



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Mise au point

Infections virales émergentes et grossesse

Emerging viral infectious diseases and pregnancy

P.-F. Ceccaldi^{a,*}, P. Longuet^b, L. Mandelbrot^a

^a Service de gynécologie-obstétrique, CHU Louis-Mourier, APHP, université Paris-VII, 178, rue des Renouillers, 92701 Colombes, France

^b Service des maladies infectieuses, CHU Bichat, APHP, université Paris-VII, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

Reçu le 8 décembre 2006 ; accepté le 19 février 2007

Disponible sur internet le 26 mars 2007

Résumé

Diverses infections émergentes sont rapportées depuis la mise en place d'une surveillance épidémiologique accrue. Ces infections peuvent compromettre le bon déroulement d'une grossesse, en mettant en jeu le pronostic vital maternel ou le développement de l'enfant lors d'une transmission verticale. À travers une revue récente de la littérature, nous rapportons les conséquences de ces virus émergents les plus cités (H5N1, Coronavirus du SRAS, Chikungunya, virus du Nil occidental) et discutons la prise en charge périnatale.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Various emerging diseases have been reported in recent years as epidemiologic monitoring improves. These infections can compromise the pregnancy, through adverse maternal outcomes, as well as the outcome for the child following transmission. We report a review of the literature concerning the most quoted emergent virus (H5N1, SARS Coronavirus, Chikungunya, West Nile virus), and relate the perinatal management.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infections émergentes ; Virus du Nil occidental ; H5N1 ; SRAS ; Chikungunya

Keywords: Emerging infectious diseases; West Nile virus; H5N1; SARS; Chikungunya

1. Introduction

Les institutions responsables de la surveillance épidémiologique, l'OMS, le CDC d'Atlanta et l'INVS en France, rapportent régulièrement l'émergence d'infections dont on ignore le potentiel épidémique à venir. La mondialisation des épidémies n'est pas un phénomène nouveau, mais leur extension et leur existence sont plus rapidement portées à la connaissance des scientifiques et des médias. La notion d'infections émergentes est hétéroclite et rassemble des pathologies infectieuses dont le suivi et le traitement sont aujourd'hui transcontinentaux. Cette approche fait suite aux pandémies grippales de 1918, 1957 et 1968 [1,2]. Les agents responsables de ces infections sont pour

la plupart des virus de découverte récente. Certains d'entre eux comme le virus H5N1, responsable de la grippe aviaire, ont franchi la barrière d'espèce. D'autres enfin comme le virus du Nil occidental qui bénéficie d'une surveillance accrue en Amérique du Nord, ont été importés en même temps que leur vecteur principal, arthropodes ou moustiques. Toutes ces nouvelles infections virales peuvent compromettre la grossesse en mettant en danger la mère, ou en se transmettant potentiellement de la mère à l'enfant.

2. Développement

Les germes récents ayant entraîné le décès de femmes enceintes sont des virus responsables de défaillance respiratoire rapide : coronavirus (SARS-CoV, *SARS-associated coronavirus*) responsable du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), et le virus H5N1 responsable de la grippe aviaire.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : secretariat.mandelbrot@lmr.aphp.fr (P.-F. Ceccaldi).

2.1. Coronavirus et syndrome respiratoire aigu sévère

Le SRAS fut décrit la première fois en novembre 2002, dans le sud de la Chine, comme une pneumonie atypique [3]. En mars 2003, d'autres cas ont été rapportés non seulement en Asie mais aussi au Canada. L'OMS constata un arrêt spontané de l'épidémie en juillet 2003 avec un total de 8437 cas probables et 813 décès. Le mode de transmission est par contact direct et par voie aérienne. L'incubation de SRAS-CoV est de deux à dix jours. Lors de la phase répliquative virale, les patients se présentent avec un syndrome grippal accompagné d'une forte fièvre et d'une dyspnée. Vingt pour cent d'entre eux présentent une diarrhée qui peut être la seule manifestation chez certains (5,8 % des patients). Le bilan sanguin a fait état de différentes anomalies : une cytolysé hépatique avec augmentation des ALAT, une lymphopénie, une coagulation intravasculaire disséminée, une élévation des LDH et des CPK. La radiographie pulmonaire ressemble le plus souvent à celle d'une pneumopathie communautaire. Toutefois quelques caractéristiques propres ont été relevées : une atteinte pulmonaire périphérique, et des bases, avec une extension bilatérale progressive. Ces lésions sont spontanément résolutive ou par l'adjonction d'un traitement. Toutefois, près de 20 % des patients présentent un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Moins d'une quinzaine de cas de femmes enceintes touchées par la maladie a été rapportée dans la littérature. Sur les 12 cas survenus à Hong Kong, il y a eu 25 % de létalité maternelle, six grossesses interrompues sur les sept atteintes au premier trimestre (quatre sur sept fausses couches, deux sur sept interruptions médicales de grossesse), trois césariennes pour sauvetage fœtal, à 26–32 semaines d'aménorrhée (SA), sur les cinq patientes atteintes lors d'un terme plus avancé. Sur les cinq nouveau-nés vivants de mères contaminées, il n'y a pas eu d'infection par le coronavirus retrouvée sur les différents prélèvements. Pour les deux cas décrits aux États-Unis et au Canada, les enfants ne semblaient pas infectés cliniquement. Le pronostic semble donc lié à la rapidité de la prise en charge maternelle, une équipe de Toronto rapportant un schéma de prise en charge avec une attention particulière pour la protection du personnel soignant, basée sur les précautions d'hygiène en particulier respiratoires (masques), et l'isolement des soignés [4].

