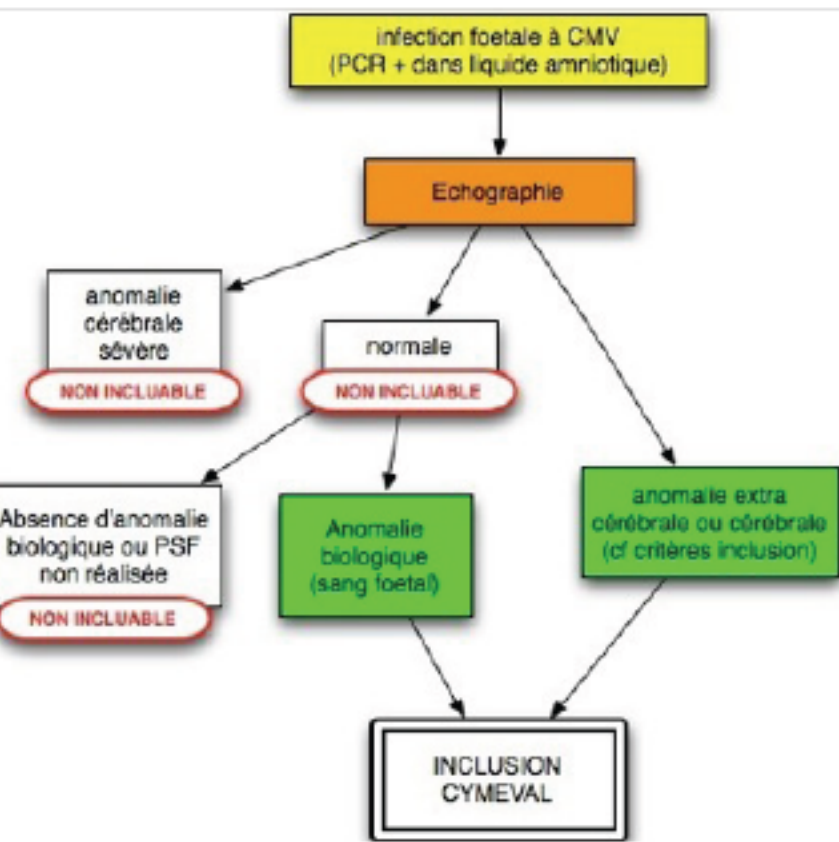
Herpès:

Recul rassurant de l'utilisation chez la femme enceinte

• 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.

Inclusion: signe écho modéré +++

Critère principal: symptomatologie post natale

Définition asymptomatique = clinique, biologie, Fond d'œil, Audiométrie Nx.

3 articles analysés, 47 cas fœtus critères d'inclusion = cyméval 2

Proportion de nnés asymptomatiques = 20/47 : soit 43%

Comparaison analyse d'articles en anglais vs cohorte Cymeval 2

Valaciclovir si signe écho + « modéré »

1^{ère} étape: 11 premiers fœtus: 8 asymptomatiques Validée

2^{ème} étape: 32 fœtus supl: total 43: 34 asymptomatiques Validée

Soit 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



Critères secondaires

Pas d'effets secondaires du traitement

Charge virale sang foetal et urine identique entre sympto et asymptomatiques

Baisse charge virale et augmentation plaquette début cs fin tt

	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	

Pas de comparaison groupe non traité +++

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 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 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, François Jacquemard, M.D, Yves Ville, M.D



Conclusions: Traitements anti CMV

Pas de haut niveau de preuve pour l'instant

Pour la diminution de la transmission materno fœtale

Pour le traitement des formes symptomatiques in utero

Plus d'arguments pour le traitement néonatal

Utilisation prénatal:

Uniquement au cours d'essais thérapeutiques

Fœtus symptomatiques sans demande d'IMG?

Du fait innocuité: mieux que rien?

Prévention par mesures d'hygiène

POURQUOI,
POURQUOI,
POURQUOI ?



Parce que les mesures préventives d'hygiène sont efficaces

Perte de la viabilité virale lorsque la salive sèche
Disparition sur les surfaces en moins de 5min
Disparition sur les mains en moins de 15min
Disparition complète et immédiate en cas de lavage simple

Faix et al., J Paediatrics 1985

Faix et al., Infect Control Hosp Epidemiol 1987

Stowell et al., J Infect Dis 2012

Eviter le contact avec les sécrétions corporelles de leur enfant : le sang, la salive, les larmes, les urines, ou les selles

De ne pas embrasser l'enfant sur la bouche

De ne pas manger avec sa cuillère

De bien se laver les mains au moment des changes

Groupes à risque

23% à 50% des enfants en crèche excrètent du CMV

Cannon et al., Rev Med Virol 2011

Grosjean et al., J Clin Virol 2014

Taux de séroconversion annuel si exposé: 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

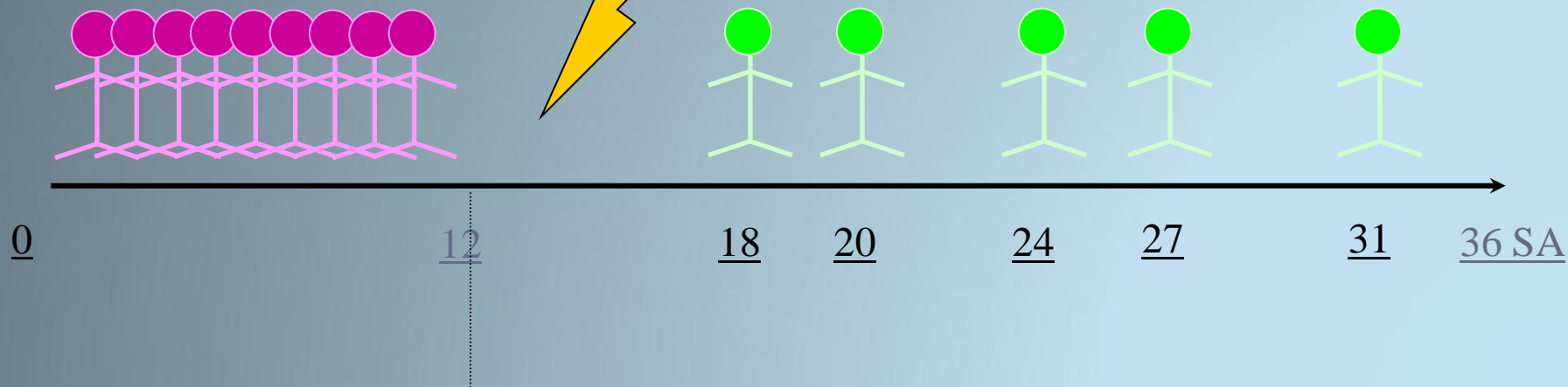
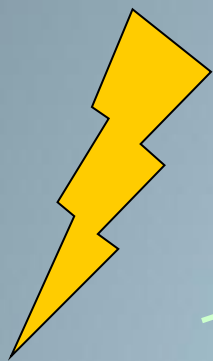
O Picone,^{*,a,b,c} C Vauloup-Fellous,^{*,d,e} A-G Cordier,^a I Parent Du Châtelet,^f M-V Senat,^{a,g} R Frydman,^{a,b,c} L Grangeot-Keros^{d,e}

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

12SA Conseils d'hygiène

Primo-infections:
0.42 % (11/2594 IgG Neg)

Séroconversions:
0.19 % (5/2583 IgG Neg) P<0.01



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

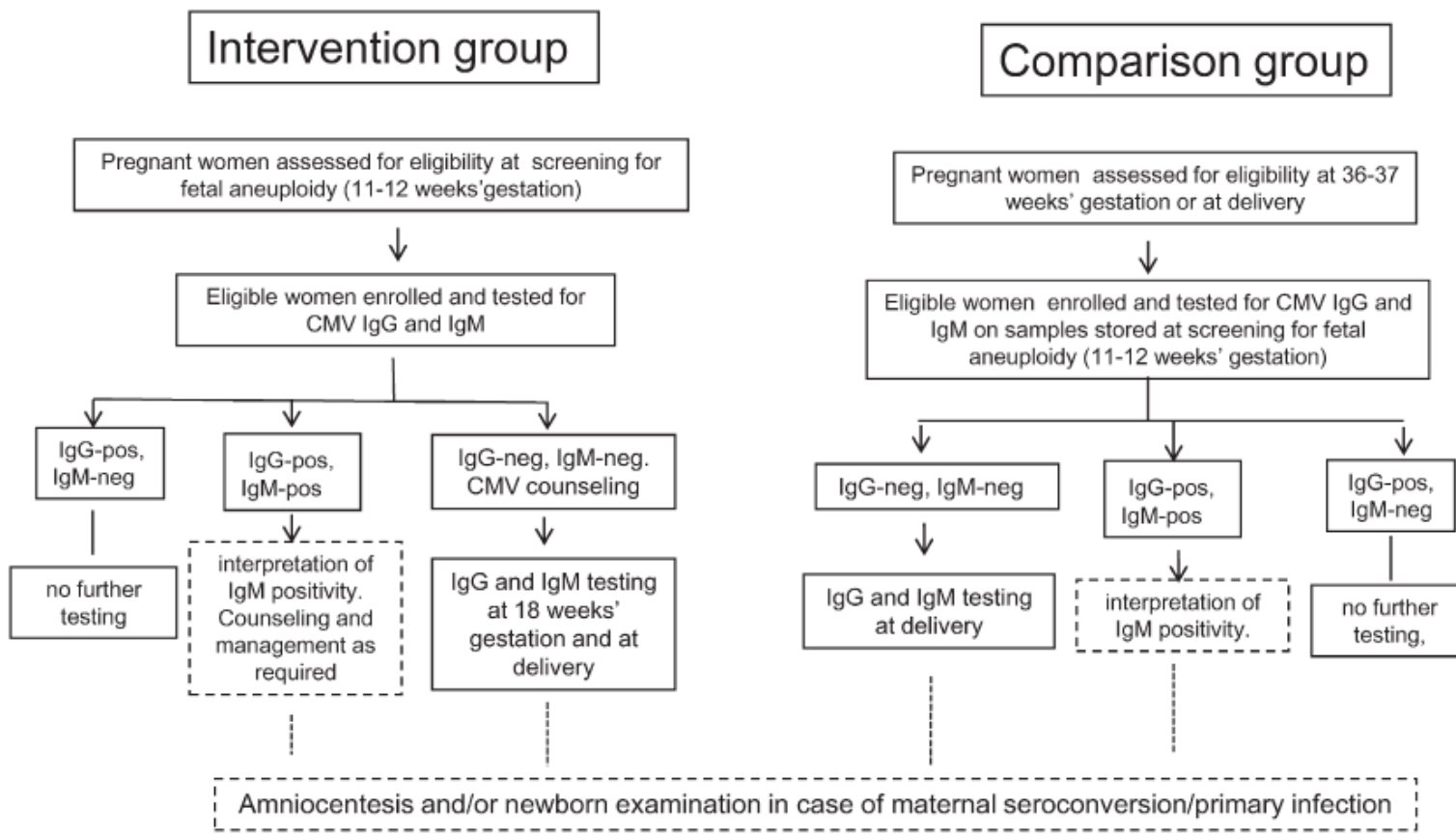
EBioMedicine xxx (2015) xxx-xxx

Contents lists available at ScienceDirect

EBioMedicine



ELSEVIER



1.2% seroconversion vs 7.6%
(p < 0.001; 95% CI 3.2–9.6;)

