

Infections et Grossesse: VZV



Groupe de Recherche sur les
Infections pendant la Grossesse

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



ASSISTANCE
PUBLIQUE

HÔPITAUX
DE PARIS



Risques
GROSSESSE

PARIS
DIDEROT

Physiopathologie

α herpès virus, Virus à ADN enveloppé
Agent extrêmement contagieux
Seul réservoir: Humain
Transmission inter humaine par contact direct (fluide vésiculaire, sécrétions oropharyngées)
Entrée par les muqueuses

Épidémiologie

Pays Tempérés

Survenue d'épidémies Hiver et début de printemps
90% infectés < 15 ans

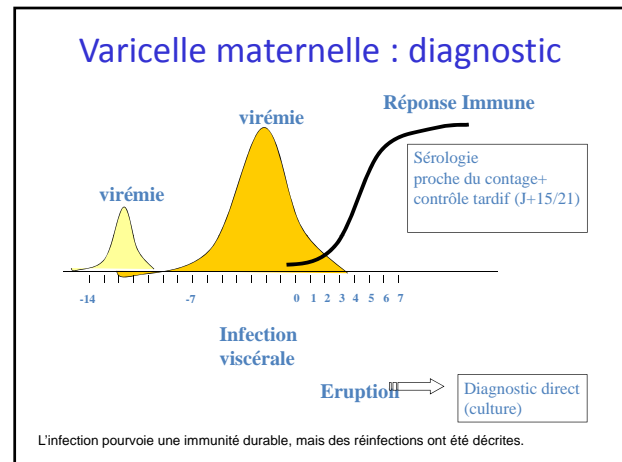
Pays Tropicaux

25-85% infectés < 15 ans

Incubation: 13 à 17 jours pendant laquelle: Deux périodes virémiques: J4-J6 puis J10-J14

Puis éruption maculopapuleuse, vésiculeuse, prurigineuse

Contagiosité maximale: 2 jours avant l'éruption jusqu'à la chute des croûtes



Fréquence des varicelles per gravidique

Pas d'étude française
 Entre 0,7 pour mille (U.S) et 0,3 pour cent (G.B)
 Soit environ 700 cas par an en France

Zona per gravidique : environ 1,5 pour dix mille

Embryo-foetopathie varicelleuse

Table II. Diagnostic criteria of congenital varicella syndrome (Alkalay et al. 1987).

- (1) Appearance of maternal chickenpox during pregnancy
- (2) Presence of congenital skin lesions in dermatomal distribution and/or neurologic defects, eye disease, limb hypoplasia
- (3) Proof of intrauterine VZV infection by detection of viral DNA in the infant
- (4) Presence of specific IgM
- (5) Persistence of IgG beyond 7 months of age
- (6) Appearance of zoster during early infancy

CVS, congenital varicella syndrome; VZV, Varicella-zoster virus.

Conséquences foetales

	T1	T2	T3
Transmission	<5%	10%	25%
SVC	4/725	9/642	0/385
Zona	0,55%	1,4%	0%

Risque de syndrome de varicelle congénitale (SVC): 0,7%

SVC: Exceptionnel après 20SA Tan et al, 2007

Table III. Incidence of congenital varicella syndrome in cohort studies.

Study	No. of CVS/no. of live births (%)			Overall (%)
	First trimester	Second trimester	Third trimester	
Hill et al. (1958)				0/30 (0)
Manson et al. (1960)				0/288 (0)
Siegel (1973)	1/27 (3.70)	0/32 (0)	0/76 (0)	1/135 (0.74)
Paryani and Arvin (1986)	1/11 (9.09)	0/11 (0)	0/19 (0)	1/41 (2.43)
Baldacci et al. (1992)	0/35 (0)			0/35 (0)
Pastuszak et al. (1994)	1/86 (1.16)		0/14 (0)	1/100 (1)
Enders et al. (1994)	1/469 (0.21)	6/477 (1.26)	0/345 (0)	7/1291 (0.54)
Jones et al. (1994)	1/110 (0.91)	1/46 (2.17)	0/13 (0)	2/169 (1.18)
Dalouf et al. (1996)*	0/17 (0)		0/3 (0)	0/20 (0)
Figueroa-Damian and Arredondo-Garcia (1997)*	0/22 (0)			0/22 (0)
Mouly et al. (1997)	12 weeks	19 weeks		2/94 (2.13)
Harger et al. (2002)		24 weeks		1/231 (0.4)
Sanchez et al. (2011)*	1/252 (0.39)			1/252 (0.40)
Mean (%)	0.8 9%	1 à 2,1%	0%	16/2708 (0.59)

