



# Fœtopathies infectieuses

François Kieffer, Mohamed Lachtar

DANS **CONTRASTE** 2017/2 N° 46 , PAGES 103 À 124  
ÉDITIONS **ÉRÈS**

ISSN 1254-7689

ISBN 9782749256481

DOI 10.3917/cont.046.0103

Date de mise en ligne : 27/11/2017

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://shs.cairn.info/revue-contraste-2017-2-page-103?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...  
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



**Distribution électronique Cairn.info pour érès.**

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur  [Cairn.info/copyright](http:// Cairn.info/copyright).

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

# Fœtopathies infectieuses

François Kieffer et Mohamed Lachtar

## Résumé

Parmi les infections congénitales, le cytomégalovirus (CMV) a l'incidence la plus élevée en France mais ne fait pas l'objet d'un dépistage systématique en raison des difficultés diagnostiques, des récurrences et de l'absence de traitement prénatal validé. Sa prise en charge postnatale a beaucoup changé ces dernières années avec l'introduction du valgancyclovir qui permet un traitement oral de 6 semaines à 6 mois. L'incidence de la toxoplasmose congénitale décroît depuis plusieurs décennies et est environ dix fois moindre que celle du CMV. Sa prise en charge pré et postnatale a permis d'en atténuer fortement la gravité avec un bon pronostic neurosensoriel à long terme. Le lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV) et le Zika virus, dont les vecteurs sont respectivement les rongeurs et les moustiques *Aedes*, sont responsables d'atteintes cérébrales sévères avec calcifications diffuses, hydrocéphalie et atrophie cérébrale et n'ont pas de traitement antiviral connu.

## Mots-clés

Infections congénitales, cytomégalovirus, *Toxoplasma*, LCMV, Zika virus.

---

*François Kieffer, pédiatre, praticien hospitalier, service de néonatalogie, hôpital Trousseau AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris ; francois.kieffer@aphp.fr*  
*Mohamed Lachtar, pédiatre, praticien hospitalier, service de néonatalogie, hôpital Trousseau AP-HP, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris.*

Les infections congénitales sont diagnostiquées et prises en charge depuis plusieurs décennies. À côté des avancées majeures dans leur diagnostic biologique et leur traitement qui rendent rapidement évolutives ces pathologies, ont émergé ces dernières années d'autres agents pathogènes jusqu'ici confidentiels dans leur diffusion, comme le LCMV ou le Zika virus. Cet article portera sur quatre agents infectieux : le cytomégalovirus et la toxoplasmose en raison de leur incidence, le LCMV et le Zika virus en raison de leur caractère émergent<sup>1</sup>.

## Foetopathies à cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est un herpès virus hautement spécifique de l'espèce humaine. Il s'agit d'un virus à ADN entouré d'une capsidie et d'une enveloppe de taille variable composée de glycoprotéines. Son tropisme cellulaire large, puisqu'il peut infecter des cellules épithéliales, endothéliales, musculaires lisses, des fibroblastes et des cellules de la lignée macrophagique/monocytaire, est responsable d'une infection ubiquitaire des tissus.

La séroprévalence augmente avec l'âge ; elle est plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés et parmi les niveaux socio-économiques défavorisés. Les primo-infections chez les enfants ou les adultes immunocompétents sont le plus souvent inapparentes ou aspécifiques mais l'excrétion virale persiste plusieurs mois dans les muqueuses (larmes, salive, urines, sécrétions vaginales, sperme...). Le CMV est communément excrété dans le lait avec un pic entre deux semaines et deux mois après l'accouchement. Lors d'une infection congénitale, l'excrétion se poursuit deux à six ans selon les tissus, à l'origine d'une transmission horizontale entre enfants en cas de garde collective. La prévalence de l'excrétion du CMV d'enfants gardés en crèche a pu être mesurée entre 24 et 72 % selon les

---

1. En ce qui concerne la varicelle et la rubéole, leur incidence est faible ; ces virus ne seront pas traités dans cet ouvrage mais pour une mise au point récente, voir Remington et Klein (2016).

études. Les parents de jeunes enfants peuvent à leur tour s'infecter : le facteur de risque majeur d'infection à CMV pendant la grossesse est le contact avec les enfants en âge préscolaire et gardés en collectivité. Des mesures simples d'hygiène (lavage des mains après contact avec les larmes, les sécrétions nasales ou les urines de son enfant, pas de partage des ustensiles de cuisine) suffisent à diviser par quatre le risque d'infection à CMV pendant la grossesse (Adler et coll., 2004). Enfin, la particularité des infections à CMV est qu'une primo-infection ancienne ne protège pas d'une réinfection par une autre souche, ou d'une réactivation du virus (« récurrence »).

Après une primo-infection maternelle en cours de grossesse, la transmission au fœtus est de 30 à 40 % (30 % au premier trimestre, 34 % au deuxième et 40 % au troisième) mais aussi de 20 % en période péri-conceptionnelle et de 10 % lorsque la primo-infection maternelle a eu lieu entre trois semaines et deux mois avant la conception (Picone et coll., 2013). En cas d'infection congénitale, 10 % des enfants ont une forme symptomatique (survenant essentiellement après une infection du premier trimestre), 80 % sont asymptomatiques à la naissance et le resteront à long terme et 10 % sont asymptomatiques à la naissance mais auront des séquelles neurosensorielles.