Parce que les mesures préventives sont faciles et acceptables

Se laver les mains après changes, alimentation et bains des enfants, rangements des jouets :

Facile à faire 97,5 %

Ne pas partager les verres, assiettes, ustensiles, brosse à dent, nourriture :

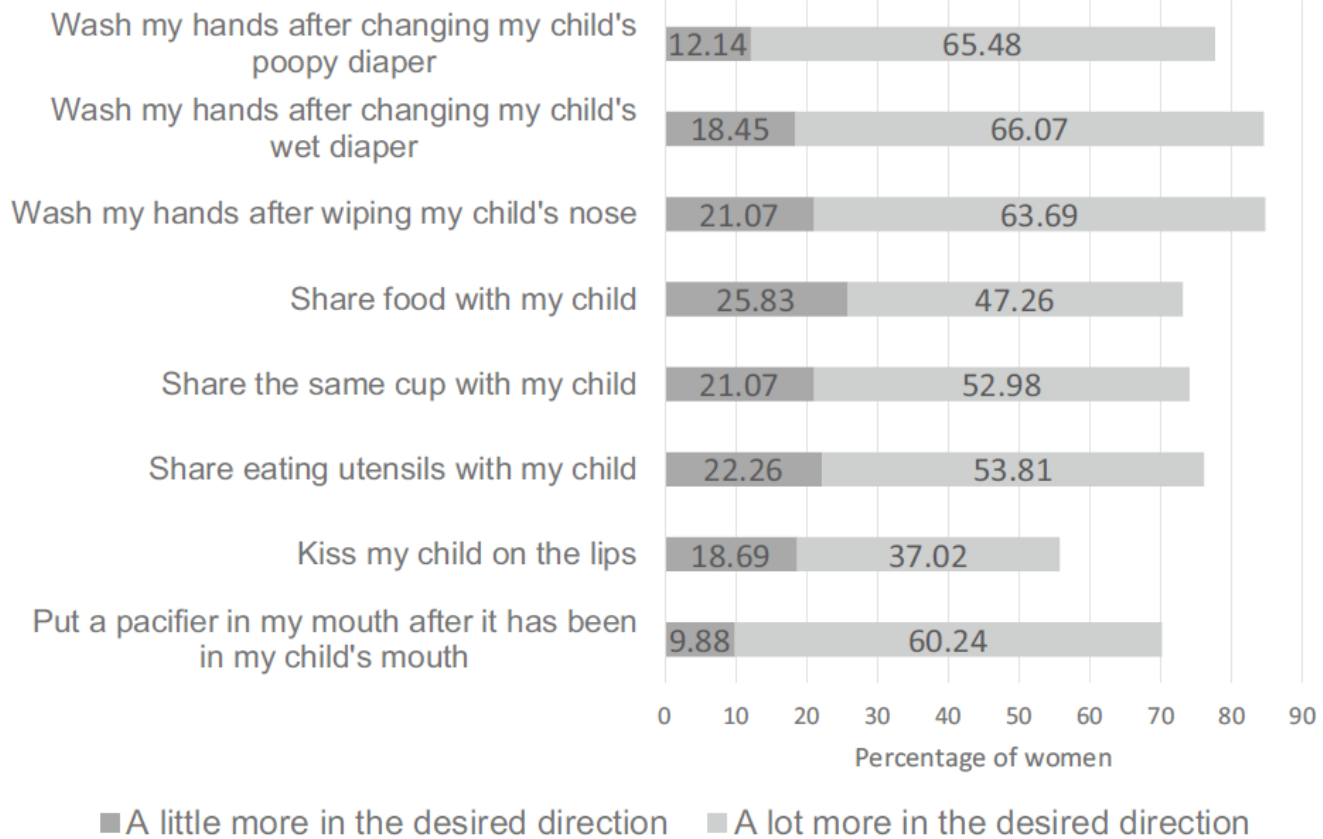
Facile à éviter 92,5 %

Ne pas essuyer le nez et les larmes :

Pas facile à éviter 62 %

Ne pas embrasser sur la bouche :

Facile à éviter 84.9 %



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



HYGIENE

=

Diminution par 4 du nombre
de séroconversions

Donc

Diminution par 4 du nombre
de nouveau nés infectés,
handicapés, avec troubles
auditifs, sans IMG!



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

Plus la prévalence en population est élevée,
Plus le nombre d'enfant infecté augmente

Nécessité d'une Information universelle des patientes:
Non Primary Infections

Sérologie de dépistage: Séroconversion

Signe d'appel échographique

Négative → Diagnostic exclu

Sérologie

Positive

**Amniocentèse après 21SA et 6 semaines après la primo-infection
PCR**

PCR NEGATIVE

PCR POSITIVE

Suivi classique
autre étiologie?

Echo/15j

Echo Nle

Ponction de sang foetal?

Anomalies échographiques

Biologie normale

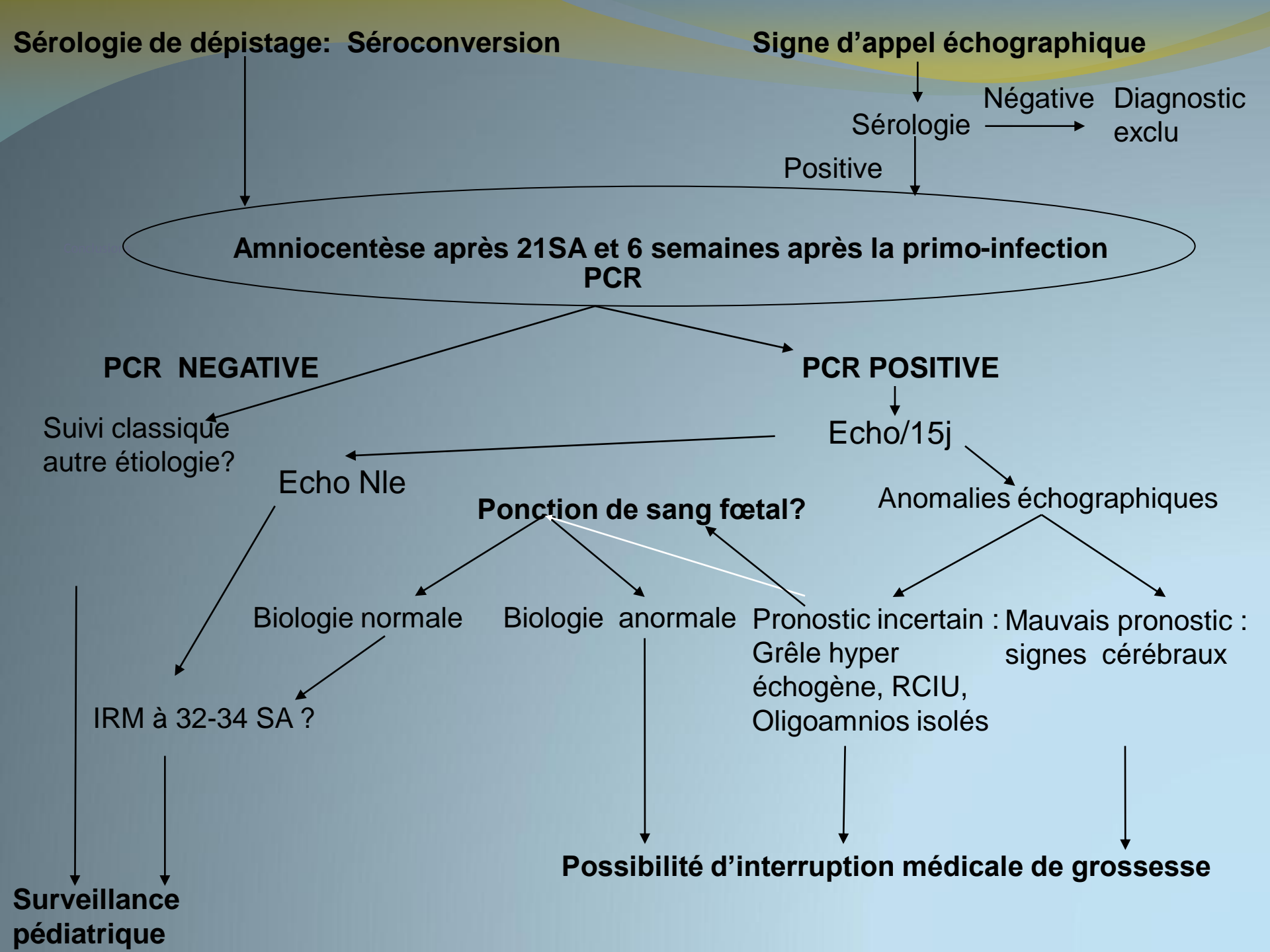
Biologie anormale

Pronostic incertain : Mauvais pronostic :
Grêle hyper échogène, RCIU, Oligoamnios isolés
signes cérébraux

IRM à 32-34 SA ?