*Focusing on incidence of CVS in first 20 weeks; CVS, congenital varicella syndrome; No., number.

Table IV. Incidence of congenital varicella syndrome in the first 20 weeks.

Study	No. of CVS/no. of live births (%)
Paryani and Arvin (1986)	1/22 (4.55)
Baldacci et al. (1992)	0/35 (0)
Pastuszak et al. (1994)	1/86 (1.16)
Enders et al. (1994)	7/816 (0.86)
Jones et al. (1994)	2/146 (1.37)
Dalouf et al. (1996)	0/17 (0)
Figueroa-Damian and Arredondo-Garcia (1997)	0/22 (0)
Mouly et al. (1997)	2/89 (0)
Harger et al. (2002)	0/190 (0)
Sanchez et al. (2011)	1/252 (0.40)
Mean (%)	14/1675 (0.84)

CVS, congenital varicella syndrome; No., number.

Table 2 Gestational and neonatal outcomes in cases of varicella in pregnancy according to the trimester of maternal varicella disease (192 pregnancies with known outcome of which 173 ended with birth of 175 newborns, including two twin pregnancies)

Outcome	I st trimester n/N (%)	II nd trimester n/N (%)	III rd trimester n/N (%)	All n/N (%)
Miscarriage	6/105 (5.7)	1/58 (1.7)	0/27 (0)	7/192 (3.6)
Voluntary termination of pregnancy	9/105 (8.5)	0/58 (0)	0/27 (0)	9/192 (4.7)
Intrauterine death	0/105 (0)	0/58 (0)	1/27 (3.7)	1/192 (0.5)
Pre-term birth	2/91 (2.2)	4/58 (5.2)	0/27 (0)	6/175 (3.4)
Post-term birth	13/91 (14.3)	16/58 (27.6)	0/27 (0)	29/175 (16.6)
Low birth weight	2/91 (2.2)	1/58 (1.7)	0/27 (0)	3/175 (1.7)
Neonatal varicella	0/91 (0)	0/58 (0)	1/27 (3.8)	1/175 (0.6)
Neonatal herpes zoster	0/91 (0)	0/58 (0)	0/27 (0)	0/75 (0)
Development problems	0/91 (0)	1/58 (1.7)	1/27 (3.8)	2/175 (1.1)
Suspected CVS according to AFSU	7/105 (6.7)	3/58 (5.2)	1/27 (3.7)	11/192 (5.7)
Suspected CVS according to AFSU excluding miscarriage	2/105 (1.9)	2/58 (3.4)	1/27 (3.7)	5/192 (2.6)

Epidemiology, management and outcome of varicella in pregnancy: a 20-year experience at the Tuscany Reference Center for Infectious Diseases in Pregnancy