Lors des récurrences, la transmission est estimée entre 1 et 3 % (Kenneson et Cannon, 2007) avec la même fréquence d'enfants symptomatiques et le même degré de sévérité qu'en cas de primo-infection (Townsend et coll., 2013). Au total, l'incidence des infections congénitales à CMV en France est estimée à 2,5 ‰, soit 2 000 naissances vivantes, dont 50 % à 75 % correspondraient à des primo-infections maternelles et 25 % à 50 % à des récurrences.

### *Clinique*

Parmi les infections congénitales symptomatiques, les formes généralisées sont peu nombreuses et réalisent une symptomatologie de fœtopathie évolutive (hépato-splénomégalie, ictère à bilirubine conjuguée, purpura thrombopénique, pneumopathie, chorioretinite,

cataracte, microphthalmie, surdité) avec un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sévère sans élément en faveur d'une origine vasculaire. L'atteinte cérébrale peut associer une microcéphalie, des calcifications diffuses, une hyperéchogénicité des vaisseaux lenticulaires, des anomalies de la gyration, une dilatation ventriculaire, des kystes sous-épendymaires. Les formes dissociées avec RCIU isolé, prématurité ou thrombopénie inexpliquées, pneumopathie interstitielle... sont beaucoup plus fréquentes.

### *Diagnostic*

*Infection maternelle* : aucun pays n'a organisé de dépistage sérologique de masse, les critères OMS n'étant pas remplis pour le faire. Néanmoins, la réalisation de sérologies systématiques dans les populations à risque (contact avec des enfants d'âge préscolaire) est souhaitable, en association avec une information sur les conseils d'hygiène vus plus haut. Le diagnostic de l'infection maternelle repose sur les sérologies dont l'interprétation est aisée devant une séroconversion (sérologie initiale négative, synthèse d'immunoglobulines de type G et M [IgG et d'IgM] sur un nouveau prélèvement) mais peut être complexe en raison de la persistance de la synthèse d'IgM jusqu'à un an après une primo-infection et de la possibilité de récurrences.

*Infection fœtale* : le diagnostic peut être consécutif à celui d'une primo-infection maternelle. Il est effectué par amniocentèse avec polymérase chain reaction (PCR) en temps réel réalisée après 21 semaines d'aménorrhée (SA), au moins six semaines après l'infection maternelle et après vérification de l'absence de virémie maternelle persistante. Dans ces conditions, la sensibilité et la spécificité de la PCR sont proches de 100 %. Le plus souvent l'infection est recherchée devant des signes d'appel échographiques correspondant aux formes symptomatiques (RCIU sévère, précoce, avec microcéphalie, calcifications des vaisseaux lenticulaires, dilatation ventriculaire, hyperéchogénicité des anses intestinales, ascite...). La réalisation d'une IRM fœtale permet de préciser l'atteinte cérébrale (substance blanche, gyration).

*Diagnostic postnatal* : la technique de référence est la détection d'ADN viral par PCR sur des urines prélevées dans les deux premières semaines de vie. Sensibilité et spécificité sont de 100 % et un seul prélèvement d'urine suffit à affirmer ou à infirmer le diagnostic. Un prélèvement positif effectué plus de deux semaines après la naissance peut correspondre à une infection postnatale. Dans ce cas, il est possible de demander une PCR sur la carte de Guthrie de l'enfant. Le dépistage par PCR sur la salive pour remplacer le prélèvement d'urines parfois difficile est fiable en ce qui concerne la sensibilité (absence de faux négatifs) mais il existe environ 10 % de faux positifs qui imposent un prélèvement d'urines devant un résultat positif avant d'affirmer que l'enfant a une infection congénitale.

Les nouveau-nés infectés doivent avoir une échographie transfontanelle (ETF), complétée ou non par une IRM en fonction des résultats de l'ETF, des potentiels évoqués auditifs (PEA), un fond d'œil et un bilan biologique (NFS, plaquettes, bilan hépatique, charge virale dans le sang).

### *Pronostic*

La gravité des lésions des formes symptomatiques peut entraîner une mort fœtale in utero ou un décès en période néonatale pour 5 % d'entre les enfants atteints. Sinon, ils ont des anomalies du tonus, des convulsions évoluant vers une épilepsie (40 %) avec une infirmité motrice cérébrale, des difficultés d'apprentissage, des troubles du comportement avec une atteinte sensorielle dans plus de la moitié des cas (surdité, cécité). Les infections congénitales asymptomatiques (le RCIU et les kystes sous-épendymaires isolés ne font pas « classer » les enfants en symptomatiques) ont un pronostic neurologique à long terme normal pour la presque totalité (95-98 %) des enfants. Cinq à quinze pour cent vont développer une surdité de perception secondaire à une atteinte cochléaire. Elle peut être unilatérale légère à bilatérale plus ou moins profonde, être présente dès la naissance ou survenir jusqu'à l'âge de 5 à 7 ans, imposant un suivi audiolinguistique jusqu'à cet âge. La mesure de la virémie à la naissance par PCR quantitative a

été rapportée comme facteur pronostique des infections asymptomatiques, même si les méthodes de mesure et les seuils ne sont pas les mêmes selon les études : une charge virale < 1 000 copies /ml s'accompagne d'un risque faible de surdité, alors qu'une charge élevée (> 5 000 à 10 000 copies/ml selon les études) est un critère péjoratif avec un risque de surdité pouvant dépasser 50 % (Forner et coll., 2015).

