

# SOMMAIRE

☞	<b>Introduction .....</b>	<b>p. 2</b>
	<i>F. Jacquemard</i>	
☞	<b>Difficultés sérologiques en préconceptionnel et conséquences pratiques : rubéole, CMV, toxoplasmose .....</b>	<b>p. 3</b>
	<i>L. Grangeot-Keros</i>	
☞	<b>Infection materno-fœtale à CMV : prévention et perspectives thérapeutiques .....</b>	<b>p. 5</b>
	<i>F. Jacquemard</i>	
☞	<b>Herpès néonatal .....</b>	<b>p. 11</b>
	<i>M.C. Routon - F. Rozenberg - P. Lebon</i>	
☞	<b>Recommandations de la conférence de consensus 1998 pour le virus varicelle-zona pendant la grossesse .....</b>	<b>p. 15</b>
	<i>A. Berrebi</i>	

# INTRODUCTION

**Dr François JACQUEMARD**

*Service de Médecine Fœtale - Institut de Puériculture de Paris*

Les différentes communications présentées lors de la Session Virologie aux IVèmes Journées du Club de Périfœtologie permettent de tirer plusieurs conclusions intéressant la pratique quotidienne des Gynécologues-Obstétriciens et des Sage-Femmes :

La première concerne le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole et de la toxoplasmose avant le début de la grossesse (à l'occasion de la prescription d'une contraception orale plus que dans le cadre du bilan pré-nuptial). Cela permet la vaccination (impérative) si la patiente n'est pas immunisée vis-à-vis de la rubéole. En début de grossesse, la détermination précoce du statut immunitaire vis-à-vis de la toxoplasmose et du CMV est nécessaire et permet l'application de mesures d'hygiène et de prévention.

S'agissant de l'infection materno-fœtale à CMV, le travail du Groupe CMV permet de mieux connaître l'histoire naturelle de l'infection, ainsi que la reconnaissance de nouvelles formes échographiques anténatales et cliniques post-natales. Les méthodes de diagnostic et de pronostic sont au point, les populations à risque et les moyens de prévention connus. Le dépistage systématique est en cours d'évaluation et pose de nombreux problèmes : lourdeur du suivi pendant la grossesse ; difficulté à identifier les facteurs pronostiques ; absence de moyens thérapeutiques pendant la grossesse. Il devrait pouvoir être considéré sérieusement au moins dans les populations à risque et l'existence de mesures efficaces de prévention plaide pour la détermination du statut sérologique de ces patientes en début de grossesse.

Pour l'herpès néonatal, le problème principal reste la reconnaissance de la primo-infection dans les semaines qui précèdent l'accouchement. Le traitement de la primo infection herpétique de la femme enceinte par Aciclovir (Zovirax) fait progressivement l'objet d'un consensus, avec réalisation d'une césarienne pour éviter la contamination en cas de primo-infection récente symptomatique. Par ailleurs, le mode de contamination des 25 enfants cités par M.C. ROUTON et coll. et présentant un herpès néonatal pose problème :

- la surveillance des nouveau-nés doit être rigoureuse dans la période post-natale immédiate, permettant de raccourcir le délai diagnostique
- la reconnaissance clinique des primo-infections et des récurrences est inconstante et les indications de prélèvements locaux doivent être larges en fin de grossesse.
- dans 3 cas, des contaminations post-natales observées auraient pu être évitées par de simples mesures d'hygiène.

En cas de varicelle de fin de grossesse, la conduite à tenir est bien codifiée et repose sur la nécessité d'éviter une varicelle néonatale grave chez un nouveau-né auquel les anticorps maternels n'ont pas encore été transmis. La conduite à tenir est plus discutée pendant la grossesse. Mais l'on reconnaît désormais le risque réel de varicelle congénitale après varicelle maternelle survenue pendant la première moitié de la grossesse, on sait effectuer un diagnostic prénatal et une détermination des critères pronostiques de fœtopathie varicelleuse. Comme dans le cas du CMV, la démarche consiste à établir le diagnostic d'infection fœtale puis à déterminer le pronostic de l'infection. La pratique du diagnostic prénatal se répand, l'alternative restant un suivi échographique spécialisé très détaillé.

La prise en charge des principales pathologies virales susceptibles d'atteindre le fœtus et le nouveau-né obéit donc de plus en plus à triade : - prévenir - dépister précocément - traiter. En période anténatale, la question n'est plus : peut-on poser un diagnostic et un pronostic, mais plutôt : faut-il poser ce diagnostic ? Les implications en termes d'amélioration de la prise en charge des nouveaux-nés, donc de la santé publique, plaident en ce sens.

Comme dans bien des domaines, une coordination obstétrico-pédiatrique attentive et une prise en charge rigoureuse du fœtus et du nouveau-né permettent, et permettent de plus en plus, d'améliorer la santé des nouveau-nés présentant une infection virale.

# DIFFICULTES SEROLOGIQUES EN PRECONCEPTIONNEL ET CONSEQUENCES PRATIQUES : RUBEOLE, CMV, TOXOPLASMOSE

**Liliane Grangeot-Keros**

*Service de Microbiologie - Immunologie, Hôpital Antoine Béclère, Clamart.*

En dehors de la grossesse, certaines sérologies virales, bactériennes ou parasitaires sont prescrites, soit pour déterminer le statut immunitaire du sujet testé (notamment, dans le cadre d'examens prénuptiaux obligatoires), soit pour faire le diagnostic biologique de ces infections.

Dans le cadre des examens prénuptiaux, seules sont désormais obligatoires les sérologies de la rubéole et de la toxoplasmose. Le dépistage systématique de la syphilis, effectué à l'occasion du certificat prénuptial, a été supprimé en 1992. La recherche des anticorps anti-CMV n'est pas obligatoire en préconceptionnel et, est en fait, rarement prescrite.

L'intérêt majeur de la détermination du statut immunitaire des femmes en âge de procréer est de dépister les femmes séronégatives dans le but de les vacciner, lorsqu'un vaccin est disponible, ou de leur donner des conseils d'hygiène pour éviter une contamination pendant une grossesse ultérieure.

## **1- LA RUBÉOLE**

### A- Détermination de l'immunité

A l'heure actuelle, la technique la plus utilisée est l'ELISA (84%). L'IHA n'est plus réalisée que par 11% des laboratoires. Tous les résultats sont (ou devraient être) rendus en unités internationales. Ceci a pour conséquence d'homogénéiser, dans une certaine mesure, le rendu des résultats.

La présence ou l'absence d'anticorps est définie par rapport à un seuil. Ce seuil est une garantie de spécificité de la technique : tout résultat supérieur au seuil permet de conclure à la présence d'anticorps. Un résultat supérieur au seuil n'est en aucun cas un gage de protection. En ce qui concerne l'IHA, le seuil le plus fréquemment retenu est de 25 UI/ml. Ceci signifie qu'en dessous de ce seuil, des substances interférentes peuvent être mises en évidence, et donc, que la présence d'anticorps n'est pas garantie. En ce qui concerne l'ELISA, les seuils retenus sont en général plus bas, aux environs de 10 à 15 UI/ml. Lorsqu'une femme présente un résultat au dessus du seuil, il faut considérer qu'elle est immunisée. Un taux faible d'anticorps ne paraît pas plus exposer à des réinfections entraînant des rubéoles congénitales malformatives que des taux forts, sauf, peut-être, si ces anticorps sont acquis par vaccination.

