



Comité d'organisation des
colloques sur le Contrôle
Épidémiologique des
Maladies Infectieuses



Société de Médecine
des voyages

ACTU

Transmission mère-enfant des arbovirus

Caroline Charlier, Thérèse Couderc, Marc Lecuit

Institut Pasteur, Inserm

Université Paris Descartes, Hôpital Necker-Enfants malades

Arboviroses chez l'homme

Fièvre - syndrome pseudo grippal

Éruption cutanée - dengue, chikungunya, ...

Arthralgies - alphavirus (Chikungunya, Ross river, O'Nyong Nyong)

Syndrome hémorragique - fièvre jaune, dengue, fièvre hémorragique Crimée-Congo

Encéphalite - encéphalite japonaise, encéphalite de St Louis, alphavirus (CHIKV, alphavirus du nouveau monde (VEE, WEE, EEE))

Arboviroses et transmission mère-enfant

Arbovirose = infection systémique avec fréquente dissémination au SNC

Transmission verticale des agents infectieux neurotrope (virus, bactéries, parasites)

Mécanismes communs de traversée des barrières placentaires et hémato-encéphaliques?

Transmission per partum / virémie maternelle

Classiquement

Transmission précoce: rare mais sévère (embryofoetopathies)

Transmission tardive : fréquente mais moins sévère

Flaviviruses

JEV, Encéphalite japonaise

DENV, Dengue

WNV, West Nile

Alphavirus

CHIKV, Chikungunya

Autres

Bunyaviruses

Encéphalite japonaise et grossesse

Epidémie en Inde (Uttar-Pradesh) en 1978 et 1980

9 femmes enceintes infectées

Infections T1/T2: 4 cas

4/4 pertes fœtales

Sur 1 fœtus étudié, virus dans tous les sites : placenta, foie, SNC

Infections T3: 5 cas

28, 30 et 40 SA

5/5 bonne évolution de la grossesse

JEV chez l'animal gestant

Japon 1947-1948: "épidémie" de prématurité élevage porcin (réservoir)

Taux d'attaque 60-70%

Mortalité foetale/néonatale +++

JEV identifié comme facteur causal

Encéphalite, isolement viral

Japon 1984-1985: épidémie Hokkaido, JEV isolé des produits d'avortements

JEV: infection expérimentale

Modèle porçin

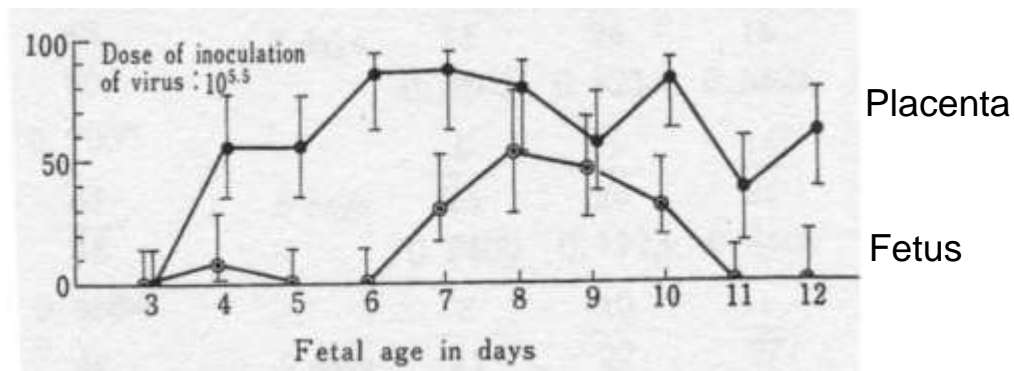
Mort foetale en cas d'infection précoce, atteinte du SNC, isolement du virus

Modèle murin

Infection 1^{ère} semaine de gestation: mortalité foetale 66%

Infection 3^{ième} semaine de gestation: mortalité foetale 13%

Isolement du virus: placenta et fœtus



Shimizu et al., J Exp Med, 1954

Mathur et al., Infect Immun, 1981

Fujisaki et al., Natl Inst Anim Health Q, 1981

Encéphalite japonaise et grossesse

Risque de pertes fœtales pendant première moitié de la grossesse +++

Dengue et grossesse

Etude en Guyane Française

53 femmes enceintes avec dengue confirmée IgM et/ou RTPCR entre 1992/2006

3/53 T1 15/53 T2 35/53 T3

MAP (41%)