### *Traitement*

Le traitement préventif a déjà été exposé dans la partie diagnostic. Le traitement curatif par immunoglobulines chez la femme enceinte n'a pas d'intérêt (Revello et coll., 2014) et les antiviraux en sont encore aux études de phase II (Leruez-Ville et coll., 2016).

Chez le nouveau-né, le gancyclovir (Cymevan®), disponible par voie intraveineuse et sa forme orale, le Rovalcyte® (valgancyclovir) permettent la disparition de la virurie et de la virémie pendant le traitement. Ces molécules n'éliminent pas le virus de l'organisme et la charge virale réapparaît/réaugmente après l'arrêt du traitement. Les essais randomisés ont montré que les enfants symptomatiques avaient néanmoins un meilleur pronostic neurologique et une incidence de surdité moindre que dans le groupe placebo avec six semaines de traitement (Oliver et coll., 2009). La prolongation du traitement à 6 mois améliore un peu le pronostic neurologique et auditif à 12-24 mois des formes symptomatiques sévères par rapport aux enfants traités pendant six semaines (Kimberlin et coll., 2015). Les indications retenues actuellement sont les atteintes organiques menaçant le pronostic vital ou sensoriel (pneumopathie, hépatite, rétinite). Les indications dans les formes asymptomatiques sont beaucoup plus discutables puisque 80 à 90 % des enfants resteront asymptomatiques à long terme et que ces molécules ont une toxicité potentielle non négligeable (hépatique, hématologique, génotoxicité). Le traitement des formes asymptomatiques avec une charge virale élevée est à discuter avec les parents en raison du risque accru de surdité. Des essais de phase I de vaccins sont en cours.

## La toxoplasmose congénitale

Elle résulte le plus souvent d'une transmission verticale de la mère au fœtus après une primo-infection maternelle en cours de grossesse. *Toxoplasma gondii* est un parasite unicellulaire qui a trois formes évolutives :

Les tachyzoïtes correspondent à la forme activement répliquative intracellulaire aboutissant à la mort de la cellule hôte avec une invasion rapide des cellules voisines.

Les kystes sont l'aboutissement d'une série de multiplications asexuées de tachyzoïtes. Chacun peut contenir jusqu'à un millier de bradyzoïtes morphologiquement identiques mais fonctionnellement différents (état quiescent) des tachyzoïtes. Les kystes persistent principalement dans les neurones, les astrocytes, les cellules rétiniennes et musculaires. Les bradyzoïtes restent vivants pendant des années et peuvent se retransformer en tachyzoïtes, expliquant les manifestations tardives des toxoplasmoses congénitales. Les kystes sont résistants à l'acide chlorhydrique gastrique rendant possible la contamination à partir de viande peu cuite.

Les oocystes sont issus d'une multiplication sexuée qui n'intervient que dans l'épithélium intestinal de félinés comme les chats (hôtes définitifs). L'excrétion des oocystes dans les fèces d'un chat a lieu trois à dix jours après sa primo-infection et dure deux à trois semaines. Les oocystes peuvent rester infectants pendant plusieurs années dans le sol et sont à l'origine de contamination humaine par ingestion de légumes souillés.

### *Épidémiologie*

Les toxoplasmoses congénitales surviennent de façon quasi exclusive après une primo-infection maternelle pendant la grossesse avec une transmission hématogène transplacentaire. Des transmissions verticales secondaires à des réactivations sont observées chez des femmes enceintes sévèrement immunodéprimées, infectées par le virus HIV même si le risque est faible (Lago et coll., 2009).

La prévalence d'une immunisation vis-à-vis de la toxoplasmose chez les femmes venant d'accoucher diminue régulièrement en France (de plus de 80 % dans les années 1960 à 36,7 % en 2010), comme dans tous les pays occidentaux. Elle est due à une exposition moindre des chats (alimentation par croquettes ou par conserves), mais aussi humaine avec une part croissante de viande issue d'animaux d'élevage industriel (comme le porc) et de viande congelée. Enfin, les cultures maraîchères actuelles (sous serre, sur film plastique) limitent les contacts avec les oocystes. Les nouveaux cas de toxoplasmose congénitale sont de 250 à 300 par an en France, soit 0,3 à 0,35 pour 1 000 naissances vivantes.

### *Prévention de l'infection*

La prévention primaire consiste chez les femmes enceintes non immunisées à ne manger de la viande que bien cuite ou ayant été congelée, à éviter les contacts avec la terre et les chats et à laver soigneusement les légumes. La symptomatologie clinique d'une infection maternelle étant peu fréquente et peu spécifique, un dépistage des femmes séronégatives en début de grossesse et leur suivi sérologique mensuel jusqu'à l'accouchement sont en place en France depuis 1978.

Après une primo-infection maternelle, le risque de contamination fœtale est d'autant plus élevé que le terme est avancé. À l'inverse, le risque que l'infection fœtale soit symptomatique décroît avec le terme (tableau I en Annexe). Les infections acquises pendant le premier trimestre peuvent être à l'origine d'une fœtopathie sévère disséminée avec hydrocéphalie, calcifications cérébrales, abcès cérébraux, ascite... pouvant évoluer vers une mort fœtale in utero. Les infections du troisième trimestre sont le plus souvent asymptomatiques à la naissance.