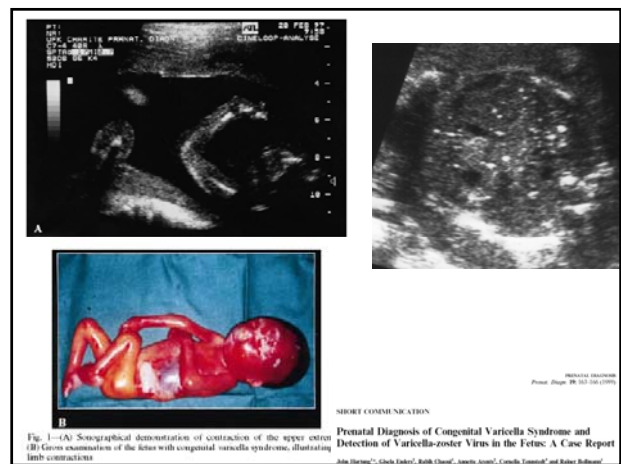
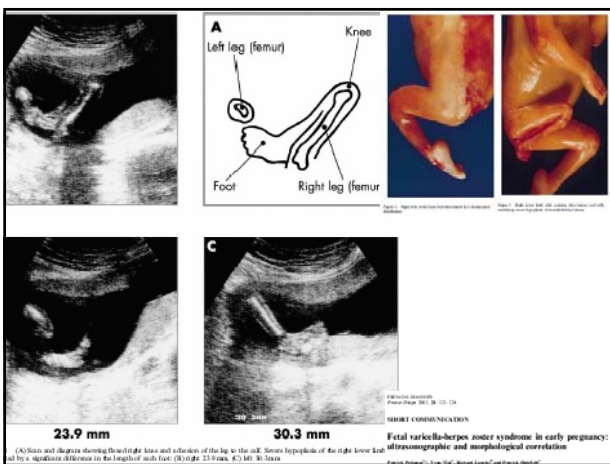
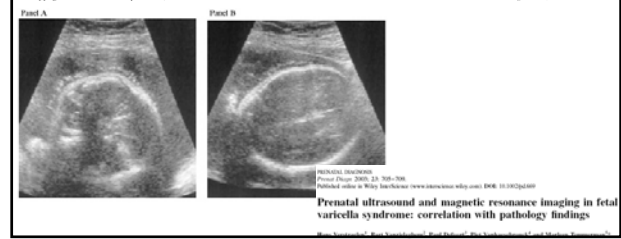
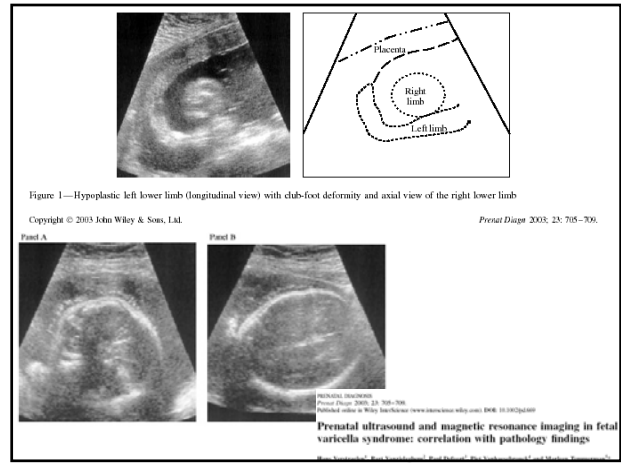
Table 1 Principal signs and symptoms of fetal varicella syndrome (n = 96 children) literature review.² Each child could have one or more symptom

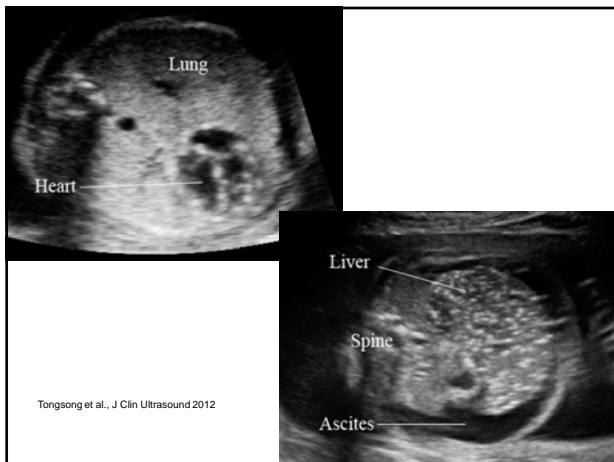
Symptoms	Proportion of children (%)
Skin lesions (scars, skin loss)	70
Neurologic damage (cortical atrophy, spinal atrophy, limb paresis, seizures, microcephaly, Homer's syndrome, encephalitis, dysphagia)	60
Eye diseases (microphthalmia, choroiditis, cataract, myelogram, anisocoria, optic atrophy)	51
limb hypoplasia and other skeletal anomalies	40
IUGR	22
Muscle hypoplasia	21
Gastrointestinal abnormalities	15
Affections of internal organs	13
Developmental delay	12
Genitourinary abnormalities	12
Cardiovascular anomalies	8
Defects of other organs	7