Possibilité d'interruption médicale de grossesse

Surveillance pédiatrique



Conclusions

Une prise en charge raisonnée est possible

Importance de la prévention: Hygiène++++

Echographie diagnostique+++

+/- IRM, PSF...

Position du CNGOF, 2017

« Intérêt d'une sensibilisation de la population au risque lié à l'infection prénatale par le CMV:

en pré-conceptionnel

lors de la première consultation prénatale

Campagnes d'information du grand public et des professionnels

Une sérologie péri-conceptionnelle pourrait permettre de mieux cibler la population à risque de primo-infection »

Si dépistage, quel dépistage?

Exemple possible

Sérologies:

- Le plus tôt possible: sensibiliser
- 20SA (= rubéole): formes les plus à risque
- Accouchement: risque auditif

Et si symptômes...

Dépistage néonatal+++

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

Circonstances du diagnostic maternel

❖ Dépistage

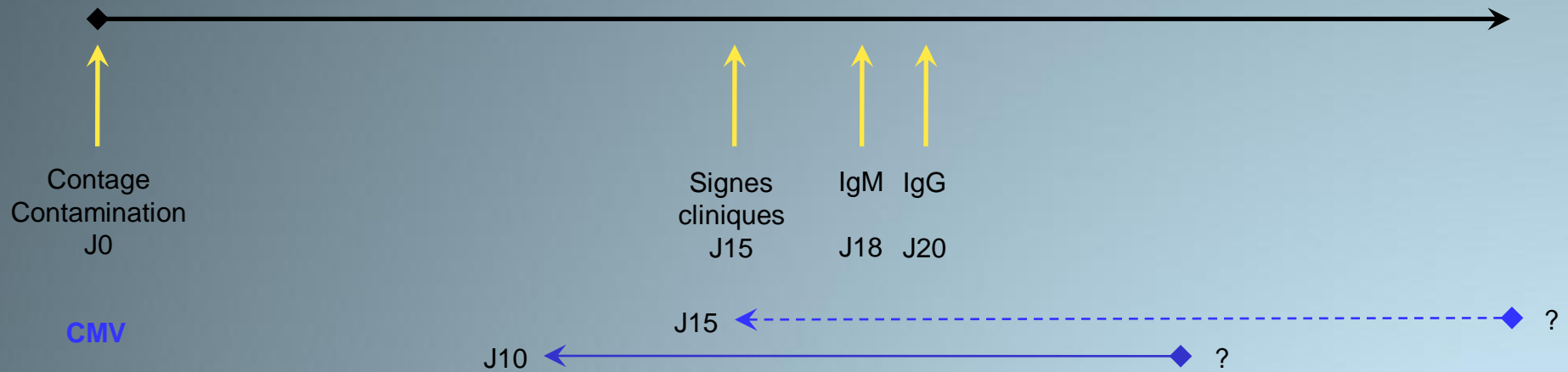
- Systématique : selon critères OMS => non
- Ciblé => plutôt oui
- Recommandation ANAES 2004 => non
- Recommandation CNGOF 2017 => plutôt oui
- Recommandations HCSP 2018 => ?

❖ Signes cliniques

souvent absents et peu spécifiques

❖ Anomalies échographiques

Primo-infection maternelle



Au moment des signes cliniques, la sérologie peut être négative

En cas de primo-infection, les IgM apparaissent toujours avant les IgG

Que signifie un titre élevé d'IgG?

Techniques	I Moyenne UI/ml	II Moyenne UI/mL	III Moyenne 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

Résultats identiques quelle que
soit la technique?

Réponse immunitaire inter-individuelle variable vis-à-vis
d'un m

Nombre

**Jamais interpréter des sérologies
qui n'auraient pas été effectuées
avec la même technique**

Différents réactifs avec des formats très différents

Que signifie un titre stable d'IgG?

	02-04-2015	05-05-2015	01-06-2015
IgG LXL	Négatif <5	Positif 43,1	Positif 47,7
IgG VIDAS	Négatif <4	Négatif <4	Equivoque 5
IgM	Négatif <5	Positif 73	Positif 51,6
Avidité	NF	Impossible	Faible 18%

Pour les infections virales
un titre stable d'anticorps ne permet pas d'exclure une primo-infection récente

Augmentation du titre des anticorps

Définition

Doublement du titre à 3 semaines d'intervalle

Circonstances

- Primo-infection
- Réinfection, réactivation
- Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

Présence d'IgM spécifiques

« Toujours » observée dans les primo-infections récentes

Mais également et plus fréquemment suite à :

- la persistance des IgM
- une infection secondaire (réinfection ou réactivation)
- une stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire
- une réaction croisée (*Herpesvirus*)

VPP des IgM CMV

5.000-7.000 sérums de femmes

IgG+
IgM+

3-12%

Avidité faible

7,8 à 41,2%

Avidité modérée

8,2 à 18,9%

Avidité élevée

50 à 80%

Réactifs IgM CMV

Spécificité des IgM vis à vis du CMV

Sensibilité des IgM vis-à-vis de la primo-infection à CMV



Spécificité des IgM vis-à-vis de la primo-infection à CMV



Idem pour toutes les sérologies Et parfois pire!!!

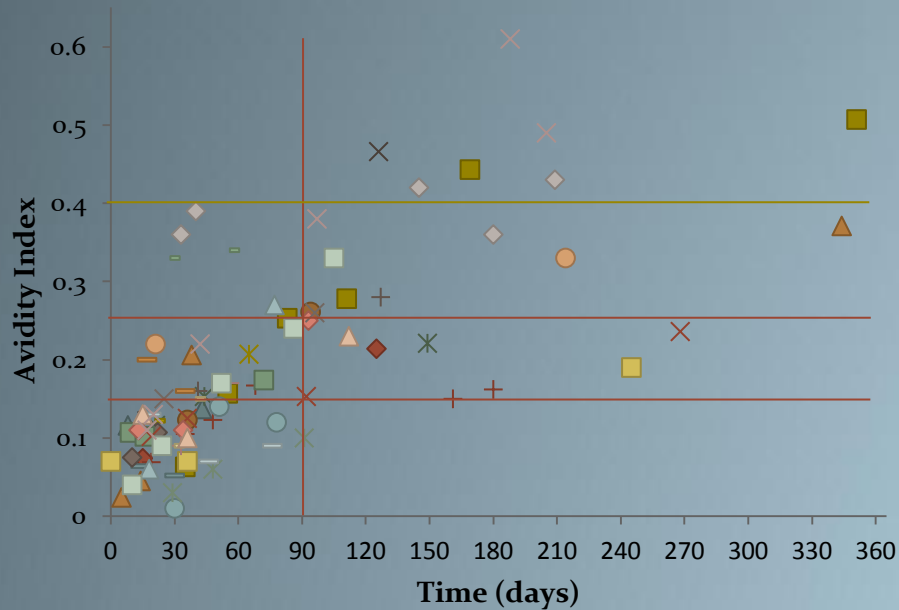
CAT si IgM CMV +

IgM ≠ un gold standard

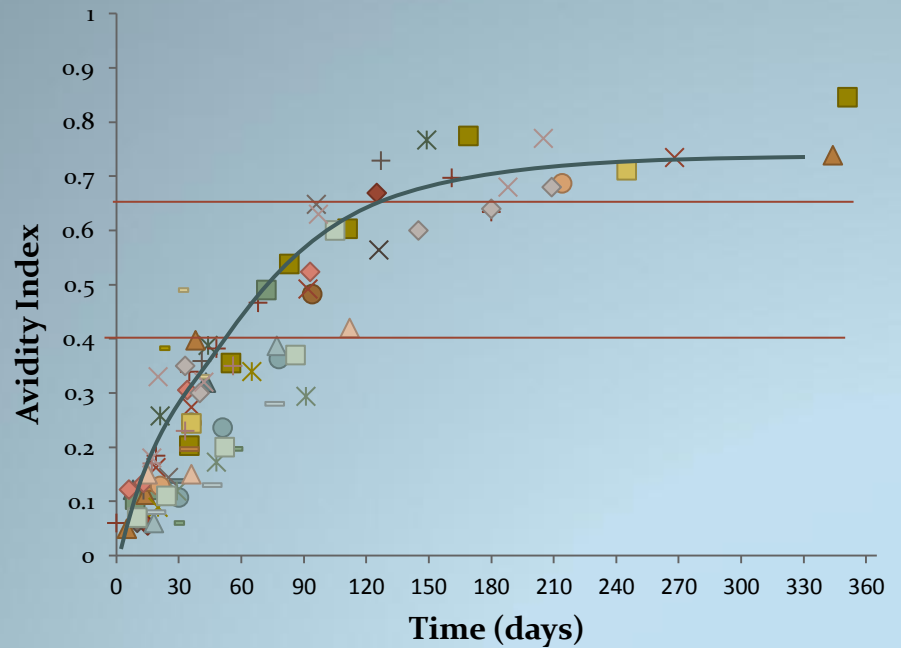
IgM = « starting point »