### *Diagnostic prénatal*

*Diagnostic de l'infection maternelle* : le diagnostic de primo-infection maternelle est facile devant une séroconversion (synthèse d'IgG et d'IgM avec une sérologie antérieure négative). Une détection

isolée d'IgM nécessite un contrôle deux à trois semaines plus tard, puisqu'elle peut correspondre à une primo-infection débutante comme à un faux positif. Seule la synthèse d'IgG permet d'affirmer une séroconversion. Le diagnostic est plus difficile lorsque la première sérologie montre à la fois des IgG et des IgM, ce qui peut correspondre à une infection récente, comme à la persistance tardive d'IgM jusqu'à plus d'un an après une primo-infection. Ce sont la cinétique des IgG sur deux prélèvements successifs et les techniques d'avidité des IgG qui permettent d'estimer la date de l'infection maternelle : des titres d'IgG stables permettent d'affirmer que la séroconversion date de plus de deux mois avant le premier sérum et une avidité élevée qu'elle date de plus de quatre mois.

## Diagnostic de l'infection fœtale

*Diagnostic biologique* : il est effectué par une amniocentèse, à partir de 18 semaines d'aménorrhée (SA) et au moins quatre semaines après la date présumée de l'infection maternelle. La recherche d'ADN du parasite est effectuée par PCR en temps réel. Cette technique a actuellement une spécificité de 100 % permettant d'affirmer l'infection de l'enfant et une sensibilité de 93 %.

*Diagnostic échographique* : dans deux tiers des cas, la surveillance échographique mensuelle est normale (formes asymptomatiques). Les formes symptomatiques s'observent surtout dans les infections de la première moitié de la grossesse. Les signes échographiques les plus caractéristiques sont cérébraux : lésions hyperéchogènes intra-parenchymateuses ou périventriculaires de quelques millimètres de diamètre. Lorsqu'elles sont isolées, ces lésions, même multiples, peuvent s'associer à un développement neurologique normal (Dhombres et coll., 2016). Les dilatations ventriculaires, habituellement symétriques et de progression rapide, s'associent à un mauvais pronostic neurologique à long terme. Les autres signes échographiques sont moins spécifiques : intestin hyperéchogène, hépatomégalie, ascite, épanchement pleural, augmentation de l'épaisseur du placenta. L'IRM fœtale a une excellente corrélation avec les échographies rendant son apport faible.

## Traitement prénatal

Devant une séroconversion maternelle, un traitement par spiramycine 9 millions d'unités/j en trois prises est débuté pour réduire le risque de transmission materno-fœtale. Il est justifié par le délai variable entre la parasitémie maternelle et l'infection fœtale mais ne peut donc prévenir toutes les infections fœtales. De plus la spiramycine n'est que parasitostatique sur les tachyzoïtes. La diminution du risque de transmission du parasite par la spiramycine n'a pas été étayée par des études à la méthodologie rigoureuse et son intérêt est débattu (Mandelbrot, 2012).

Lorsque la PCR sur le liquide amniotique est négative, le traitement par spiramycine jusqu'à l'accouchement est maintenu par la possibilité d'un passage transplacentaire retardé.

Devant une PCR sur le liquide amniotique positive, la spiramycine est remplacée par une association d'un sulfamide (sulfadiazine ou sulfadoxine) et de pyriméthamine jusqu'à l'accouchement. Ces molécules sont parasitocides sur les tachyzoïtes, réduisant le risque d'infection sévère. Elles nécessitent une surveillance hématologique régulière et un apport en acide folinique. Les infections fœtales consécutives à une primo-infection maternelle du premier trimestre nécessitent une surveillance échographique renforcée (une à deux fois par mois), près de la moitié d'entre elles évoluant vers des lésions échographiques cérébrales sévères, justifiant une interruption médicale de la grossesse. En revanche, le pronostic des infections fœtales acquises au premier trimestre et avec des échographies anténatales normales est bon, puisqu'à long terme près de 80 % restent asymptomatiques (Berrebi et coll., 2007).

## *Diagnostic postnatal*

L'examen clinique est le plus souvent normal, 80 à 90 % des enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale étant asymptomatiques à la naissance (Dunn et coll., 1999). Les signes cliniques peuvent être des signes non spécifiques de fœtopathie généralisée évolutive

(hépatomégalie, splénomégalie, ictère, rash cutané, myocardite, détresse respiratoire, purpura thrombopénique, anémie...) ou séquel- laire (microcéphalie, hydrocéphalie, convulsions...) (McAuley et coll., 1994).

L'examen ophtalmologique recherche une/des lésion(s) de chorio- rétinite focale, arrondie, dont le diamètre est mesuré en référence à celui de la papille optique ; les petites lésions mesurent  $\frac{1}{2}$  diamètre papillaire, les plus grandes 5 à 6. Les chorioretinites sont responsables d'une amputation du champ visuel, dont le retentissement fonctionnel est faible ou nul lorsqu'elles sont périphériques. Celles qui atteignent la macula vont provoquer une diminution de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité par développement d'une amblyopie. Enfin, les lésions situées entre macula et papille entraînent des amputations larges du champ visuel par destruction des fibres nerveuses allant de la macula au nerf optique. À la naissance 3 à 5 % des enfants qui ont une toxoplasmose congénitale ont une ou plusieurs chorioretinites (Kieffer et coll., 2008).

L'imagerie cérébrale néonatale repose sur l'échographie transfonta- nellaire (ETF). Elle recherche des calcifications cérébrales nodulaires de quelques millimètres de diamètre siégeant en plein parenchyme cérébral et une hydrocéphalie. L'IRM cérébrale apporte peu de rensei- gnements supplémentaires.