Prenatal Diagnosis 2012, 32, 511-518 Mandelbrot L

	RCU	Ebreninis (Dypro MB)	SNC	Calcif. Hepat/ digest	placenta	hydriops	hydramnios	Autres	N
Lynch	1	1	1 (VMG, hypop. cereb)	0	ND	0			1
Alkabay	8	14	16 (pscephalic, psoph, VMG)	ND	ND	ND			22
Pons			1	1		1			1
Lecuru			1 (calcif)	1					1
Boumhi			1	1					1
Eickes	ND	7	3 (psceph, psoph)	0	0	0			9
Harger	1		1				1		2
Pateszack	1	1 (piad bot)	1 (VMG)	1	1			méningocèle	4
Mozella			1 (VMG)						1
Verstraen	1	1	1 (pschgyric, hypocereb)	1 + intest hypercho				pyelectasie	1
Katz		1	1					Méningocèle, CIA	4
Solomeyer	1	1	1 (VMG, calcif)	1		1		Oedeme art, calcif thoracique	1
Chan			1 (poenceph)						1
Hofmeyr	1	1						Calcif thoracique	1
Haang	1	1						Atésie sigmoïde, omphalo	1
Figuero	1		1 psceph						2
Petignat		1		1	1				1
TOTAL	16	28	20	7	2	1	2		53
	30%	59%	57%	23%	23%	3%	4%		
Néorat	22%	49%	0% + optit	15.28%	-	-	-	Psau (70%), muscle (20%), gñtoto-uno, cardio	96
Sauerbrei			51%						

G. Macé





3^{ème} Trimestre

Risque de Varicelle Néonatale +++
30% de mortalité si éruption -5 à +5j.

Et la Mère?

Autant de Pneumopathie qu'en dehors de la grossesse, mais plus grave++

Mortalité de 20 à 45% avant l'utilisation des antiviraux, 3 à 14% après en cas de nécessité de ventilation mécanique



Varicelle et grossesse. Prise en charge

Faire le diagnostic: clinique +/- biologique

Éviter les consultations en maternité

Radio pulmonaire sur signes d'appel

Hospitalisation en pneumologie si besoin

Varicelle et grossesse. Aspects thérapeutiques

Traitement de la varicelle maternelle:

Intensité de l'infection maternelle
(AMM pour le troisième trimestre)
Aciclovir I.V si forme compliquée ou en toute fin de grossesse 10 à 15
mg/Kg/8h pdt 8 à 10 j
ou
Valaciclovir 1gX3 / j pdt 7 Jours pour les formes modérées.

Le Zona

Réactivation chez 15% des patients
0,15 à 2/1000 Patientes

Aucun cas de varicelle congénitale décrit

Diagnostic maternel

Clinique+++++

Éventuellement sérologique

Amniocentèse?

Technique de référence: PCR
"Haute sensibilité et spécificité "

Mendelson et al., *Reprod Toxicol* 2006
Mouly et al., *Am J Obstet Gynecol* 1997

Au moins 1 mois après l'infection maternelle

Après négativation de la virémie maternelle (1 cas de faux positif)

Mirlesse et al., *BJOG* 2004

MAIS++++

Pas de cohorte de grande taille avec DPN

Etudes anciennes +++

Pas de Gold Standard pour calculs statistiques!