### B- Prévention

En cas de séronégativité, une vaccination doit être prescrite en dehors de toute grossesse. Même si le vaccin est très efficace, il est souhaitable de contrôler la sérologie 6 à 8 semaines après vaccination. Si celle-ci s'avère négative, il est conseillé de prescrire une nouvelle vaccination. Les Britanniques estiment qu'une troisième vaccination n'est pas nécessaire, même en cas d'absence apparente d'anticorps après la deuxième vaccination. Chez l'adulte, 10 jours à 4 semaines après la vaccination, on peut observer quelques effets secondaires (éruption, adénopathies, arthralgies). Le principal problème concernant le vaccin est son éventuel pouvoir tératogène. De nombreux rapports ont fait état de vaccination pendant la grossesse et, dans aucun des cas, il n'a été observé de rubéole malformative chez l'enfant.

## **2 - L'INFECTION À CMV**

### A- Détermination de l'immunité

En ce qui concerne la sérologie CMV, il existe de nombreux tests basés essentiellement sur le principe de l'ELISA ; malheureusement, la spécificité de tels tests est difficile à évaluer, et il n'est pas certain que tous les réactifs disponibles sur le marché aient une spécificité optimale. Des évaluations sont encore nécessaires pour apprécier la qualité des réactifs destinés à mettre en évidence les anticorps anti-CMV. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, d'étalon international ; les résultats sont rendus en unités arbitraires, et il est absolument nécessaire que le laboratoire donne le seuil de la technique utilisée afin de pouvoir conclure .

### B- Prévention

Le but de la détermination du statut immunitaire est, comme nous l'avons vu précédemment, de dépister les femmes séronégatives, afin de prévenir une primo-infection en cas de grossesse. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de vaccin disponible, mais il a été publié récemment qu'il était possible, dans une certaine mesure, de prévenir l'infection à CMV. En effet, le mode de contamination le plus fréquent des femmes enceintes est le contact avec de jeunes enfants infectés. Dans ces conditions, il a été montré que des mesures d'hygiène simples, telles que le lavage des mains fréquent, la suppression des contacts intimes inutiles, l'utilisation d'objets d'hygiène individuels, pouvaient prévenir l'infection.

Si une primo-infection est dépistée avant la grossesse, la question qui se pose est de savoir dans quels délais une grossesse peut être envisagée. Etant donné que la transmission du CMV au fœtus est essentiellement liée à la virémie maternelle, il paraît sage d'attendre la fin de la virémie avant d'envisager toute grossesse.

## **3 - LA TOXOPLASMOSE**

### A- Détermination de l'immunité

Contrairement à la rubéole, la sérologie de la toxoplasmose, même effectuée en pré-nuptial, comporte systématiquement la recherche des IgG et des IgM. Ceci permet, non seulement de déterminer le statut immunitaire du sujet, mais également de dépister une infection active. Les IgG sont rendues en unités internationales, les IgM sont rendues en unités arbitraires. Comme pour la rubéole, les seuils de positivité sont des seuils garantissant la spécificité de la réaction et non la protection.. La présence isolée d'IgM est le plus souvent le témoin d'une réaction non spécifique ; seule l'apparition d'IgG permettra de faire le diagnostic d'une toxoplasmose.

### B- Prévention

En cas de séronégativité, lorsqu'une grossesse est envisagée, il faut insister sur les précautions à prendre pour éviter une toxoplasmose chez la femme enceinte. Ces précautions sont bien connues des cliniciens, mais peut-être pas de l'ensemble de la population, puisqu'une enquête relativement récente a montré que 29% des femmes enceintes séronégatives à l'accouchement n'avaient pas connaissance des mesures préventives.

Comme pour le CMV, se pose la question du délai souhaitable entre la mise en évidence d'une toxoplasmose et le début d'une grossesse. Cette question est assez difficile puisqu'on ne connaît pas précisément la durée de la parasitémie et qu'il n'est pas habituel de rechercher les toxoplasmes dans le sang. Certains spécialistes pensent qu'un délai de 3 mois après une toxoplasmose clinique paraît raisonnable avant d'envisager une grossesse.

## **EN CONCLUSION**

Il est évident que la détermination de l'immunité vis-à-vis de certains virus et vis-à-vis de la toxoplasmose est très importante en préconceptionnel. Cette détermination permet soit de vacciner quand cela est possible (et il faut rappeler que la rubéole congénitale est loin d'être éradiquée en France), soit de prévenir l'infection maternelle, par des conseils d'hygiène, lors d'une future grossesse.

# INFECTION MATERNO- FŒETALE A CMV : PREVENTION ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

**Dr François JACQUEMARD**

*Service de Médecine Fœtale - Institut de Puériculture de Paris*

## **INTRODUCTION**

L'infection maternelle à Cytomégalovirus est fréquente . Elle peut se présenter sous la forme d'une primo-infection comme d'une réactivation. Ses conséquences pour le fœtus et le nouveau-né peuvent être graves .

Le cytomégalovirus fait partie de la famille des Herpès virus . Il a l'espèce humaine pour unique réservoir . Les herpès virus présentent des caractéristiques morphologiques et cliniques communes . En effet, après une primo infection, le virus n'est pas éliminé de l'organisme et y reste latent . Le virus peut être réactivé, soit en cas d'immuno-dépression spontanée (grossesse, SIDA), soit par des causes iatrogènes (immunosupresseurs). La réplication du virus est intra-nucléaire, ce qui le rend insensible aux anticorps sériques neutralisants. L'étude du génome viral montre qu'il existe environ 80 % d'homologies entre les différentes souches de virus isolés .

L'infection est transmise par les sécrétions oropharyngées, urogénitales, les transfusions abondantes de sang non déleucocyté, et peut être acquise in utéro, à l'occasion d'une virémie maternelle, qui peut survenir soit lors d'une primo-infection pendant la grossesse, soit dans un contexte de réactivation ou de réinfection .

Après une primo-infection, l'excrétion du virus dure des mois, parfois des années . Le virus est retrouvé dans diverses sécrétions : urines, salive, sécrétions du col utérin, sperme, lait.

L'infection foetale à CMV est l'infection intra-utérine la plus fréquente : 0,4 à 2,3 % des nouveau-nés vivants excrètent du CMV dans leurs urines dans leur première semaine de vie .

L'infection est d'abord placentaire, lors d'une virémie maternelle, puis est transmise au fœtus par voie hématogène. Cette transmission est liée à la fraction leucocytaire du sang : le virus infecte les lymphocytes T et B, et principalement les polynucléaires. Le passage transplacentaire surviendrait dans environ la moitié des cas d'infection placentaire. Chez le fœtus infecté, du fait de l'immaturité immunologique fœtale, une infection chronique et productive avec cytomégalie disséminée peut s'installer .

## **1 - PRÉVALENCE DES ANTICORPS SÉRIQUES ANTI CMV**

Le statut sérologique de la mère antérieurement à la grossesse est corrélé à des facteurs socio-économiques et au comportement sexuel. En Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, le pourcentage de femmes séropositives de race blanche âgées de quinze à trente ans ne dépasse pas 40 à 50 % .

Dans les pays du tiers monde, l'immunité s'acquiert principalement durant l'enfance, par voie orale et respiratoire ( rôle de la promiscuité, de l'allaitement maternel ) .