## Diagnostic biologique

L'examen du placenta par inoculation à la souris ou par PCR apporte peu en routine et n'est plus effectué de façon systématique.

Sérologie : seules les IgG maternelles traversant le placenta, la mise en évidence d'IgM et/ou d'IgA chez le nouveau-né signe une synthèse par le nouveau-né, preuve d'une infection congénitale. La sensibi- lité de la sérologie à la naissance dépend de la technique utilisée et augmente avec le terme de l'infection (40-50 % au premier trimestre, 70-80 % au troisième). Sa spécificité est de 100 % si le prélèvement a été effectué sur sang périphérique et non au cordon (la présence

d'IgM et/ou d'IgA dans ce dernier peut être due à un passage de sang maternel). Des techniques analytiques comparatives très sensibles (> 80 %) (Western Blot) des IgG et des IgM sont utilisées pour différencier les anticorps maternels transmis de ceux synthétisés par le nouveau-né.

La ponction lombaire est un examen classique en cas de suspicion de toxoplasmose congénitale mais n'a pas de valeur diagnostique ni pronostique.

Au terme des examens ante et néonataux, deux situations sont possibles :

– *Infection congénitale non prouvée à la naissance :*

Le diagnostic anténatal est négatif, l'examen clinique, l'imagerie cérébrale, l'examen ophtalmologique sont normaux et il n'y a pas d'argument sérologique en faveur d'une infection congénitale. L'abstention thérapeutique est la règle avec une nouvelle sérologie à un mois puis tous les deux mois jusqu'à l'annulation des IgG spécifiques qui doit survenir avant l'âge de 1 an. Le diagnostic de toxoplasmose congénitale peut alors être récusé.

– *Infection congénitale prouvée :*

Le devenir neurologique à long terme des enfants non traités a été étudié dans plusieurs séries anciennes. La plus récente a été publiée en 1980 par Wilson et coll. (1980) chez des enfants qui étaient asymptomatiques à la naissance : avec un recul de huit à dix ans, 12,5 % ont un retard psychomoteur important et le QI moyen est de 85,3.

Chez les enfants traités, les signes systémiques d'infection active régressent en quelques semaines de traitement (McAuley et coll., 1994). Le devenir à long terme a été apprécié par plusieurs études prospectives de cohortes d'enfants aux États-Unis et en Europe. Ces études ont inclus des enfants avec un diagnostic de toxoplasmose congénitale reposant sur une stratégie de screening anténatal pour celles provenant d'Europe et de screening néonatal ou de diagnostic postnatal pour celles réalisées aux États-Unis. Les enfants issus des

cohortes européennes étaient peu symptomatiques en période néonatale : dans chaque série 10 à 20 % avaient des lésions intracrâniennes détectables en imagerie, moins de 2 % une hydrocéphalie et 2 à 3 % des signes cliniques neurologiques (anomalies du tonus, convulsions). Ces chiffres sont pour les cohortes nord-américaines de 20 à 87 % pour les calcifications intracrâniennes et de 2 à 50 % pour les hydrocéphalies. Les durées de traitement postnatal vont de trois mois à deux ans, les reculs sont variables allant d'un peu plus d'un an à l'âge adulte et les méthodologies pour apprécier le développement neurologique sont variées : questionnaires aux parents, examen neurologique pédiatrique général, tests neuropsychologiques standardisés avec ou sans groupe contrôle. En dépit de cette hétérogénéité, on peut souligner les points suivants :

– Quels que soient la durée du traitement et le recul, les enfants ont un développement neurologique normal lorsque l'imagerie cérébrale néonatale était normale ou peu pathologique (par exemple quelques calcifications intracrâniennes). Les enfants qui ont des séquelles (épilepsie, retard de langage, anomalie du tonus) avaient une neuro-imagerie très pathologique, en règle générale une dilatation ventriculaire (Schmidt et coll., 2006). Le suivi à l'âge adulte avec un recul moyen de 22 ans (extrêmes 18 et 31,2), objective un score global de qualité de vie identique à celui de la population générale.

– L'évolution des formes sévères de toxoplasmose congénitale traitées a été largement décrite par l'équipe de Rima McLeod à Chicago. Avec un traitement postnatal d'un an et avec un recul moyen de plus de dix ans, 72,7 % ont un QI  $\geq$  70 et 80 % n'ont pas d'anomalie du tonus (McLeod et coll., 2006).

Ces résultats sont concordants avec la régression ou la disparition des lésions intracrâniennes observées chez les enfants traités pour une toxoplasmose congénitale et sont nettement meilleurs que ceux observés dans les décennies antérieures parmi les enfants non traités (*ibid.*). La prise en compte dans les études à venir d'autres facteurs comme la virulence des souches ou de facteurs génétiques/

épigénétiques devrait permettre d'affiner la prise en charge des enfants traités.

Le risque évolutif essentiel des enfants infectés est la survenue d'une chorioretinite. Elle peut apparaître à n'importe quel moment de l'enfance avec une fréquence atteignant, en l'absence de traitement ante et postnatal, 80 % à l'adolescence avec près de 50 % de cécité uni- ou bilatérale (Wilson et coll., 1980). Des études récentes portant sur des enfants traités en France en ante comme en postnatal trouvent une incidence de chorioretinite atteignant près de 30 % des enfants atteints d'une toxoplasmose congénitale à l'adolescence avec trois pics (< 2 ans, 6-7 ans et 11-13 ans). Chez un tiers des enfants qui ont une chorioretinite, de nouvelles lésions ont été observées jusqu'à plus de douze ans après la lésion initiale (Wallon et coll., 2014). En Amérique du Sud comme aux États-Unis, l'incidence et la sévérité des lésions oculaires sont beaucoup plus élevées (souches différentes, absence de diagnostic et de traitements prénataux). Le principal facteur de risque identifié associé au développement d'une chorioretinite est la présence de lésions cérébrales à la naissance (Kieffer et coll., 2008 ; Wallon et coll., 2014). La découverte d'une nouvelle lésion de chorioretinite justifie la reprise d'un traitement si elle est maculaire ou proche de la macula ou d'aspect inflammatoire.