Prématurité (20%)

MFIU (3.8%)

Hémorragie délivrance (9.3%)

Transmission, 3 cas (5.6%) à 37, 39, 40 SA

Nouveau-nés symptomatiques: fièvre, thrombopénie, splénomégalie

Dengue et grossesse

Revue de 13 cas de transmission mère-enfant

Mère

Début de la fièvre de J-9 à J+1

4 accouchements hémorragiques

2 hémorragies délivrance

2 pré-éclampsies

Nouveau-né

Début de la fièvre: 1-11 jours de vie

Thrombopénie constante

Pétéchies: 4/13; hémorragie digestive: 2/13

Détresse respiratoire et/ou hémodynamique: 8/13

Décès: 1/13 tableau hémorragique

Rash: 1/13

Epanchement pleural: 1/13

Dengue et grossesse

Effet malformatif lors d'infections maternelles précoces?

Controversé, non démontré

Non fermeture du tube neural

Notion de dengue chez les mères au premier trimestre 1/3 des cas

Biais +++

DENV chez animal gestant

Absence de modèle animal pertinent

Pas d'étude

Souris humanisées NOD/SCID?

Dengue et grossesse

Conséquences obstétricales

Pertes fœtales probablement accrues

Excès d'hémorragies (y compris si césarienne)

Conséquences néonatales

Transmission possible en fin de grossesse

Tableau fébrile thrombopénie, détresse respiratoire et/ou hémodynamique 50%

ADE (anticorps facilitant transmis): autre sujet...

West Nile et grossesse

77 femmes

33% T1 35% T2 31% T3

6 FCS /avortements

71 accouchements

Tableau maternel

68% fièvre isolée

23% tableau neurologique

West Nile et grossesse

3 enfants avec infection congénitale possible

1 enfant avec méningo-encéphalite WN à J10

Mère WN 6 j avant accouchement

Sang cordon IgM et RTPCR-

Bonne évolution à 1 an

1 enfant rash fébrile et coarctation aorte à la naissance

Fièvre maternelle per partum à WNV

IgM WNV positifs à M1

1 enfant encéphalite à WN meurt à 3 semaines de vie

Mère fébrile 3 semaines avant accouchement

West Nile et grossesse

Frequencies of Birth Abnormalities Among Live-Born Infants of 71 WNV-Infected Pregnant Women

Condition	Among 72 Live Births, % (95% CI)	General Population, %
Major birth defects		
All major defects ^a	10.6 (5.2–20.3)	5.5 ^d
Aortic coarctation	1.5 (0.3–8.1)	0.03
Cleft palate	1.5 (0.3–8.1)	0.04
Down syndrome	1.5 (0.3–8.1)	0.13
Li		

Au total, seuls 3 enfants avec infection congénitale possible...
Aucune confirmation biologique (IgM ou RT-PCR)

West Nile et grossesse

566 femmes enceintes / 549 enfants testés entre septembre 2003 et mai 2004

4% des sangs de cordon IgG + WNV à la naissance

0% IgM WN

Pas d'impact clinique néonatal de l'infection maternelle à WN

Guidelines américaines

Suivi clinique et échographique fœtal

Suivi des nouveau-nés

Répellents maternels

West Nile chez animal gestant

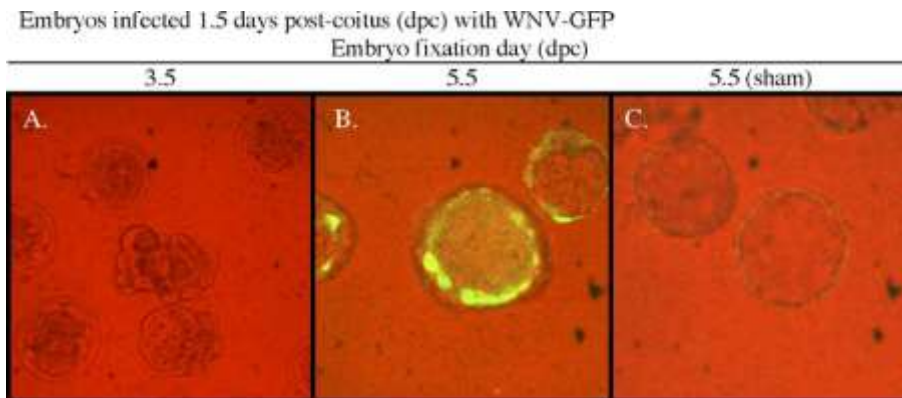
Jument infectée et brebis inoculée iv:

Avortements, MFIU, malformations de l'encéphale: porocéphalie et hydrocéphalie

Souris inoculées par voie sc:

Infection du placenta et du fœtus (permissivité du trophoctoderme)

Pertinence du modèle animal murin...?



West Nile chez animal gestant

- Efficacité préventive et thérapeutique de l'immunothérapie passive (souris)

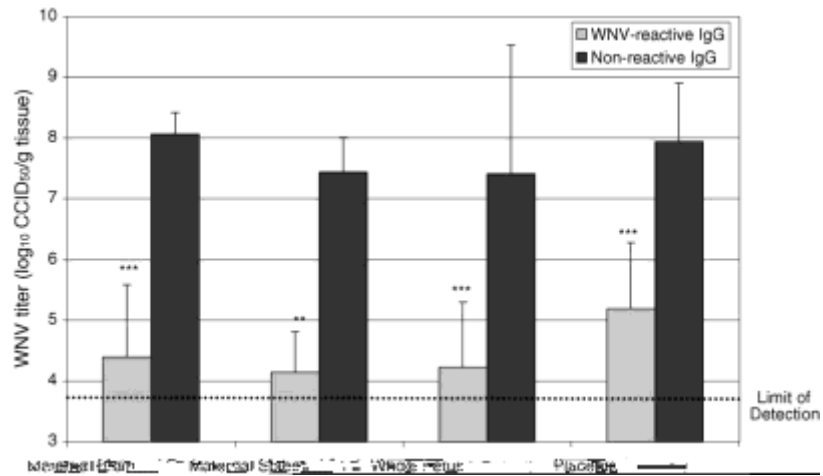


Fig. 1. West Nile virus titers of tissues from dams injected subcutaneously with WNV on 7.5 days post-coitus (dpc) and treated with human WNV-reactive Ig 8.5 and 9.5 dpc. Tissues were obtained 13.5 dpc (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$).

West Nile et grossesse

Infection congénitale possible mais très rare

Transmission en fin de grossesse serait possible en cas d'infection survenant dans le dernier mois de la grossesse ? avec le risque d'un tableau neurologique central sévère chez le nouveau-né

Virémie faible explique-t-elle faible transmission?

Place de la prévention par immunothérapie passive??

NB: Fièvre jaune = très faible risque (1 cas per partum décrit)

Chikungunya et grossesse

Épidémie à La Réunion, 1/3 population infectée

Étude prospective de 22 mois (Centre hospitalier Sud Réunion)

7504 femmes et leurs 7629 nouveau-nés

678 infections maternelle antepartum (>J-7): **aucune TME**

22 infections maternelle prepartum (J-7/J-3): **aucune TME**

39 infections maternelle intrapartum (J-2/J+2)

19/39 infections néonatales

Taux de transmission de 48,7%

Chikungunya et grossesse

Clinique infection néonatale: sur 19 enfants

Asymptomatique à la naissance

Début des symptômes: J4 (3-7)

Fièvre, prostration: 100%

Œdème des extrémités: 100%

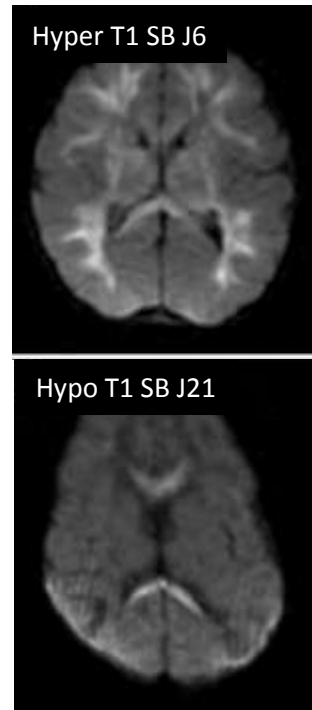
Thrombopénie: 89%

Formes sévères (50%)