IgM => Avidité

Maturation de l'avidité en fonction de la technique

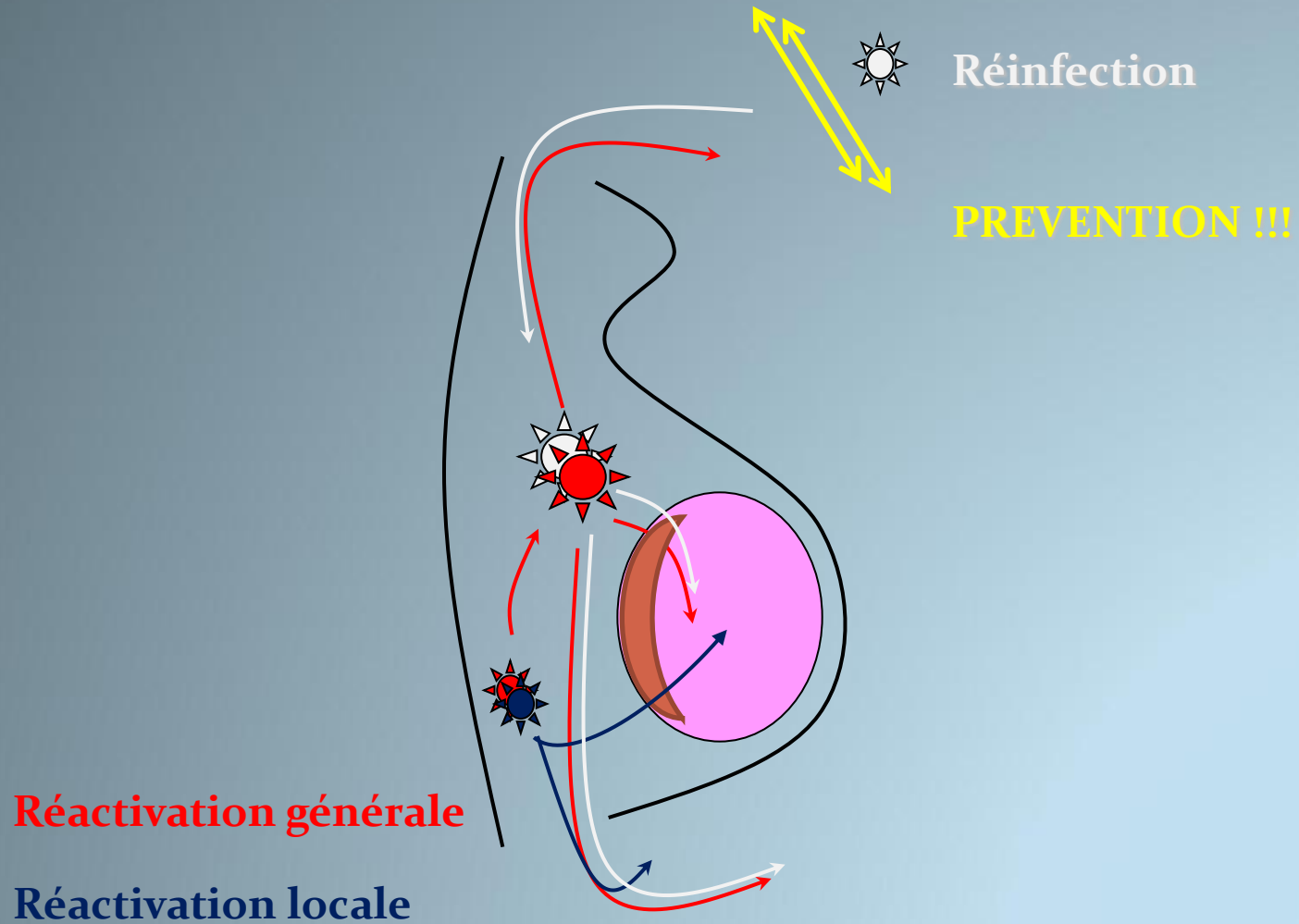


Tech 1 => screening
(datation difficile)
RLU > 50000



Tech 2 => datation

Infections maternelles secondaires



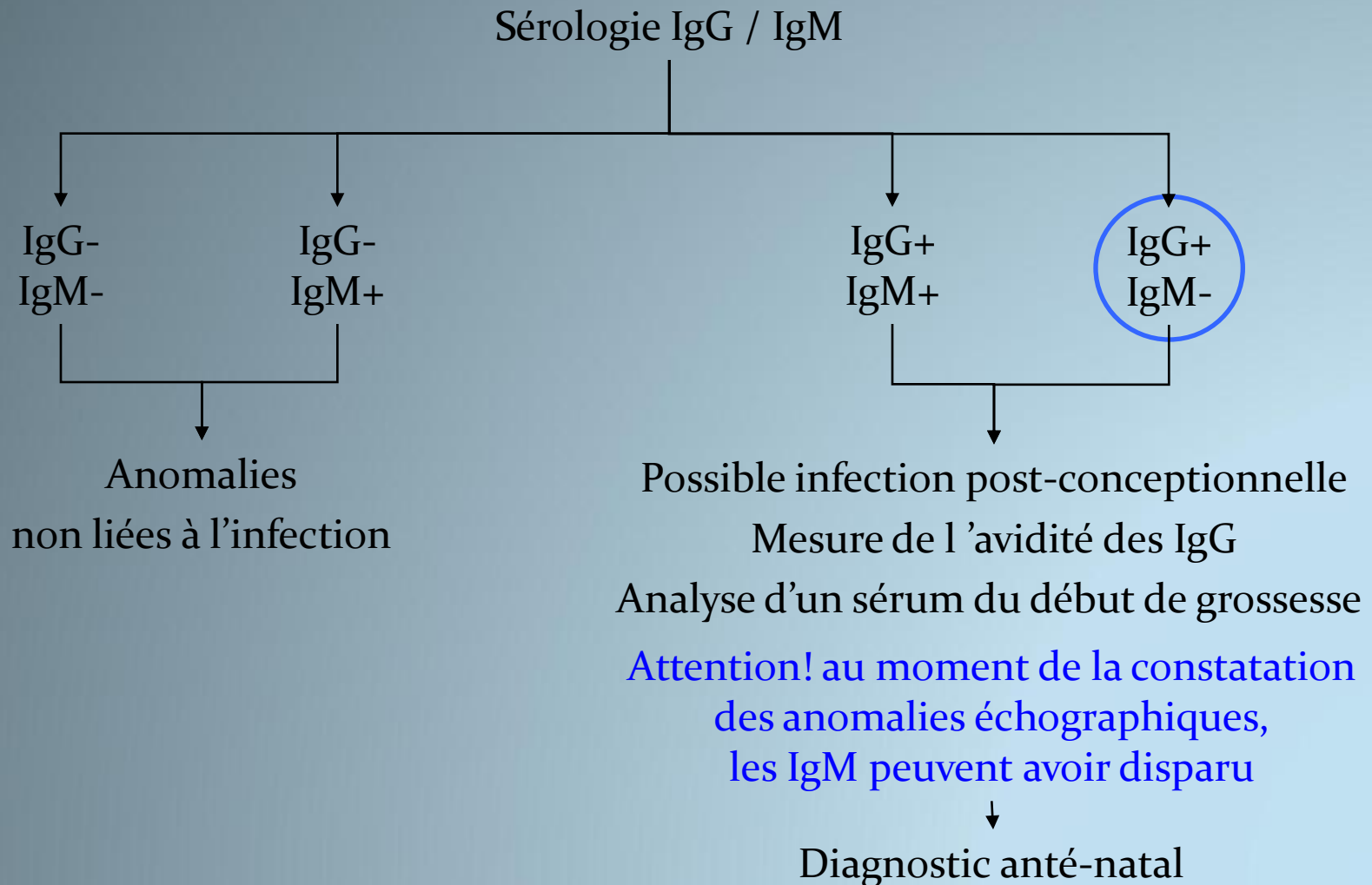
Diagnostic de l'infection maternelle secondaire

- Dépistage ? => virurie mensuelle systématique => non
- Contage ? => éventuellement
- Signe cliniques ? => pauvre
- Profession à risque?
- Augmentation du titre des Ac? => peu fiable
- Présence d'IgM spécifiques ? => peu fiable



Diagnostic biologique non fiable
A ne PAS réaliser en pratique

Interprétation des sérologies en cas d'observation d'anomalies échographiques évocatrices d'une infection virale



Diagnostic anté-natal

● Circonstances:

- Anomalies échographiques +++
- Primo-infection maternelle ? (en particulier si infection post-C < 20 SA)

● Conditions :

le CMV peut être responsable des anomalies écho observées dès lors que la mère est **IgG+**

Analyses soumises à agrément ministériel

Virémie maternelle positive: risque iatrogène pour le fœtus?

Virémie maternelle (PCR) positive au moment de l'amniocentèse chez 4/14 (28%) femmes avec n-né infecté versus 12/65 (18,4%) femmes avec n-né non infecté (NS: $p= 5 .466$, power 80%)

Liesnard et al, 2000

Virémie maternelle (PCR) positive au moment de l'amniocentèse chez 4/22 (18%) femmes avec n-né infecté versus 4/40 (10%) femmes avec un n-né non infecté (NS: OR, 2.0 [95% interv conf, 0.4– 8.9]; $p=0.43$)

Revello et al, JID, 2008

Pas plus de risque de donner naissance à un n-né infecté si virémie maternelle positive (PCR) au moment de la ponction de LA

Mais il paraît raisonnable d'éviter la ponction de LA si PCR sanguine maternelle positive en particulier si charge virale élevée

A décider cas par cas...

Diagnostic anté-natal

- Mise en évidence de l'ADN du CMV dans le LA (PCR)
 - Spec > 95%
 - Sens > 95%
- Ponction de LA au moins 6 sem après primo-infection maternelle et à partir de la 21ème SA
- Ou dès la constatation des anomalies échographiques

Même dans ces conditions optimales ...

- Rares faux négatifs du diagnostic prénatal :
 - PCR négative dans LA et PCR positive dans urines du n-né
- Causes:
 - Défaut de sensibilité de la PCR? en général non (sensibilité 200cp/ml)
 - Prélèvement trop précoce
 - **Passage tardif du virus** (> 6 semaines entre infection maternelle et infection fœtale)
- Quel pronostic pour ces transmission tardives?
 - PCR négative dans le LA = élément rassurant à long terme?

Quel pronostic pour ces infections tardives?