Le taux moyen de séroconversion pendant la grossesse est de 2 à 3 % . il dépend de la séroprévalence dans la population et donc de son niveau socio-économique :

- dans les populations à pourcentage de séropositivité élevé, l'incidence est élevée car la population séronégative très minoritaire est très exposée au risque de contamination ce d'autant que les conditions socio-économiques sont souvent défavorables.

- dans les populations à niveau socio-économique élevé, dans lesquelles environ 50 % des jeunes femmes sont séronégatives, deux tiers des infections congénitales sont liées à des primo infections . Cependant, dans un milieu social à revenus élevés (immunisation faible), le taux de séroconversion est inférieur à celui d'une population à revenus plus faibles

Les groupes professionnels à risque sont ceux en contact avec des individus excréant massivement le CMV (enfants avec une infection congénitale à CMV, patients immunodéprimés) . Il s'agit donc des infirmières, des puéricultrices, des institutrices, du personnel médical au contact de ces sujets . La transmission horizontale vers le personnel soignant a été démontrée, ce qui conduit à recommander aux femmes enceintes séro-négatives d'éviter de soigner des malades connus comme excréant du virus .

Le taux de réactivation pendant la grossesse serait de 1% à 3%, mais son diagnostic est difficile à poser.

## 2 - PATHOGÉNIE

Les lésions évocatrices de l'infection à CMV peuvent être retrouvées de manière disséminée dans tous les organes, et le placenta .

L'infection placentaire à CMV se traduit par une augmentation d'épaisseur, avec inclusions cytoplasmiques intra nucléaires, infiltrats lympho-plasmocytaires intravillositaires, nécrose ischémique villositaire, thromboses vasculaires veineuses et capillaires.

Les lésions cérébrales foetales sont en rapport avec:

- des lésions de nécrose focale par destruction cellulaire puis réaction inflammatoire secondaire avec sclérose,
- des phénomènes de vasculite par atteinte des cellules endothéliales avec troubles de perfusion en aval et évolution sclérosante .
- des phénomènes de méningoencéphalite avec inflammation méningée, infiltrats péri vasculaires, foyers de nécrose parenchymateuse surtout périventriculaires, volontiers calcifiés, prolifération nodulaire microgliale et astrogliale, inclusions intra nucléaires .

La microcéphalie habituellement décrite est causée par l'effet clastique du virus mais aussi due à un défaut de prolifération cellulaire

Les anomalies de la migration neuronale peuvent être à l'origine d'une micropolygyrie (dans 65 % des cas), moins souvent d'une lissencéphalie, d'une pachygyrie, d'hétérotopies neuronales

Porencéphalie, hydranencéphalie, hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse sont plus rares.

Les lésions évocatrices d'infection à CMV avec inclusions cytoplasmiques intra nucléaires peuvent aussi être retrouvées au niveau pulmonaire et hépatique .

## 3 - CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Le problème du diagnostic prénatal de l'infection congénitale à CMV peut se poser dans trois circonstances différentes :

- soit en raison d'anomalies de la grossesse connues pour pouvoir être en rapport avec une infection congénitale à CMV :

- retard de croissance intra-utérin, d'autant plus qu'il existe un oligo-amnios, un placenta épais, les anomalies morphologiques foetales suivantes :

. hydrocéphalie, souvent associée à un aspect hyperéchogène des parois ventriculaires cérébrales, microcéphalie

. images échogènes intra-abdominales réalisant un tableau d'iléus, également décrit en cas de Trisomie 21 et de mucoviscidose

. ascite, épanchement pleural, anasarque foetoplacentaire non immunologique.

- soit à l'occasion d'un épisode clinique maternel évoquant une infection à CMV

- soit en raison d'une séro-conversion ou d'une réactivation asymptomatique durant la grossesse, dépistée lors d'une surveillance systématique dans des populations à risque, alors qu'il n'existe pas d'anomalie de la grossesse.

## 4 - LA PRIMO-INFECTIION MATERNELLE

Elle peut se traduire par un syndrome mononucléosique fébrile avec lymphocytose relative ou absolue, anémie hémolytique, hépatite avec ictère, thrombopénie, conjonctivite, pneumopathie interstitielle, myocardite, syndrome de Guillain Barré, encéphalite aiguë . Dans environ 90 % des cas, l'infection maternelle est asymptomatique. A la suite d'une primo-infection, le virus persiste pour la vie, sous une forme latente, dans les tissus de l'hôte, sans excrétion .

Le diagnostic biologique de primo-infection maternelle se base sur la séroconversion en IgG et IgM . Le diagnostic a grandement bénéficié des améliorations des kits de détection des IgM. La présence d'IgM sur le premier prélèvement réalisé pendant la grossesse peut rendre difficile ce diagnostic. Récemment, l'étude de l'avidité des IgG a permis devant des IgM positives de manière isolée en début de grossesse, de différencier les infections présumées anciennes, ou l'avidité des IgG est élevée, des infections récentes, ou elle est faible.

Le seul critère absolu de réactivation maternelle est l'existence d'une infection congénitale à CMV chez une femme connue avant la grossesse comme immunisée contre le CMV. Les autres critères (augmentation des IgG avec absence d'IgM, virurie récurrente pendant la grossesse) sont sujets à caution .

Après infection à CMV, des taux élevés d'anticorps peuvent persister pendant plusieurs années, et des épisodes de virurie survenir de manière intermittente . Le risque d'infection foetale chez une femme immunisée contre le CMV est très faible et ni le taux des anticorps, ni leur cinétique, ni l'existence d'une virurie ne sont en l'état actuel des connaissances des arguments pour différer le début d'une grossesse .

## 5 - INFECTION À CMV CHEZ LE FŒTUS

Le risque de transmission au fœtus dépend essentiellement du statut maternel vis-à-vis du CMV:

. Lors d'une primo-infection maternelle, le risque de contamination fœtale est d'environ 30 à 50% . L'âge gestationnel au moment de la virémie fœtale ne semble pas influencer le taux de transmission . Cependant, il semble corrélé à la sévérité de l'infection, les atteintes de la première moitié de la grossesse ayant le plus mauvais pronostic.

Environ 20% des nouveau-nés infectés sont symptomatiques à la naissance (3), et la majorité présente une maladie des inclusions cytomégaliqes généralisée caractérisée par:

- une hépatosplénomégalie, un ictère, des pétéchies, un purpura
- un retard de croissance intra-utérin, une naissance prématurée
- des signes neurologiques : une microcéphalie, des calcifications péri-ventriculaires, dilatation ventriculaire, hypotonie
- des signes oculaires: chorioretinite, atrophie optique
- une pneumopathie interstitielle, une hernie inguinale chez les garçons sont plus rares .

Sur le plan biologique, il existe généralement un syndrome de cytolysé hépatique avec cholestase, une thrombopénie, une hyperprotéinorachie et augmentation du taux des IgM .

On peut également observer des anomalies immunologiques, des complexes immuns circulants ou déposés dans la membrane basale du glomérule, des lésions osseuses .

La mortalité est élevée : 30 % en quelques jours ou semaines. 10 % des enfants survivants peuvent espérer un développement normal et les 90 % des enfants restant présentent des troubles du développement à type de retard mental, hypotonie, parésies, surdité progressive uni ou bilatérale .

La majorité des enfants infectés ( 80 % ) ne présente aucune symptomatologie à la naissance .

Chez 5 % à 15 % d'entre eux, une surdité neurosensorielle, une chorioretinite, un retard mental se manifestent tardivement .