Encéphalopathie (léthargie et convulsions) 9/10

Séquelles lourdes 4/9

Hémorragies 1/10



Chikungunya et grossesse

Fausse couches précoces, MFIU

3 Infections maternelles à 12, 15 et 19 SA

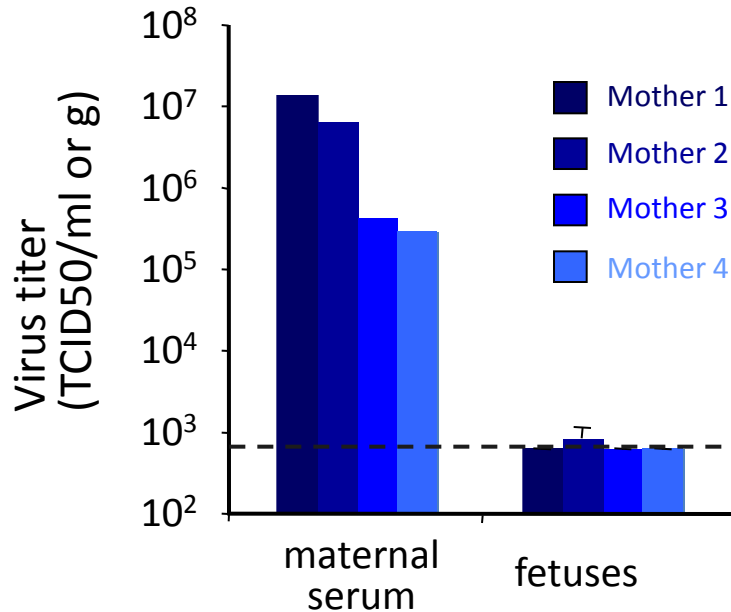
Pertes des foetus 3-4 semaines + tard

Infection systémique du foetus (articulation, cerveau, peau)

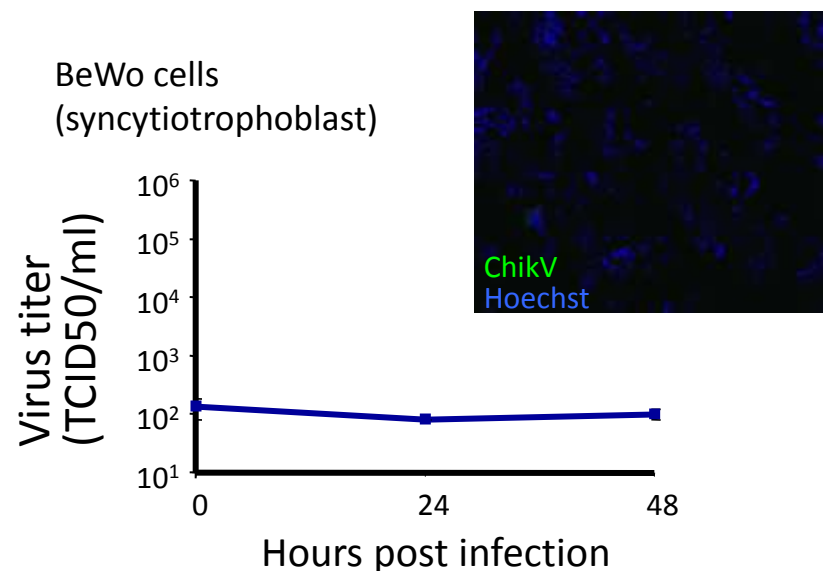
Chikungunya et animal gestant

- Modèle murin d'infection à CHIKV
- Tropisme cellulaire et tissulaire semblant similaire à l'homme
- Souris IFNAR^{-/-} gestantes: pas de transmission *in utero*
- Aucune infection placentaire détectable chez l'homme et l'animal