- *Revello et al, JID, 2008*
8 cas dans cette série (1990 à 2007)
=> 8 nouveau-nés asymptomatiques
- *Gabbay-Benziv, J Matern Fetal Neonatal Med, 2012*
10 cas (2006-2011): suivi de 1-62 mois
=> 6 enfants asymptomatiques, 3 enfants avec déficit auditif (dont 2 améliorés sous traitement), 1 enfant avec anomalie ETF
- *Bilavsky, Clin Infect Dis, 2016*
46 cas (2006-2015): suivi de 19-54 mois
=> n-né symptomatiques 4,3% vs 25%
=> Déficit auditif à la naissance 2,2% (amélioré sous traitement) vs 17,4%
=> Tous asymptomatiques à long terme

Diagnostic viral néo-natal

Sang (IgM) : NON : sens < 50 %

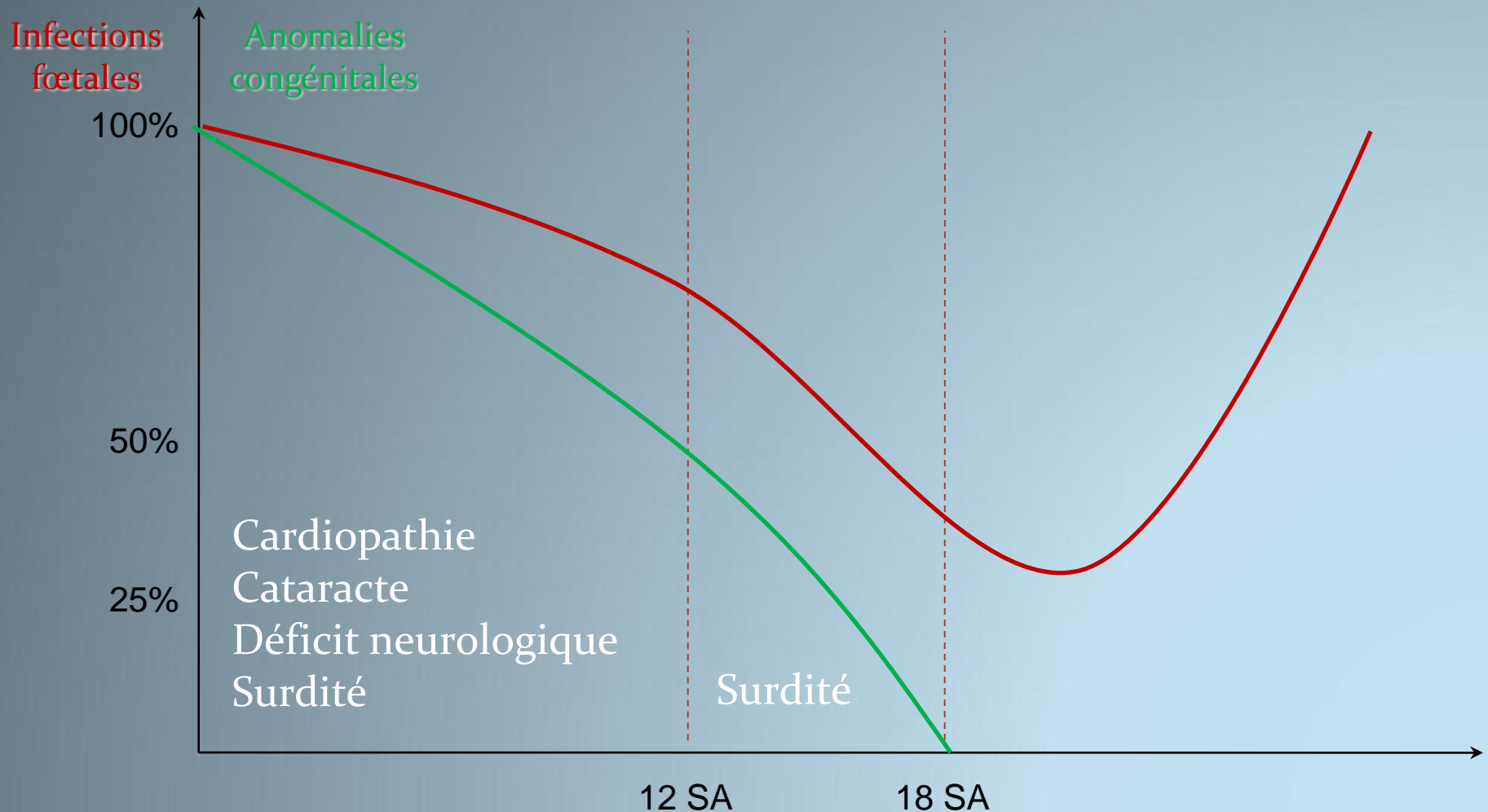
Urines (PCR) : sensibilité/spécificité +++ si prélèvement effectué dans les 15 jours qui suivent la naissance

Salive (PCR) : sensibilité ++/spécificité + ; si positif à confirmer impérativement par PCR sur les urines (attention à l'allaitement)

La rubéole

- > 70% des pays dans le monde ont introduit le vaccin à valence rubéole dans leur programme national de vaccination
- 100,000 RCM /an principalement en Afrique et en Asie
- Spécificité/sensibilité du diagnostic clinique ~ 50% => importance de la confirmation biologique

Conséquences cliniques de la transmission materno-fœtale



Stratégies vaccinales

Attention!

Il est recommandé de ne vacciner les petits enfants des 2 sexes que si l'on peut atteindre une couverture vaccinale $\geq 80\%$

Dans le cas contraire, privilégier la vaccination des femmes en âge de procréer

Vaccination dans le monde

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



Vaccination et grossesse

- *Pas* de risque de rubéole congénitale malformative
- Rubéoles congénitales : $\approx 5\%$

Détermination du statut immunitaire

Pourquoi ?

Identifier les femmes non immunisée

Vaccination

Qui et Quand ?

Femme en âge de procréer le plus souvent en cours de grossesse

Comment ?

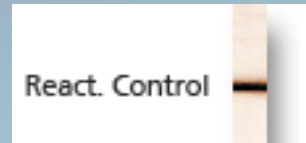
Dosage des IgG spécifiques de la rubéole (RV-IgG)

Difficultés de la détermination du statut immunitaire

- Quelle concordance entre les différentes techniques disponibles?
- Quel impact sur le diagnostic et la prise en charge maternelle?

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

Comparaison des réactifs RV-IgG

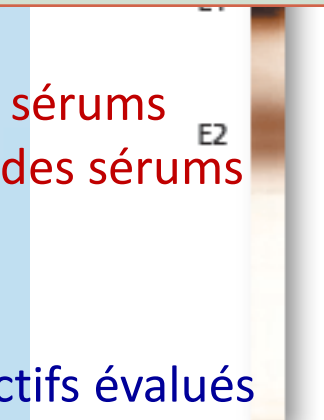


Ib	Dxi Beckman-Coulter		Architect Abbott		Vidas bio Mérieux		Enzygnost Siemens		LXL DiaSorin		Cobas Roche		Centaur Siemens		Serion	
Nt	E: 10-14		E: 5-9		E: 10-15		E: 5-6		E: 5-9		N<10		E: 5-10		E: 10-20	
P/P	9.4	N	5	E	10	E	6	E	3.5	N	60.4	P	10.7	P	8.11	N
P/P	12.2	E	7	E	10	E	13	P	4.9	N	>500	P	14.1	P	10.8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

Interprétation très discordante (positif/négatif) pour 58.2% des sérums
 3 interprétations possibles (négatif/équivoque/positif) pour 55.5% des sérums

Tous les réactifs utilisent des Unité Internationales (IU)

100% des échantillons Ib/Nt négatifs sont négatifs avec tous les réactifs évalués



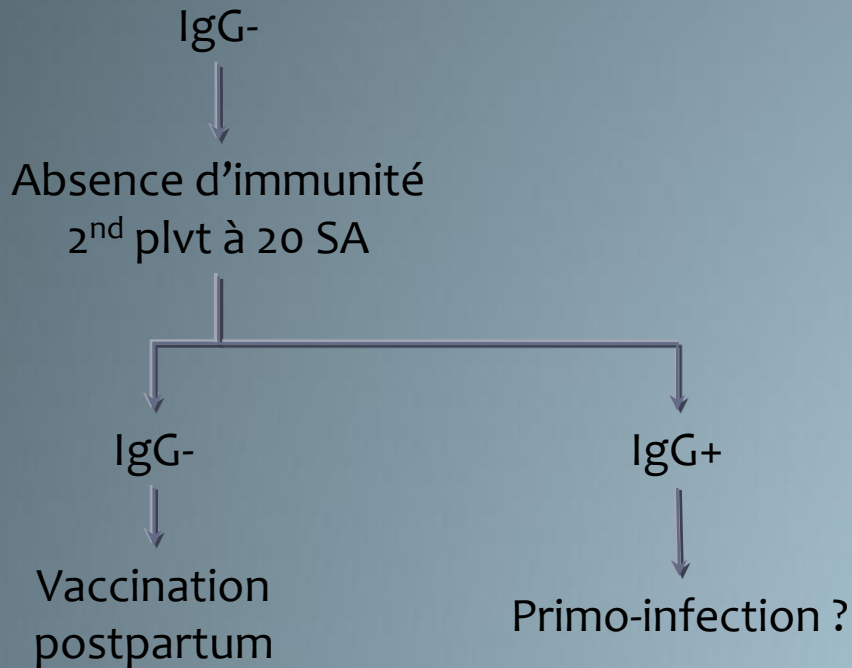
Difficultés de la détermination du statut immunitaire

- Quelle concordance entre les différentes techniques disponibles?
- Quel impact sur le diagnostic et la prise en charge maternelle?