Ces séquelles sont plus fréquentes, et plus graves, et d'apparition plus précoce que chez les enfants infectés à l'occasion d'une infection secondaire maternelle .

Les 2/3 des nouveau-nés non viruriques et ayant échappé à l'infection in utero après une primo infection maternelle présentent une virurie vers l'âge de 4 mois, cette infection étant probablement post-natale, acquise lors de l'accouchement, de l'allaitement, ou de contacts intimes avec la mère .

- lors d'une infection maternelle secondaire (réinfection ou réactivation), le risque de contamination foetale est de 0,15 % à 3 % . Quand des lésions apparaissent après infection fœtale consécutive à une réactivation, elles semblent d'apparition plus tardive et de gravité moindre que lorsqu'elles sont consécutives à une primo-infection

- 5 à 15 % des enfants infectés in utero à l'occasion d'une réinfection maternelle peuvent présenter des manifestations cliniques qui vont apparaître dans les deux premières années de vie : le plus souvent une surdité unilatérale d'aggravation progressive même au-delà de la deuxième année, mais restant le plus souvent modérée . L'apparition de signes neurologiques (déficit neuro-musculaire, retard mental, voire microcéphalie) est rare mais peut être observée .

Fowler et Stagno, dans une étude à propos de 197 enfants infectés par le CMV durant la grossesse lors d'une primo-infection maternelle (groupe 1), ou d'une réinfection maternelle (groupe 2), ont mis en évidence l'absence d'infection symptomatique à la naissance chez les enfants infectés à la suite d'une infection récurrente .

18 % des enfants du groupe 1 étaient symptomatiques . Après un suivi moyen de 4,7 ans, la présence d'au moins une séquelle était retrouvée chez 25 % des enfants du groupe 1, contre 8 % chez les enfants du groupe 2. 13% des enfants du groupe 1 présentaient un quotient intellectuel inférieur ou égal à 70, contre 0 % dans le groupe 2 . Une surdité de perception était retrouvée chez 15 % des enfants du groupe 1 contre 5 % des enfants du groupe 2, chez qui il n'était pas observé de surdités bilatérales .

## 6 - MOYENS DU DIAGNOSTIC PRÉNATAL

Le diagnostic prénatal repose sur la réalisation d'une amniocentèse, pour prélèvement de liquide amniotique qui suffit à lui seul à poser le diagnostic : l'isolement du virus à partir des cellules du liquide amniotique, par cultures virales et isolement rapide à l'aide d'un anticorps monoclonal sur cultures cellulaires constitue en effet la méthode diagnostique de référence . La PCR, en cours d'évaluation, ne paraît pas apporter une sensibilité supplémentaire.

Le Cytomégalo­virus est décelé dès le premier cycle de réplication virale, en 24 à 48 heures, alors que l'effet cytopathogène caractéristique ne peut être mis en évidence qu'en 7 à 21 jours.

Il paraît prudent de s'assurer de l'absence de virémie maternelle (dont la durée est probablement augmentée pendant la grossesse) avant la réalisation d'un prélèvement foetal.

La réalisation d'un prélèvement de sang foetal n'a pas d'intérêt pour le diagnostic d'infection foetale à CMV. Elle est par contre utile, soit dans un contexte d'anomalies de grossesse ou il faut également pratiquer une détermination du caryotype foetal, évaluation de l'équilibre acido-basique foetal et du degré d'hypoxie chronique, soit pour tenter d'évaluer au mieux le pronostic foetal en recherchant des signes non spécifiques d'infection virale (augmentation de l'interféron sérique, des IgM totales non spécifiques), et d'atteinte foetale poly-viscérale dont le pronostic est sombre (anémie, thrombopénie, augmentation des GGT, des LDH).

## **7 - CONDUITE À TENIR PENDANT LA GROSSESSE DEVANT UNE INFECTION FOETALE À CMV**

La conduite à tenir devant l'existence d'une infection congénitale à CMV dépend du pronostic de l'infection foetale :

- en cas de signes échographiques majeurs (hydrocéphalie, anasarque foetal), le pronostic est très sombre et une interruption médicale de la grossesse peut être décidée à la demande des parents dûment informés, en accord avec la loi en vigueur.

Dans ce cas, un examen foetopathologique détaillé est indispensable pour évaluer le retentissement polyviscéral de l'infection .

- en l'absence de signe échographique majeur, le terme de l'infection foetal n'est pas en soi un facteur pronostique permettant de prendre une décision. Ces cas se rencontrent surtout lorsque le diagnostic a été porté à la suite d'une infection maternelle soit diagnostiquée fortuitement en raison de signes cliniques évocateurs, soit de manière systématique (études pilotes de screening systématique). La conduite à tenir est alors de surveiller attentivement la croissance foetale, l'absence d'apparition de signes échographiques, notamment cérébraux, qui seraient alors évocateurs d'une atteinte disséminée, et la normalité de la biologie foetale (prélevée par ponction échoguidée du cordon). La réalisation d'une résonance magnétique nucléaire in utero (IRM) permettant d'analyser avec plus de précision le cerveau foetal (notamment sur le plan de l'intégrité des structures anatomiques, du développement de la gyration ) est également systématique pendant le troisième trimestre de la grossesse .

Si tous ces paramètres restent normaux, il existe une très grande probabilité que le nouveau-né soit asymptomatique à la naissance, et nécessite une simple surveillance du fait du risque de séquelles tardives (en particulier auditives). L'apparition d'anomalies échographiques ou à l'IRM (inflexion de la croissance foetale, apparition de calcifications intracrâniennes, d'une hydrocéphalie), dans un tableau biologique foetal d'infection généralisée, orientera vers une atteinte foetale sévère, pour laquelle la conduite à tenir pourra être reconsidérée avec possibilité d'interruption médicale de grossesse. Les cas de discordance, ou d'incertitude, ne sont cependant pas rares .

La difficulté d'évaluation des facteurs pronostiques d'infection foetale est responsable en grande partie des réticences au diagnostic sérologique d'infection maternelle au même titre que le dépistage de séroconversion toxoplasmique.

Dans tous les cas aboutissant à la naissance d'un enfant vivant, celui ci doit impérativement être confié à une équipe pédiatrique habituée à prendre en charge ce type d'infection, qui pratiquera un certain nombre d'examens paracliniques (contrôle sérologique, NFS, dosage d'interféron, des transaminases, profil protéique de sang et de LCR, recherche de virus par culture et PCR dans les urines, le sang, le LCR, fond d'oeil, échographies transfontanelaires répétées, potentiels évoqués auditifs) .

De plus, des mesures accrues de prudence doivent être prises à l'intérieur des maternités et des services de pédiatrie pour éviter la contamination du personnel soignant ainsi que celle de mères ou de nouveau nés.

## **8 - DÉPISTAGE**

Les modalités d'un dépistage systématique de l'infection materno-foetale à CMV dépendent des objectifs assignés :

- le dépistage des femmes séro-négatives en début de grossesse permet une prévention primaire, visant à empêcher la survenue de séroconversions par des mesures d'hygiène, voire d'éviction professionnelle.



- Le dépistage systématique de la séroconversion maternelle en cours de grossesse permet de proposer un diagnostic prénatal puis une détermination des facteurs pronostiques du fœtus, afin de pouvoir identifier d'une part les fœtus présentant des lésions graves, d'autre part ceux qui seront asymptomatiques ou paucisymptomatiques dont un certain nombre risque de développer des séquelles neuro-sensorielles à distance.