Materno-fetal transmission assay in IFNAR^{-/-} mice



Susceptibility of human syncytiotrophoblast to CHIKV infection



Chikungunya et grossesse

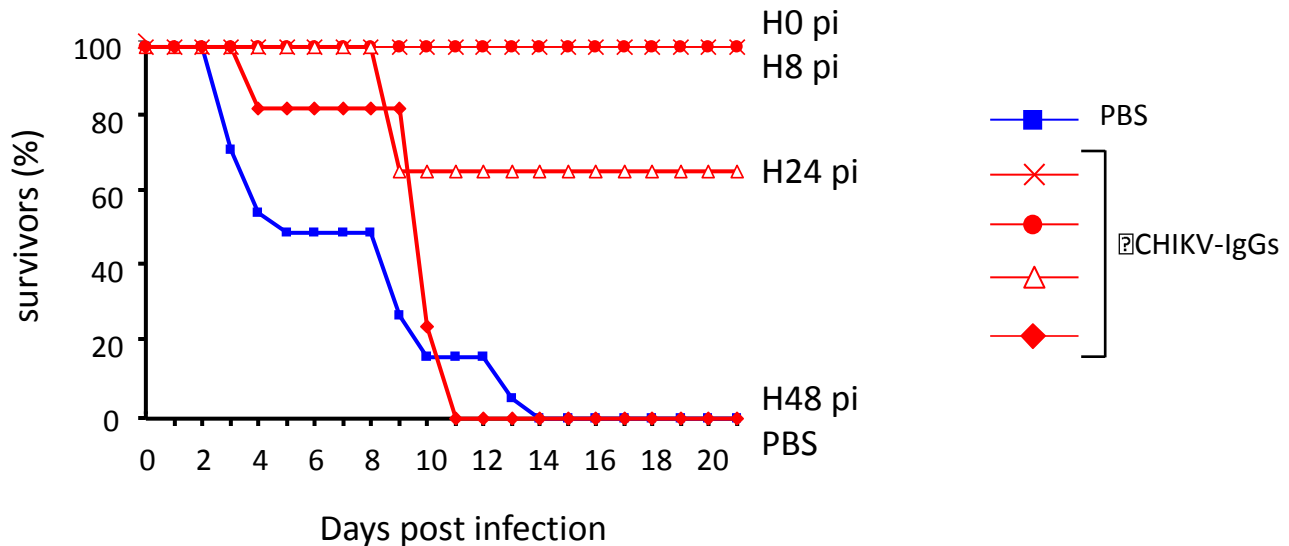
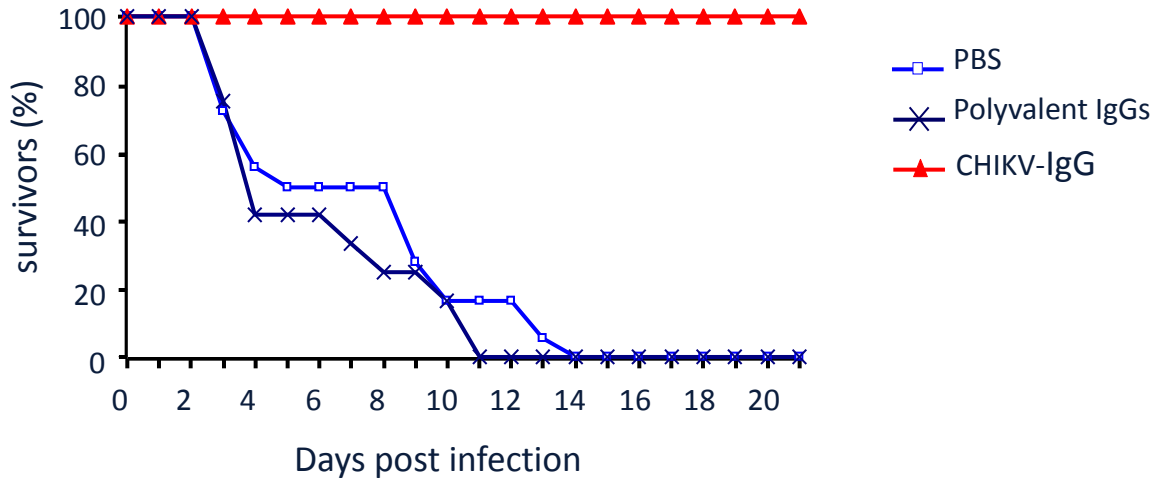
Début de grossesse: risque de perte fœtale possible mais non quantifié, semble faible

Virémie maternelle perpartum: 50% transmission mère-enfant

Tableau néonatal sévère dans 50% des cas en particulier neurologique avec séquelles +++

Approche préventive et thérapeutique ?