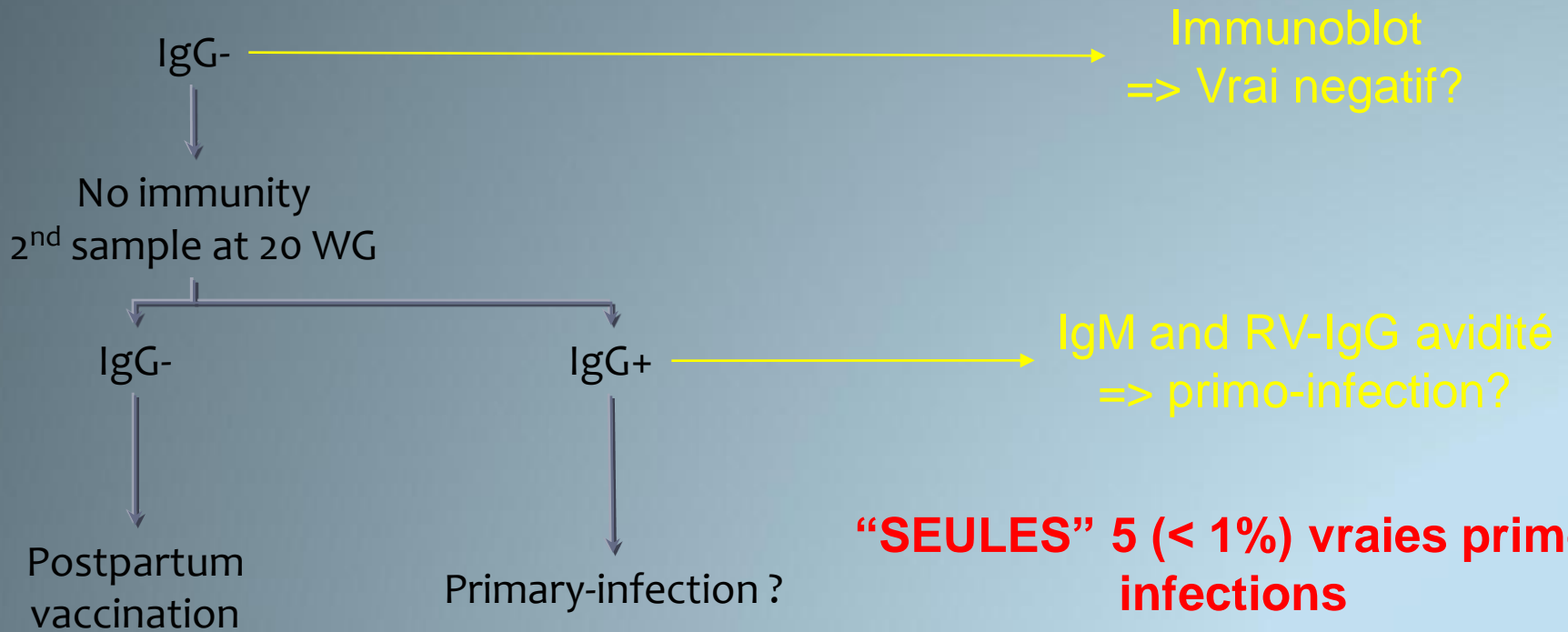
Quelle valeur prédictive des IgM positive?

France 2013-2017
Séroconversion en cours de grossesse
suspectée pour 517 femmes !

⇒ Envoi au CNR
Investigations complémentaires

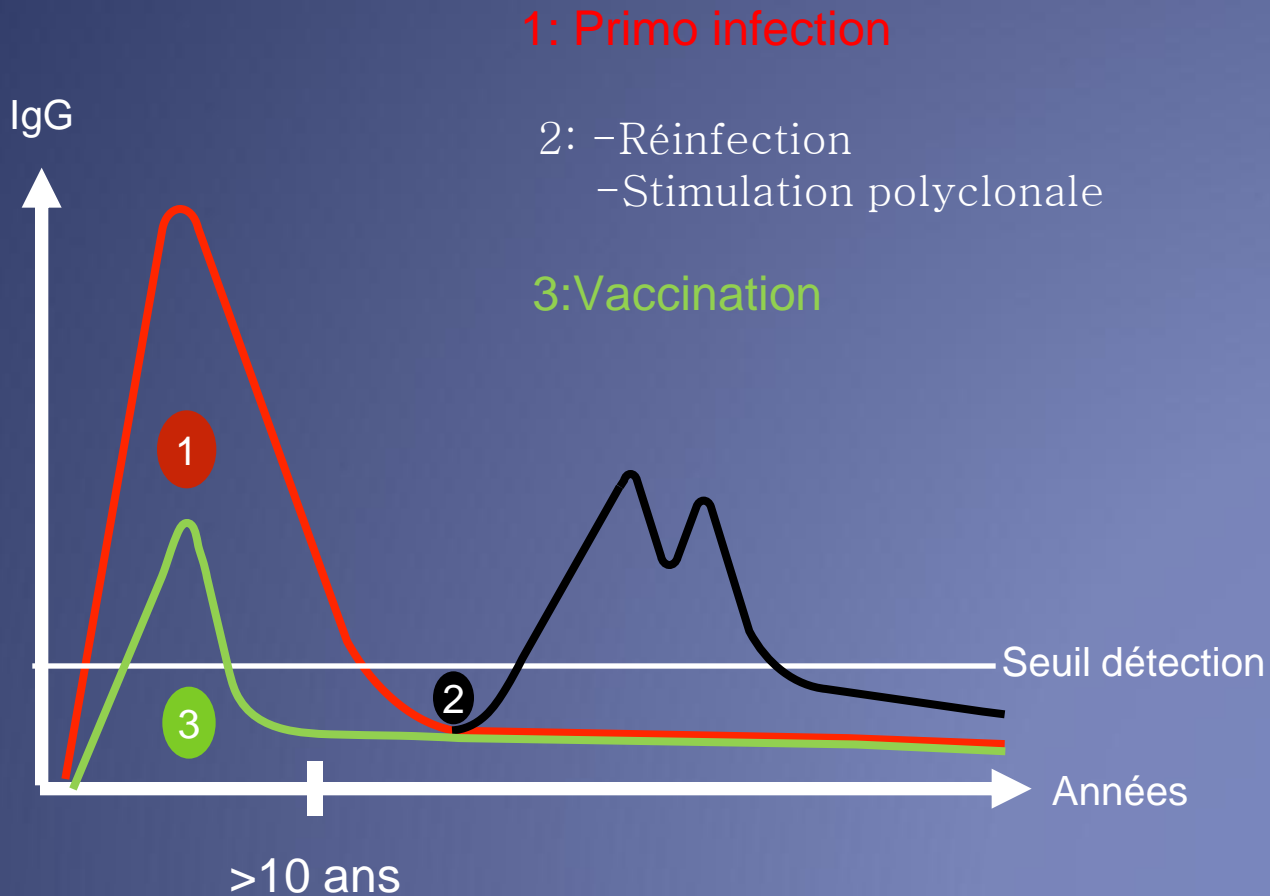


Quelle valeur prédictive des IgM positive?



“SEULES” 5 (< 1%) vraies primo-infections
⇒ 99% seroconversions
Ne sont pas des primaro-infections

Séroconversion ≠ primo-infection rubéoleuse



Que penser des titres faibles d'IgG?

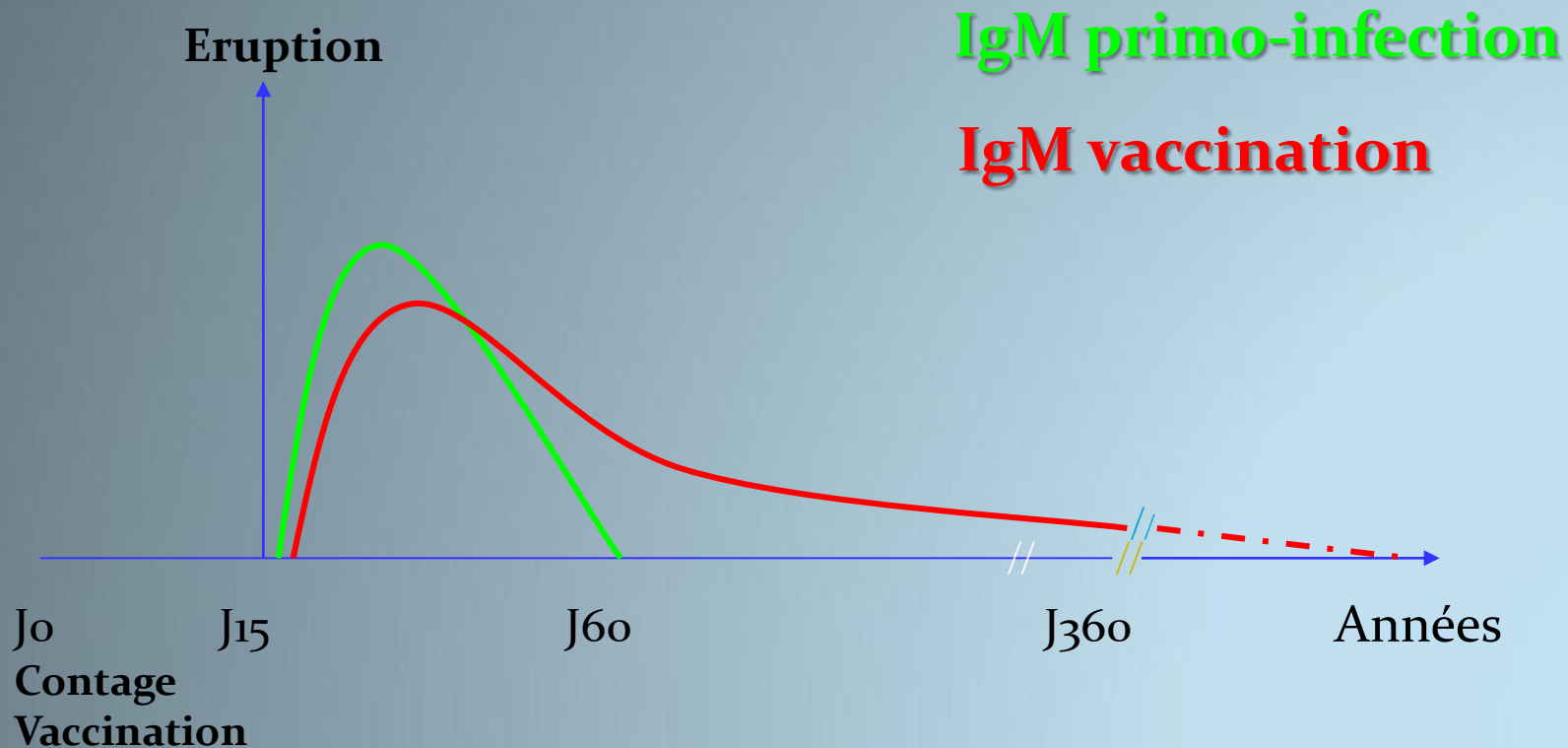
	IgG < seuil 128 femmes enceintes	
	Immunoblot négatif avant vaccination	Immunoblot positif après vaccination
Réponse primaire à la vaccination	61/63 (96.5%)	0/65 (0%)
Réponse secondaire à la vaccination	2/63 (3.2%)	65/65 (100%)