Le traitement de l'infection par le SRAS porte sur la phase de répliquative virale et sur la réaction immunitaire de l'organisme. Les traitements évalués sont multiples, mais tous ne sont pas recommandés chez la femme enceinte et certains n'ont qu'une efficacité rapportée *in vitro* : analogue nucléosidique (ribavirine) [5], inhibiteur de protéase (lopinavir/r) [6], interféron α , corticoïdes, anticorps monoclonaux humains, gamma globulines intraveineuses etc. Mais le traitement réellement efficace évitant une détérioration respiratoire mortelle reste à déterminer [7].

2.2. Virus H5N1 et grippe aviaire

Un autre virus, H5N1, responsable de la grippe aviaire peut être la source d'une défaillance respiratoire chez la mère

[8]. Ce virus, de la famille des *influenzae*, est devenu endémique chez les animaux en moins de dix ans en Asie du Sud-Est [9]. La létalité importante des premières séries (273 contaminations humaines 167 décès au 16 février 2007, source OMS), l'émergence potentielle d'une souche recombinée plus virulente, l'absence de vaccin, la dissémination par les oiseaux migrateurs font craindre une expansion rapide et désastreuse de l'infection [2]. La pandémie est considérée actuellement en phase 3 par l'OMS c'est-à-dire sans transmission interhumaine évidente. Un cas d'infection chez une femme enceinte a été récemment rapporté avec issue fatale, sans plus de précision [10]. Il semble difficile de définir l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie. Néanmoins, les études de suivi des patientes enceintes lors des épidémies de grippe, mettent en évidence un nombre croissant d'hospitalisations en fonction du terme, d'autant plus si elles ont un antécédent d'asthme [11]. Les pandémies de 1918 et 1957 ont été fatales chez la moitié des patientes contractant la grippe et qui s'étaient compliquées d'une pneumonie [12].

2.3. Virus du Nil occidental

Les deux virus précédemment décrits mettent en jeu le pronostic vital maternel. Il existe des infections émergentes pouvant être paucisymptomatiques pour la mère, mais avec un risque de transmission à l'enfant. Ainsi, identifié en 1937 dans la partie occidentale du Nil en Ouganda, le virus du Nil occidental (VNO) a été régulièrement répertorié en Amérique du Nord, au Québec. C'est un flavivirus dont le réservoir comporte diverses espèces d'oiseaux, et le vecteur, un moustique (*Culex*). Plus de 15 000 cas ont été rapportés en Amérique du Nord depuis 1999. En France, il a été décrit pour la première fois dans les années 1960. Actuellement sept cas ont été relevés en Camargue en 2003. La durée d'incubation est de 2 à 15 jours. Les symptômes sont le plus souvent un rash, des céphalées fébriles et chez 1 % des patients, ils se compliquent d'une paralysie flasque aiguë, voire d'une méningoencéphalite. La létalité est estimée à 2 % des infections. Le cas d'une femme enceinte présentant une paraplégie au second trimestre a été rapporté avec une probable transmission à l'enfant [13]. Le nouveau-né présentait une chorioretinite bilatérale et des plages nécrotiques cérébrales. La présence d'IgM chez l'enfant, l'absence d'autre étiologie évidente en faveur de ses anomalies cliniques évoquent une probable transmission intra-utérine. Un cas de transmission au cours de l'allaitement est aussi évoqué chez une mère ayant été transfusée en post-partum [14].