Faibles performances des IgM néonatales:

25% IgM+ chez nouveau nés symptomatiques

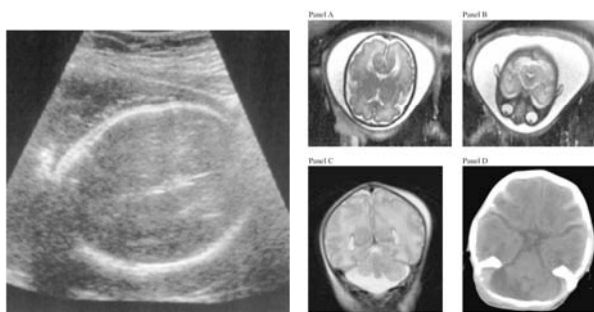
Enders et al., *Lancet* 1994

Pas de chiffres possibles, mais probable très forte VPN

IRM Prénatale?

Un cas publié en anténatal:

L'IRM a vu des anomalies cérébelleuses non vues à l'écho...



Verstraelen et al., *Prenat Diagn* 2003

Conclusions

- Varicelle (avant 20SA+++):
 - Echos diagnostiques /15j; / 30j ?
- Amnio:
 - Plutôt Non
- IRM:
 - Plutôt Non si écho Normale

Peut - on empêcher la transmission materno fœtale de ZVZ?

Immunoglobulines

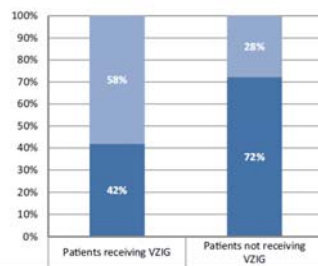
VarizIG / Varitect :
Ac obtenus du sang de plusieurs donneurs

Préviennent l'infection maternelle si injectées dans les 4 jours suivant le contagé

1/2 vie: 3 semaines
La concentration d'AC à obtenir pour être efficace est inconnue

Étude chez la femme enceinte:
29% de varicelle après injection contre 70% attendus (chez des femmes non enceintes) (Wallace, 1992)

% de varicelle après exposition



42% vs 72%; $p=0,02$; OR 3.59, IC 95% (1.1-11.6)

Epidemiology, management and outcome of varicella in pregnancy: a 20-year experience at the tertiary reference Centre for infectious Diseases in Pregnancy

Immunoglobulines anti VZV

VarizIG / Varitect

Efficace si donné avant la première virémie
Diminuerai le taux de varicelle maternelle et le taux de complications maternelles
Pas de preuve d'efficacité pour le fœtus

Enders: 97 patientes avec IG: Pas de syndrome de varicelle congénitale (Lancet, 1994)

Coût: 504 euros / g

Indications

Dans les 4 jours suivant le contage (10j selon CDC?)

Contre indications

Patiente immunisée !!!

Antécédent d'allergies à des immunoglobulines

Attention

Les plasmas utilisés sont testés et traités pour inactiver les virus à enveloppe lipidique et non lipidique, mais une transmission virale ne peut être exclue

Aciclovir / Valaciclovir

Analogue synthétique de la guanine qui une fois phosphorylé va bloquer l'ADN polymérase

Passe la barrière placentaire

Antiviral qui serait surtout efficace au cours de la deuxième virémie

Efficacité démontrée pour diminuer la morbidité et mortalité maternelle

Ex du CMV

1g 3/J 7j

Aucun de ces médicaments n'a prouvé son efficacité dans la diminution de la transmission materno foetale ni dans la diminution des varicelles congénitales

Vaccination

Attention: ne protège pas à 100%
(Picone et al., Prenat Diagn 2008)

Efficacité (7 études) :
71 % au total
95 % protection contre infections modérées
et sévères