WT neonates
10⁶ PFU CHIKV



Autres alphavirus...

Ross River Virus

- Transmission transplacentaire 11 / 368 enfants exposés
- Morbidité semble nulle...?
- Données insuffisantes, notamment sur infections perpartum
- Probablement comme CHIKV...
- Cependant mortalité fœtale chez souris infectées...

ARBOVIRUS

*Mean post-partum whole body weights of mice
Ross River (RR), Getah (GET), or Murra*

Virus	No. days pregnant when infected	No. of litters studied
Control	—	22
RR	5	26
	10	25
GET	5	11
	10	12
MVE	5	6
	10	8

* Values differ significantly from controls ($P < 0.01$).
† ND, not done.

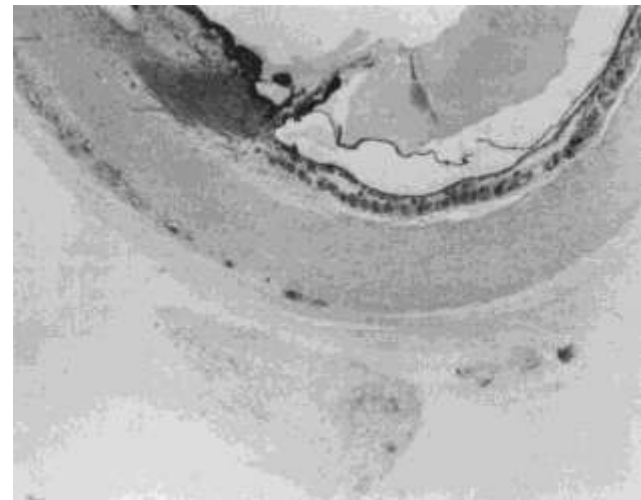
Placentas infected,
Dead fetuses on days 5 to 7 pi
All dead fetuses infected

required for fetal infection to occur. C
of fetal infection rates and post-partum
makes it clear that some mice infecte
survive to grow to adults. This is surp

Autres alphavirus...

Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV)

- Épidémie au Venezuela en 1962
- 6762 cas
- Avortements and FCS fréquents
- En cas d'encéphalite maternelle au premier trimestre encephalitis
- Accouchement prématuré
- Foetopathie: microcéphalie, microphthalmie, anomalies osseuses, etc...



Autres alphavirus...

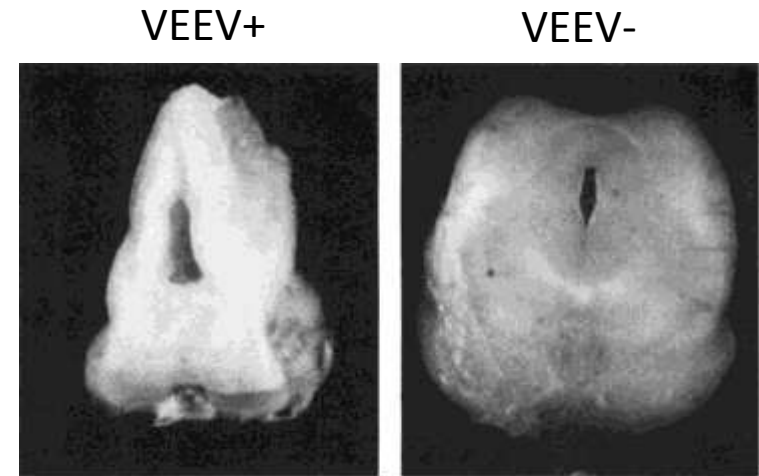
Infection expérimentale VEEV chez le singe rhesus

- Microcephalie, hydrocephalie, cataracte 100%
- Replication virale systémique et SNC
- Vaccin vivant atténué tératogène...

summarized in table 5. The data for cerebral malformations were based upon post mortem examination of the brains of all animals in both the infected and control groups. Ocular malformations were documented on ophthalmological examination of the seven infected animals which lived for more than one day.