Pour ne donner qu'un seul exemple, les conséquences en termes de développement psychomoteur, langage, capacités d'acquisition d'une surdité sont totalement différentes selon que le diagnostic a été posé précocement ou non.

- Le dépistage de tous les nouveau-nés à la naissance représente un mode de prévention tertiaire, permettant d'identifier tous les enfants infectés in utero, en particulier les pauci ou asymptomatiques afin d'entamer une surveillance adaptée. Nous ne connaissons pas pour l'instant pour ces enfants d'indicateurs biologiques ou échographiques fiables permettant de craindre l'apparition de séquelles neuro-sensorielles graves et d'envisager la mise en route d'un traitement spécifique.

**La prévention** de l'infection materno-fœtale pourrait être possible chez les mères séro-négatives au contact d'enfants excr tant du CMV . Une publication d'Adler en 1996 (Adler S.P., Finney J.W., Manganello A.M., Best A.M. Prevention of child to mother transmission of CMV by changing behaviors : a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996,15,240-6) a clairement mis en évidence en 1996 que des mesures simples de prévention (cf tableau et article de Philippe Barjot) permettaient de diminuer de manière importante le risque d'infection maternelle pendant la grossesse. Cet élément constitue bien sur un argument majeur souligne l'int ret de déterminer avant la grossesse ou en début de grossesse le statut des mères vis à vis du CMV afin d'adopter des mesures simples de prévention primaire ( cf tableau et article de Philippe Barjot ).

Les groupes professionnels à risque sont ceux en contact avec des individus excr tant massivement le CMV (enfants avec une infection congénitale à CMV, patients immunodéprimés). Il s'agit donc des infirmières, des puéricultrices, des institutrices, du personnel médical au contact de ces sujets . La transmission horizontale vers le personnel soignant a été démontrée, ce qui conduit à recommander aux femmes enceintes séro-négatives d'éviter de soigner des malades connus comme excr tant du virus, ou du moins de leur faire observer des mesures d'hygiène draconiennes .

## **PRECAUTIONS A PRENDRE PAR LES PATIENTES SERONEGATIVES POUR LE CYTOMEGALOVIRUS**

• Lavez-vous fréquemment les mains

• Si vous êtes en contact avec un enfant en bas âge, n'utilisez pas pour vous-même ses ustensiles de repas ou de toilette. En effet, s'il fréquente une collectivité (crèche, garderie), l'enfant a pu être contaminé, et le virus restep sente dans sa salive et dans ses urines pendant plusieurs mois. Pour cette raison, abstenez-vous de "goûter " les biberons ou les cuillères d'aliments. De même, ses affaires de toilette (gants, serviettes, brosse à dents) doivent lui être personnelles. Evitez de l'embrasser sur la bouche ou d'être en contact avec sa salive.

• Lavez--voussoigneusement les mains après chaque change. Ces précautions sont recommandées jusqu'à l'accouchement.

La place des techniques d'imagerie dans les différents modes de dépistage doit être bien évaluée : si l'échographie systématique pendant la grossesse peut aisément mettre en évidence des signes majeurs d'atteinte fœtale, il lui est plus difficile de mettre en évidence des signes plus discrets tels qu'un début d'infléchissement de la croissance du périmètre crânien, ou l'apparition débutante de signes échographiques cérébraux discrets mais évoquant une atteinte neurologique généralisée. Seule la réalisation d'échographies orientées (en sachant ce que l'on cherche. donc en connaissant le contexte d'infection fœtale à CMV). permet à notre sens de dépister ces signes échographiques débutants.

## **9 - POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES**

Le Ganciclovir est un nucléoside analogue de la d soxyguanine, actif sur les virus du groupe Herpès. Il est très mal absorbé par voie digestive (10 %), actif sans métabolisation, et son élimination est essentiellement rénale. Ses effets secondaires chez l'adulte traité sont surtout hématologiques (leuconotrop nie, thrombopénie, anémie), et digestifs (vomissements, diarrhée).La forme IV est donc indispensable. Le Valganciclovir est une prodrogue du Ganciclovir en développement. Son absorption digestive est de 60 %; il est converti en Ganciclovir après avoir travers  la barrière digestive.

Un effet tératogène chez le lapin et la souris a été décrit à des doses voisines de celle prescrites chez l'homme : fente palatine, microcéphalie, hydrocéphalie, atteinte rénale. Les concentrations fœtales atteignent 20 % des concentrations maternelles dans le système de placenta humain perfusé.

Chez le nouveau-né, le Ganciclovir est administré à la dose de 5mg/Kg en perfusion d'une heure. La demi-vie est de 2 à 3H. Le Ganciclovir est habituellement administré en cures de 10 à 15 mg/kg/j pendant deux semaines. . 28 observations de nouveau nés symptomatiques traités par Ganciclovir ont été colligées par Evelyne Jacqs-Aigrain (Service de pharmacologie clinique pédiatrique, Hopital Robert Debré) . Leur poids moyen était de 2630 g à un terme de naissance moyen de 37 SA, avec un PC de 33 cm. 30 % d'entre eux présentaient une hépatosplénomégalie, 57 % un purpura, 30 % un ictère, 40 % une hypotonie axiale, 25 % un RCIU. Tous étaient thrombopéniques ( médiane 70 000) et 100 %avaient une virurie . 12 enfants avaient un examen neurologique clinique perturbé, 8 d'entre eux avaient des anomalies radiologiques et 4 une atteinte neurosensorielle.16 enfants avaient un examen neurologique normal, 12 avec anomalies neuroradiologiques et 4 avec anomalies neurosensorielles

Le traitement a été débuté en moyenne à J7, à la posologie de 10 à 15 mg/kg/j en deux perfusions d'une heure, pendant une durée de 14 à 24 j. La négativation des virémies ainsi que des viruries ont été observées pour réapparaître à l'arrêt du traitement. Le recul est de 3 mois à 6 ans. 11 enfants ont été considérés comme enfants normaux (dont 2 cliniquement uniquement et 1 présentant de discrètes anomalies échographiques isolées). 11 enfants sont handicapés moteurs, et 5 enfants présentent une surdité et/ou une atteinte visuelle isolée. Un décès est survenu en période néonatale.

### EN CONCLUSION

Les particularités virologiques, l'épidémiologie, les différents tableaux cliniques de l'infection materno-fœtale à CMV durant la grossesse et ses potentialités évolutives sont désormais bien connus. En France, en dehors de quelques protocoles de suivi prospectif systématique des séroconversions maternelles en cours de grossesse, seules les infections fœtales et néonatales symptomatiques sont reconnues, soit devant l'existence de signes échographiques importants, soit à la naissance en cas de tableau d'infection généralisée à CMV. Quand les lésions observées pendant la grossesse sont majeures, une interruption médicale de grossesse est souvent pratiquée. La plupart des nouveau-nés pauci et asymptomatiques (dont certains risquent de développer des atteintes neuro-sensorielles sévères) ne sont pas identifiés et ne font l'objet d'aucun suivi ultérieur. Le traitement des infections généralisées à CMV diagnostiquées à la naissance est lourd et ne permet pas souvent d'éviter les séquelles de lésions déjà évoluées.

Cependant, le tableau de l'infection materno-foetale à CMV n'est pas aussi univoque et de nombreuses situations difficiles témoignent de la grande variabilité des tableaux cliniques et de leurs complications potentielles .