100% patients immunoblot positif => réponse immunitaire secondaire à la vaccination

100% patients qui font une primo-infection => immunoblot négatif avant vaccination

=> LES TITRES FAIBLES SEMBLent PROTECTEURS

Persistance d'IgM spécifiques



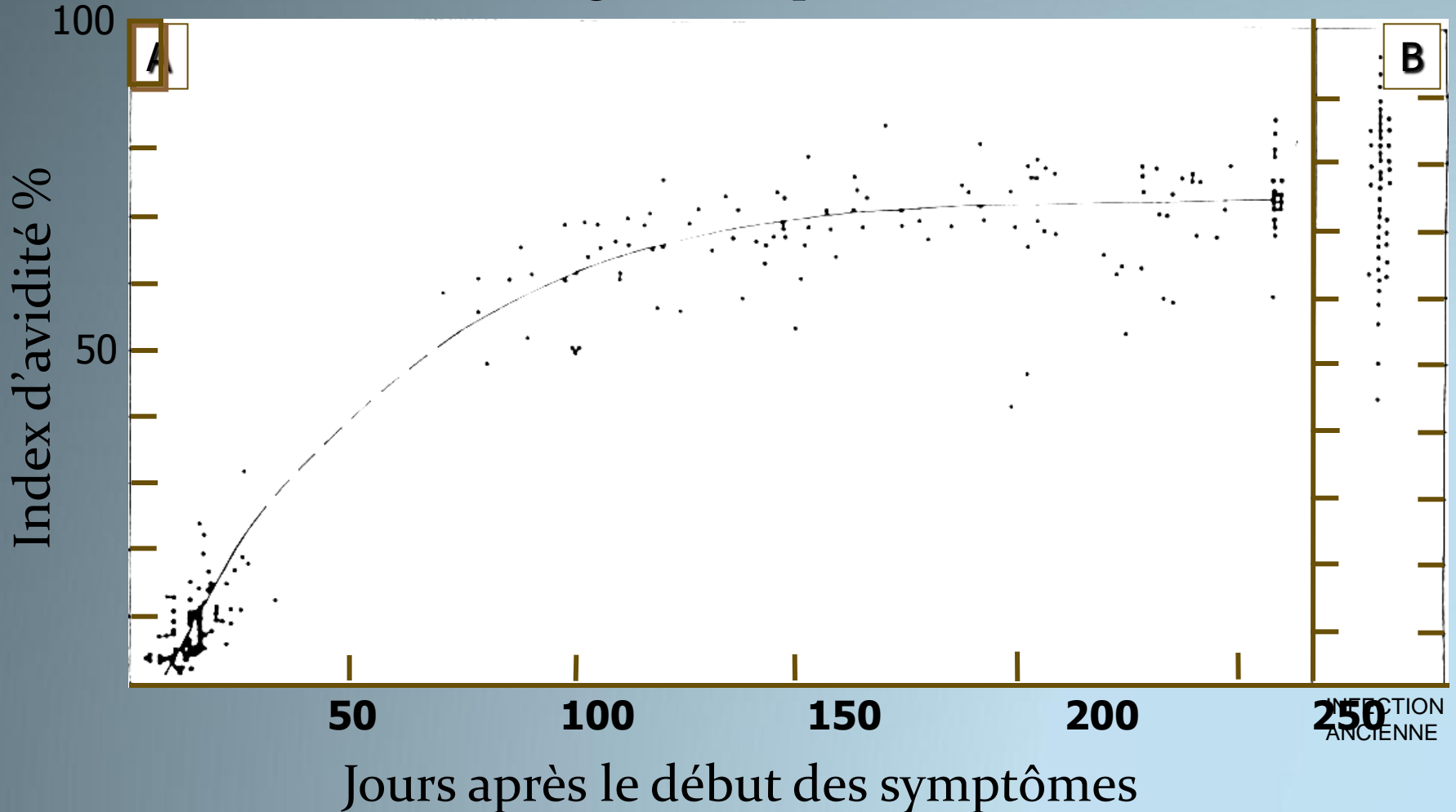
Stimulation polyclonale non spécifique du système immunitaire

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

L'avidité des IgG

Primo-infection

Mesure de l'avidité des IgG, exemple : rubéole



Interprétation du dépistage systématique

IgM -
IgG -

2^{ème} prélèvement
vers 20 SA

RV-IgG-

Vaccination
après l'accouchement

IgM +
IgG +

Mesure de
l'avidité des IgG

Pour les pays où la
rubéole est
endémique!!!

IgM -
IgG +

Infection > 2 mois*

Fausse réaction
positive en IgM

IgM +
IgG -

2^{ème} plvt
(10 jours plus tard)

IgM +
IgG -

IgM +
IgG +

Seroconversion
Mesure de
l'avidité des IgG

Diagnostic prénatal

Liquide amniotique: ARN viral

Prélèvement: ≥ 6 semaines après l'éruption, ≥ 22 SA

Transport en carboglace, stockage à -80 °C

sensibilité $> 90\%$ - spécificité $> 95\%$

Sang foetal: IgM

Prélèvement: ≥ 6 semaines après l'éruption, ≥ 22 SA

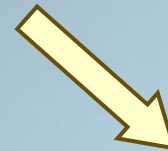
sensibilité $> 90\%$ - spécificité $> 95\%$

Diagnostic post-natal

Circonstances



Infection rubéolique
chez la femme enceinte



Signes cliniques chez le n-né

Syndrome de Rubéole Congénital (CRS)

Définition OMS =

- Cas suspecté : ≥ 1 signe du groupe A
- Cas compatible:
 ≥ 2 signes du groupe A OUI ou ≥ 1 signe du groupe B

Group A

Surdité
Ophtalmopathie congénitale
Ophtalmopathie pigmentaire
Cataracte (s)
Glaucome congénital

Group B

Purpura
Splénomégalie
Microcéphalie
Retard de développement
Méningoencéphalite
Anomalie de minéralisation osseuse
Ictère néonatal précoce

1 signe du groupe A (coeur/ORL/Ophtalmo) sans étiologie évidente justifie un dépistage biologique neonatal ++++





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

Lahbil et al

1991-2014: 24 cas de description anténatale, dont 17 avec anomalies

54 anomalies vues à l'écho chez 17 enfants:

Qté LA (12/17)

RCIU (11/17)

Malformations cardiaques (11/17)

Anomalies cérébrales (7/17)

Anomalies oculaires (2/17)

1943-2014: 1109 enfants, 1970 anomalies

Ophthalmo: cataracte (234), microphthalmie (41), chrorétinite (178)

Cœur (427): persistance canal artériel (115), sténose pulmonaire (81), defects septaux (69)

Troubles auditifs (375)

PPN (174: 9%)

SNC: microcéphalie (97), hydrocéphalie (9), calcifications (6)

OGE/reins (40)

HSmégalie (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}

Diagnostic post-natal de l'infection congénitale

➔ Diagnostic direct

- Urine, salive, ...
- RT-PCR, culture →
 - Difficile
 - Transport dans la carboglace
 - Stockage à -80 °C

➔ Diagnostic indirect

Détection des IgM spécifiques +++

Infections à entérovirus

- Résistance dans le milieu extérieur **et transmission fécale-orale** directe ou indirecte
- Réservoir humain (individus infectés malades ou non)
- Transmission nosocomiale
- Epidémies estivo-automnales d'ampleur variable + cas sporadiques
- Infections en général asymptomatiques
- Prévention par les règles d'hygiène universelle

Infections à entérovirus

- Infection fréquente
- Taux de transmission?
- Risque malformatif?
- Tableau proche parvovirus B19
- Attention infections peri-partum +++ => risque +++ n-né
- Y penser en cas de fièvre/éruption isolée

Entérovirus = 1 milliard d'infections / an, enfants <15 ans

Tableaux cliniques variables

fièvre

syndrome grippal

méningite

diarrhée, une conjonctivite

éruption cutanée (exanthème, syndrome pieds-mains-bouche, herpangine)

myocardite, péricardite, méningite aseptique, **encéphalite**

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

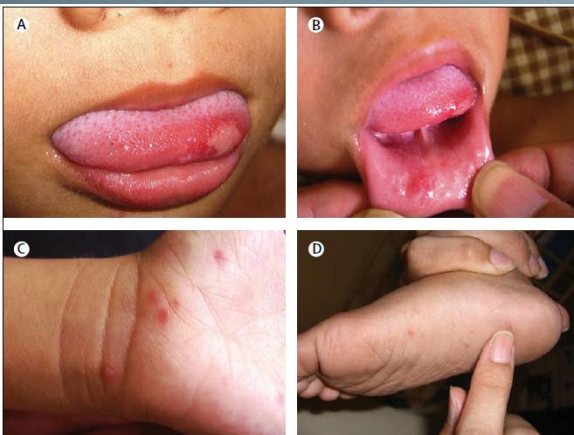


Figure 1: Mucocutaneous lesions in hand, foot, and mouth disease
Ulcers on (A) the tongue and (B) inside the lip, and vesicular and macular lesions on (C) the wrists and (D) the soles

Pour quelles complications
obstétricales?

Ooi et al., Lancet Neyurol 2010

Enterovirus: responsable de

FCS?

Souris gestantes + CV-B₃

Hwang et al., Exp Anim 2014

	CV vivant	CV inactivé	Gpe témoin
Tx FCS	38,3%	2,7%	4,7%

Femme:

RT-PCR et immunohistochimie dans le placenta ainsi que dans les produits d'avortement spontané:

CV+ FCS précoce (57,1%) vs AT (3,7%) $p < 0,05$

Hwang et al., Yonsei Med J. 2014

IgM CV-B1-5 +:

42% FCS vs 18% IVG

Axelsson et al., J Med Virol 1993

Foetopathies à Enterovirus

1^{er} cas décrits 1967

Moss et al., Br Med J 1967

RCIU sévère isolé

Naissance 30SA, 700g

Bryce et al., J Inf 1988

Tableau le plus fréquent

Cardiomyopathie, épanchements des séreuses, hydramnios....