### *Traitement*

Étant donné l'absence de diffusion de la spiramycine dans le parenchyme cérébral, elle n'est plus utilisée après la naissance au profit d'une association continue de sulfamides et de pyriméthamine. Le type de sulfamide, la posologie de pyriméthamine et la durée du traitement sont variables.

Trois schémas thérapeutiques sont employés en France. Le premier est une association continue de douze mois de sulfadiazine (Adiazine®) et de pyriméthamine (Malocide®) (tableau 1) (McAuley et coll., 1994). La deuxième possibilité thérapeutique est d'utiliser l'association sulfadoxine-pyriméthamine (Fansidar®) avec de l'acide

folinique. L'intérêt de ce traitement est sa simplicité qui peut favoriser son observance. En revanche, son efficacité *in vitro* est nettement moindre que l'association précédente et le laboratoire Roche qui commercialise le Fansidar® vient d'annoncer l'arrêt de sa fabrication fin 2017. Le dernier schéma est une association de sulfadiazine et de pyriméthamine pendant deux à trois mois, puis de Fansidar® les neuf à dix mois restants.

La durée optimale du traitement postnatal reste inconnue, une durée supérieure à un mois est nécessaire, la parasitémie des enfants non traités persistant jusqu'à quatre semaines. Au Danemark un traitement postnatal de trois mois est utilisé. À trois ans, l'incidence des chorioretinites est identique à celle observée avec un traitement de douze mois (Schmidt et coll., 2006). Un essai clinique français multicentrique contrôlé randomisé a débuté en 2010, comparant le devenir des enfants infectés avec un traitement postnatal de douze mois *versus* un traitement de trois mois (étude Toscane).

### Effets secondaires des traitements

Les neutropénies sont le principal effet secondaire du traitement par pyriméthamine, puisque plus de 50 % des enfants traités ont au moins un épisode de neutropénie  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  pendant l'année de traitement (McAuley et coll., 1994). Elles sont dépendantes de la dose de pyriméthamine et sont réversibles après diminution ou arrêt temporaire du traitement. Les manifestations allergiques cutanées liées à l'utilisation de sulfamides surviennent avec une fréquence de 1 à 2 % des enfants traités sous forme de rash cutané ou d'urticaire. Quelques cas de réaction allergique sévère (DRESS syndrome) ont été publiés.

### Le lymphocytic choriomeningitis virus (LCMV)

C'est un arénavirus dont le réservoir est composé par les rongeurs. Les infections humaines ont lieu par inhalation d'aérosols de virus ou par contact avec les déjections de rongeurs infectés (souris, hamsters

domestiques, animaux de laboratoire). Les infections congénitales humaines sont acquises après une primo-infection maternelle durant la grossesse avec un taux de transmission qui n'est pas connu. Son incidence est probablement sous-évaluée (Anderson et coll., 2014). À la naissance, sont retrouvées une microcéphalie dans un tiers des cas et une hydrocéphalie avec macrocrânie dans un autre tiers. Il s'y associe des calcifications cérébrales diffuses dans près de 90 % des cas publiés (voir Annexe, figure 1) (Enders et coll., 1999 ; Wright et coll., 1997). Des chorioretinites sont observées dans plus de 90 % des cas, ainsi que plus rarement des atrophies optiques bilatérales (Barton, 2010). Il y a très peu de manifestations extra neurosensorielles. À long terme, les séquelles neurologiques des cas publiés sont sévères (épilepsie, retard intellectuel, anomalies motrices...) mais la possibilité de formes paucis ou asymptomatiques n'est pas évaluée actuellement. Le diagnostic biologique est sérologique même si quelques diagnostics ont été effectués par PCR. Il n'y a pas de traitement étiologique.

## Le Zika virus

C'est un flavivirus transmis par les moustiques *Aedes (aegypti* et *albopictus* principalement) dont la première description remonte à 1947 en Afrique tropicale. Une expansion progressive vers l'est a été responsable depuis 2007 de plusieurs épidémies, d'abord dans des îles du Pacifique et depuis 2015 en Amérique du Sud à partir de la souche asiatique. Les infections dans une population naïve pour ce virus sont à l'origine de microcéphalies sévères, largement médiatisées. La zone d'endémie/épidémie couvre maintenant l'Afrique tropicale, l'Indonésie, des îles du Pacifique incluant la Polynésie française, le nord-est de l'Amérique du Sud, l'Amérique centrale y compris la Martinique et la Guadeloupe (Slavov et coll., 2016). Chez les adultes ou les enfants, la primo-infection doit être évoquée devant l'association d'au moins deux des signes suivants : fièvre, éruption maculopapuleuse, conjonctivite non purulente, arthralgies. La virémie est en moyenne de dix jours mais des virémies prolongées pouvant atteindre dix semaines ont été décrites chez des femmes enceintes (Driggers et

coll., 2016). Bien que les données soient encore partielles, le risque de transmission materno-fœtale semble maximal au premier trimestre avec un risque de microcéphalie évalué entre 1 et 13 % (Alvarado et Schwartz, 2017). Les primo-infections du troisième trimestre semblent comporter un risque de microcéphalie quasi nul (Pacheco et coll., 2016). Le neurotropisme du Zika virus est à l'origine de lésions cérébrales diffuses incluant des calcifications corticales et sous-corticales dystrophiques, des foyers de gliose et de nécrose ainsi que des anomalies de la giration pouvant aller jusqu'à une lisencéphalie. En plus de la microcéphalie, sont décrites des atteintes oculaires, musculo-squelettiques, auditives, et génito-urinaires (cf. Annexe, tableau III).