Vaccination contre la varicelle

Calendrier vaccinal 2016

Adolescent de 12-18 ans si ATCD négatif ou douteux
Femmes en âge de procréer ou après 1^{ère} grossesse si ATCD négatif ou douteux
Adultes dans les 3 jours après exposition si ATCD négatif ou douteux
Contact étroit d'un immunodéprimé si ATCD négatif ou douteux et sérologie négative
Enfants candidats receveurs dans les 6 mois avant greffe si ATCD négatif ou douteux et sérologie négative
Professionnels de santé et en contact avec petite enfance si ATCD négatif ou douteux et sérologie négative

Pas de vaccination généralisée des enfants à partir de 12 mois

Varicella Vaccine Exposure during Pregnancy: Data from 10 Years of the Pregnancy Registry

Elvira Wilson,¹ Mary Ann Goss,² Mona Marin,³ Kristine E. Shields,⁴ Jane F. Seward,⁵ Sanja A. Rasmussen,⁶
and Robert C. Shuster⁷
The Journal of Infectious Diseases 2008;197:1519-26

Conclusions. Although the numbers of exposures are not sufficient to rule out a very low risk, data collected in the pregnancy registry to date do not support a relationship between the occurrence of congenital varicella syndrome or other birth defects and varicella vaccine exposure during pregnancy.

Conduite à tenir

Contage: Dans tous les cas
Du fait du risque maternel:
Sérologie en urgence
Si Négative: Immunoglobulines dans les 4J??; Valaciclovir?
A Terme: Déclenchement dans les 6-10 jours
Varicelle avant 20SA: Risque de fœtopathie < 2%
Surveillance échographique
Pas d'amniocentèse
Traiter la mère +++
Varicelle après 20SA: Risque fœtal quasi nul
Traiter la mère +++
Varicelle Péripartum: Risque de varicelle néonatale (-5,+5)
Immunoglobuline
Retarder l'accouchement
Prise en charge pédiatrique
Zona pendant la grossesse: Réassurance+++

VARICELLE CONGENITALE PROCHE DU TERME

En cas d'infection proche du terme, il faut reculer l'accouchement d'au moins 7 jours afin de limiter le risque de varicelle néonatale sévère

VARICELLE CONGENITALE PROCHE DU TERME

Varicelle néonatale bénigne :

Survient dans les 5 premiers jours de vie (contamination entre le 21ème et le 5ème jour avant l'accouchement)

Les IgG maternelles transmises expliquent le caractère modéré de l'infection

L'isolement du nouveau-né est indispensable

VARICELLE CONGENITALE PROCHE DU TERME

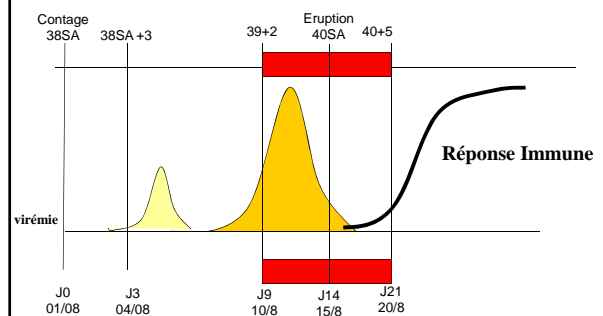
Varicelle néonatale grave :

Survient entre le 5ème et le 10ème jour de vie (éruption maternelle entre -5 et +5j) : éruption grave avec atteinte polyviscérale. Mortalité : 20%.

Le traitement antiviral doit être débuté in utéro (aciclovir IV 5 à 15mg/kg/8h et sérothérapie) en cas d'infection proche du terme, et associé à une tocolyse en cas d'accouchement imminent

Si l'enfant naît dans la semaine suivant le début de l'éruption, L'enfant doit être isolé et hospitalisé en unité de néonatalogie et systématiquement traité

VZV: EVITER LA PERIODE -5 +5 / Accouchement



Conclusion

Le pronostic vital maternel est engagé en cas de pneumopathie

Le risque de varicelle congénitale est faible, mais justifie une surveillance échographique

Prévention: Vaccination!!!