2.4. Chikungunya

L'île de la Réunion a été victime à partir de mars 2005 d'une épidémie de Chikungunya [15]. Cette maladie, à déclaration obligatoire en France (hors Réunion et Mayotte), est due à un arbovirus et comporte des céphalées fébriles, des arthralgies prédominantes aux extrémités des membres, des œdèmes, et d'éruptions maculopapuleuses. Robillard et al.

rappellent, de mars 2005 à janvier 2006, 84 femmes enceintes touchées par la maladie [16]. Dix enfants, soit 11,9 % des grossesses rapportées, ont nécessité une prise en charge pédiatrique en réanimation ou en néonatalogie, quatre d'entre eux pour encéphalite et trois pour coagulation intravasculaire disséminée. Aucun des enfants n'est mort, mais l'un d'entre eux a eu une thrombopénie sévère compliquée d'hémorragies digestives et cérébrales. Au total sur 151 patientes infectées pendant la grossesse, 118 femmes ont accouché en dehors de la période virémique et aucun nouveau-né n'a présenté d'infection [17]. Au cours de la période de virémie, 33 femmes ont accouché et 16 nouveau-nés (48,5 %) ont présenté un Chikungunya néonatal. Cette étude de cohorte rétrospective relève deux moments importants au cours de la grossesse : avant 22 SA, la contamination fœtale est rare mais grave, et à terme, une contamination en *prepartum* immédiat par voie placentaire. Lenglet et al. émettent l'hypothèse d'une induction du travail par l'infection via la mise en œuvre de mécanismes immunitaires restant à détailler.

3. Discussion

La nécessité d'une prise en charge rapide des patientes enceintes atteintes d'infections nouvellement décrites soulève plusieurs interrogations.

Le problème du diagnostic se présente en premier lieu. La majorité de ces infections apparaissent dans un tableau de syndrome grippal, non spécifique. Les céphalées doivent inquiéter et rechercher par l'interrogatoire de la patiente ou de son entourage un voyage dans une région d'épidémie, le contact avec des animaux. L'examen clinique s'attache à retrouver une piqûre ou une morsure d'insecte, une éruption cutanée. Les examens complémentaires dépassent le cadre de la routine et nécessitent une collaboration entre infectiologues et laboratoires de référence de microbiologie.

Les choix thérapeutiques sont difficiles, faute de recul sur l'efficacité et la toxicité des médicaments, tant pour la mère que pour l'enfant. Les infections respiratoires nécessitent l'isolement en chambre seule, et si possible à proximité d'une unité de soins intensifs. Certains médicaments, comme la ribavirine, sont toxiques et tératogènes sur le modèle animal [5]. Il a été néanmoins administré chez des femmes enceintes lors de l'épidémie de SRAS à Hong Kong. S'il n'y a pas été noté de complication fœtale chez les patientes le recevant en fin de grossesse, Jamieson s'interroge sur son implication dans le fort pourcentage de fausses couches spontanées [18]. Dans le cadre du SRAS, les traitements antirétroviraux récents du VIH (inhibiteurs de protéase et de fusion) ont été évalués, en l'absence d'alternative thérapeutique et par similitude entre certaines protéines de SARS-CoV et du VIH. Actuellement aucun traitement du VIH n'a fait la preuve de son efficacité sur le SARS-CoV, mais quelques résultats précliniques semblent encourageants pour le lopinavir/ritonavir et l'enfuvirtide au stade précoce de la maladie [6]. Ces traitements font l'objet d'études *in vitro* et *ex vivo* placentaires et les observations cliniques n'ont pas mis en évidence de malformations fœtales

[19]. L'oseltamivir (Tamiflu®) est actuellement le médicament le plus évoqué dans le traitement de la grippe aviaire [20]. Il est classé dans la catégorie C par la FDA, les études chez l'animal, avec toutes les insuffisances qu'elles comportent, ayant montré pour des concentrations très supérieures à celles employées chez l'homme de légères anomalies osseuses [21].

Quelle que soit l'infection, toutes les observations relèvent la difficulté de définir les indications, maternelles voire fœtales, d'arrêter la grossesse par césarienne ou déclenchement artificiel du travail.

Il n'existe pas de données détaillées sur la surveillance fœtale et le diagnostic de transmission *in utero*. Lenglet et ses collaborateurs évoquent une transmission en *perpartum* juste avant la naissance devant un plus grand nombre de césariennes pour souffrance fœtale aiguë et une recherche placentaire positive du virus Chikungunya. Touret rapporte trois cas de fausses couches spontanées sans pouvoir affirmer la responsabilité de ce virus [22]. Le diagnostic d'infection fœtale n'est le plus souvent fait qu'à la naissance et sur un faisceau d'arguments (prélèvements au sang du cordon, examen placentaire), en l'absence d'autre cause. L'atteinte virale cérébrale *in utero* est pourtant évoquée depuis une trentaine d'années et certains de ces germes émergents, comme le VNO et le Chikungunya, ont un tropisme particulier pour le système nerveux central [23]. Les moyens de surveillance mis en place, telles l'échographie ou l'IRM fœtale, ne sont pratiquement pas rapportés dans les différentes observations. Leur place et leur intervalle de réalisation dans le diagnostic prénatal restent donc à être déterminés.