Tous les fœtus gravement infectés ne sont pas identifiés par l'échographie, et la normalité apparente du fœtus à l'échographie ainsi que de l'enfant nouveau-né peut masquer une infection latente dont les potentialités évolutives sont encore mal connues.

Ainsi, des fœtus sévèrement hypotrophes et microcéphales sont parfois extraits en urgence en phase de décompensation et confiés aux réanimateurs pédiatriques avant que le diagnostic d'infection congénitale à CMV puisse être évoqué ; des nouveau-nés présumés sains peuvent développer secondairement des tableaux cliniques inquiétants pour lesquels le recul est insuffisant pour pouvoir évaluer le risque de séquelles neuro- sensorielles à distance.

Il est donc clair que seule l'identification des fœtus infectés ou des nouveau-nés dans le cadre d'un dépistage permettra de prendre en charge correctement les enfants à risque et d'envisager une thérapeutique médicamenteuse éventuelle.

La seule molécule ayant fait la preuve d'une efficacité relative vis-à-vis du CMV est le Ganciclovir. Du fait de son mode d'administration intraveineux et de sa toxicité, en particulier hématologique, peu d'essais ont été pratiqués, uniquement sur des nouveau-nés symptomatiques, avec une efficacité probablement limitée sur des lésions constituées. Les incertitudes inhérentes à ce traitement en rendent son utilisation pendant la grossesse dans un but thérapeutique in utero illusoire. Cependant, l'arrivée des formes orales ouvre la voie à des protocoles de pharmacocinétique chez le fœtus pouvant déboucher vers de nouvelles perspectives de prise en charge.

# HERPES NEONATAL (ÉTUDE DE 25 CAS)

Marie Claude Routon\*, Flore Rozenberg\*\*, Pierre Lebon\*\*

\* *Service de Pédiatrie, Centre Hospitalier Général, Orsay.*

\*\**Laboratoire de Virologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, Paris.*

L'herpès néonatal est très rare : 120 à 160 cas aux USA pour 3,2 millions de naissances, (1/20.000) alors que l'herpès génital est fréquent : 0,5 à 1% des grossesses. Le risque d'atteinte du nouveau né est de 75% si la mère a des lésions de primo-infection lors de l'accouchement et de 2 à 5% si ces lésions sont dues à une récurrence. La présence du virus en grande quantité, pendant longtemps (plusieurs semaines) et l'absence d'anticorps sont les trois facteurs expliquant la plus grande contagiosité en cas de primo-infection. L'enfant va présenter une maladie sévère puisque dans les atteintes encéphaliques la mortalité est encore de 20% et puisque les séquelles neurologiques graves sont presque constantes. La majorité des cas (90% à 95%) est due à une contamination à partir des lésions génitales maternelles soit au moment du passage de la filière génitale soit après rupture prolongée des membranes. Une contamination anténatale à l'occasion d'une virémie maternelle est exceptionnelle et ne se voit que si la mère a une forme systémique. Les deux types de HSV peuvent être responsables avec dans 2/3 des cas HSV II et dans 1/3 des cas HSV I.

## **1 - L'INFECTION HERPÉTIQUE NÉONATALE PEUT ÊTRE RESPONSABLE DE TROIS TABLEAUX CLINIQUES DIFFÉRENTS :**

- Un tableau de défaillance pluri-viscérale avec ou sans localisation cutanée et/ou encéphalique, correspondant à la forme disséminée avec septicémie herpétique. La dissémination du virus se fait dans ce cas par voie hématogène. La latence est brève. Cette forme entraîne une hépatite avec cytolyse et parfois défaillance hépatique ; une CIVD peut être associée ; des hémorragies graves sont dans ce cas fréquentes et de signification pronostique péjorative. Il s'y associe une atteinte respiratoire alvéolaire qui peut être sévère ("poumons blancs"). Le diagnostic d'herpès devant ce tableau n'est pas évident si les signes cutanés évocateurs sont absents ou atypiques et en l'absence d'atteinte encéphalique ; il doit être systématiquement évoqué devant un tableau d'infection grave sans cause bactérienne détectable. Les mères ont parfois aussi une atteinte polyviscérale grave précédant celle de l'enfant. Dans un des cas de notre série la mère a été hospitalisée pour fièvre, elle a présenté en quelques jours une cytolyse et une défaillance hépatique associées à une détresse respiratoire aiguë nécessitant une hospitalisation en réanimation, l'accouchement a été déclenché devant la gravité de la maladie maternelle, l'enfant est né par césarienne, la mère est décédée quelques jours plus tard dans un tableau de défaillance multiviscérale, son enfant est décédé également d'hépatite suraiguë à J14 malgré un traitement par zovirax débuté à J11 devant une fièvre avec quelques vésicules, il était resté asymptomatique jusqu'à J10.

- Un tableau d'encéphalite isolée : il survient après dissémination du virus par voie neurogène (fosse nasale, nerf olfactif, lobe temporal), la latence est plus longue, l'atteinte cérébrale est plus focale, asymétrique, prédominant dans les régions temporales, cette forme est proche du tableau d'encéphalite du nourrisson et de l'adulte. Cette atteinte cérébrale focale se traduit par des crises partielles motrices, cloniques touchant l'hémiface et le membre supérieur, les crises peuvent aussi être généralisées ou toucher des territoires variés successivement, leur durée est brève mais les crises se répètent de façon subintrante et peuvent réaliser un état de mal, elles sont particulièrement résistantes au traitement et plusieurs anticonvulsivants utilisés par voie veineuse sont nécessaires dans la majorité des cas, parfois sans réussir à faire céder les crises, le coma est de règle.

- Un tableau d'atteinte cutanée qui restera isolée ou seulement associée à une méningite est possible mais rare (moins de 20% des cas).

## **2 - SIGNES CLINIQUES LORS DE LA PHASE PRODROMIQUE :**

Les enfants atteints vont avoir une phase prodromique assez longue et c'est ces petits signes qui doivent attirer l'attention car c'est à ce stade qu'il faudrait débiter le traitement. Il y a d'abord une réplication au niveau de la porte d'entrée avant la dissémination par virémie et l'on observe des signes d'atteinte des voies respiratoires supérieures (dans notre série on a noté un cas " d'épiglottite ", ayant nécessité une intubation, et plusieurs fois une toux persistante, un cri rauque). La fièvre est bien sûr un signe très évocateur et sa présence implique un bilan infectieux immédiat à cet âge de la vie. Les signes cutanés quand ils existent (30 à 70% des cas) sont de grande valeur mais parfois discrets et il faut les rechercher, de plus ils ne sont pas toujours typiques (érythème, impétigo...) les lésions vésiculeuses aux points de frictions sont banales chez le nouveau né, c'est leur localisation qui doit éveiller l'attention, en particulier si elles surviennent sur l'endroit où ont été posées les électrodes du scalp, sur le cuir chevelu, la muqueuse buccale ou œsophagienne ou sur une zone cutanée irritée (autour d'un catlon dans un cas de notre série). Les troubles digestifs sont habituels (refus de boire, vomissements). L'hypotonie, la somnolence orientent déjà vers une atteinte neurologique. Les crises convulsives vont débiter au décours de cette phase, souvent après un temps long (10 à 15 jours) ce qui laisse du temps pour mettre en évidence une contamination.