Brain

~~At necropsy all of the infected animals had~~
~~not microcephaly and hydrocephaly and the~~



mal fetus of identical gestational age (right). The severe periaqueductal and midbrain encephalitis has resulted in distortion and shrinkage of the infected tissue. The rostral portion of the aqueduct of Sylvius is dilated and leads to a blind pouch with complete occlusion just rostral to the fourth ventricle. Adjacent to the aqueduct the shrunken tissue has a whitish, granular appearance as a result of dystrophic calcification and gliosis.

Togavirus = Alphavirus + Rubivirus

Genus/members	Virus name abbreviation	Usual hosts(s)	Transmission	Disease	World distribution
Alphavirus					
Sindbis	SINV	Mammals ^a , birds	Mosquito-borne	Arthralgia, rash, fever	Old World
Semliki Forest	SFV	Mammals ^a	Mosquito-borne	Arthralgia, fever	Africa
Ross River, Barmah Forest	RRV, BFV	Mammals ^a	Mosquito-borne	Polyarthritis, fever, rash	Australasia
Ft. Morgan, Buggy Creek	FMV, —	Birds	Vectored by swallow bug	?	North America
Chikungunya, O'Nyong-nyong	CHIKV, ONNV	Humans	Mosquito-borne	Arthralgia, fever	Africa, Asia
Mayaro	MAYV	Mammals ^a	Mosquito-borne	Arthralgia, fever	South America
Eastern, Western, Venezuelan equine encephalitis	EEEV, WEEV, VEEV	Horses, birds, humans	Mosquito-borne	Encephalitis	Americas
Rubivirus					
Dubouly	DUBV	Humans	Respiratory	Rubella, congenital abnormalities	Europe

Embryofœtopathie des alphavirus du nouveau monde peu différente de celle observée au cours de la rubéole congénitale

Bunyavirus et grossesse

Fièvre hémorragique à Crimée Congo

- Tableaux cliniques évocateurs de transmission materno-foetale décrits
- Irak, Mauritanie, Bulgarie, Turquie
- Risque très élevé de perte foetale ou de décès néonatal dans un tableau hémorragique
- Intérêt de la ribavirine en traitement maternel passé l'embryogénèse? (discuté dans 1 observation)

Bunyavirus chez l'animal

Virus La Crosse (LAC)



A 60-day gestation ovine fetus inoculated in utero with LaCrosse virus
Fetal tissues are edematous, anasarca, and the limbs are fixed in contracture (arthrogryposis)

Virus de Schmallenberg virus (SBV)

A priori non transmissible à l'homme, mais tératogène chez l'animal

structure, was seen in 15 (50.0%) fetuses (Figures 1 and 2). Arthrogryposis (usually affecting several limbs) was observed along with hydrocephalus in 11 (47.8%) cases. Hydrocephalus (Figure 3) was not seen without arthrogryposis. Severe edema of live and dead fetuses, anasarca (Figure 2), was seen in three fetuses. Oligohydramnios (Figure 1) was found to be only 10^2 TCID₅₀. These two ewes were inoculated with an inoculum thawed in the morning and stored at 4°C but used in the afternoon. When titered, the

mean among offspring from the control group (five of 25). The litter size of infected and control animals was not sta-

Bunyavirus émergents...?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Fever with Thrombocytopenia Associated with a Novel Bunyavirus in China

N ENGL J MED 364:16 NEJM.ORG APRIL 21, 2011

Conclusions

- **Transmission mère-enfant:** risque pour la plupart des arbovirus
- Impact **virémie maternelle** pour transmission **per partum**
- **Tropisme placentaire et transmission active**
 - JEV
 - Alphavirus du nouveau monde
 - Bunyaviridae
- **Gravité** : atteintes neurologiques et tératogénicité éventuelles
- **Prévention** possible par immunothérapie comme pour autres virus (HBV, etc...)
- **Impact de Santé publique** en cas d'épidémie dans un pays où la morbi-mortalité néonatale est faible



Comité d'organisation des
colloques sur le Contrôle
Épidémiologique des
Maladies Infectieuses



Société de Médecine
des voyages

ACTU

Remerciements

Caroline Charlier, Thérèse Couderc

Service des maladies infectieuses et tropicales, Olivier Lortholary
Hôpital Necker-enfants malades

Groupe Microorganismes et barrières de l'hôte
Institut Pasteur, Inserm

marc.lecuit@pasteur.fr