### *Diagnostic*

Chez une femme ayant séjourné dans un pays d'endémie pendant la grossesse et dont le fœtus/nouveau-né a des lésions compatibles, il convient de prélever une sérologie Zika et de dengue sur sang périphérique, sur le sang du cordon et faire une RT-PCR Zika sur le placenta. Les prélèvements Zika sont à adresser au CNR des arboviroses à Marseille.

Chez le nouveau-né dans les deux premiers jours de vie, on doit prélever une sérologie Zika et de dengue sur sang périphérique, PCR Zika dans les urines, NFS, bilan hépatique, la ponction lombaire reste à discuter. Avant la sortie de maternité, doivent être effectués un fond d'œil, des PEA et une échographie trans-fontanelle ; il faut également programmer une IRM cérébrale (Fleming-Dutra et coll., 2016). Une fiche de signalement des anomalies ou malformations congénitales dépistées chez des femmes infectées ou exposées au virus Zika doit être adressée à l'ARS. Le suivi neurosensoriel à long terme doit être organisé. Il n'y a pas de traitement antiviral efficace disponible.

### **Conclusion**

L'incidence de la toxoplasmose congénitale est en diminution constante mais son pronostic est devenu très favorable grâce à la possibilité de la diagnostiquer et de la traiter dès la période prénatale. Les

infections congénitales restent un problème d'actualité en raison de l'augmentation ou de l'émergence d'infections virales liées au mode de vie actuel humain (garde en collectivité des enfants en bas âge, voyages transcontinentaux rapides et croissants...). Ce n'est probablement pas fini.

### *Bibliographie*

ADLER, S.P. ; FINNEY, J.W. ; MANGANELLO, A.M. ; BEST, A.M. 2004. « Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women », *J. Pediatr.*, 145, p. 485-491.

ALVARADO, M.G. ; SCHWARTZ, D.A. 2017. « Zika virus infection in pregnancy, microcephaly, and maternal and fetal health: What we think, what we know, and what we think we know », *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 141, p. 26-32.

ANDERSON, J.L. ; LEVY, P.T. ; LEONARD, K.B. ; SMYSER, C.D. ; TYCHSEN, L. ; COLE, F.S. 2014. « Congenital lymphocytic choriomeningitis virus: When to consider the diagnosis », *J. Child Neurol.* 29, p. 837-842.

BARTON, L.L. 2010. « Human infection with lymphocytic choriomeningitis virus », *Emerg. Infect. Dis.*, 16, p. 1046-1047.

BERREBI, A. ; BARDOU, M. ; BESSIERES, M.H. et coll. 2007. « Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 135, p. 53-57.

DHOMBRES, F. ; FRISZER, S. ; MAURICE, P. ; GONZALES, M. ; KIEFFER, F. ; GAREL, C. ; JOUANNIC, J.M. 2016. « Prognosis of fetal parenchymal cerebral lesions without ventriculomegaly in congenital toxoplasmosis infection », *Fetal. Diagn. Ther.*, 20 avril.

DRIGGERS, R.W. ; HO, C.Y. ; KORHONEN, E.M. et coll. 2016. « Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities », *N. Engl. J. Med.*, 374, p. 2142-2151.

DUNN, D. ; WALLON, M. ; PEYRON, F. et coll. 1999. « Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling », *Lancet*, 353, p. 1829-1833.

ENDERS, G. ; VARHO-GÖBEL, M. ; LÖHLER, J. ; TERLETSKAIA-LADWIG, E. ; EGGERS, M. 1999. « Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: An underdiagnosed disease », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 18, p. 652-655.

FLEMING-DUTRA, K.E. ; NELSON, J.M. ; FISCHER, M. et coll. 2016. « Update: Interim guidelines for health care providers caring for infants and children with possible Zika virus infection. United States », *MMWR*, 65, p. 182-187.

FORNER, G. ; ABATE, D. ; MENGOLI, C. ; PALÙ, G. ; GUSSETTI, N. 2015. « High cytomegalovirus (CMV) DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy », *J. Infect. Dis.*, 212, p. 67-71.

KENNESON, A. ; CANNON, M.J. 2007. « Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection », *Rev. Med. Virol.*, 17, p. 253-276.

KIEFFER, F. ; WALLON, M. ; GARCIA, P. et coll. 2008. « Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 27, p. 27-32.

KIMBERLIN, D.W. ; JESTER, P.M. ; SÁNCHEZ, P.J. et coll. 2015. « Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease », *N. Engl. J. Med.*, 372, p. 933-943.

LAGO, E.G. ; CONRADO, G.S. ; PICCOLI, C.S. et coll. 2009. « *Toxoplasma gondii* antibody profile in HIV-infected pregnant women and the risk of congenital toxoplasmosis », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 28, p. 345-351.