## **3 - LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES :**

- les signes inflammatoires biologiques sont souvent très modérés.
- Etude du LCR : une méningite lymphocytaire est quasi constante dans les formes neurologiques et possible dans les autres formes, (présente dans tous les cas neurologiques de notre série mais parfois pas d'emblée avec une première P L normale lors de la phase prodromique, il faut donc savoir la refaire et ne pas éliminer le diagnostic si le LCR est normal ) l'hyperprotéinorrhachie est modérée et la sécrétion locale d'interféron alpha est constante mais parfois différée, absente lors de la phase prodromique. Les anticorps antiherpétiques ne s'élèveront que secondairement en cas de primo-infection avec apparition d'IgG, en cas de récurrence les anticorps d'origine maternelle sont présents. Le LCR peut devenir tardivement oligoclonal, le virus est rarement isolé dans le LCR (10%) et c'est la recherche d'ADN herpétique par PCR qui est devenue la méthode diagnostique la plus fiable et la plus rapide, elle est faite dans le LCR systématiquement et d'emblée quand on a des signes d'appel cliniques francs ou lorsqu'il existe une sécrétion locale d'interféron alpha.
- dans le sang : le taux d'interféron alpha est élevé dans les formes septicémiques, des IgM spécifiques peuvent apparaître, la recherche du virus par PCR peut être positive en cas d'atteinte septicémique.
- Cultures virales : elles sont faites sur les prélèvements locaux (col utérin, vésicules, œil, pharynx ) qu'il est utile de répéter au début car ils peuvent n'être positifs qu'après un certain délai, elles peuvent être positives aussi dans le sang dans les formes septicémiques et sur le cerveau dans les formes neurologiques.
- Imagerie : Le scanner cérébral va montrer des lésions, qui peuvent être d'apparition retardée: œdème cérébral, lésions hypodenses qui pourront s'excaver, l'IRM est sans doute supérieure mais de réalisation plus difficile chez ces enfants gravement atteints. La normalité de l'imagerie au début n'exclue pas le diagnostic bien sûr.
- Electrophysiologie : l'EEG montre toujours un rythme de fond très altéré, très lent, sans aucun rythme physiologique, des crises focales et plus ou moins précocement des complexes lents périodiques survenant souvent en multiples foyers indépendants. Ces anomalies peuvent être différées.

## **4 - DU POINT DE VUE NEUROPATHOLOGIQUE :**

- Dans la forme septicémique l'atteinte encéphalique est présente dans la moitié des cas. Les lésions sont diffuses, sans localisation préférentielle.
- Dans la forme avec dissémination par voie neurogène on observe des lésions focales touchant préférentiellement les régions bitemporales.
- Quelle que soit la forme les lésions histologiques sont les mêmes avec un œdème, une atteinte nécrosante surtout de la substance grise avec des phénomènes inflammatoires majeurs, le virus est présent dans les cellules et l'on peut voir en microscopie électronique des inclusions intranucléaires éosinophiles dans les neurones et les cellules gliales.

## 5 - EVOLUTION

Elle est grave. Dans les formes neurologiques la mortalité est passée de plus de 50% à moins de 20 à 30% avec l'aciclovir mais les séquelles neurologiques sévères restent la règle et l'évolution favorable avec des séquelles modérées l'exception. Le caractère nécrosant de cette encéphalite explique la gravité des séquelles, l'atteinte pouvant entraîner une destruction massive du cortex avec respect partiel des noyaux gris centraux et de la fosse postérieure, l'enfant est alors tétraplégique et sans aucun contact. Dans les cas moins graves la destruction est plus limitée, l'atteinte motrice est plus rare et l'on peut sous estimer les séquelles dans les premiers mois de vie, l'atteinte séquelairaire porte surtout sur le langage et ne se révélera donc qu'après quelques mois. Les atteintes sensorielles sont possibles. Les troubles graves du comportement sont habituels et particulièrement handicapants, l'épilepsie est fréquente et souvent difficile à équilibrer nécessitant une polythérapie. Les rechutes neurologiques à distance sont possibles avec une reprise du processus nécrotique, réapparition d'interféron et d'une sécrétion locale d'anticorps antiherpétiques même après un herpès correctement traité. Les rechutes cutanées récidivantes sont fréquentes et peuvent persister des années.

Dans notre série : sur 25 cas que l'on a pu répertorier depuis 86 à partir des dossiers virologiques étudiés dans le service de virologie de P. Lebon à Saint Vincent de Paul : 3 enfants ont eu une forme disséminée sans encéphalite, 1 est décédé, 1 a des séquelles probablement uniquement dues à sa prématurité, 1 est trop jeune pour que l'on puisse juger des séquelles. 21 ont eu une encéphalite sans que l'on puisse affirmer avec exactitude la voie de contamination ; on note parmi eux 7 décès, 7 atteintes neurologiques très graves, 2 enfants n'ont pas de séquelles graves à 2 ans et 3 ans et demi, 5 sont trop jeunes pour que l'on puisse apprécier les séquelles ou ont été perdus de vue. 1 enfant a eu une forme cutanée isolée.

## 6 - TRAITEMENT :

L'aciclovir (zovirax\* ) permet de diminuer la mortalité et la gravité des séquelles mais est sans action sur la nécrose déjà constituée. Même en démarrant le traitement dès le premier signe neurologique on arrive donc trop tard pour éviter les séquelles et il faudrait le donner avant la dissémination dans le cerveau, lors de la phase prodromique. La précocité du traitement est donc essentielle mais l'effort doit surtout porter sur la prévention. Le traitement doit être débuté au moindre doute quitte à l'arrêter si l'infection n'est pas confirmée. La dose de 60 mg /kg/j en 3 injections lentes sur une heure semble la mieux adaptée, le traitement doit être poursuivi au moins 21 jours par voie veineuse, l'arrêt n'est raisonnable qu'après s'être assuré que le LCR ne contient plus d'interféron et que la PCR est négative. L'intérêt d'un traitement oral ultérieur en particulier pour prévenir les rechutes neurologiques n'est pas prouvé. L'aciclovir a besoin pour inhiber l'ADN polymérase virale d'être activé par la thymidine kinase virale et une résistance à l'aciclovir est théoriquement possible mais non démontrée chez les malades non immunodéprimés. L'efficacité des corticoïdes en particulier dans le but de lutter contre l'œdème cérébral n'est pas démontrée non plus. Le traitement symptomatique est bien sûr de rigueur en milieu de réanimation pédiatrique. Dans notre série : une récurrence neurologique a été observée avec une reprise de la sécrétion d'interféron dans le LCR à l'arrêt du traitement. Dans plusieurs cas les enfants ont présenté des herpès cutanés à répétition, récidivant dès l'arrêt de l'aciclovir oral et obligeant à un traitement oral continu et ceci pendant plusieurs années. Aucune complication liée au traitement n'a été observée confirmant son innocuité et incitant à le prescrire facilement en cas de doute.

## 7 - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Dans les formes septicémiques sans atteinte neurologique et lors de la phase prodromique plusieurs diagnostics peuvent être discutés en particulier une infection bactérienne et il faut y penser et demander des cultures virales et un interféron sérique. Devant une méningite lymphocytaire ou à formule mixte une méningite bactérienne est systématiquement évoquée, il faut demander une recherche d'interféron alpha dans le LCR. A cet âge de la vie en dehors de l'herpès seuls les entérovirus donnent de façon non exceptionnelle une répllication virale intrathécale mais l'atteinte clinique est beaucoup moins sévère (bien que des séquelles en particulier au niveau du langage soient possibles dans quelques cas ). La PCR permet l'identification directe du virus dans le LCR.