4. Conclusion

L'émergence de nouvelles infections demandent tout particulièrement aux gynécologues-obstétriciens de s'informer régulièrement sur leurs risques potentiels materno-fœtaux, mais aussi sur les traitements et leurs conséquences sur le développement de l'enfant. C'est important, non seulement pour apporter un diagnostic et un traitement rapides aux cas avérés d'infection, mais aussi pour informer les patientes sur les risques et leur prévention [18,24,25]. Il paraît tout aussi indispensable de poursuivre l'évaluation la plus complète possible des médicaments envisagés contre ces germes au cours de la grossesse et de leur passage transplacentaire afin de s'assurer de leur innocuité chez l'enfant [26].

Références

- [1] Oxford JS, Lambkin R, Elliot A, Daniels R, Sefton A, Gill D. Scientific lessons from the first influenza pandemic of the 20th century. *Vaccine* 2006;24(44–46):6742–6.
- [2] Poland GA, Jacobson RM, Targonski PV. Avian and pandemic influenza: an overview. *Vaccine*; 2007.
- [3] Chan PK, Tang JW, Hui DS. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(2):193–204.

- [4] Owolabi T, Kwolek S. Managing obstetrical patients during severe acute respiratory syndrome outbreak. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(1):35–41.
- [5] Rezvani M, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006;21(1):113–5.
- [6] Yazdanpanah Y, Guery B. Les antirétroviraux ont-ils une place dans le traitement du syndrome respiratoire aigu sévère ? *Presse Med* 2006;35(1 Pt 2):105–7.
- [7] Cheng VC, Tang BS, Wu AK, Chu CM, Yuen KY. Medical treatment of viral pneumonia including SARS in immunocompetent adult. *J Infect* 2004;49(4):262–73.
- [8] Ng WF, To KF, Lam WW, Ng TK, Lee KC. The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1-a review. *Hum Pathol* 2006;37(4):381–90.
- [9] Ligon BL. Avian influenza virus H5N1: a review of its history and information regarding its potential to cause the next pandemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005;16(4):326–35.
- [10] Shu Y, Yu H, Li D. Lethal avian influenza A (H5N1) infection in a pregnant woman in Anhui Province, China. *N Engl J Med* 2006;354(13):1421–2.
- [11] Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(6):1705–12.
- [12] Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:1172–5.
- [13] Alpert SG, Ferguson J, Noel LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):733–5.
- [14] Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O'Leary DR, Campbell GL. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1167–73.
- [15] Ligon BL. Reemergence of an unusual disease: the chikungunya epidemic. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17(2):99–104.
- [16] Robillard PY, Boumahni B, Gerardin P, et al. Transmission verticale materno-fœtale du virus chikungunya. Dix cas observés sur l'Île de la Réunion chez 84 femmes enceintes. *Presse Med* 2006;35(5 Pt 1):785–8.
- [17] Lenglet Y, Barau G, Robillard PY, et al. Infection à Chikungunya chez la femme enceinte et risque de transmission materno-fœtale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006;35(6):578–83.
- [18] Jamieson DJ, Jernigan DB, Ellis JE, Treadwell TA. Emerging infections and pregnancy: West Nile virus, monkeypox, severe acute respiratory syndrome, and bioterrorism. *Clin Perinatol* 2005;32(3):765–76.
- [19] Gavard L, Gil S, Peytavin G, et al. Placental transfer of lopinavir/ritonavir in the ex vivo human cotyledon perfusion model. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):296–301.
- [20] Oxford J. Oseltamivir in the management of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(14):2493–500.
- [21] Brochure Tamiflu. NDA n° 021087 (approuvée par la FDA le 13 novembre 2006). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drug-satfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=TAMIFLU> 2006.
- [22] Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, et al. Transmission materno-fœtale précoce du virus Chikungunya. *Presse Med* 2006;35(11-C1):1656–8.
- [23] Chastel C, Bosshard S, Le Goff F, Quillien MC, Gilly R, Aymard M. Infection transplacentaire par le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Résultats d'une enquête sérologique rétrospective en France. *Nouv Presse Med* 1978;7(13):1089–92.
- [24] Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1532–6.
- [25] Jamieson DJ, Ellis JE, Jernigan DB, Treadwell TA. Emerging infectious disease outbreaks: old lessons and new challenges for obstetrician-gynecologists. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(6):1546–55.
- [26] Vahakangas K, Myllynen P. Experimental methods to study human transplacental exposure to genotoxic agents. *Mutat Res*; 2006.