LEAL, M.C. ; MUNIZ, L.F. ; FERREIRA, T.S. et coll. 2016. « Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection », *MMWR*, 65, p. 917-919.

LERUEZ-VILLE, M. ; GHOUT, I. ; BUSSIÈRES, L. et coll. 2016. « In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir in a multicenter, open-label, phase II study », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 215, p. 462, e1-e10.

MANDELBROT, L. 2012. « Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Perspectives », *Gynecol. Obstet. Fertil.*, 40, p. 591-598.

MCAULEY, J. ; BOYER, K.M. ; PATEL, D. et coll. 1994. « Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial », *Clin. Infect. Dis.*, 18, p. 38-72.

MCLEOD, R. ; BOYER, K. ; KARRISON, T. et coll. 2006. « Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study », *Clin. Infect. Dis.*, 42, p. 1383-1394.

NOGAREDA, F. ; LE STRAT, Y. ; VILLENA, I. et coll. 2013. « Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: Model-based estimation », *Epidemiol. Infect.*, 14, p. 1-10.

OLIVER, S.E. ; CLOUD, G.A. ; SÁNCHEZ, P.J. et coll. 2009. « Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system », *J. Clin. Virol.*, 46, p. S22-26.

PACHECO, O. ; BELTRÁN, M. ; NELSON, C.A. et coll. 2016. « Zika virus disease in Colombia. Preliminary report », *N. Engl. J. Med.*, 15 juin.

PEYRON, F. ; GARWEG, J.G. ; WALLON, M. et coll. 2011. « Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 30, p. 597-600.

PICONE, O. ; VAULOUP-FELLOUS, C. ; CORDIER, A.G. et coll. 2013. « A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: Description and outcome », *Prenat. Diagn.*, 33, p. 751-758.

REMINGTON, J.S. ; KLEIN, J.O. 2016. *Remington & Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, Philadelphia, Elsevier, 8<sup>e</sup> éd.

REVELLO, M.G. ; LAZZAROTTO, T. ; GUERRA, B. et coll. 2014. « A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus », *N. Engl. J. Med.*, 370, p. 1316-1326.

SCHMIDT, D.R. ; HOGH, B. ; ANDERSEN, O. et coll. 2006. « The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: Results from the initial four years, 1999-2002 », *Arch. Dis. Child.*, 91, p. 661-665.

SLAVOV, S.N. ; OTAGUIRI, K.K. ; KASHIMA, S. ; COVAS, D.T. 2016. « Overview of Zika virus (ZIKV) infection in regards to the Brazilian epidemic », *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 49, p. e5420.

TOWNSEND, C.L. ; FORSGREN, M. ; AHLFORS, K. ; IVARSSON, S.A. ; TOOKEY, P.A. ; PECKHAM, C.S. 2013. « Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom », *Clin. Infect. Dis.*, 56, p. 1232-1239.

WALLON, M. ; GARWEG, J.G. ; ABRAHAMOWICZ, M. et coll. 2014. « Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence », *Pediatrics*, 133, p. e601-608.

WILSON, C.B. ; REMINGTON, J.S. ; STAGNO, S. et coll. 1980. « Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection », *Pediatrics*, 66, p. 767-774.

WRIGHT, R. ; JOHNSON, D. ; NEUMANN, M. et coll. 1997. « Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: A disease that mimics congenital toxoplasmosis or Cytomegalovirus infection », *Pediatrics*, 100(1), E9.

## Annexes



Figure 1 : scanner cérébral d'un enfant atteint d'une infection congénitale à LCMV : calcifications diffuses associées à une dilatation ventriculaire asymétrique et une atrophie cérébrale droite.

Tableau I : risque de transmission materno-fœtale de la toxoplasmose et d'infection symptomatique en fonction du terme lors de l'infection maternelle (Dunn et coll., 1999).

Terme lors de l'infection maternelle	taux de transmission materno-fœtale <sup>1</sup>	Risque d'infection symptomatique avant l'âge de 3 ans <sup>1</sup>
13 SA	6 % (3-9)	61 % (34-85)
26 SA	40 % (33-47)	25 % (18-33)
36 SA	72 % (60-81)	9 % (4-17)

1. % (intervalle de confiance à 95 %)

Tableau II : traitement de la toxoplasmose congénitale (McAuley et coll., 1994).

pyriméthamine	formes sévères (hydrocéphalie, > 3 calcifications cérébrales, chorioretinite maculaire) : 1 mg/kg/j pendant 6 mois puis 0,5 mg/kg/j les 6 mois suivants formes non sévères 1 mg/kg/j pendant 2 mois puis 0,5 mg/kg/j pendant 10 mois
sulfadiazine	100 mg/kg/j en 2 prises quotidiennes, 1 an
acide folinique	25 mg 2 fois par semaine, 1 an

Tableau III : malformations associées aux infections congénitales à CMV (d'après Leal et coll., 2016 ; Alvarado et Schwartz, 2017)

neurologiques	Microcéphalie
	Hydrocéphalie, ventriculomégalie
	Lisencéphalie
	Agyrie
	Holoprosencéphalie
	Anomalies du corps calleux
	Calcifications cérébrales
sensorielles	Atrophie chorioretinienne Anomalies du nerf optique Surdité de perception
musculo-squelettiques	Arthrogrypose Craniosténose
génito-urinaires	Hypospadias
autres	RCIU Anasarque Hypoplasie pulmonaire