## 8 - MODES DE CONTAMINATION DE L'ENFANT :

Les manifestations d'herpès génital chez l'adulte sont fréquentes et banalisées, la gravité de la transmission à l'enfant n'est pas bien connue des parents et les précautions d'hygiène ne sont pas toujours prises. La primo-infection herpétique n'est pas toujours évidente cliniquement et peut même être asymptomatique. Dans les formes récurrentes les poussées sont asymptomatiques dans presque la moitié des cas. Les lésions herpétiques quand elles sont présentes sont souvent atypiques. Tous ces facteurs expliquent que la contamination passe souvent inaperçue.

Dans les 25 cas de notre série : on constate que dans la quasi -totalité des cas l'infection maternelle n'a pas été détectée et donc aucune prévention n'a été mise en œuvre. Trois cas sont survenus chez une mère ayant un herpès récurrent connu sans signes cliniques au moment de l'accouchement, sans que l'on prenne de précautions particulières et sans recherche de virus local, trois cas sont survenus après une contamination post natale sur un herpès génital (atteignant l'enfant après l'âge de un mois ), une fois sur une primo infection à HSV I, deux fois sur une récurrence de HSV II, dans ces trois cas de simples précautions d'hygiène auraient suffi (lavage des mains). Un cas est survenu quelques jours après la naissance alors que la mère avait une hépatite aiguë à HSVI à début anténatal (son conjoint avait eu un herpès labial quelques jours auparavant ). Dans tous les autres cas la contamination est inconnue, l'agent causal est alors dans tous ces cas sauf dans un, HSVII, sur une très probable primo infection maternelle non apparente ou passée inaperçue puisque rien n'a été cliniquement détecté même à posteriori chez les mères. On note par contre assez souvent dans ces cas une mycose ou une infection urinaire en fin de grossesse avec des signes fonctionnels qui ont pu masquer une infection herpétique concomitante. La pratique de prélèvements locaux doit donc être large. La connaissance en début de grossesse du statut sérologique spécifique de la mère pour l'herpès I ou II est sûrement utile pour la prévention.

La contamination de l'enfant par un herpès labial est possible mais sûrement exceptionnelle compte tenu de la grande fréquence de ces herpès buccaux, aucun cas n'est retrouvé dans notre série.

Trois enfants sont nés par césarienne : deux jumeaux prématurés et un enfant à terme chez une mère fébrile qui développera ultérieurement une hépatite aiguë, dans ces cas la contamination est clairement hématogène, dans tous les autres cas les enfants sont nés par voie basse avec une contamination locale très probablement.

# RECOMMANDATIONS DE LA CONFÉRENCE DE CONSENSUS 1998 POUR LE VIRUS VARICELLE- ZONA PENDANT LA GROSSESSE

**A. BERREBI**

*Fédération de Gynécologie-Obstétrique  
CHU La Grave, TOULOUSE.*

Le 25 mars 1998 s'est déroulée, à Lyon, la 11ème Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-infectieuse de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française dont le thème était " Prise en charge des infections à VZV ". La varicelle et le zona de la femme enceinte et du nouveau-né ont été largement débatus. Le virus varicelle-zona (VZV) est un herpesviridae strictement humain responsable, lors de la primo-infection, de la varicelle qui est une maladie ubiquitaire très contagieuse déterminant une immunité stable et qui atteint principalement l'enfant de 1 à 14 ans (90 % des cas) et plus rarement l'adulte (2% des cas). 5 % des femmes en âge de procréer ne sont pas immunisées vis-à-vis du VZV. Une varicelle chez une femme enceinte ( 5 à 7/ 10 000) peut être responsable d'une atteinte du fœtus, du nouveau-né ou de l'enfant au cours de ses premières années de vie. Les risques pour le fœtus et le jeune enfant varient au cours de la grossesse.

## **1 - LES 20 PREMIÈRES SEMAINES D'AMÉNORRHÉE :**

Le syndrome de varicelle fœtale s'observe lors des varicelles maternelles survenant au cours des 20 premières semaines d'aménorrhée (SA). Il s'agit d'une embryo-fœtopathie associant, de façon variable, des lésions cutanées cicatricielles (100 %), des altérations du système nerveux (77 %), des lésions oculaires (68 %), des lésions musculo-squelettiques (68 %) et un retard de croissance (39 %). La fréquence de l'atteinte fœtale est évaluée à 0,42 % avant 13 SA et à 2 % entre 13 et 20 SA (moyenne < à 1 %)

La prise en charge materno-fœtale, au cours de cette période, est la suivante :

- en cas de contagion, il n'y a pas d'indication à un traitement préventif par l'aciclovir (ACV) oral et/ou les immunoglobulines chez la femme enceinte
- en cas de varicelle maternelle, il est nécessaire de programmer une surveillance échographique mensuelle orientée vers l'exploration du pôle céphalique et des membres du fœtus
- la réalisation d'une amniocentèse voire d'un prélèvement de sang fœtal est encore discutée
- en cas d'anomalie échographique, une interruption médicale de grossesse (IMG) peut être envisagée.

## **2 - DE LA 20ème SA AU TERME :**

C'est la période la moins problématique pour le fœtus. A part quelques exceptions rarissimes, on n'observe plus d'embryo-fœtopathie après la 20ème SA. Il a été seulement décrit la survenue d'un zona de la petite enfance chez les enfants contaminés in utero.

Pendant cette période il n'y a pas d'indication de surveillance échographique particulière et encore moins de prélèvement ovulaire ou d'IMG.

### **3 - LA VARICELLE PÉRINATALE :**

Lorsqu'une varicelle se déclare dans les jours précédents ou suivant l'accouchement, le nouveau-né peut présenter une varicelle d'évolution potentiellement sévère liée à la survenue d'une broncho-pneumopathie, d'ulcérations digestives multiples, d'une méningo-encéphalite et d'une hépatite. L'évolution est souvent mortelle (30 % sans traitement). La période la plus exposée à un risque néonatal sévère se situe 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement. Le taux de transmission est évalué entre 25 et 50 %.

Dans cette situation, la conduite doit être la suivante :

- s'il existe un risque d'accouchement dans les jours qui suivent l'éruption maternelle il faut, en hospitalisation, débuter un traitement tocolytique par bêta-mimétiques IV et un traitement par ACV à la dose de 15 mg/Kg/8 heures IV pendant 8 à 10 jours (indication hors AMM+++). L'ACV est bien toléré et peu toxique chez la femme enceinte

- prévoir un isolement strict en maternité pour éviter le risque d'épidémie

- traiter le nouveau-né par l'ACV à la dose de 20 mg/kg/8h IV (adapté à la fonction rénale) pendant 7 jours. Les immunoglobulines spécifiques de la varicelle ont fait la preuve de leur efficacité mais ne sont plus disponibles en France. En l'absence de celles-ci, l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes n'est pas recommandée

- en cas d'absence d'apparition de la varicelle chez le nouveau-né, un contrôle est nécessaire pour vérifier la réalité de la contamination.

### **4 - LA VARICELLE MATERNELLE :**

Chez la femme enceinte, le risque de pneumopathie varicelleuse symptomatique n'apparaît pas différent de celui des autres adultes.

Par contre, les taux de mort fœtale in utero et d'accouchement prématuré sont augmentés, en particulier au cours des formes graves avec atteinte pulmonaire.