Dommergues et al., Fetal Diagn Therap

1994

MFIU

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

Ventriculomégalie

Dommergues et al., Fetal Diagn Therap

1994

Hypolasie pulmonaire

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Eruption cutanée

Sauerbrei et al., Infection 2000

Etude >2000 grossesses =

un risque augmenté d'avoir des nourrissons de

petit poids de naissance ORa 2,29 IC 95% 1,42-3,69

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

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

Chen Y-H, Am J Obstet Gynecol 2010

Prospective: syndrome fébrile ($> 38^{\circ}$)
sans cause bactérienne évidente

Rétrospective: mort fœtale in-utéro
inexpliquée

Patientes Fébriles n=31

4 cas EV+

Prévalence 12,9%

	Moyenne ± DS N (%)
Age maternel	31±5,3
Gestité	2,48±1,2
Parité	1,1±0,8
Terme lors du prélèvement EV	26,22±10,8

Cas d'EV+ confirmés

	Patiente 1	Patiente 2	Patiente 3	Patiente 4
Parité	1	2	1	0
Terme (SA)	35	18	38	16
Motif de consultation	Fièvre et contractions utérines	Céphalées intenses +++	Fièvre et contractions utérines	Fièvre et céphalées
	39° Eruption	38,8°	38,6° Vomissements	39,5°
Méthode diagnostic EV	PCR sur sang maternel	PCR sur LCR	PCR sur sang maternel	PCR sur sang maternel

Cas 1

L'examen de l'enfant à la naissance était normal.

J5 de vie

méningite virale à entérovirus, Hospitalisation néonatalogie (A. Paré)

J9 de vie

état de choc cardiogénique sévère secondaire à une myocardite avec une dysfonction VG et une HTAP nécessitant sont transfert en réanimation.

Hospitalisation en réanimation (Necker) pendant 10 jours

Défaillance multiviscérale → Amélioration progressive

Le bilan étiologique de la myocardite était négatif en dehors d'une PCR positive à entérovirus, l'origine virale a donc été retenue.

MFIU inexpliquées

LA de 75 patientes sur
5 ans



1 échantillon de LA
positif à EV



Prévalence de 1,33%

Infections congénitales d'expression néo-natales

	Présentation clinique des infections néonatales	Symptômes maternels	Diagnostic biologique + Sérotype
Moss et al. 1965 (21) n=1 MNN	Détresse respiratoire	ND	E-3 retrouvé dans les cultures : LCR, pharynx, selles
Piraino et al., 1982 (23) (4MNN) n=7	Détresse respiratoire, éruption cutanée, fièvre, geignement, tachycardie, œdème pulmonaire, diarrhées, méningo-encéphalite	fièvre	E-11 et 7 et CV-B4 retrouvé dans les cultures : urine, sang, LCR, selles, rectum
Mostoufizadeh et al., 1983 (22) n=5 MNN	Léthargie, détresse respiratoire, ictère, hépatosplénomégalie défaillance hépatique	Fièvre, douleurs abdominales, diarrhée, éruption cutanée	E-11 retrouvé dans les cultures : pharynx, selles, urines
Bose et al., 1983 (24) (1MNN) n= 2	Jumeaux : Léthargie, hypothermie, hépatite, CIVD	ND	E-11
Sauerbrei et al., 2000 (29) n=1	Eruption cutanée disséminée papulo vésiculaire ulcéro-nécrotique	Signes respiratoires	CV-B3 retrouvé dans les cultures : pharynx, selles et séroconversion durant la grossesse
Bending et al., 2003 (25) MNN n=1	Myocardite, œdème pulmonaire, collapsus	Fièvre post partum	CV-B3 retrouvé par PCR au cordon à J0 et J10
Yen et al., 2003 (26) MNN n= 1	CIVD, ictère, somnolence	Fièvre	E-6 et 71 retrouvé dans les cultures : rectum, sang
Kao et al., 2005 (27) MNN n= 1	Fièvre	Fièvre	CV-B5 retrouvé dans les cultures : pharynx, rectum et cultures pharynx mère
Soudée et al., 2012 (3) n=120	fièvre, irritabilité, signes respiratoires, cutanés, et digestifs	fièvre syndrome grippal, diarrhée, éruption cutanée	Essentiellement : CV-B4, CV-B5 E-9, E-11, E-25 retrouvé par PCR dans le sang

Enterovirus

- 13% n-né infectés
 - 80% asymptomatiques
 - 20% léthargie, fièvre, myocardite, DC
 - 50% des infections graves ont été transmises par voie transplacentaire (pas d'Ac maternels)
 - 50% transmission nosocomiale ou communautaire
- Facteurs de risque de sévérité: prématurité, mère symptomatique, infection < 10 jours de vie

Diagnostic

- PAS DE SEROLOGIE SPECIFIQUE DE TYPE
=> sérologie inutile en pratique
- PCR très sensible et spécifique
- Prélèvements
 - Sang (cordon)
 - Gorge
 - Selles

Foetopathies à Enterovirus

1^{er} cas décrits 1967

RCIU sévère isolé

Naissance 30SA, 700g

Tableau le plus fréquent

Cardiomyopathie, épanchements des séreuses, hydramnios...

MFIU

Ventriculomégalie

Hypolasie pulmonaire

Eruption cutanée

Moss et al., Br Med J 1967

Bryce et al., J Inf 1988

Dommergues et al., Fetal Diagn 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 Diagn Therap 1994

Tassin et al., J Clin Virol 2014

Sauerbrei et al., Infection 2000

Conclusions

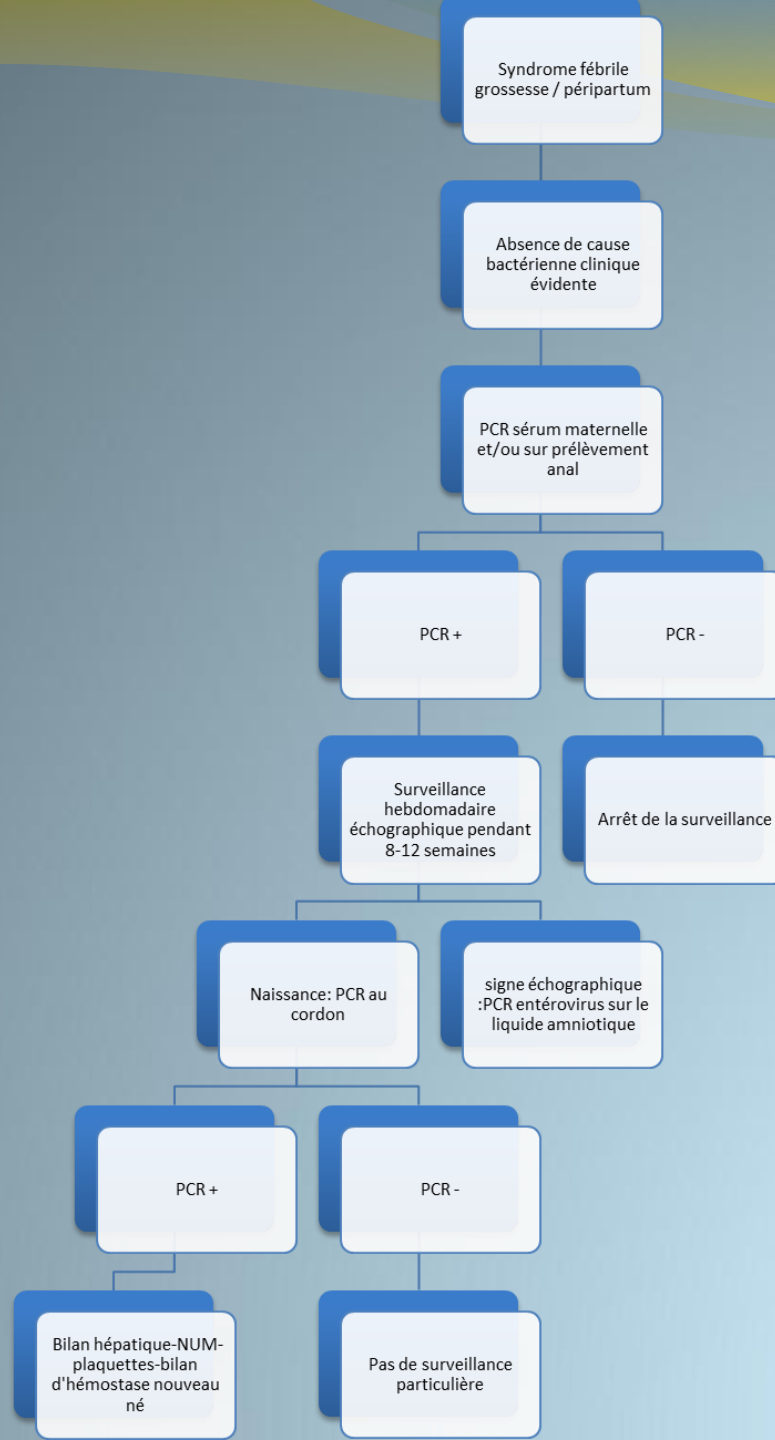
Enterovirus:

Probable cause sous estimée de complications obstétricales

Complications néonatales+++

Y penser++

Prise en charge??



Points clefs

- Seroconversion \neq primo-infection
- Signification d'un titre élevé => **aucune**
- IgM positives \neq primo-infection => **avidité**
- Titres stables d'IgG \neq infection ancienne
- **Ne jamais interpréter des sérologies qui n'auraient pas été faites avec la même technique**
- Au moment de la constatation d'anomalies écho, les IgM peuvent avoir disparu
- Si la sérologie est négative (IgG-/IgM-) au moment des signes cliniques, la renouveler 3 à 5 jours plus tard
- Diagnostic des infections secondaires => **pas fiable**

Evolution régulière en matière de diagnostic
sérologique

Importance du dialogue clinico-biologique

+++

Merci de votre attention